

Wytyczne farmakoterapii  
uzależnienia opioidowego  
wspieranej psychospołecznie



*Dolce Vita*

Wytyczne farmakoterapii  
uzależnienia opioidowego  
wspieranej psychospołecznie



Publikacja wydana przez Światową Organizację Zdrowia w 2009 roku pod tytułem:  
*Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence*

Wytyczne farmakoterapii uzależnienia opioidowego wspieranej psychospotecznie  
© Fundacja Dolce Vita 2018

Światowa Organizacja Zdrowia udzieliła praw do przetłumaczenia i wydania polskiej wersji publikacji Fundacji Dolce Vita, która jest całkowicie odpowiedzialna za jakość i wierność przekładu. W przypadku jakiegokolwiek niezgodności pomiędzy angielską i polską wersją powinna obowiązywać wersja angielska.

Prawo autorskie © 2018 dla polskiej edycji –  
Ministerstwo Zdrowia i Krajowe Biuro do Spraw Przeciwdziałania Narkomanii

Wszelkie prawa zastrzeżone. Publikacja ani żadna jej część nie może być przedrukowywana ani w żaden sposób reprodukowana bez pisemnej zgody Krajowego Biura do Spraw Przeciwdziałania Narkomanii.

**Tłumaczenie:**

dr n. med. Anna Gluba-Brzózka  
Mateusz Jastrzębski

**Redakcja merytoryczna:**

dr hab. n. med. Bogusław Habrat

**Korekta i redakcja językowa:**

Justyna Domagała

**Opracowanie graficzne i skład:**

KRYSZTAŁOWA KOREKTA

**Wydawca:**

Fundacja Dolce Vita  
ul. Poprzeczna 26 D  
22-400 Zamość

email: [mateusz@pario.pl](mailto:mateusz@pario.pl)

[www.fundacjadolcevita.pl](http://www.fundacjadolcevita.pl)

EGZEMPLARZ BEZPŁATNY

ISBN 978-83-942233-7-3

Publikacja sfinansowana ze środków Funduszu Rozwiązywania Problemów Hazardowych będących w dyspozycji Ministra Zdrowia.



*Dolce Vita*



# Przedmowa

Wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia dotyczące farmakoterapii i oddziaływań psychospołecznych dla osób uzależnionych od opioidów są oparte na systematycznych przeglądach dostępnego piśmiennictwa i konsultacjach z ekspertami z różnych regionów świata. Do tej pory w Polsce nie pojawiły się na ten temat żadne publikacje. Dlatego ich opracowanie jest niezwykle ważne dla specjalistów w Polsce.

Oddziaływania psychospołeczne oraz farmakoterapia odnoszą się do połączenia uznanych oddziaływań stosowanych zarówno w celu ograniczenia używania nielegalnych opioidów, szkód związanych z ich używaniem, jak i poprawy jakości życia osób uzależnionych.

Kwestie kliniczne poruszone w niniejszych wytycznych opracowano w porozumieniu z medykami i naukowcami z różnych krajów, zaangażowanymi w leczenie uzależnienia od opioidów. Aby przygotować serię zaleceń, eksperci analizowali dane z przeglądów i metaanaliz oraz oceniali ryzyko i korzyści wynikające z różnych opcji także pod względem praktycznym.

Wytyczne są przeznaczone dla osób zaangażowanych w zapewnianie farmakoterapii uzależnienia od opioidów na każdym poziomie i stanowią ważny element wykorzystywany w narodowych i regionalnych programach leczenia. Ponadto są ważnym ogniwem dla grup tworzących wytyczne dotyczące postępowania terapeutycznego wobec osób uzależnionych od opioidów.

Zachęcamy Państwa do wnikliwego zapoznania się z wytycznymi.

dr hab. n. med. prof. nadzw. Piotr Gątecki  
Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii  
Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Łodzi

# Spis treści

Podziękowania	10
Streszczenie	12
1. Zakres i cel	19
2. Metoda formułowania zaleceń	21
2.1 Konwencje dotyczące raportowania danych z badań klinicznych	23
3. Wprowadzenie	24
3.1 Uzależnienie opioidowe	24
3.2 Neurobiologiczne aspekty uzależnienia opioidowego	24
3.3 Epidemiologia używania nielegalnych opioidów i uzależnienia od nich	25
3.4 Szkody związane z używaniem opioidów	25
3.5 Ekonomiczne konsekwencje używania opioidów	26
3.6 Przebieg uzależnienia opioidowego	26
3.7 Uzależnienie opioidowe jako zagadnienie medyczne	26
3.8 Leczenie uzależnienia opioidowego	26
3.8.1 Postępowanie w przypadku odstawienia substancji opioidowych	27
3.8.2 Terapia substytucyjna agonistami opioidowymi	27
3.8.3 Wsparcie psychospołeczne	27
4. Wytyczne dla systemów opieki zdrowotnej na poziomie krajowym i lokalnym	28
4.1 Przepisy międzynarodowe	28
4.2 Uzależnienie od substancji opioidowych jako kwestia opieki zdrowotnej	29
4.3 Krajowa polityka dotycząca leczenia	29
4.4 Kwestie etyczne	30
4.4.1 Terapia pod przymusem ( <i>compulsory treatment</i> ) oraz terapia wymuszona ( <i>coerced treatment</i> )	30
4.4.2 Centralne rejestry pacjentów	30
4.5 Finansowanie	30
4.6 Zakres świadczeń	32
4.6.1 Podstawowa opieka zdrowotna	32
4.6.2 Zakłady karne	33
4.7 Jakie rodzaje terapii powinny być dostępne?	33
4.8 Nadzór nad przyjmowaniem metadonu i buprenorfiny w ramach leczenia substytucyjnego	34

<b>5. Wytyczne na poziomie programu – dla kierowników programów i liderów klinicznych</b>	<b>35</b>
5.1 Zarządzanie kliniczne	35
5.2 Zasady etyczne i zgoda	36
5.3 Personel i szkolenie	37
5.3.1 Personel medyczny	37
5.3.2 Personel apteczny	37
5.3.3 Personel udzielający wsparcia psychospołecznego	38
5.4 Dokumentacja medyczna	38
5.5 Bezpieczeństwo obrotu lekami	39
5.6 Świadczenia lecznicze	39
5.6.1 Wskazówki kliniczne	39
5.6.2 Zasady postępowania	39
5.6.3 Wykluczenie pacjenta z leczenia i inne formy ograniczeń	40
5.6.4 Plany zindywidualizowanej terapii pacjentów	41
5.6.5 Zakres świadczeń	41
5.6.6 Leczenie współwystępujących chorób	42
5.6.7 Wsparcie psychospołeczne i psychiatryczne	43
5.6.8 Gruźlica, zapalenie wątroby i HIV	43
5.6.9 Szczepienie przeciwko zapaleniu wątroby typu B	45
5.7 Ewaluacja leczenia	45
<b>6. Wytyczne dotyczące pacjenta – część dla lekarzy</b>	<b>46</b>
6.1 Rozpoznanie i ocena uzależnienia od opioidów	46
6.1.1 Testy przesiewowe do wykrywania narkotyków w moczu	47
6.1.2 Badanie w kierunku chorób zakaźnych	48
6.1.3 Identyfikacja pacjenta	48
6.1.4 Kończenie oceny	48
6.1.5 Kryteria diagnostyczne	48
6.1.6 Ustalanie rozpoznania	49
6.2 Wybór strategii leczniczej	50
6.3 Leczenie substytucyjne agonistą opioidowym	54
6.3.1 Wskazania do terapii substytucyjnej agonistą opioidowym	54
6.3.2 Wybór leczenia substytucyjnego agonistami	54
6.3.3 Początkowe dawki stosowane w leczeniu substytucyjnym agonistą opioidowym	57
6.3.4 Zastosowanie stałego lub elastycznego dawkowania w leczeniu substytucyjnym	58
6.3.5 Substytucyjne dawki metadonu	58
6.3.6 Dawki buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym	60
6.3.7 Nadzorowanie dawek w leczeniu substytucyjnym agonistą opioidowym	61
6.3.8 Optymalny czas trwania terapii agonistą opioidowym	63
6.3.9 Interwencje psychospołeczne w leczeniu substytucyjnym	64

6.4 Leczenie opioidowego zespołu abstynencyjnego	64
6.4.1 Objawy, ich nasilenie i zasady leczenia	65
6.4.2 Ocena opioidowego zespołu abstynencyjnego	65
6.4.3 Wybór leczenia wspomagającego odstawienie opioidów (leczenie opioidowych zespołów abstynencyjnych, detoksykacja)	66
6.4.4 Techniki przyspieszonej detoksykacji	70
6.4.5 Warunki leczenia opioidowego zespołu abstynencyjnego	72
6.4.6 Wsparcie psychospołeczne towarzyszące farmakoterapii opiodowego zespołu abstynencyjnego	73
6.5 Leczenie antagonistą opioidowym (naltreksonem)	74
6.5.1 Wskazania do terapii antagonistą receptorów opioidowych	74
6.5.2 Wskazania do terapii naltreksonem	76
6.6 Interwencje psychospołeczne	76
6.6.1 Interwencje psychologiczne	77
6.6.2 Interwencje społeczne	77
6.6.3 Zapewnienie wsparcia psychospołecznego	78
6.7 Leczenie przedawkowania	78
6.8 Postępowanie dotyczące specyficznych grup i miejsca ich leczenia	79
6.8.1 Pacjenci z HIV/AIDS, zapaleniem wątroby i gruźlicą	79
6.8.2 Osoby nastoletnie	80
6.8.3 Kobiety	81
6.8.4 Cięża i karmienie piersią	82
6.8.5 Osoby używające opium	83
6.8.6 Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn	83
6.8.7 Choroby psychiczne współwystępujące z uzależnieniem od opioidów	83
6.8.8 Uzależnienie od wielu substancji (politoksykomania)	83
6.9 Leczenie bólu u pacjentów uzależnionych od opioidów	83
6.9.1 Ostry ból	83
6.9.2 Ból przewlekły	85
Załącznik 1 Charakterystyka dowodów naukowych	86
Załącznik 2 Dystrybucja leków, dawkowanie i ich przepisywanie	105
Załącznik 3 Kody ICD-10 dla jednostek objętych niniejszymi wytycznymi	107
Załącznik 4 Farmakologia leków dostępnych w leczeniu uzależnienia od opioidów	109
Załącznik 5 Interakcje leków z metadonem i buprenorfiną	112
Załącznik 6 Opcje leczenia uzależnienia od opioidów, które nie zostały uwzględnione w niniejszych wytycznych	117
Załącznik 7 Metadon i buprenorfina oraz międzynarodowe konwencje kontroli narkotyków	119
Załącznik 8 Priorytety badań naukowych	127
Załącznik 9 Podstawowe dokumenty przygotowane na spotkania ekspertów technicznych	130
Załącznik 10 Skala objawów zespołu odstawienia	131
Załącznik 11 Podsumowanie właściwości wybranych substancji psychoaktywnych	135
Załącznik 12 Wytyczne dotyczące przepisywania leków	137
Załącznik 13 Słownik	142
Piśmiennictwo	147

# Podziękowania

Niniejsze wytyczne zostały opracowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) oraz Departament Zdrowia Psychicznego i Nadużywania Substancji we współpracy z Biurem Narodów Zjednoczonych ds. Narkotyków i Przystępczości (UNODC) i Zespołem ds. Opracowywania Wytycznych, złożonym z ekspertów technicznych, w porozumieniu z sekretariatem Międzynarodowej Rady Kontroli Narkotyków (INCB) i innymi departamentami WHO. WHO chce również podziękować Biuru UNODC i Sojuszowi Agend Narodów Zjednoczonych ds. HIV/AIDS (UNAIDS) za wkład finansowy do tego projektu.

## Grupa opracowująca wytyczne

### **Marina Davoli**

Edytor koordynujący  
Cochrane Review Group on Drugs and Alcohol  
Zakład Epidemiologii  
Osservatorio Epidemiologico Regione Lazio  
Rzym, Włochy

### **Michael Farrell**

Konsultant z dziedziny psychiatrii  
Narodowe Centrum Uzależnień  
Instytut Psychiatrii i Szpital Maudsley  
Londyn, Wielka Brytania

### **David Fiellin**

Profesor nadzwyczajny nauk medycznych  
Szkoła Medyczna Uniwersytetu Yale  
Stany Zjednoczone Ameryki

### **Li Jianhua**

Zastępca dyrektora  
Instytut ds. Nadużywania Narkotyków  
Prowincji Yunnan, Chiny

### **Ratna Mardiaty**

Psychiatra  
Dyrekcja Generalna ds. Opieki Medycznej  
Dżakarta, Indonezja

### **Richard Mattick**

Dyrektor Krajowego Centrum Badań  
nad Narkotykami i Alkoholem  
Uniwersytet Nowej Walii Południowej  
Sydney, Australia

### **Elena Medina-Mora**

Dyrektor ds. Epidemiologii i Badań  
Psychospołecznych  
Narodowy Instytut Psychiatrii  
Meksyk

### **Fred Owiti**

Psychiatra – konsultant  
Centrum Medyczne Arrow  
Nairobi, Kenia

### **Afarin Rahimi-Movaghar**

Irańskie Narodowe Centrum Badań  
nad Uzależnieniem  
Uniwersytet Medyczny w Teheranie  
Teheran, Iran

### **Rajat Ray**

Dyrektor Narodowego Centrum Leczenia  
Uzależnienia od Narkotyków  
Instytut Nauk Medycznych All India  
Nowe Delhi, Indie

### **Anthony J. Smith**

Emerytowany profesor  
farmakologii klinicznej  
Szpital Mater w Newcastle, Australia

### **Emilis Subata**

Dyrektor Centrum Zaburzeń Natogowych  
w Wilnie, Litwa

### **Ambros Uchtenhagen**

Dyrektor Instytutu Badawczego Zdrowia  
Publicznego i Uzależnień  
Zurych, Szwajcaria

# Skróty i akronimy

<b>6-MAM</b>	6-monoacetylmorfina	<b>HCV</b>	zapalenie wątroby typu C
<b>AIDS</b>	zespół nabytego niedoboru odporności	<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa	<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób, wydanie 10
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa	<b>INCB</b>	Międzynarodowy Organ Kontroli Środków Psychoaktywnych
<b>ART</b>	terapia antyretrowirusowa	<b>ITT</b>	chcący brać udział w terapii
<b>cAMP</b>	cykliczny monofosforan adenozyliny	<b>IV</b>	dożylnie
<b>CBT</b>	terapia poznawczo-behawioralna	<b>LAAM</b>	L-alfa-acetylmefadol
<b>CD4</b>	marker komórek T	<b>NAS</b>	noworodkowy zespół abstynencyjny
<b>CI</b>	przedział ufności	<b>NLPZ</b>	niesterydowe leki przeciwzapalne
<b>CM</b>	sterowanie wzmocnieniami	<b>OOWS</b>	skala obiektywnych (dostępnych badaniem fizykalnym) opioidowych objawów abstynencyjnych
<b>CND</b>	Komisja ds. Środków Psychoaktywnych	<b>RCT</b>	badania z randomizowanym doborem pacjentów i z grupą kontrolną
<b>COWS</b>	skala kliniczna objawów związanych z odstawieniem opioidów	<b>RR</b>	ryzyko względne
<b>CPS</b>	kontrolowane badanie prospektywne	<b>SMD</b>	standaryzowana średnia różnica
<b>ECOSOC</b>	Rada Gospodarcza i Społeczna Organizacji Narodów Zjednoczonych	<b>SOWS</b>	skala subiektywnych (zgłaszanych) opioidowych objawów abstynencyjnych
<b>GABA</b>	kwas gamma-aminomastowy	<b>TB</b>	gruźlica
<b>GCMS</b>	chromatografia gazowa ze spektrometrem masowym	<b>UNAIDS</b>	Sojusz Agend Narodów Zjednoczonych ds. HIV/AIDS
<b>brutto</b>	produkt krajowy brutto	<b>UNODC</b>	Biuro Narodów Zjednoczonych ds. Narkotyków i Przestępczości
		<b>UROD</b>	ultraszybka detoksykacja opioidowa
		<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia
		<b>UN</b>	Organizacja Narodów Zjednoczonych

# Streszczenie

## Wstęp dotyczący opracowania niniejszych wytycznych

Niniejsze wytyczne zostały opracowane jako reakcja na rezolucję Rady Gospodarczej i Społecznej Organizacji Narodów Zjednoczonych (ECOSOC) wzywającą Światową Organizację Zdrowia (WHO), we współpracy z Biurem Narodów Zjednoczonych ds. Narkotyków i Przeszłości (UNODC), do „opracowania i opublikowania minimalnych wymagań i międzynarodowych wytycznych dotyczących wspomaganej psychospołecznie farmakoterapii uzależnienia od substancji opioidowych”<sup>[1]</sup>. Zgodnie z polityką WHO, zalecenia zawarte w niniejszych wytycznych opierają się na systematycznych przeglądach dostępnego piśmiennictwa i konsultacjach z ekspertami z różnych regionów świata. Aneks 1 zawiera tabelę podsumowującą wyniki przeglądów z oceną dowodów w skali GRADE.

## Przeznaczenie niniejszych wytycznych

Niniejsze wytyczne są przeznaczone dla osób zaangażowanych w przeprowadzanie na dowolnym poziomie wspomaganej psychospołecznie farmakoterapii uzależnienia. Krąg potencjalnych odbiorców dzieli się na trzy duże grupy:

- decydentów i pracowników administracji, którzy podejmują w krajach lub w regionach decyzje o zasięgu międzynarodowym w sprawie dostępności leków oraz struktury i finansowania usług medycznych,
- menedżerów i liderów klinicznych odpowiedzialnych za organizację określonych usług opieki zdrowotnej oraz opiekę kliniczną,

- pracowników służby zdrowia leczących pacjentów w ramach podstawowej opieki zdrowotnej.

## Epidemiologia uzależnienia od substancji opioidowych

UNODC szacuje, że na świecie jest 25 mln osób problemowo używających<sup>1</sup> narkotyków, z których 15,6 mln to osoby problemowo używające substancji opioidowych, a 11,1 mln to osoby, które problemowo używają heroiny (około 0,3% światowej populacji)<sup>[2]</sup>.

Globalna epidemia infekcji HIV i zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS) jest często napędzana i podtrzymywana przez niebezpieczne praktyki związane z wstrzykiwaniem narkotyków. Według szacunków około 30% nowych przypadków HIV poza Afryką Subsaharyjską jest wynikiem niebezpiecznych praktyk iniekcyjnych<sup>[5]</sup>, a szczególnie niebezpiecznych iniekcji opioidów. Koszt tej epidemii jest liczony w milionach ofiar śmiertelnych każdego roku i miliardach wydanych dolarów<sup>[6]</sup>. Kompleksowy pakiet interwencji zapobiegających przenoszeniu HIV musi zawierać środki mające na celu ograniczenie stwarzającego zagrożenie wstrzykiwania substancji opioidowych, w tym leczenie uzależnienia od nich<sup>[7,11]</sup>.

Podobnie jak w przypadku innych chorób przewlekłych, uzależnienie od substancji opioidowych zazwyczaj cechuje się nawrotowością i okresami remisji.

<sup>1</sup> Ogólna definicja kategorii „problemowego używania substancji psychoaktywnych” obejmuje zarówno użytkowników uzależnionych, jak i osoby nieuzależnione, które używają substancji psychoaktywnych drogą iniekcyjną.

## Wspomagana psychospołecznie farmakoterapia uzależnienia od substancji opioidowych

Termin „wspomagana psychospołecznie farmakoterapia” odnosi się do łącznego stosowania określonych oddziaływań farmakologicznych i psychospołecznych używanych zarówno w celu zmniejszenia używania nielegalnych opioidów i szkód związanych z ich używaniem, jaki i poprawy jakości życia. Stosowane oddziaływania psychospołeczne są zróżnicowane, natomiast w farmakoterapii substancji opioidowych stosuje się tylko kilka określonych leków.

Leczenie substytucyjne agonistą receptora opioidowego definiowane jest jako podawanie przez akredytowanych specjalistów, w ramach uznanej praktyki medycznej, dokładnie zbadanych agonistów receptorów opioidowych osobom uzależnionym od opioidów w celu osiągnięcia określonych celów leczenia<sup>[8,9,10]</sup>. Zarówno metadon, jak i buprenorfina działają wystarczająco długo, aby w razie potrzeby można je było stosować pod nadzorem raz dziennie. Codziennie przyjmowane leki nie wywołują powtarzających się cykli intoksykacji i odstawienia obserwowanych w przypadku krócej działających opioidów, takich jak heroina. Tak metadon, jak i buprenorfinę można również stosować w zmniejszających się dawkach jako wsparcie w procesie odstawienia substancji opioidowych, określanym również jako detoksykacja opioidowa. Dysponujemy poważnymi danymi naukowymi przemawiającymi za stosowaniem metadonu i buprenorfiny, przez co zostały one umieszczone na liście podstawowych leków WHO<sup>[8]</sup>.

W leczeniu opioidowych zespołów abstynencyjnych (detoksykacji opioidowej) można wykorzystać również agonistę receptorów adrenergicznych alfa-2 – np. klonidynę – w celu złagodzenia objawów abstynencyjnych. Po etapie detoksykacji, w celu zapobiegania nawrotom uzależnienia od opioidów można stosować naltrekson, który jest długo działającym antagonistą receptorów opioidowych. Naltrekson nie wywołuje efektów takich jak agoniści opioidowi i blokuje działanie substancji opioidowych przez 24-48 godzin.

Innym antagonistą receptorów opioidowych jest krótko działający nalokson, który można stosować w celu odwrócenia skutków zatrucia substancjami opioidowymi i w leczeniu ich przedawkowania.

## Podsumowanie dowodów i rekomendacji zawartych w niniejszych wytycznych

### Leczenie substytucyjne agonistami receptorów opioidowych

Spośród wielu badanych metod leczenia najbardziej skuteczną okazała się terapia substytucyjna agonistami opioidowymi w połączeniu ze wsparciem psychospołecznym. W leczeniu substytucyjnym agonistami opioidowymi najczęściej stosuje się syrop zawierający metadon i podjęzykowe tabletki z buprenorfiną. Prawidłowo prowadzona terapia z użyciem tych leków przerywa cykl intoksykacji i odstawienia, znacznie zmniejszając używanie heroiny i innych nielegalnych opioidów, zmniejszając przestępczość i ryzyko zgonu w wyniku przedawkowania.

W porównaniu z detoksykacją lub brakiem leczenia, nadzorowana terapia substytucyjna metadonem (podawanym głównie w postaci płynnego preparatu) znacznie zmniejsza częstość używania opioidów i innych substancji psychoaktywnych, zmniejsza działalność przestępczą, redukuje zachowania związane z ryzykiem zakażenia siebie i zarażenia innych wirusem HIV, zmniejsza zarówno ryzyko przedawkowania opioidów, jak i ogólną umieralność; pomaga także osobom uzależnionym utrzymać się w terapii.

W porównaniu z detoksykacją lub brakiem leczenia, również buprenorfina znacznie zmniejsza używanie narkotyków i sprzyja utrzymywaniu się pacjentów w terapii.

## Porównanie metadonu i buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym agonistami opioidowymi

Porównywanie wyników badań klinicznych dotyczących skuteczności metadonu i buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym agonistami opioidowymi wykazało, że oba leki prowadzą do poprawy przebiegu uzależnienia. Częściej zaleca się używanie metadonu niż buprenorfiny, ponieważ jest on bardziej skuteczny, a koszt leczenia nim jest mniejszy, natomiast buprenorfina wykazuje nieco inne działanie farmakologiczne; w związku z tym udostępnienie obu leków może zwiększyć liczbę osób, u których stosowana będzie terapia jednym z obu leków i może poprawić dopasowanie leczenia do potrzeb i charakterystyki pacjenta.

## Zastosowanie metadonu w leczeniu substytucyjnym

Początkowa dawka metadonu powinna wynosić 20 mg lub mniej, w zależności od stopnia tolerancji opioidów. Pozwala to na zachowanie dużego marginesu bezpieczeństwa i zmniejszenie ryzyka nieintencjonalnego przedawkowania. Dawkę należy szybko zwiększyć w przypadku wystąpienia objawów odstawiennych (abstynencyjnych) lub zmniejszyć w przypadku wystąpienia nadmiernej sedacji. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać aż do zaprzestania używania nielegalnego opioidu; prawdopodobnie dojdzie do tego przy dawkach metadonu mieszczących się w przedziale 60-120 mg na dobę. Początkowo przyjmowanie metadonu powinno odbywać się pod nadzorem. Sposób nadzorowania powinien być dopasowany do pacjenta i zgodny z lokalnymi przepisami; powinien on równoważyć korzyści wynikające ze zmniejszenia częstości dawkowania leku u stabilnych pacjentów z ryzykiem iniekcji i możliwością przedostania się metadonu na rynek nielegalnych narkotyków. Terapię należy monitorować poprzez ocenę stanu klinicznego pacjentów oraz za pomocą testów na występowanie narkotyków. Wszyscy pacjenci powinni otrzymać ofertę wsparcia psychospołecznego.

## Buprenorfina w leczeniu substytucyjnym

Terapię substytucyjną z wykorzystaniem buprenorfiny należy rozpoczynać od dawki dostosowanej do schematu stosowania substancji opioidowych, w tym do stopnia tolerancji, długości działania stosowanych opioidów oraz czasu od ich ostatniego użycia (zwykle dawka początkowa wynosi 4 mg). Następnie dawkę należy szybko zwiększyć (w ciągu kilku dni) do takiej, która wywołuje efekty utrzymujące się przez 24 godziny; zazwyczaj dawka taka wynosi od 8 do 24 mg buprenorfiny na dobę. Jeśli pacjent kontynuuje używanie opioidów, dawkę buprenorfiny należy zwiększyć. Kontrolę przyjmowania leków i inne aspekty terapii należy ustalać indywidualnie, stosując te same zasady, jak w terapii substytucyjnej metadonem.

## Leczenie opioidowego zespołu abstynencyjnego i zapobieganie nawrotom uzależnienia

Odstawienie opioidów (zamiast leczenia substytucyjnego) wiąże się ze złym rokowaniem długoterminowym; jeśli jest to jednak świadomy wybór pacjenta, należy mu pomóc w całkowitym zaprzestaniu używania opioidów. Odstawienie opioidów można przeprowadzić w warunkach ambulatoryjnych lub w ramach hospitalizacji, stosując zmniejszające się dawki metadonu lub buprenorfiny bądź agonistów receptorów alfa-2. W leczeniu opioidowych zespołów abstynencyjnych preferuje się leczenie metadonem i buprenorfiną ze względu na ich skuteczność i możliwość stosowania w sposób nadzorowany zarówno w warunkach szpitalnych, jak i ambulatoryjnych. Leczenie szpitalne jest skuteczniejsze, ale jest także droższe i zazwyczaj zaleca się je w określonych przypadkach wobec pacjentów, którzy stanowią mniejszość (np. osób uzależnionych od wielu substancji lub osób, u których stwierdza się współwystępujące choroby lub zaburzenia psychiczne). Ze względów bezpieczeństwa nie zaleca się stosowania technik przyspieszonego odstawienia substancji opioidowych z użyciem antagonistów receptorów opioidowych w połączeniu z intensywną sedacją (tzw. szybka lub ultraszybka detoksykacja).

## Zastosowanie naltreksonu w celu zapobiegania nawrotom

Naltrekson może być przydatny w zapobieganiu nawrotom u osób, które odstawiły substancje opioidowe, szczególnie u tych, które są zmotywowane do utrzymywania abstynencji od opioidów. Po odstawieniu opioidów pacjentom, którzy są zmotywowani do zaprzestania stosowania tych substancji, należy zalecić rozważenie terapii naltreksonem w celu zapobieżenia nawrotom.

## Terapia psychospołeczna

Interwencje psychospołeczne – w tym terapie poznawcze i behawioralne oraz techniki sterowania wzmocnieniami (ang. *contingency management*) – mogą, w połączeniu z leczeniem substytucyjnym agonistą opioidowym i lekami wspomagającymi odstawienie substancji opioidowych, zwiększyć skuteczność terapii. Procedury oddziaływań psychospołecznych powinny być dostępne dla wszystkich pacjentów, jednakże osobom, które nie skorzystają z tej oferty, nie należy odmawiać skutecznej farmakoterapii.

## Systemy lecznicze

Podczas opracowywania systemów terapii należy wziąć pod uwagę, że zasoby powinny być dystrybuowane w sposób zapewniający skuteczne leczenie jak największej liczby osób. Terapia substytucyjna agonistami opioidowymi wydaje się być najbardziej optymalnym sposobem leczenia i dlatego powinna stanowić rdzeń systemu leczenia uzależnienia opioidowego. W krajach, w których dostępne są programy terapii substytucyjnej agonistami opioidowymi, przyciągają one 40-50% osób uzależnionych od opioidów, a w niektórych obszarach miejskich odsetki te są jeszcze większe. Ze względu na koszt terapię w warunkach szpitalnych należy zapewnić osobom o szczególnych potrzebach, natomiast większość pacjentów chcących uwolnić się od uzależnienia opioidowego należy zachęcać do podjęcia próby odstawienia tych substancji w warunkach ambulatoryjnych.

## Zasady etyczne związane z opieką

Podczas terapii osób uzależnionych od opioidów należy wziąć pod uwagę zasady etyczne, a także ustalenia wynikające z przeprowadzonych badań klinicznych; należy zawsze szanować prawa osób uzależnionych od opioidów. Decyzje dotyczące leczenia powinny być oparte na standardowych zasadach etyki dotyczącej opieki medycznej – powinny zapewniać sprawiedliwy dostęp do leczenia i wsparcia psychospołecznego najlepiej dopasowanego do indywidualnych potrzeb pacjenta. Sposób leczenia powinien uwzględniać i szanować autonomię jednostki, a pacjenci powinni być w pełni poinformowani o ryzyku i korzyściach wynikających z wyboru określonego leczenia. Ponadto w ramach programów terapeutycznych powinno się tworzyć wspomagające środowisko i relacje ułatwiające terapię, zapewniające skoordynowane leczenie współwystępujących zaburzeń psychicznych i somatycznych, oraz zapewnić odpowiednie wsparcie psychospołeczne.

## Rekomendacje

Część ta zawiera wszystkie zalecenia zawarte w niniejszych wytycznych.

Zalecenia dotyczące działań na poziomie polityki zdrowotnej lub systemu opieki zdrowotnej są oznaczone jako *minimalne* lub *najlepsza praktyka*:

- rekomenduje się przyjęcie *minimalnych* zaleceń we wszystkich przypadkach jako standardu leczenia uzależnienia opioidowego,
- zalecenia *najlepszych praktyk* to preferowane strategie terapii uzależnienia od opioidów, stosowane w celu osiągnięcia optymalnych korzyści zdrowia publicznego.

Niniejszy dokument zawiera rekomendacje oparte na dowodach uzyskanych na podstawie systematycznych przeglądów i metaanaliz badań, ale bierze również pod uwagę dane uzyskane z innych źródeł, uwzględnia uwarunkowania techniczne, implikacje źródłowe oraz ryzyko i korzyści

wynikające z postępowań alternatywnych. Zgodnie z zaleceniami systemu GRADE rekomendacje podzielono na dwie grupy ze względu na ich siłę – na „duże” lub „standardowe”.

- » **Duże** rekomendacje to te, w przypadku których:
  - większość osób powinna otrzymać wsparcie, uprzednio będąc poinformowana i zrozumieć związane z nim korzyści, szkody i obciążenia,
  - większość osób chciałaby zalecanego działania i tylko niewielka część nie byłaby nim zainteresowana,
  - rekomendacja może być wykorzystana bezpośrednio do kształtowania polityki zdrowotnej.
- » **Standardowe** zalecenia należy interpretować w następujący sposób:
  - większość pacjentów wybrałaby proponowany kierunek działania, jednak znaczny ich odsetek dokonałby innego wyboru,
  - istnieje znaczna różnorodność wartości i preferencji.
- » Tworzenie polityki zdrowotnej będzie wymagało wielokierunkowych debat i zaangażowania wielu zainteresowanych stron.

Niektóre zalecenia nie zawierają informacji o ich sile – oznacza to, że zalecenie nie było oceniane.

Zalecenia dotyczące systemów opieki zdrowotnej na poziomie krajowym i niższym		
	Minimalne wymagania	Najlepsza praktyka
<b>Strategia lecznicza</b>		Należy opracować dokument strategiczny, określający politykę rządu w zakresie leczenia uzależnienia od substancji opioidowych. Celem strategii powinny być dopasowanie, zasięg, jakość i bezpieczeństwo terapii.
<b>Ramy prawne</b>	Wspomagana psychospołecznie farmakoterapia uzależnienia od opioidów powinna być dobrowolna.	
<b>Finansowanie leczenia i jego dostępność</b>	<p>Leczenie powinno być dostępne dla populacji osób znajdujących się w trudnej sytuacji życiowej.</p> <p>Farmakologiczne leczenie uzależnienia opioidowego powinno być powszechnie dostępne; może to oznaczać potrzebę zapewnienia leczenia w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej. Pacjenci ze współwystępującymi chorobami mogą być leczeni w zakładzie podstawowej opieki zdrowotnej, a w razie potrzeby powinni mieć w nim dostęp do konsultacji specjalistycznych.</p> <p>W momencie rozpoczęcia świadczenia usług leczniczych powinna istnieć realna perspektywa, że taka usługa będzie finansowo opłacalna.</p> <p>Istotne opcje leczenia farmakologicznego powinny obejmować leczenie substytucyjne agonistami receptorów opioidowych i leczenie opioidowych zespołów abstynencyjnych. W wersji minimum opcje lecznicze powinny obejmować metadon lub buprenorfinę w terapii substytucyjnej agonistą opioidowym oraz leczenie ambulatoryjne zespołu abstynencyjnego.</p>	<p>Aby osiągnąć zarówno optymalny zasięg, jak i najlepsze wyniki terapii, leczenie uzależnienia od substancji opioidowych powinno być świadczone nieodpłatnie lub powinno być objęte publicznym ubezpieczeniem zdrowotnym.</p> <p>Farmakoterapia uzależnienia od opioidów powinna być dostępna dla wszystkich potrzebujących, w tym osób przebywających w zakładach karnych i innych placówkach odosobnienia.</p> <p>Opcje leczenia farmakologicznego powinny obejmować zarówno metadon, jak i buprenorfinę w terapii substytucyjnej agonistami opioidowymi i w leczeniu opioidowych zespołów abstynencyjnych, agonistę receptorów alfa-2-adrenergicznych i naltrekson w celu zapobiegania nawrotom oraz nalokson jako terapię w przypadku przedawkowania.</p>
Zalecenia dotyczące programów leczenia		
	Minimalne wymagania	Najlepsza praktyka
<b>Zarządzanie kliniczne</b>	Usługi lecznicze powinny być objęte systemem zarządzania klinicznego wraz z powiązaniem z odpowiedzialnością kliniczną w ramach ustalonych przez system ochrony zdrowia w celu zapewnienia minimalnych standardów świadczenia leczenia uzależnienia opioidowego.	<p>Proces zarządzania klinicznego powinien być tak ustalony, aby leczenie uzależnienia od opioidów było zarówno bezpieczne, jak i skuteczne. Proces powinien być przejrzysty i opisany w dokumentach dotyczących zarządzania klinicznego.</p> <p>System opieki zdrowotnej powinien zapewniać dostęp do leczenia uzależnienia opioidowego.</p>
<b>Zgoda na leczenie</b>	Pacjenci muszą wyrazić świadomą zgodę na leczenie.	
<b>Szkolenie personelu</b>	Leczenie uzależnienia od opioidów powinno być przeprowadzane przez wyszkolony personel medyczny. Zakres przeszkolenia w ramach konkretnych zadań powinien być określany przez poziom odpowiedzialności i przepisy krajowe.	Władze odpowiedzialne za opiekę zdrowotną powinny zapewnić, że podmioty świadczące usługi lecznicze posiadają wystarczające umiejętności i kwalifikacje do właściwego stosowania substancji kontrolowanych. Wymagania te mogą obejmować szkolenia podyplomowe i certyfikację, kształcenie ustawiczne i certyfikowanie oraz przeznaczanie środków na monitorowanie i ewaluację.

<b>Dokumentacja medyczna</b>	<p>W przypadku wszystkich pacjentów należy prowadzić bieżącą dokumentację medyczną. Powinna ona obejmować co najmniej opis przebiegu choroby, badanie przez klinicystę, wywiad lekarski, rozpoznanie, opis stanu zdrowia i funkcjonowania społecznego, plany leczenia i ich korekty, skierowania, pisemne wyrażenia zgody, informacje o przepisanych lekach i podejmowanych interwencjach.</p> <p>Należy zapewnić poufność dokumentacji pacjenta.</p> <p>Podmioty świadczące usługi medyczne, zaangażowane w leczenie pacjenta, podobnie jak i sami pacjenci, powinni mieć dostęp do danych pacjenta, zgodnie z przepisami obowiązującymi w danym kraju.</p> <p>Pracownicy ochrony zdrowia oraz pozostali personel zajmujący się terapią pacjenta nie powinni dzielić się informacjami na temat pacjentów z policją i innymi organami ścigania, chyba że pacjent wyrazi na to zgodę lub jeżeli jest to wymagane przez prawo.</p> <p>Należy stworzyć możliwość identyfikowania pacjentów leczonych agonistami opioidowymi przez leczący ich personel.</p>	
<b>Dokumentacja farmaceutyczna</b>	Należy stworzyć udokumentowane procedury w celu zapewnienia bezpiecznego i zgodnego z prawem pobierania, przechowywania, wydawania i dawkowania leków, a w szczególności metadonu i buprenorfiny.	
<b>Wytyczne kliniczne</b>	Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia uzależnienia od opioidów powinny być dostępne dla personelu klinicznego.	Wytyczne kliniczne powinny być szczegółowe i kompleksowe, oparte na dowodach i opracowane na poziomie krajowym lub niższym, aby mogły odzwierciedlać lokalne przepisy, zasady i warunki.
<b>Zasady dawkowania agonistów opioidowych w terapii substytucyjnej</b>	Aby zmaksymalizować bezpieczeństwo i skuteczność programów terapii substytucyjnej agonistami opioidowymi, przepisy i regulacje powinny zachęcać do elastycznych sposobów dawkowania, z małymi dawkami początkowymi i odpowiednio dużymi dawkami podtrzymującymi oraz rezygnować z wprowadzania ograniczeń dotyczących wielkości dawek i czasu leczenia.	
<b>Usługi detoksykacyjne</b>		Usługi zdrowotne związane z odstawieniem opioidów powinny być tak opracowane, aby odstawienie opioidów nie było pojedynczą usługą, lecz było zintegrowane z innymi oddziaływaniami.
<b>Przyjmowanie leków w domu</b>		Wydawanie leków do przyjmowania w domu jest możliwe w przypadku stałej dawki i stabilnej sytuacji społecznej oraz gdy ryzyko wykorzystania leku w celach nielegalnych jest małe
<b>Wykluczenie z programu</b>		Przerwanie leczenia ze strony podmiotu leczniczego jest uzasadnione w celu zapewnienia bezpieczeństwa personelu i innych pacjentów, jednakże samo nieprzestrzeganie przez pacjenta zasad programu zasadniczo nie powinno być przyczyną takiego zwolnienia. Przed wykluczeniem z programu należy podjąć niezbędne działania w celu poprawy sytuacji, w tym ponowną ocenę zastosowanego leczenia.
<b>Ocena i wybór leczenia</b>	<p>Należy przeprowadzić szczegółową ocenę pacjenta, która obejmuje: historię leczenia (dotychczasowe doświadczenia związane z leczeniem, występowanie zaburzeń psychicznych i chorób somatycznych w przeszłości i aktualnie, warunki życia, kwestie prawne, sytuację zawodową oraz czynniki społeczne i kulturowe, które mogą wpływać na używanie opioidów), badanie kliniczne (ocena intoksykacji/odstawienia, śladów wktucia) oraz, jeśli to konieczne, badania (m.in. badanie przesiewowe moczu na występowanie narkotyków, testy na infekcję wirusami HIV, HCV, HBV, prątkami gruźlicy, badanie markerów funkcji wątroby).</p> <p>Badania na występowanie narkotyków w moczu powinny być dostępne w początkowej fazie oceny, gdy używania opioidów nie można zweryfikować w inny sposób (np. brak innych dowodów na objawy abstynencyjne lub intoksykacji).</p>	<p>Wybór leczenia danego pacjenta powinien opierać się na szczegółowej ocenie potrzeb leczniczych, dopasowaniu leczenia w celu spełnienia tych potrzeb (ocena trafności powinna być oparta na dowodach), akceptacji leczenia przez pacjenta i dostępności terapii.</p> <p>Częścią wstępnej oceny powinny być badania przesiewowe w kierunku współwystępowania chorób psychicznych i somatycznych.</p> <p>Wykonanie dobrowolnych testów na zakażenie wirusem HIV i innych powszechnych chorób zakaźnych powinno być możliwe w ramach indywidualnej oceny i powinno towarzyszyć mu doradztwo przed i po testach.</p> <p>Idealnie byłoby, gdyby wszyscy pacjenci byli wstępnie ocenieni pod kątem niedawnego używania narkotyków.</p> <p>Plany leczenia powinny zakładać perspektywę długoterminową. Odstawienie opioidów (detoksykację) należy planować w powiązaniu z trwającym leczeniem.</p>
<b>Zakres oferowanych usług</b>	<p>Ważnymi opcjami leczenia farmakologicznego jest leczenie substytucyjne agonistami opioidowymi oraz świadczenia w zakresie odstawienia opioidów i leczenia opioidowych zespołów abstynencyjnych.</p> <p>Nalokson powinien być dostępny w leczeniu przedawkowania opioidów.</p>	W farmakoterapii substytucyjnej odstawiania opioidów i leczenia opioidowych zespołów abstynencyjnych powinno się stosować zarówno metadon i buprenorfinę, jak i agonistów receptorów alfa-2-adrenergicznych. Natomiast naltrekson powinien być dostępny w celu zapobiegania nawrotom, a nalokson w leczeniu przedawkowania.
<b>Dostępność wsparcia psychospołecznego</b>	W związku z leczeniem farmakologicznym uzależnienia od opioidów należy udostępnić wsparcie psychospołeczne dla wszystkich uzależnionych pacjentów. Powinno obejmować co najmniej ocenę potrzeb psychospołecznych, poradnictwo oraz świadczenia społeczne i świadczenia dla rodzin.	<p>Niezbędna jest dostępność różnorodnych ustrukturyzowanych interwencji psychospołecznych zgodnych z potrzebami pacjentów. Takie interwencje mogą obejmować – ale nie są do nich ograniczone – różne formy poradnictwa i psychoterapii oraz pomocy w zakresie takich potrzeb społecznych, jak: mieszkanie, zatrudnienie, edukacja, opieka społeczna i problemy prawne.</p> <p>Powinno się udostępnić w miejscu świadczenia usług także oddziaływanie psychospołeczne i leczenie psychiatryczne pacjentów ze współwystępującymi zaburzeniami psychicznymi.</p>

<b>Dostępność leczenia chorób współwystępujących</b>	Należy zapewnić pacjentom dostęp do leczenia współwystępujących chorób, m.in. HIV, zapalenia wątroby i gruźlicy.	W przypadku znacznej liczby uzależnionych od opioidów pacjentów zarażonych wirusem HIV, z zapaleniem wątroby lub gruźlicą leczenie uzależnienia opioidowego powinno być zintegrowane z leczeniem tych schorzeń.  Uzależnionym od opioidów pacjentom z gruźlicą, zapaleniem wątroby lub HIV należy podawać dawki agonistów opioidowych w połączeniu z lekami przeznaczonymi do leczenia ich schorzeń; z rozpoczęciem leczenia gruźlicy, zapalenia wątroby lub z podawaniem leków antyretrovirusowych nie należy czekać do czasu odstawienia opioidów.  Uzależnieni od substancji opioidowych pacjenci z gruźlicą, żółtaczką lub HIV powinni mieć taki sam dostęp do leczenia tych schorzeń, jak i do terapii uzależnienia od opioidów.
<b>Dostępność szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B</b>		W ramach świadczeń medycznych wszystkim pacjentom uzależnionym od opioidów powinno oferować się szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.
<b>Ocena leczenia</b>	Powinien istnieć system monitorowania bezpieczeństwa świadczeń medycznych obejmujący kontrolę ilości przepisywanych leków.	Powinno się przeprowadzać okresową lub ciągłą ocenę zarówno procesu, jak i wyników leczenia.

### Zalecenia dotyczące leczenia każdego pacjenta

		<b>Siła rekomendacji</b>	<b>Jakość dowodu</b>
<b>Wybór leczenia</b>	W przypadku farmakoterapii uzależnienia opioidowego lekarze powinni oferować odstawienie opioidów, terapię substytucyjną agonistami opioidowymi oraz leczenie antagonistą opioidowym (naltrekson), jednakże większości pacjentów należy zalecić terapię substytucyjną agonistami opioidowymi.	Duża	Mąta lub umiarkowana
	U pacjentów uzależnionych od opioidów, którzy nie rozpoczynają terapii substytucyjnej agonistami receptorów opioidowych, należy rozważyć farmakoterapię antagonistą opioidowym (naltreksonem) po zakończeniu odstawienia opioidów.	Standardowa	Mąta
<b>Leczenie substytucyjne agonistą receptorów opioidowych</b>	W przypadku leczenia substytucyjnego agonistami opioidowymi większości pacjentów należy doradzić stosowanie metadonu w odpowiednich dawkach zamiast buprenorfiny.	Duża	Duża
	Podczas wstępnego doboru dawki metadonu początkowa dzienna dawka powinna zależeć od stopnia neuroadaptacji; zazwyczaj nie powinna ona wynosić więcej niż 20 mg i z pewnością nie więcej niż 30 mg.	Duża	Bardzo mąta
	Zazwyczaj stabilne dawki substytucyjne metadonu powinny mieścić się w zakresie 60-120 mg dziennie.	Duża	Mąta
	Średnie dawki buprenorfiny w terapii substytucyjnej powinny wynosić co najmniej 8 mg na dobę.	Standardowa	Bardzo mąta
	We wczesnej fazie leczenia należy dozorować przyjmowanie metadonu i buprenorfiny.	Duża	Bardzo mąta
	Dawki leków do przyjmowania w domu można wydawać pacjentom, jeśli korzyści z mniejszej częstości przychodzenia do miejsca prowadzenia terapii przewyższają ryzyko wprowadzenia leku do nielegalnego obrotu; w przypadku podejrzenia o to pacjent powinien być regularnie kontrolowany.	Standardowa	Bardzo mąta
	Wsparcie psychospołeczne powinno się oferować rutynowo w powiązaniu z farmakoterapią uzależnienia od opioidów.	Duża	Duża
<b>Postępowanie w przypadku odstawienia opioidów</b>	W przypadku odstawienia opioidów i leczenia zespołów abstynencyjnych zasadniczo powinno stosować się zmniejszające się dawki agonistów receptorów opioidowych, chociaż można również używać agonistów receptorów alfa-2-adrenergicznych.	Standardowa	Średnia
	Lekarze nie powinni rutynowo stosować kombinacji antagonistów receptorów opioidowych i minimalnej sedacji w czasie odstawienia opioidów.	Standardowa	Bardzo mąta
	Lekarze nie powinni rutynowo stosować kombinacji antagonistów receptorów opioidowych i silnej sedacji w czasie odstawienia opioidów.	Duża	Mąta
	Powinno się rutynowo oferować świadczenia psychospołeczne w połączeniu z farmakologicznym odstawieniem opioidów i leczeniem zespołów abstynencyjnych.	Standardowa	Średnia
<b>Ciąża</b>	W czasie ciąży leczenie uzależnienia od opioidów powinno przebiegać z zastosowaniem terapii substytucyjnej agonistami receptorów opioidowych.	Duża	Bardzo mąta
	W leczeniu uzależnienia od opioidów u kobiet w ciąży należy w terapii substytucyjnej stosować metadon, a nie buprenorfinę, którą pomimo mniejszej liczby dowodów na bezpieczeństwo w czasie ciąży można również oferować.	Standardowa	Bardzo mąta

# 1. Zakres i cel

Niniejsze wytyczne zostały opracowane w odpowiedzi na rezolucję „Wytyczne w sprawie wspomaganego psychosocjalnie farmakoterapii osób uzależnionych od opioidów” autorstwa Rady Gospodarczej i Społecznej Organizacji Narodów Zjednoczonych (ECOSOC) wzywającą Światową Organizację Zdrowia (WHO), we współpracy z Biurem Narodów Zjednoczonych ds. Narkotyków i Przystępczości (UNODC), do „opracowania i opublikowania minimalnych wymagań i międzynarodowych wytycznych dotyczących psychospołecznego leczenia osób uzależnionych od opioidów, wytycznych, które będą uwzględniały regionalne uwarunkowania w tej dziedzinie, aby pomóc zainteresowanym państwom członkowskim”<sup>[1]</sup>.

Wytyczne są przeznaczone dla osób zaangażowanych w farmakoterapię uzależnienia od opioidów na każdym poziomie. W rozdziale 2 znajduje się wyjaśnienie, w jaki sposób sformułowano wytyczne, natomiast rozdział 3 zawiera podstawowe informacje na temat uzależnienia od opioidów. Rozdziały 4-6 są skierowane odpowiednio do każdej z trzech licznych grup, dla których ten dokument jest przeznaczony:

- » decydentów i pracowników administracji, którzy podejmują w krajach lub w regionach decyzje o zasięgu międzynarodowym w sprawie dostępności leków oraz struktury i finansowania usług medycznych,
  - » menedżerów i liderów klinicznych odpowiedzialnych za organizację określonych usług opieki zdrowotnej oraz opieki klinicznej,
  - » pracowników służby zdrowia leczących pacjentów w ramach podstawowej opieki zdrowotnej.
- Niniejszy dokument może być wykorzystywany w narodowych i regionalnych programach oraz przez grupy tworzące wytyczne dotyczące leczenia jako wsparcie przy opracowaniu wytycznych dostosowanych do potrzeb regionalnych.
- Kwestie kliniczne poruszone w niniejszych wytycznych opracowano w porozumieniu z klinicystami i naukowcami z różnych krajów, zaangażowanymi w leczenie uzależnienia od opioidów. Pytania poruszone w niniejszych wytycznych można krótko sformułować w następujący sposób:
- » Jakie leki powinny być stosowane w terapii uzależnienia od opioidów i w procesie odstawienia narkotyków opioidowych i leczenia zespołów abstynencyjnych?
- Kolejne pytania związane z tą kwestią są następujące:
- Jakie leczenie powinno się preferować: leczenie substytucyjne agonistami receptorów opioidowych, leczenie detoksykacyjne czy terapię antagonistami?
  - Jakie leki należy stosować w przypadku każdego rodzaju leczenia?
  - Jak należy podawać leki? (jaka jest optymalna dawka, rodzaj nadzoru przyjmowania, dawkowanie itd.)
  - » Ile i jakiego rodzaju wsparcia psychospołecznego należy zapewnić pacjentom uzależnionym od opioidów?

## 1. Zakres i cel

- » Jakie konkretne leczenie należy zaoferować określonym grupom (np. osobom zakażonym wirusem HIV i kobietom ciężarnym)?
- » Jakie są minimalne standardy dotyczące zapewnienia leczenia uzależnienia od opioidów?

Zalecenia zawarte w wytycznych dotyczą działań na trzech poziomach:

- » w ramach systemów leczniczych na poziomie krajowym i regionalnym (polityka, ustawodawstwo, finansowanie, planowanie regionalne i krajowe) (patrz rozdział 4),
- » w ramach programów leczniczych (metody organizacji i świadczenia opieki) (patrz rozdział 5),
- » w ramach leczenia konkretnego pacjenta (patrz rozdział 6).

Zalecenia dotyczące poziomu pojedynczego pacjenta opierają się na systematycznych przeglądach badań klinicznych podsumowanych w załączniku 1. Zalecenia dotyczące pozostałych dwóch poziomów oparte są na szeregu dowodów, w tym na ekstrapolacji danych z badań klinicznych, przeprowadzonej przez ekspertów z grupy opracowującej wytyczne, badaniach epidemiologicznych i zasadach etyki lekarskiej.

Leki omawiane w niniejszych wytycznych to: metadon, buprenorfina, naltrekson i agoniści receptorów alfa-2-adrenergicznych (klonidyna, lofeksydyna i guanfacyna). Chociaż inne leki również wydają się obiecujące w leczeniu uzależnienia od opioidów, nie zostały one uwzględnione w niniejszych wytycznych, ponieważ nie ma wystarczających dowodów, aby przeprowadzić pełną analizę ich skuteczności, w związku z czym ich uwzględnienie znacznie zwiększyłoby złożoność wytycznych. Krótki opis farmakologii tych leków znajduje się w załączniku 4.

Cele niniejszych wytycznych są następujące:

- » zmniejszenie globalnych barier w skutecznym leczeniu uzależnienia opioidowego,
- » przyczynienie się do rozwoju zasad leczenia uzależnienia od opioidów, opartych na dowodach i etyce,
- » przyczynianie się do poprawy jakości farmakoterapii uzależnienia od opioidów,
- » ułatwienie wdrażania skutecznych zasad leczenia i programów dla osób uzależnionych od opioidów.

Niniejsze wytyczne nie są jednak:

- » kompleksowym przewodnikiem dotyczącym uzależnienia od substancji opioidowych lub jego leczenia,
- » substytutem oceny klinicznej,
- » przedstawieniem lokalnych przepisów dotyczących zapewnienia leczenia osobom uzależnionych od substancji opioidowych.

Wytyczne obejmują nie tylko uzależnienie od opioidów, ale również leczenie w przypadku przedawkowania opioidów i odstawienia opioidów.

## 2. Metoda formułowania zaleceń

Wytyczne WHO dotyczące *wspomaganej psychospołecznie farmakoterapii uzależnienia od opioidów* zostały przygotowane zgodnie z wytycznymi WHO (2003)<sup>[12]</sup>, zmodyfikowanymi na potrzeby:

- » wielu złożonych pytań klinicznych, dla których brakuje dowodów,
- » braku dowodów dobrej jakości.

Grupa ekspertów technicznych złożona z naukowców z całego świata wyspecjalizowanych w uzależnieniu od opioidów oraz opracowywaniu wytycznych klinicznych została powołana w 2005 roku, a następnie ponownie w roku 2006 i 2007. Członkowie tej grupy zostali wyszczególnieni w rozdziale „Podziękowania”. Podczas pierwszego spotkania grupy zostały sformułowane kluczowe pytania, na które powinny odpowiadać wytyczne. Grupa analizowała dostępne piśmiennictwo naukowe pod kątem nowych przeglądów systematycznych dotyczących każdego z kluczowych zagadnień klinicznych. Wśród analiz preferowano przeglądy Cochrane. W przypadku braku odpowiedniego przeglądu systematycznego przeprowadzano taki przegląd.

Na spotkaniu w roku 2006 grupa oceniła dowody i sformułowała zalecenia. Jakość dowodów została oszacowana zgodnie z metodologią opisaną przez grupę roboczą GRADE<sup>[13]</sup>. Podejście takie obejmuje ocenę jakości materiału dowodowego w odniesieniu do konkretnego zagadnienia z uwzględnieniem wielkości efektu, istotności danych dla zadawanego pytania klinicznego, wielkości próby w odpowiednich badaniach, metodologii badań i spójności wyników. Na początku tego procesu każdy wynik zdrowotny oceniono od 1 do 9, zgodnie z jego

istotnością. Ocena jakości danych według systemu GRADE wygląda następująco:

- » oceny 7-9 przyznawane są kluczowym wynikom zdrowotnym,
- » oceny 4-6 odnoszą się do wyników, które są uważane za ważne, ale nie mają decydującego znaczenia przy podejmowaniu decyzji; powinny być brane pod uwagę przy ocenie konieczności zamiany terapii i w różnych zaleceniach, ale nie o kluczowym znaczeniu,
- » oceny 1-3 są zazwyczaj usuwane z pakietu dowodowego i nie są uwzględniane podczas wydawania osądu na temat ogólnej jakości dowodu lub zalecenia.

W niektórych przypadkach, na podstawie danych z przeglądu systematycznego przeprowadzono dodatkowe metaanalizy, aby:

- » wykluczyć nierandomizowane badania kontrolowane (gdy przegląd Cochrane zawiera takie badania),
- » zmienić interpretację niektórych wyników i przez to zachować ich spójność (np. zastosować kryterium „wypadnięcia z badania” (*drop out*) jako główną miarę retencji zamiast kryterium „pozostawania w leczeniu”,
- » w razie konieczności odwrócić kolejność porównań (np. metadon w porównaniu z buprenorfiną zamiast buprenorfiną w porównaniu z metadonem),

## 2. Metoda formułowania zaleceń

- » przeanalizować dodatkowe wyniki będące przedmiotem zainteresowania (np. dodanie serokonwersji jako miary rokowania w ocenie leczenia agonistami receptorów opioidowych i HIV).

W systemie GRADE jakość dowodów może być klasyfikowana jako „dobra”, „umiarkowana”, „zła” lub „bardzo zła”. Definicje powyższych kategorii są następujące:

- » dobra jakość dowodów – małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania mogą zmienić przekonanie o trafności oszacowania efektu,
- » jakość umiarkowana – dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą zmienić to oszacowanie,
- » jakość zła – dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i prawdopodobnie zmienią to oszacowanie,
- » jakość bardzo zła – jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne.

Profile dowodów wynikające z takiej klasyfikacji są wymienione w załączniku 1.

Aby opracować serię zaleceń eksperci techniczni analizowali dowody uzyskane z przeglądów systematycznych i metaanaliz, ale brali także pod uwagę dowody z innych źródeł, uwarunkowania techniczne, wpływ na zasoby oraz ryzyko i korzyści wynikające z różnych opcji. Siła każdego z zaleceń jest ustalana w oparciu o rozważania dotyczące skuteczności interwencji, jakości dowodów, implikacji związanych z zasobami, relacji między korzyściami i szkodami oraz oszacowania skutków etycznych. Zgodnie z sugestiami systemu GRADE zalecenia są podzielone ze względu na ich siłę na: „silne” oraz „standardowe”.

„Silne” zalecenia można interpretować w następujący sposób:

- » Większość osób powinna otrzymać interwencję, zakładając, że zostały one o niej poinformowane i zrozumiały korzyści, szkody i obciążenia z niej wynikające.
- » Większość osób wybrałaby zalecany sposób działania, a jedynie niewielki odsetek nie byłby zainteresowany.
- » Rekomendacja może zostać jednoznacznie wykorzystana do tworzenia polityki zdrowotnej.

„Standardowe” zalecenia można interpretować w następujący sposób:

- » Większość osób wybrałaby sugerowany kierunek działania, jednakże znaczący odsetek postąpiłby inaczej.
- » Występuje duże zróżnicowanie wartości i preferencji.
- » Tworzenie polityki zdrowotnej będzie wymagało szeroko zakrojonych debat i zaangażowania wielu zainteresowanych stron.

Niektóre zalecenia nie zawierają oceny ich siły – oznacza to, że zalecenie nie jest oszacowane.

W lipcu 2007 roku projekt wytycznych został przekazany wybranym organizacjom, departamentom WHO i biurom regionalnym oraz ośrodkom współpracującym z WHO w celu uzyskania informacji zwrotnej; był on również dostarczany (na życzenie) osobom fizycznym. Projekt ten, wraz z otrzymanymi wnioskami, był rozpatrywany na trzecim posiedzeniu we wrześniu 2007 roku.

Opisane wytyczne prawdopodobnie będą wymagały aktualizacji w niedalekiej przyszłości, zważywszy na tempo badań w tej dziedzinie, mnogość alternatywnych, nieuwzględnionych tutaj metod leczenia i stosunkowo niewielką do tej pory liczbę publikacji na ten temat w mniej zamożnych krajach. W związku z tym oczekuje się, że zalecenia

będą obowiązywały tylko przez kolejne trzy lata. Departament Zdrowia Psychicznego i Nadużywania Substancji WHO przejmie odpowiedzialność za aktualizację wytycznych. Zalecenia dotyczące polityki zdrowotnej i rekomendacje na poziomie programu oparte są na dowodach z procesu oceny GRADE, a także innych dowodach, które nie podlegają przeglądowi systematycznemu, w tym opiniach członków grupy ekspertów technicznych. W związku z tym nie ma tabel GRADE odpowiadających zaleceniom w tych sekcjach.

## 2.1 Konwencje dotyczące raportowania danych z badań klinicznych

Niniejsze wytyczne podsumowują dane z badań klinicznych. Porównując wyniki sklasyfikowane jako zmienne kategoryjne (np. umieralność, pozostawanie w terapii lub abstynencja od opioidów), stosuje się wielkość nazywaną względnym ryzykiem (RR). Ryzyko względne jest to stosunek prawdopodobieństwa wystąpienia określonej niekorzystnej reakcji w populacji narażonej na określoną interwencję lub czynnik ryzyka do prawdopodobieństwa wystąpienia tej niekorzystnej reakcji w przypadku braku narażenia na czynnik ryzyka lub braku interwencji. Na przykład, jeśli w randomizowanym badaniu kontrolowanym porównywano grupę osób używających heroiny, które były leczone metadonem, z grupą uczestniczącą w detoksykacji i stwierdzono, że u osób z grupy metadonowej względne ryzyko używania heroiny wynosiło 0,32, oznacza to, że ryzyko używania heroiny przez osoby uzależnione od opioidów leczone metadonem będzie prawdopodobnie trzykrotnie mniejsze niż u osób detoksykowanych od opioidów.

W przypadku zmiennych ciągłych (np. nasilenia opioidowych objawów abstynencyjnych lub liczby dodatnich wyników badań moczu pod kątem występowania opioidów przypadających na każdego uczestnika badania) w metaanalizach stosowana jest standaryzowana średnia różnic (SMD) lub ważona średnia różnica. Standaryzowana średnia różnic, stosowana w przypadku nieporównywalnych skal, jest różnicą między dwiema średnimi podzielonymi przez oszacowanie odchylenia standardowego wewnątrz grupy. Ważoną średnią różnicę stosuje się w przypadku skal porównywalnych.

95% przedział ufności (CI) dla względnego ryzyka lub średniej różnicy określa, w oparciu o dostępne dane, zakres, w którym z bardzo dużym prawdopodobieństwem (19 na 20 razy) zawierać się będzie rzeczywiste względne ryzyko lub średnia różnica. Na przykład 95% przedział ufności dla względnego ryzyka zgonu w okresie obserwacji w przypadku osoby losowo przydzielonej do grupy leczonej metadonem w porównaniu z osobą detoksykowaną wynosi od 0,29 do 0,48; oznacza to, że jest 95% szans na to, że prawdziwe ryzyko względne leży w tym zakresie.

## 3. Wprowadzenie

### 3.1 Uzależnienie opioidowe

Uzależnienie od opioidów jest to charakterystyczny zespół zjawisk poznawczych, behawioralnych i fizjologicznych. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób, wydanie 10 (ICD-10)<sup>[14]</sup>, wymienia sześć z nich:

- » silne pragnienie (głód) lub odczuwanie przymusu przyjmowania opioidów,
- » trudności w kontrolowaniu przyjmowania opioidów,
- » fizjologiczne objawy zespołu abstynencyjnego,
- » tolerancja,
- » postępujące zaniedbywanie alternatywnych przyjemności lub zainteresowań z powodu używania opioidów,
- » powtarzające się używanie opioidów mimo wyraźnych dowodów na ich szkodliwe konsekwencje.

ICD-10 definiuje uzależnienie od substancji opioidowych jako „występowanie co najmniej trzech ww. objawów jednocześnie przez pewien okres w ciągu ostatniego roku” (więcej informacji na ten temat znajduje się w załączniku 3).

Uzależnienie od opioidów nie rozwija się bez ich regularnego używania, chociaż samo regularne używanie nie wystarcza do wywołania uzależnienia.

### 3.2 Neurobiologiczne aspekty uzależnienia opioidowego

Wielokrotne używanie opioidów powoduje wystąpienie serii zmian neuroadaptacyjnych w różnych obwodach neuronalnych w mózgu, które są związane z motywacją, procesami pamięciowymi, kontrolą zachowań i „rozhamowaniem”. Skutkiem tego jest zwiększona i długotrwała wartość nagrody związanej ze stosowaniem opioidów oraz zmniejszona wartość nagrody związanej z naturalnymi czynnikami nagradzającymi napotykanymi w życiu codziennym<sup>[15]</sup>.

W ostatnich dekadach znacznie zwiększyło się nasze zrozumienie neurobiologicznych aspektów uzależnienia od substancji psychoaktywnych<sup>[9]</sup>. Obecnie wiadomo, że pewne obszary mózgu odgrywają istotną rolę w regulowaniu zachowań sprawiających przyjemność, a szlaki nerwowe wiodące do i z tych obszarów tworzą tak zwane układy nagrody, które są zlokalizowane w mezoaktykolimbicznych układach dopaminergicznych pochodzących z brzusznej części nakrywki śródmózgowia i kontaktują się z jądrem półleżącym, ciałem migdałowatym i obszarem kory przedczołowej<sup>[16]</sup>.

W latach 70. i 80. XX wieku opisano wiele receptorów opioidowych, a późniejsze badania farmakologiczne wykazały, że miejsca wiązania opioidów należą do trzech klas receptorów określanymi jako receptory *mu*, *delta* i *kappa*<sup>[17,18]</sup>. Zakres wiedzy na ten temat znacznie się zwiększył i obecnie wiadomo, że receptory opioidowe należą do rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G i że każda klasa receptorów obejmuje kilka podtypów<sup>[19]</sup>. W wywołaniu efektu przeciwbólowego, euforii i sedacji związanych

z działaniem opioidów pośredniczy głównie receptor *mu*. Opioidy pośrednio stymulują uwalnianie dopaminy poprzez zmniejszenie hamowania kwasu gamma-aminomastowego (GABA) poprzez receptory *mu* w brzuszny obszarze nakrywki<sup>[20,21,22]</sup>. Indukują one także bezpośrednio uwalnianie dopaminy poprzez interakcję z receptorami opioidowymi w jądrze półleżącym<sup>[23,24]</sup>.

Związek pomiędzy przewlekłą ekspozycją na substancje opioidowe i czułością receptorów opioidowych nie został dobrze zbadany u ludzi. Zjawisko tolerancji rozwija się za pośrednictwem wielu mechanizmów, m.in. ostrego zmniejszenia czułości receptora opioidowego (które rozwija się w ciągu kilku minut od zastosowania opioidów i ustępuje w ciągu kilku godzin po ich użyciu) oraz długotrwałego zmniejszenia czułości receptora opioidowego (które utrzymuje się przez kilka dni po odstawieniu agonistów opioidowych). Zmiany zachodzą również w ilości receptorów opioidowych<sup>[25]</sup>, a także kompensacyjnej regulacji w górę (ang. *up-regulation*) enzymów produkujących cykliczny adenozylo-3',5'-monofosforan adenozyliny (cAMP). Po odstawieniu substancji opioidowych kaskada cAMP staje się nadaktywna, co prowadzi do „burzy noradrenergicznej” opisywanej klinicznie jako opioidowy zespół abstynencyjny, który może prowadzić do ponownego używania opioidów. Zespół abstynencyjny wywołuje znaczną dysforyę i charakteryzuje się łzawieniem, wodnistą wydzieliną z nosa, ziewaniem, poceniem się, niepokojem, drażliwością, drżeniem, nudnościami, wymiotami, biegunką, podwyższonym ciśnieniem krwi, dreszczami, skurczami i bólami mięśni; stan taki może trwać siedem dni, a nawet dłużej.

W wyniku wielokrotnego używania opioidów może dojść również do długotrwałych zmian w obwodach neuronalnych, podobnych do zmian obserwowanych w procesie uczenia się i zapamiętywania. Ten efekt sprawia, że ryzyko nawrotu w przypadku stosowania opioidów jest duże nawet po długich okresach abstynencji<sup>[26]</sup>.

### 3.3 Epidemiologia używania nielegalnych opioidów i uzależnienia od nich

Na całym świecie uzależnienie od opioidów stanowi istotny problemem zdrowotny, który ma ogromne konsekwencje dla gospodarki, zdrowia jednostki i zdrowia publicznego. Według szacunków około 15,6 mln ludzi na całym świecie zażywa nielegalnie substancje opioidowe, a 11 mln – heroinę<sup>[2]</sup>. Opioidy są głównymi narkotykami nadużywanymi w Azji, Europie i znacznej części Oceanii. Ocenia się, że używanie opioidów na całym świecie zwiększa się<sup>[2]</sup>.

### 3.4 Szkody związane z używaniem opioidów

Iniekcyjne używanie narkotyków jest silnie związane z zakażeniami wirusem HIV, stanowiąc przyczynę 30% zakażeń tym wirusem poza Afryką Subsaharyjską oraz do 80% przypadków w niektórych krajach Europy Wschodniej i Azji Środkowej<sup>[5]</sup>. Po zakażeniu choćby jednej osoby w populacji używającej narkotyki, HIV może się szybko rozprzestrzeniać. Nowe epidemie zakażenia HIV za pośrednictwem dożylnego używania narkotyków występują często w Afryce Subsaharyjskiej<sup>[2]</sup>. Pomimo takiej sytuacji środki zapobiegające rozprzestrzenianiu się HIV przeznaczone dla iniekcyjnych użytkowników substancji psychoaktywnych (IDU), w tym leczenie substytucyjne agonistami receptorów opioidowych, są na całym świecie dostępne dla mniej niż 5% potrzebujących<sup>[27]</sup>.

Ryzykowne praktyki iniekcyjne związane z dożylnym podawaniem narkotyków doprowadziły również do globalnej epidemii wirusowego zapalenia wątroby typu C. Szacuje się, że 130 mln ludzi jest zarażonych wirusowym zapaleniem wątroby typu C, a co roku zarażają się kolejne 3-4 mln<sup>[28]</sup>. Niebezpieczne wstrzyknięcia dożylna są główną drogą przenoszenia choroby, stanowiąc źródło około 90% nowych zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C. Umieralność osób uzależnionych od opioidów w krajach o rzadkim występowaniu HIV wynosi 2-4% rocznie, czyli jest 13 razy większa niż w całej ich grupie rówieśniczej<sup>[29]</sup>. Ta umieralność wynika głównie z przedawkowania, przemochy, samobójstw oraz palenia i przyczyn związanych

z używaniem alkoholu<sup>[30,31,32]</sup>. W krajach o znacznym rozpowszechnieniu HIV również zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS) w znacznym stopniu przyczynia się do zwiększonej umieralności<sup>[33]</sup>.

Uzależnienie od opioidów *per se* wiąże się z istotnym pogorszeniem jakości życia, ponieważ ważne aktywności zostają zastępowane przez czas spędzony w stanie odurzenia lub na poszukiwaniu opioidów<sup>[34]</sup>. Oprócz współwystępowania chorób somatycznych związanych z dożywotnim używaniem narkotyków oraz przemocy, w grupie osób używających narkotyki występowanie schorzeń psychicznych jest częste – w szczególności depresji i zespołu stresu pourazowego<sup>[35]</sup>.

### 3.5 Ekonomiczne konsekwencje używania opioidów

Uzależnienie od opioidów znacznie obciąża finansowo społeczeństwa, nie tylko w związku z bezpośrednimi nakładami na opiekę zdrowotną (np. zapewnienie leczenia i profilaktyki oraz korzystania z innych form opieki zdrowotnej), ale także ze względu na inne pozycje budżetu (szczególnie z powodu kosztów opieki społecznej oraz kosztów związanych z odpowiedzialnością karną). Uzależnienie opioidowe ma również wpływ na produktywność – z powodu bezrobocia, absencji i przedwczesnych zgonów. W krajach uprzemysłowionych przeprowadzono badania, których celem była próba oszacowania ekonomicznych skutków używania opioidów; wynika z nich, że wynosi ona od 0,2 do 2% produktu krajowego brutto (PKB) danego kraju<sup>[36,37,38]</sup>.

### 3.6 Przebieg uzależnienia opioidowego

Z badań kohortowych przeprowadzonych na grupie użytkowników nielegalnych opioidów wynika, że chociaż znaczna część (10-40%) zachowuje abstynencję podczas okresu obserwacji, większość nadal używa nielegalne opioidy<sup>[39,40,41,42]</sup>. Zetknięcie się z leczeniem jest jednym z czynników związanych z „wyrwaniem się” z uzależnienia opioidowego; wśród innych czynników można wymienić: motywację osobistą, religię, duchowość, rodzinę i zatrudnienie<sup>[41]</sup>.

### 3.7 Uzależnienie opioidowe jako zagadnienie medyczne

W przeszłości uzależnienie od opioidów było często postrzegane jako zmniejszenie siły woli odzwierciedlające słabość charakteru jednostki. Jednakże postęp w zrozumieniu mechanizmu biologicznego leżącego u podłoża uzależnienia i jego implikacje sprawiły, że obecnie powszechnie przyjęto, że niezależnie od przyczyny używania opioidów, zmiany neurologiczne zachodzące w związku z uzależnieniem opioidowym stanowią zaburzenie funkcjonowania mózgu. Z tego powodu uzależnienie od opioidów można uznać za stan chorobowy, w którym występują złożone uwarunkowania społeczne i indywidualne. Uzależnienie od opioidów charakteryzuje się szeregiem objawów, które mają długoterminowe znaczenie prognostyczne i dla których istnieją obecnie opcje leczenia<sup>[9]</sup>.

### 3.8 Leczenie uzależnienia opioidowego

Leczenie uzależnienia od substancji opioidowych to zestaw interwencji farmakologicznych i psychospołecznych mających na celu:

- zmniejszanie lub zaprzestanie stosowania opioidów,
- zapobieganie przyszłym szkodom związanym z używaniem opioidów,
- poprawę jakości życia i dobrego samopoczucia pacjenta uzależnionego od opioidów.

Leczenie uzależnienia od narkotyków może służyć wielu celom. Poza zmniejszeniem ilości zażywanych narkotyków może pomóc osobie uzależnionej w dostrzeżeniu własnych problemów z innej perspektywy, poprawić jej samodzielność i umożliwić poszukiwanie i wprowadzanie zmian w życiu; może nawet dać poczucie własnej wartości i napętnić nadzieję. Jednocześnie leczenie może zapewnić dostęp do opieki zdrowotnej i opieki psychiatrycznej oraz pomocy społecznej, a także zaspokajać potrzeby zarówno samego pacjenta, jak i jego rodziny. W większości przypadków konieczne leczenie trwa przez długi czas, a nawet przez całe życie. Celem

usług terapeutycznych jest nie tylko doprowadzenie do zmniejszenia lub zaprzestania używania opioidów, ale także poprawa funkcjonowania pacjenta pod względem zdrowotnym i społecznym oraz pomoc w uniknięciu niektórych poważniejszych skutków używania narkotyków. Długotrwałe leczenie, powszechne dla wielu przewlekłych schorzeń, nie powinno być postrzegane jako niepowodzenie terapii, ale raczej jako optymalny sposób przedłużania i poprawy jakości życia poprzez wspieranie naturalnego i długotrwałego procesu zmian i powrotu do zdrowia. Generalnie mamy do czynienia z dwoma farmakologicznymi podejściami do leczenia uzależnienia opioidowego – jedno jest oparte na odstawieniu opioidów, a drugie polega na terapii substytucyjnej agonistami receptorów opioidowych.

### 3.8.1 Postępowanie w przypadku odstawienia substancji opioidowych

Farmakologiczne postępowanie w przypadku odstawienia opioidów obejmuje zazwyczaj:

- » stopniowe zaprzestanie stosowania agonisty receptora opioidowego, tj. metadonu,
- » krótkotrwałe stosowanie częściowego agonisty, tj. buprenorfiny,
- » nagłe zaprzestanie stosowania substancji opioidowych i stosowanie agonistów receptorów alfa-2-adrenergicznych, aby złagodzić objawy abstynencyjne.

W praktyce większość pacjentów wraca do używania opioidów w ciągu sześciu miesięcy od ich odstawienia<sup>[43,44]</sup>; z tej obserwacji wynika, że pojedynczego epizodu detoksykacji nie powinno się traktować jako skutecznego leczenia.

### 3.8.2 Terapia substytucyjna agonistami opioidowymi

Leczenie substytucyjne agonistami zwykle polega na codziennym podawaniu agonisty receptora opioidowego (na przykład metadonu) lub częściowego agonisty (na przykład buprenorfiny). Stan po zażyciu powyższych leków jest odczuwany przez osobę

uzależnioną od opioidów jako „normalny”, który nie przypomina ani stanu intoksykacji, ani stanu abstynencyjnego. Cele leczenia substytucyjnego agonistą opioidowym to:

- » zmniejszenie lub zaprzestanie zażywania nielegalnych opioidów,
- » zmniejszenie lub zaprzestanie praktyk iniekcyjnych i zmniejszenie związanego z tym ryzyka zakażenia wirusami przenoszonymi drogą krwionośną,
- » zmniejszenie ryzyka przedawkowania,
- » zmniejszenie ryzyka działalności przestępczej,
- » poprawę stanu zdrowia psychicznego i somatycznego.

W praktyce większość pacjentów rozpoczynających leczenie agonistami opioidowymi zaprzestaje używania heroiny lub używa jej rzadko, a jedynie 20-30% używa jej regularnie<sup>[43,45]</sup>. Jednak po zaprzestaniu leczenia substytucyjnego agonistą opioidowym powszechne są nawroty uzależnienia od heroiny<sup>[46,47,48]</sup>; brak jest badań dotyczących kwestii: kiedy i w jaki sposób można zakończyć leczenie substytucyjne agonistą opioidowym oraz jak zidentyfikować osoby, u których można tego leczenia zaprzestać.

### 3.8.3 Wsparcie psychospołeczne

Termin „wsparcie psychospołeczne” w leczeniu uzależnienia od opioidów odnosi się do sposobów, w jakie profesjonaliści i „nieprofesjonalni” członkowie społeczeństwa mogą wspierać zdrowie psychiczne i wspomagać środowisko społeczne osoby uzależnionej od opioidów w celu poprawy zarówno jakości, jak i długości jej życia. Pomoc może obejmować zakres od prostych czynności (na przykład dostarczenie jedzenia i zapewnienie schronienia) po aktywności złożone (na przykład prowadzenie ustrukturyzowanej psychoterapii); temat ten został szczegółowo omówiony w rozdziale 6.

## 4. Wytyczne dla systemów opieki zdrowotnej na poziomie krajowym i lokalnym

Konstytucja WHO<sup>[49]</sup> definiuje zdrowie jako „stan pełnego somatycznego, psychicznego i społecznego dobrostanu, a nie tylko brak choroby lub kalectwa”. Zawiera ona również uzasadnienie, że korzystanie z najwyższego osiągalnego poziomu zdrowia jest jednym z podstawowych praw każdego człowieka bez względu na rasę, religię, przekonania polityczne, sytuację ekonomiczną lub społeczną. W Konstytucji znajduje się stwierdzenie, że zdrowie wszystkich ludzi ma zasadnicze znaczenie dla osiągnięcia pokoju i bezpieczeństwa i zależy od pełnej współpracy jednostek i państw. Podobnie Karta Ottawska<sup>[50]</sup> nakreśla związek między zdrowiem a szerzej rozumianą polityką społeczną i systemami opieki zdrowotnej, podkreślając znaczenie działań na poziomie systemu opieki zdrowotnej.

Wytyczne te zawierają dwa poziomy zaleceń dotyczących działania systemu opieki zdrowotnej – poziom „minimalny” i „optymalny”. Zalecenia określone jako „minimalne” należy traktować jako minimalne wymogi, które należy spełnić w zakresie leczenia uzależnienia opioidowego. Zalecenia określone jako „optymalne” zawierają najlepsze praktyki związane z osiąganiem maksymalnych korzyści w zakresie zdrowia publicznego w ramach terapii uzależnienia opioidowego.

### 4.1 Przepisy międzynarodowe

Kraje działają w ramach wytyczonych przez międzynarodowe przepisy regulacyjne; metadon i buprenorfina są lekami znajdującymi się pod międzynarodową kontrolą. Jednolita Konwencja o środkach odurzających z 1961 roku (wraz z poprawką z 1972 roku) i Konwencja o substancjach

psychotropowych z 1971 roku określają szczegółowy zakres kontroli tych substancji (szczegółowy zakres kontroli substancji wymienionych w tych konwencjach zamieszczono w załączniku 7). Konwencje obejmują również wymóg zapewnienia możliwości leczenia osobom uzależnionym od narkotyków lub substancji psychotropowych. Dwa główne cele tych konwencji dotyczą dopuszczenia użycia środków odurzających i substancji psychotropowych (w tym opioidów) do celów medycznych i naukowych oraz zapobiegania ich wykorzystywania do innych celów.

Organy odpowiedzialne powinny zapoznać się z międzynarodowymi i prawnymi przepisami dotyczącymi zamówień, dystrybucji, przechowywania i wydawania recept na substancje opioidowe. Jeśli dany kraj nie posiada przepisów dotyczących wydawania leków do terapii substytucyjnej agonistami oraz przeprowadzania działań interwencyjnych, powinny zostać one opracowane zgodnie z odpowiednimi konwencjami. Przepisy i regulacje prawne powinny umożliwiać wydawanie zalecanego metadonu i buprenorfiny – zarówno pod nadzorem, jak i w ramach leczenia w domu – w dostępnych punktach wydań, jednocześnie zapobiegając ich wydostaniu się do użytku niemedycznego.

Dostawcy usług leczniczych powinni zapoznać się z krajowymi i międzynarodowymi postanowieniami (wymogami) oraz zapewnić, że świadczone przez nich leczenie jest zgodne z odpowiednimi przepisami i regulacjami.

Umowy międzynarodowe wytyczające zakres odpowiedzialności za ochronę praw człowieka

mają również odniesienie do leczenia substancjami opioidowymi (zob. dalej – Zagadnienia etyczne).

### 4.2. Uzależnienie od substancji opioidowych jako kwestia opieki zdrowotnej

Uzależnienie od substancji psychoaktywnych *per se* powinno być uznawane za problem zdrowotny, nie zaś za problem natury prawnej. Biorąc pod uwagę liczne problemy medyczne związane z uzależnieniem od substancji opioidowych i z naturą jego leczenia, wydaje się, że zapewnienie farmakoterapii osobom uzależnionym od opioidów powinno być priorytetem opieki zdrowotnej. Takie postępowanie zaleca Jednolita Konwencja o środkach odurzających z 1961 roku, która zachęca strony do zwrócenia szczególnej uwagi na kwestie zapobiegania i leczenia uzależnienia od środków odurzających oraz podjęcia wszelkich możliwych działań w tym zakresie. Konwencja określa również, że leczenie może być dostępne jako alternatywa dla skazania lub ukarania (lub jako dodatek do nich) wobec osób z zaburzeniami związanymi z nadużywaniem substancji psychoaktywnych, które popełniły przestępstwa podlegające karze.

### 4.3 Krajowa polityka dotycząca leczenia

Część ogólnych zasobów społecznych powinna zostać przeznaczona, w trakcie tworzenia narodowego systemu ochrony zdrowia, na radzenie sobie z problemami zdrowotnymi i społecznymi (30 Raport Komitetu Ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia)<sup>[10, 50]</sup>.

Polityka zdrowotna powinna nakreślać stanowisko wobec zapobiegania i leczenia problemów związanych z uzależnieniem opioidowym. Powinna ona opierać się na danych epidemiologicznych, dowodach dotyczących skuteczności interwencji, zasobach kraju i podstawowych wartościach społeczeństwa.

Oszacowanie zapotrzebowania w zakresie leczenia jest ważne dla planowania usług terapeutycznych oraz dla oglądu ich dostępności dla

różnych grup ludności. Oszacowanie liczby osób uzależnionych od opioidów w populacji na podstawie badań gospodarstw domowych jest utrudnione ze względu na ich niedostateczną reprezentację w zakrojonych na szeroką skalę badaniach epidemiologicznych. Metody wielokrotnego potowu (*capture-recapture*), wstecznej projekcji (*back projection*) oraz mnożników (*multiplier method*) należą do alternatywnych technik o większej skuteczności<sup>[51]</sup>. Światowa Organizacja Zdrowia opracowała wytyczne dotyczące szacowania liczby osób uzależnionych od opioidów<sup>[52]</sup>.

Zapotrzebowanie na leczenie, w tym na leczenie pierwszorazowe, można również oszacować za pomocą systemów monitorujących terapię. Jednakże niektóre populacje mogą być niedostatecznie reprezentowane w szacunkach osób poszukujących leczenia, np. kobiety, młodzież, dzieci ulicy, uchodźcy, osoby ubogie oraz mniejszości etniczne i religijne. Przydatne może okazać się zebranie danych dotyczących liczby pacjentów uczestniczących we wszystkich rodzajach terapii. Dane dotyczące liczby osób korzystających z leczenia substytucyjnego agonistami opioidowymi można uzyskać w czasie rzeczywistym lub okresowo z ośrodków leczenia lub aptek wydających metadon i buprenorfinę. Gromadzenie danych dotyczących liczby osób leczonych w celu odstawienia substancji opioidowych jest znacznie bardziej skomplikowane i wymaga skoordynowania danych z ośrodków opieki, ośrodków świadczących specjalistyczne usługi ambulatoryjne i ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej. Stosunkowo niedrogim sposobem oceny długoterminowych wyników jest powiązanie zapisanych danych z rejestrami populacji (dotyczącymi umieralności).

Ocena zapotrzebowania stanowi formalną metodyczną próbę określenia istotnych różnic między tym, jakie usługi są potrzebne, a tym, jakie usługi są aktualnie świadczone. Ocena obejmuje dokumentowanie istotnych luk między bieżącymi a pożądanymi wynikami, a następnie podejmowanie decyzji, w jakiej kolejności luki te powinny zostać uzupełnione. W trakcie planowania i opracowywania farmakoterapii dla osób uzależnionych od opioidów należy rozważyć zakres obecnych

i potencjalnych problemów zdrowia publicznego związanych z uzależnieniem od opioidów i obecnym zasięgiem leczenia.

### **Zalecenie (najlepsza praktyka)**

Należy opracować dokument strategiczny określający politykę rządu w zakresie leczenia uzależnienia opioidowego. Celem strategii powinno być dążenie do objęcia leczeniem odpowiedniej grupy osób oraz do odpowiedniej jakości i bezpieczeństwa leczenia.

opiodów na leczenie zamiast do zakładu karnego mogą być również wdrażane po aresztowaniu lub tuż przed samym procesem. Programy te są czasami nazywane programami dywersji. Ocena programów dywersji wykazuje duże wskaźniki skutecznego leczenia i małe wskaźniki recydywy<sup>[53,54]</sup>.

### **Zalecenie (standard minimum)**

Wspomagane psychospołecznie leczenie farmakologiczne nie powinno być przymusowe.

## 4.4 Kwestie etyczne

### 4.4.1 Terapia pod przymusem (*compulsory treatment*) oraz terapia wymuszona (*coerced treatment*)

Zgodnie z zasadą autonomii, pacjenci powinni mieć swobodę wyboru w kwestii uczestnictwa w leczeniu, o ile inna zasada etyczna nie jest nadrzędna. Zasada autonomii może zostać uchylona w przypadku, gdy dana osoba jest niezdolna do pracy z powodu choroby psychicznej i nie może w dalszym ciągu dbać o siebie lub gdy stanowi zagrożenie dla innych. W większości krajów obowiązują w tym zakresie przepisy prawne dotyczące zdrowia psychicznego, które mogą być stosowane w razie potrzeby wobec pacjentów uzależnionych od opioidów. Jednakże w przypadku większości osób, które utraciły kontrolę nad używaniem opioidów, niekoniecznie uważa się, że utraciły one również zdolność dbania o siebie w inny sposób.

W sytuacjach, w których osoby uzależnione od opioidów są skazane za przestępstwa związane z używaniem substancji psychoaktywnych, można zaferować im leczenie uzależnienia opioidowego jako alternatywę dla sankcji karnych. Takie leczenie nie byłoby uważane za obowiązkowe poza przypadkami, w których kara za odmowę lub niepowodzenie leczenia byłaby surowsza niż kara, która je zastąpiła. Podobnie postępowanie sądowe może zostać przełożone na czas po odbyciu leczenia, aby można było uwzględnić wyniki leczenia. Programy, które kierują pacjentów uzależnionych od

### 4.4.2 Centralne rejestry pacjentów

Pacjenci powinni mieć prawo do prywatności. Podczas rozważania wprowadzenia systemów centralnej rejestracji pacjentów należy wziąć pod uwagę poufność ich danych. Zalety centralnych rejestrów pacjentów można ująć następująco:

- » zapobiegają otrzymywaniu przez pacjentów metadonu lub buprenorfiny z więcej niż jednego źródła,
- » poprzez konieczność uzyskania zgody z centralnego rejestru ograniczają dostęp do innych leków kontrolowanych,
- » mogą dostarczyć dokładniejszych danych dotyczących liczby leczonych osób.

Centralny rejestr może jednak ułatwiać naruszenie prywatności, co może zniechęcić niektórych pacjentów do rozpoczęcia leczenia lub opóźnić jego rozpoczęcie. Bezpieczne i skuteczne leczenie uzależnienia od substancji opioidowych można prowadzić bez centralnego rejestru. Ze względu na to, że rejestry mogą prowadzić do naruszenia prywatności, powinny one być prowadzone tylko wtedy, gdy agencje rządowe posiadają skuteczne systemy ochrony prywatności.

## 4.5 Finansowanie

Finansowanie i równy dostęp do wszystkich odpowiednich form leczenia powinny być zapewnione przez państwo bez względu na jego sytuację

finansową. Oznacza to, że najbardziej opłacalne leczenie powinno być powszechnie dostępne.

Koszty leczenia ponoszone przez osoby uzależnione od opioidów również mają wpływ na wyniki leczenia. Jeśli koszty są zbyt duże, leczenie nie będzie dostępne dla grup osób znajdujących się w niekorzystnej sytuacji ekonomicznej. Wielu pacjentów uzależnionych od opioidów ma trudności z opłaceniem leczenia, a często nie są oni objęci ubezpieczeniem zdrowotnym. Gdy pacjenci muszą płacić za leczenie, wskaźniki retencji i wyniki zdrowotne są gorsze niż w przypadku leczenia nieodpłatnego<sup>[55]</sup>. Nawet niewielkie koszty leczenia mogą stanowić znaczący czynnik zniechęcający.

Mechanizmy kalkulacji kosztów leczenia mogą mieć niezamierzone konsekwencje. Na przykład, jeśli większe dawki metadonu i buprenorfiny kosztują więcej niż dawki mniejsze, pacjenci mogą wybrać zbyt małą dawkę, co przeloży się na gorsze wyniki leczenia. Natomiast, jeśli pacjenci płacą tyle samo niezależnie od dawki, mogą oni zawyżać swoje potrzeby, by sprzedawać nadwyżkę, co z kolei może sprawić, że personel niechętnie zwiększy dawkę leku, gdy pacjent o to poprosi.

Istotny jest również koszt wydawania leku. Jeśli pacjenci płacą farmaceutyce lub klinice za każdorazowe wydanie leku, mogą oni rzadziej pobierać leki.

Pomimo że nie można uniknąć wszystkich skutków pokretnych motywacji, tj. takich, które są niezamierzone i niepożądane, zwolnienie z opłat i powszechne udostępnienie leczenia powinno je zminimalizować.

Jeśli dany kraj posiada publiczny powszechny system opieki zdrowotnej, powinien on obejmować dostęp do leczenia uzależnienia opioidowego. Jeżeli dany kraj posiada system ubezpieczeniowy, ubezpieczenie powinno również obejmować dostęp do leczenia uzależnienia od opioidów, uznając, że w wielu przypadkach niezbędne będzie leczenie długoterminowe.

Kolejnym aspektem finansowania leczenia jest zrównoważony rozwój. W wielu przypadkach

fundusze pilotażowe są wykorzystywane do rozpoczęcia leczenia uzależnienia od opioidów. Jednakże zastosowanie długoterminowego leczenia substytucyjnego agonistą opioidowym, którego finansowanie trwa krótko, pozbawia pacjentów realnej perspektywy, że będą mogli kontynuować farmakoterapię po zakończeniu fazy pilotażowej i jest niewłaściwe.

Rozwój i utrzymanie systemu leczenia uzależnienia od opioidów ewidentnie musi odbywać się w danym kraju w ramach szerszego systemu finansowania i świadczenia opieki zdrowotnej. Zrozumienie sposobu, w jaki gromadzi się i przydziela fundusze zdrowotne w danym kraju, jest zatem ważne dla właściwego planowania strategii leczenia uzależnienia od opioidów. W wielu krajach o stosunkowo małych zasobach szczególnie ważną potencjalną barierą w leczeniu jest poleganie na bezgotówkowych wydatkach typu *out-of-pocket*, ponoszonych przez gospodarstwa domowe na określone świadczenia medyczne jako podstawowy mechanizm płatności za opiekę zdrowotną. Oparte na opodatkowaniu publiczne systemy ubezpieczeń zdrowotnych zapewniają bardziej sprawiedliwy sposób płatności za usługi zdrowotne, a także bardziej odpowiednią podstawę do rozwoju i podtrzymania usług leczenia uzależnienia od opioidów na poziomie populacji.

Ustalenie całkowitych zasobów i powiązanych kosztów potrzebnych do rozpoczęcia i utrzymania świadczeń leczenia uzależnienia od opioidów powinno być kluczowym elementem planowania strategicznego. Na potrzeby szeregu programów leczenia uzależnienia od opioidów<sup>[56,57,58,59,60,61,62,63]</sup> przygotowano oszacowania ponoszonych kosztów, jednakże dotyczą one w dużej mierze krajów o dużych dochodach, w których ceny i poziom świadczeń zdrowotnych mogą się znacznie różnić od tych w krajach o małych i średnich dochodach. Przykładowo, chociaż szacunkowe dane dotyczące wymaganego personelu będą widoczne w każdym procesie planowania zasobów, koszty ich pracy mogą stanowić znacznie mniejszą część całkowitych kosztów w krajach o małym i średnim dochodzie (ze względu na mniejsze wynagrodzenia); z kolei koszty zakupu i dystrybucji leków, paliwa, mediów i sprzętu mogą w tych krajach pochłaniać

relatywnie większą część kosztów. WHO dysponuje metodami i narzędziami, które można wykorzystać do wspomagania planowania zasobów i kalkulacji kosztów programu na poziomie krajowym<sup>[64]</sup>.

### **Zalecenie (standard minimum)**

Leczenie powinno być dostępne dla wszystkich populacji osób potrzebujących.

### **Zalecenie (standard minimum)**

W momencie rozpoczęcia leczenia powinna istnieć realna perspektywa, że będzie ono miało zapewnione finansowanie.

### **Zalecenie (najlepsza praktyka)**

Aby osiągnąć optymalny zasięg i wyniki leczenia, leczenie uzależnienia opioidowego powinno być świadczone nieodpłatnie lub powinno być objęte publicznym ubezpieczeniem zdrowotnym.

## 4.6 Zakres świadczeń

Farmakoterapia uzależnienia opioidowego powinna być dostępna dla wszystkich osób znajdujących się w potrzebie, w tym osób przebywających w zakładach karnych (skuteczność leczenia substytucyjnego agonistami opioidowymi jest dobrze udokumentowana również i w tych warunkach) i innych placówkach odosobnienia<sup>[65,66,67]</sup>. Należy unikać przerw w leczeniu substytucyjnym agonistami opioidowymi w czasie, gdy pacjenci są przyjmowani do zakładów karnych lub je opuszczają.

Programy leczenia powinny być tak zaprojektowane, aby były jak najbardziej dostępne; na przykład powinno zapewnić się fizyczną możliwość uczestniczenia w programie, zajęcia w jego ramach powinno się rozpocząć w dogodnym czasie, nie powinno być nadmiernych ograniczeń w dostępności i powinna być możliwość rozszerzenia zajęć, w celu ich dostosowania do prawdopodobnego popytu. W ramach programu powinny być zapewnione odpowiednie udogodnienia, godziny otwarcia powinny umożliwiać zachowanie poufności i bezpieczeństwa pracowników i pacjentów, powinno

się zapewnić udogodnienia w wydawaniu leków oraz procedury zapewniające ich zabezpieczone przechowywanie.

### 4.6.1 Podstawowa opieka zdrowotna

Włączenie leczenia uzależnienia opioidowego w zakres podstawowej opieki zdrowotnej jest jednym ze sposobów zwiększenia jego dostępności, jednakże nie w każdych warunkach jest to możliwe. Lekarze w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej będą zazwyczaj potrzebować wsparcia ze strony specjalistycznego systemu obejmującego mentoring, szkolenia, konsultacje i skierowania. Mając takie wsparcie, pacjenci z dość złożonymi współwystępującymi chorobami mogą być skutecznie leczeni w ramach podstawowej opieki zdrowotnej.

Leczenie substytucyjne agonistą opioidowym, świadczenia medyczne związane zarówno z odstawieniem opioidów, jak i zapobieganiem nawrotom mogą być dostępne w warunkach systemu podstawowej opieki zdrowotnej po uwzględnieniu odpowiednich warunków.

Przeprowadzono kilka badań klinicznych dotyczących leczenia substytucyjnego agonistą opioidowym w warunkach podstawowej opieki medycznej<sup>[68,69,70]</sup>. Prowadzenie leczenia substytucyjnego agonistą opioidowym przez lekarzy rodzinnych znacznie zwiększa dostępność do leczenia, w związku z czym liczba osób leczonych w krajach, które przyjęły taką strategię szybko się zwiększyła<sup>[71]</sup>. Leczenie w ramach podstawowej opieki zdrowotnej ma również tę zaletę, że pozwala na włączenie leczenia uzależnienia oraz leczenia psychiatrycznego do głównego nurtu usług, zmniejszając tym samym zarówno piętno związane z uzależnieniem, jak i zawodową izolację personelu medycznego. Integracja ta zmniejsza również niektóre problemy, które mogą pojawić się w poradniach gromadzących dużą liczbę pacjentów będących na leczeniu substytucyjnym agonistami opioidowymi. W warunkach poradniowych relacje między pacjentami mogą prowadzić do handlu narkotykami i utworzenia się środowiska antyterapeutycznego. Gromadzenie się przed poradnią osób używających narkotyki może stać się argumentem dla tych członków społeczności,

którzy nie akceptują leczenia substytucyjnego agonistami opioidowymi.

Usługi związane z odstawieniem opioidów i zapobieganiem nawrotom nałogu można zatem świadczyć w ramach podstawowej opieki zdrowotnej z podobną skutecznością co w specjalistycznych poradniach, ale ponosząc mniejsze koszty<sup>[72,73]</sup>.

### 4.6.2 Zakłady karne

Więźniom nie powinno się odmawiać odpowiedniej opieki medycznej w związku z pozbawieniem wolności. Zwykle oznacza to, że opcje leczenia dostępne poza zakładem karnym powinny być również dostępne w więzieniu. Odstawianie opioidów i leczenie zespołów abstynencyjnych, terapia substytucyjna agonistą opioidowym oraz leczenie naltreksonem powinny być możliwe w warunkach więziennych, lecz więźniowie nie powinni być zmuszani do rozpoczęcia jakiegokolwiek konkretnego leczenia.

#### **Leczenie agonistami opioidowymi w zakładach zamkniętych**

Korzyści z prowadzenia terapii substytucyjnej agonistą opioidowym w zakładach karnych dotyczą: mniejszej częstości dokonywania iniekcji w więzieniu, częstszego kontynuowania leczenia po opuszczeniu więzienia i zmniejszeniu recydywy. Potencjalne szkody są związane z niewłaściwym przeznaczeniem leków i rozprzestrzenianiem się wirusa HIV poprzez wstrzykiwanie leku, wyptywanie leku na nielegalny rynek i używanie leku za pomocą zanieczyszczonego sprzętu do iniekcji. Generalnie, ze względu na potencjalne szkody, stosowanie leków bez nadzoru nie jest odpowiednie w zakładach karnych. Wskaźniki dotyczące wyptywania metadonu do nielegalnego obrotu są niskie, nawet w warunkach więziennych, a można je jeszcze zmniejszyć, rozcieńczając metadon i odizolowując pacjentów leczonych metadonem od innych więźniów na 30 minut po podaniu leku.

Ze względu na to, że buprenorfina jest aplikowana podjęzykowo w formie tabletki, która rozpuszcza się do 15 minut, trudno nadzorować jej zażywanie w warunkach więziennych, gdzie czasami

więźniowie próbują nielegalnie pozyskiwać ten lek od innych i wstrzykiwać go dożylnie<sup>[74]</sup>. Zwiększenie skuteczności nadzoru polega m.in. na: kruszeniu tabletek, podawaniu buprenorfiny w postaci farmaceutycznej tzw. filmu, podawanie jej pacjentowi po uprzednim upewnieniu się, że ma on ręce za plecami oraz kontroli jamy ustnej po podaniu leku. Jeśli skuteczny nadzór nad buprenorfiną jest trudny, lepiej zamiast niej stosować metadon.

Politycy i administratorzy więzień powinni zadbać o odpowiednie powiązania między więzienną opieką medyczną a leczeniem substytucyjnym agonistami opioidowymi poza więzieniem. Nawet małe przerwy w ciągłości leczenia są dla pacjenta niepokojące i zwiększają ryzyko powrotu do nielegalnego używania opioidów. Dlatego też leczenie substytucyjne agonistami opioidowymi powinno być kontynuowane po wyjściu z więzienia. Oznacza to potrzebę skoordynowania dnia zwolnienia z więzienia z dniem rozpoczęcia leczenia agonistami opioidowymi poza więzieniem.

Pacjenci, którzy nie byli leczeni poza więzieniem, powinni mieć możliwość rozpoczęcia stosowania metadonu lub buprenorfiny w warunkach więziennych, nawet jeśli mają krótki wyrok. Rozpoczęcie leczenia substytucyjnego agonistami opioidowymi w więzieniach zmniejsza znaczne ryzyko przedawkowania i zgonu po opuszczeniu zakładu karnego oraz liczbę przypadków powrotu do więzienia.

### 4.7 Jakie rodzaje terapii powinny być dostępne?

Optymalnym rozwiązaniem w krajach, które mogą sobie na to pozwolić, jest dostęp zarówno do metadonu, jak i buprenorfiny w ramach leczenia substytucyjnego agonistami opioidowymi. Dostępność do obu leków oznacza, że wobec pacjentów, u których występują niepożądane skutki działania jednego z leków lub którzy na lek nie reagują, można zastosować lek alternatywny. Prowadzi to do zwiększenia odsetka osób uzależnionych od opioidów, które nie rezygnują z leczenia agonistami opioidowymi; może to również zwiększyć skuteczność leczenia poprzez lepsze dopasowanie terapii do pacjenta. Dodatkowa dostępność agonistów receptorów

alfa-2-adrenergicznych w leczeniu opioidowego zespołu abstynencyjnego zwiększa zakres możliwości leczniczych dla osób, które chcą odstawić narkotyk tak szybko, jak to możliwe, lub które chcą rozpocząć stosowanie naltreksonu po zaprzestaniu używania narkotyków. Dostępność naltreksonu po odstawieniu opioidów jest również ważną opcją dodatkową, ponieważ zmniejsza współczynnik nawrotów.

##### **Zalecenie (standard minimum)**

Opcje leczenia farmakologicznego powinny obejmować: leczenie substytucyjne agonistami opioidowymi i świadczenia związane z leczeniem opioidowego zespołu abstynencyjnego. W wersji minimum dostępne opcje powinny obejmować metadon lub buprenorfinę w leczeniu substytucyjnym agonistami opioidowymi oraz ambulatoryjne leczenie opioidowego zespołu abstynencyjnego.

##### **Zalecenie (najlepsza praktyka)**

Opcje leczenia farmakologicznego powinny obejmować zarówno metadon, jak i buprenorfinę w leczeniu substytucyjnym agonistami receptorów opioidowych i terapię opioidowego zespołu abstynencyjnego oraz podawanie agonistów receptorów alfa-2-adrenergicznych w leczeniu zespołu abstynencyjnego, a także stosowanie naltreksonu w celu zapobiegania nawrotom, jak również naloksonu w leczeniu przedawkowania.

## **4.8 Nadzór nad przyjmowaniem metadonu i buprenorfiny w ramach leczenia substytucyjnego**

Z niniejszą częścią należy zapoznawać się razem z częścią dotyczącą leczenia substytucyjnego agonistami opioidowymi (rozdział 6.4).

Bez nadzoru nad podawaniem metadonu i buprenorfiny istnieje spore prawdopodobieństwo, że będą one wydostawać się do nielegalnego stosowania, co może powodować problemy z przedawkowaniem,

iniekcjami i rozprzestrzenianiem się chorób przenoszonych drogą krwionośną. Jednakże nadzór przyjmowania każdej dawki jest środkiem restrykcyjnym wobec pacjentów i zmniejsza akceptację leczenia. Kontrola przyjmowania większości dawek jest dla pacjentów uciążliwa, ale niekoniecznie jest dla nich niekorzystna; wręcz przeciwnie, może przynosić korzyści we wczesnej fazie leczenia.

Przepisy i regulacje określające stopień nadzoru nad podawaniem metadonu i buprenorfiny w ramach terapii substytucyjnej powinny być zgodne z odpowiednimi umowami międzynarodowymi i odzwierciedlać akceptowalną dla danej społeczności równowagę pomiędzy leczeniem a ryzykiem wydostania się leków do nielegalnego użytkowania. Programy, w których leki wydostają się do użytku nielegalnego, nie są korzystne dla pacjentów, a często nie są również akceptowane poza sektorem opieki zdrowotnej. Dzięki wskazówkom, personel zajmujący się leczeniem może wytypować pacjentów, w przypadku których ryzyko wydostania się leku do nielegalnego użytku jest małe i którym można zaproponować mniejszy nadzór nad podawaniem leku (rozdział 4.6).

W większości przypadków szkolenie personelu, odpowiednia taktyka wydawania leku do domu i standardowe ograniczenia prawne w kwestii nielegalnie nabytych opioidów pozwalają zminimalizować możliwość wydostawania się leku do nielegalnego użytku bez konieczności wprowadzania konkretnych przepisów prawnych. Programy będą bardziej zrównoważone, jeśli będą istnieć systemy mające na celu zapobieganie lub minimalizowanie nielegalnego wykorzystania leków oraz monitorowanie korzyści płynących z leczenia. Powinny one obejmować co najmniej systemy monitorujące wydostawanie się leku do nielegalnego użytku (rozdział 5.7).

## 5. Wytyczne na poziomie programu – dla kierowników programów i liderów klinicznych

Niniejsza sekcja jest skierowana głównie do liderów klinicznych i administratorów opieki zdrowotnej odpowiedzialnych za organizację i leczenie uzależnienia od opioidów oraz standardy opieki.

### 5.1 Zarządzanie kliniczne

Zarządzanie kliniczne odnosi się do mechanizmu odpowiedzialności za wyniki kliniczne. Zazwyczaj rola ta przypada liderowi klinicznemu lub administratorowi opieki zdrowotnej albo obu naraz. Do ich obowiązków należy zapewnienie, że:

- » personel jest odpowiednio wyselekcjonowany, przeszkolony i nadzorowany,
- » istnieją odpowiednie protokoły kliniczne i procedury dotyczące:
  - określenia struktury usługi leczenia,
  - opracowywania i utrzymywania mechanizmów oceny jakości i doskonalenia,
  - zapewnienia, że procedury są zgodne z odpowiednimi przepisami i wymaganiami zawodowymi.

W wersji minimum należy opracować proces zarządzania klinicznego w taki sposób, aby zapewnić spełnienie minimalnych standardów w zakresie świadczenia leczenia uzależnienia opioidowego. Idealem byłoby szczegółowe opracowanie procesu zarządzania klinicznego, który zapewniłby bezpieczeństwo i skuteczność leczenia uzależnienia od opioidów.

Gdy leczenie zachodzi poza systemem opieki zdrowotnej (np. w więzieniach) i zasadniczo nie leży ono w gestii organów służby zdrowia, nadal powinien istnieć udokumentowany łańcuch odpowiedzialności za wyniki zdrowotne.

Najlepszym rozwiązaniem jest, aby główną odpowiedzialność za leczenie, nawet osób przebywających w placówkach zakładów karnych, spoczywała na systemie opieki zdrowotnej, ze względu na to, że w takim przypadku łatwiej jest ustalić i utrzymać odpowiedzialność kliniczną.

#### Zalecenie (standard minimum)

W ramach systemu opieki zdrowotnej powinien istnieć system zarządzania klinicznego usługami leczniczymi wraz z łańcuchem odpowiedzialności klinicznej w celu zapewnienia spełnienia minimalnych standardów w zakresie świadczenia leczenia uzależnienia od opioidów.

#### Zalecenie (najlepsza praktyka)

Powinno się zapewnić leczenie uzależnienia opioidowego w ramach systemu opieki zdrowotnej.

#### Zalecenie (najlepsza praktyka)

Proces zarządzania klinicznego powinien być tak zorganizowany, aby zapewnić zarówno bezpieczne, jak i skuteczne leczenie uzależnienia od opioidów. Proces ten powinien być przejrzysty i opisany w dokumencie dotyczącym zarządzania klinicznego.

## 5.2 Zasady etyczne i zgoda

Zgodnie z prawem do autonomii i prawem do korzystania z najwyższego osiągalnego poziomu ochrony zdrowia ujętym w art. 12 Międzynarodowego Paktu Praw Gospodarczych, Społecznych i Kulturalnych<sup>[75]</sup>, ludzie powinni mieć swobodę wyboru co do uczestniczenia lub nieuczestniczenia w leczeniu.

Raport Światowej Organizacji Zdrowia dotyczący zdrowia psychicznego, praw człowieka i prawodawstwa<sup>[76]</sup> mówi, że zgoda, aby była ważna, musi spełniać następujące kryteria:

- » „Osoba/pacjent wyrażający zgodę musi być zdolna/y do zrobienia tego; jej/Jego zdolność do wyrażenia zgody zakłada się z góry, o ile nie ma dowodów, że jest inaczej.
- » Zgodę musi się uzyskać w sposób dobrowolny, bez groźb lub niewłaściwych zachęt.
- » Wyrażenie zgody powinno poprzedzić odpowiednie i adekwatne do potrzeb ujawnienie informacji. Należy podać informacje na temat celu, metody, prawdopodobnego czasu trwania i oczekiwanych korzyści wynikających z proponowanego leczenia, możliwego odczuwania bólu lub dyskomfortu i ryzyka związanego z proponowanym leczeniem oraz prawdopodobnych działań niepożądanych. Informacje te należy odpowiednio omówić z pacjentem.
- » Zgodnie z dobrą praktyką kliniczną pacjentowi powinno się zaoferować wybór (o ile jest to możliwe) spośród różnych sposobów leczenia; szczególnie powinno się omówić i zaoferować pacjentowi procedury mniej inwazyjne.
- » Informacje powinno się przekazywać pacjentowi w znanym przez niego języku i w formie dla niego zrozumiałej.
- » Pacjent powinien mieć prawo do odmowy podjęcia lub zakończenia leczenia.

- » Należy wyjaśnić pacjentowi, jakie są konsekwencje odmowy leczenia, w tym możliwość wypisania ze szpitala.
- » Zgoda powinna być zawarta w dokumentacji medycznej pacjenta.
- » Prawo do wyrażenia zgody na leczenie oznacza również prawo do odmowy leczenia. Jeśli w ocenie lekarza pacjent jest zdolny do wyrażenia zgody, to również odmowa udzielenia takiej zgody musi być respektowana”.

Jedną z implikacji uzyskania świadomej zgody w przypadku pacjentów uzależnionych od opioidów jest to, że pacjenci mogą nie być w stanie jej wyrazić, gdy są pod wpływem substancji psychoaktywnych lub cierpią z powodu opioidowego zespołu abstynencyjnego. W takim przypadku można rozpocząć leczenie, a pacjentów można poprosić o potwierdzenie zgody na leczenie po rozpoczęciu leczenia, gdy nie będą oni ani w stanie intoksykacji, ani tuż po odstawieniu opioidów. Czasami może to oznaczać zmianę trybu leczenia z terapii substytucyjnej agonistami opioidowymi na odstawienie opioidów, lub odwrotnie.

W procesie uzyskiwania świadomej zgody od pacjentów rozpoczynających leczenie substytucyjne agonistami opioidowymi ważne jest uwzględnienie zwiększonego ryzyka przedawkowania podczas pierwszych tygodni leczenia oraz prawdopodobne wystąpienie opioidowych objawów abstynencyjnych po zakończeniu leczenia agonistą. Pacjentów rozpoczynających terapię od odstawienia opioidów i leczenia objawów abstynencyjnych powinno się szczególnie ostrzegać o zwiększonym ryzyku przedawkowania po nawrocie używania opioidów w porównaniu z leczeniem substytucyjnym agonistami opioidowymi.

### Zalecenie (standard minimum)

Pacjenci muszą wyrazić świadomą zgodę na leczenie.

## 5.3 Personel i szkolenie

Wsparcie i szkolenie personelu medycznego wymaga stałego wysiłku, a szczególną uwagę należy zwrócić na rozwój i utrzymanie kompetencji pracowników. Szkolenie powinno dotyczyć (co najmniej): zrozumienia natury uzależnienia opioidowego, badania i rozpoznania, terapii farmakologicznej i psychospołecznej oraz leczenia intoksykacji/przedawkowania i trudnych zachowań.

### Zalecenie (standard minimum)

Leczenie uzależnienia opioidowego powinno być prowadzone przez przeszkolony personel medyczny. Zakres szkolenia obejmujący konkretne zadania powinien uwzględniać zakres odpowiedzialności i przepisy krajowe.

### Zalecenie (najlepsza praktyka)

Władze odpowiedzialne za opiekę zdrowotną powinny zadbać o to, aby podmioty świadczące usługi terapeutyczne miały wystarczające umiejętności i kwalifikacje w zakresie właściwego stosowania substancji kontrolowanych. Wymagania te mogą obejmować szkolenia podyplomowe i certyfikację, kształcenie ustawiczne i licencjaty. Powinno się zabezpieczyć odpowiednie środki na monitorowanie i ewaluację działań.

### 5.3.1 Personel medyczny

W większości przypadków lekarz jest niezbędny w trakcie leczenia uzależnienia opioidowego, zarówno ze względu na potrzebę przeprowadzenia oceny klinicznej, jak i przepisania farmakoterapii. W niektórych ośrodkach, ze względu na brak lekarza, jego obowiązki można przekazać personelowi pielęgniarskiemu lub innemu pracownikom ochrony zdrowia. Także sam lekarz może przekazać część swoich obowiązków pielęgniarce i pozostałemu personelowi medycznemu, zgodnie z lokalnymi przepisami.

W specjalistycznych poradniach personel medyczny powinien być nadzorowany przez lekarza lub psychiatrę specjalizującego się w leczeniu uzależnienia od substancji psychoaktywnych. W warunkach podstawowej opieki medycznej lekarze rodzinni i inni pracownicy medyczni powinni być przeszkoleni w podstawowym zakresie w obszarze rozpoznawania i leczenia uzależnienia opioidowego. Ze względu na możliwe szkodliwe działanie metadonu i buprenorfiny w przypadku ich niewłaściwego stosowania, w wielu krajach istnieje system szkoleń licencyjnych dla personelu medycznego, który będzie prowadził leczenie substytucyjne agonistami opioidowymi. Każdą usługę powinno się świadczyć zgodnie z programami szkoleniowymi opartymi na lokalnych wytycznych i przepisach klinicznych.

Cały personel medyczny świadczący usługi dla osób nadużywających substancji psychoaktywnych powinien mieć możliwość superwizji klinicznej przez pracujących na podobnych stanowiskach, starszych kolegów albo zawodowych superwizorów. Pomaga to zapobiegać niewłaściwemu przepisaniu leków i sprzyja utrzymaniu profesjonalizmu personelu medycznego w radzeniu sobie z pacjentami.

### 5.3.2 Personel apteczny

Personel wydający metadon i buprenorfinę to zazwyczaj farmaceuci; jednak także personel medyczny i pielęgniarski, w zależności od obowiązujących przepisów krajowych, może wydawać leki. Personel wydający metadon i buprenorfinę powinien być odpowiednio przeszkolony w zakresie leczenia uzależnienia opioidowego.

Szkolenie powinno zawierać treści o: przyczynach uzależnienia opioidowego, celach leczenia, rozpoznawaniu zespołu abstynencyjnego i intoksykacji oraz reagowaniu na trudne zachowania. Szkolenie powinno dotyczyć również właściwego magazynowania leków substytucyjnych (które są substancjami kontrolowanymi), natury uzależnienia opioidowego, celów leczenia, sporządzania raportów z leczenia, rozpoznawania opioidowego zespołu abstynencyjnego i intoksykacji, sposobów minimalizowania przedostawania się leków na czarny rynek oraz reagowania na trudne zachowania.

### 5.3.3 Personel udzielający wsparcia psychospołecznego

W celu zapewnienia profesjonalizmu i spójności świadczenia usług zaleca się podstawowe szkolenie w zakresie leczenia uzależnienia od substancji psychoaktywnych. Dalsze wymagania dotyczące szkolenia będą zależeć od rodzaju oferowanej interwencji psychospołecznej. Personel powinien mieć zapewnioną superwizję, odpowiednie wsparcie i standardowe instrukcje operacyjne dotyczące postępowania w razie stwierdzonej intoksykacji, trudnych zachowań i innych sytuacji kryzysowych.

## 5.4 Dokumentacja medyczna

Każdy kontakt między placówką ochrony zdrowia a pacjentem powinno się odnotowywać w dokumentacji medycznej. Zapis powinien być aktualny i czytelny. Każdy wpis powinien być opatrzony podpisem i datą.

Czasami policja może poprosić o dostęp do dokumentacji medycznej; policjanci nie powinni mieć dostępu do tej dokumentacji wbrew woli pacjenta, chyba że ich działanie będzie się odbywało zgodnie z obowiązującym prawem i stosownymi procedurami.

#### Zalecenie (standard minimum)

W przypadku wszystkich pacjentów powinno się prowadzić bieżącą dokumentację medyczną. Powinna ona zawierać wywiad, badanie kliniczne, rozpoznanie, opis stanu zdrowia i funkcjonowania społecznego, status zdrowotny i społeczny, plany leczenia i ich modyfikacje, skierowania, potwierdzenia wyrażenia zgody, informacje o przepisywanych lekach i innych interwencjach.

W niektórych okolicznościach standardy zawodowe mogą uzasadniać naruszenie poufności; na przykład, jeśli zagrożone jest bezpieczeństwo dziecka. W takich sytuacjach profesjonalny personel powinien wyważyć pomiędzy prawem pacjenta do prywatności a obowiązkiem ochrony; w razie

pojawienia się wątpliwości należy zasięgnąć porady odpowiedniego profesjonalnego organu nadrzędnego. Taki rodzaj naruszenia poufności jest generalnie dozwolony na mocy prawa, a w niektórych przypadkach nawet wymagany.

Z reguły pacjenci powinni mieć dostęp do własnej dokumentacji medycznej. W niektórych sytuacjach dostęp do dokumentacji może być ograniczony, jeśli okaże się, że oglądanie własnych rejestrów nie leży w najlepszym interesie pacjenta. Krajowe systemy identyfikacji, takie jak dowody osobiste, karty bankowe lub dokumenty ubezpieczenia społecznego powinny być wykorzystywane w celu potwierdzenia tożsamości pacjentów. Jeśli takie systemy nie funkcjonują, podmioty prowadzące leczenie powinny znaleźć inne sposoby ustalania tożsamości pacjentów, aby uniknąć zagrożenia podania potencjalnie śmiertelnej dawki opioidów niewłaściwemu pacjentowi. Jeśli funkcjonują rejestry centralne (rozdział 4.2), to aby ich funkcjonowanie było skuteczne, konieczna jest dokładna identyfikacja osób w nich zarejestrowanych.

#### Zalecenie (najlepsza praktyka)

Należy zapewnić poufność dokumentacji pacjenta.

#### Zalecenie (standard minimum)

Pracownicy ochrony zdrowia zaangażowani w leczenie powinni mieć dostęp do danych pacjenta zgodnie z krajowymi przepisami, podobnie jak sami pacjenci.

#### Zalecenie (standard minimum)

Pracownicy ochrony zdrowia lub inni pracownicy zajmujący się leczeniem pacjentów nie powinni dzielić się informacjami o pacjentach z policją i innymi organami ścigania, o ile pacjent nie wyrazi na to zgody lub jeśli nie jest to wymagane przez prawo.

#### Zalecenie (standard minimum)

Personel leczący agonistami opioidowymi powinien mieć możliwość identyfikacji pacjentów.

## 5.5 Bezpieczeństwo obrotu lekami

W większości krajów obowiązują przepisy regulujące zakup, przechowywanie, wydawanie i dawkowanie leków; przepisy te zawierają specjalne wytyczne dotyczące opioidów i innych substancji, które mogą być nadużywane. Zwykle nakazuje się przechowywanie metadonu i buprenorfiny w zamkniętych szafkach będących pod nadzorem dwóch pracowników obserwujących wszelkie czynności związane z lekami. Powyższe środki zapobiegawcze zmniejszają ryzyko kradzieży leków, w szczególności ryzyko ich przekazywania na nielegalny rynek przez członków personelu.

Metadon i buprenorfina mogą potencjalnie zagrażać życiu w przypadku podania niewłaściwej dawki lub niewłaściwemu pacjentowi. Stosuje się różne systemy, których celem jest zapewnienie, że właściwy pacjent otrzymuje właściwą dawkę. Zasadniczo sprowadzają się one do sprawdzenia tożsamości pacjenta i upewnienia się, że jego recepta jest ważna.

### Zalecenie (standard minimum)

Należy stworzyć udokumentowane procedury zapewniające bezpieczne i legalne nabywanie, przechowywanie, wydawanie i dawkowanie leków, w szczególności metadonu i buprenorfiny.

Niektóre systemy mogą wykorzystywać niezaawansowane technologie, na przykład zdjęcia pacjenta w punkcie wydań i podpis potwierdzający otrzymanie dawki. Inne natomiast mogą korzystać z nowinek technologicznych, takich jak komercyjne systemy łączące urządzenia skanujące siatkówkę z dozownikami metadonu.

## 5.6 Świadczenia lecznicze

### 5.6.1 Wskazówki kliniczne

Wytyczne kliniczne są jednym z mechanizmów poprawy jakości leczenia. Klarowne, oparte na dowodach kliniczne wytyczne dotyczące leczenia

uzależnienia opioidowego powinny być udostępnione przynajmniej personelowi prowadzącemu leczenie. Idealnym rozwiązaniem byłoby opracowanie na poziomie krajowym lub regionalnym wytycznych odzwierciedlających lokalne prawo, politykę zdrowotną i inne specyficzne okoliczności. W wytycznych tych może uwidaczniać się wpływ różnic w kosztach i wymaganiach związanych z nadzorem nad metadonem i buprenorfiną. Lokalne dyrektury powinny odzwierciedlać standardy leczenia przyjęte w danym miejscu, odpowiadające wartościom i obyczajom społecznym.

### Zalecenie (standard minimum)

Kliniczne wytyczne dotyczące leczenia uzależnienia opioidowego powinny być dostępne dla personelu klinicznego.

### Zalecenie (najlepsza praktyka)

Wytyczne kliniczne powinny być szczegółowe, wyczerpujące, oparte na dowodach i opracowane na poziomie krajowym lub regionalnym, aby mogły odzwierciedlać lokalne prawo, politykę zdrowotną i inne okoliczności.

### 5.6.2 Zasady postępowania

Należy opracować strategię dotyczące celów, wskazań, placówek, schematów dawkowania i przepisów dotyczących leczenia (w tym przyczyn zakończenia leczenia) oraz wyraźnie przekazać je pacjentom i personelowi. Powyższe stwierdzenie dotyczy postępowania z uzależnieniem opioidowym czy to opierającym się na detoksykacji, czy to na leczeniu substytucyjnym agonistami opioidowymi, czy też leczeniu naltreksonem.

Pożądanym jest dostęp do sieci usług medycznych, psychiatrycznych, społecznych oraz świadczeń mających na celu ograniczanie szkód, i powinno się go rozwijać, jeśli tylko jest to możliwe.

Ośrodki interwencji psychospołecznych, w tym poradnictwo, nie muszą być zlokalizowane w tym samym miejscu.

#### **Zalecenie (standard minimum)**

Aby zmaksymalizować bezpieczeństwo i skuteczność programów leczenia substytucyjnego agonistami opioidowymi, przepisy i regulacje powinny zachęcać do stosowania elastycznego dawkowania, z małymi dawkami początkowymi i stosownie dużymi dawkami podtrzymującymi, bez wprowadzania ograniczeń dotyczących zarówno wielkości dawek, jak i czasu leczenia.

Możliwe jest leczenie mężczyzn i kobiet w tym samym ośrodku, jednak należy stosownie uwzględnić potrzeby wynikające z czynników kulturowych i związanych z płcią.

#### **Zalecenie (najlepsza praktyka)**

Świadczenia leczenia opioidowego zespołu abstynencyjnego nie powinny być odrębną procedurą, lecz należy je zintegrować z innymi opcjami kontynuowania leczenia.

#### **Zalecenie (najlepsza praktyka)**

Rekomenduje się wydawanie leków substytucyjnych do domu w przypadkach, gdy dawka leku jest ustalona i sytuacja środowiskowa jest stabilna, a ryzyko wydostania się leków do nielegalnego użytku jest małe.

#### **Zalecenie (najlepsza praktyka)**

Przymusowe skreślanie z listy leczonych jest uzasadnione, gdy zachodzi konieczność zapewnienia personelowi i innym pacjentom bezpieczeństwa; samo nieprzestrzeganie zasad programu zasadniczo nie powinno być przyczyną zakończenia leczenia z powodów dyscyplinarnych. Przed wykluczeniem z terapii należy podjąć rozsądne działania w celu poprawy sytuacji spowodowanej podjętą decyzją, włącznie z ponownym włączeniem do terapii.

### 5.6.3 Wykluczenie pacjenta z leczenia i inne formy ograniczeń

Jedną z podstawowych zasad świadczeń leczniczych jest obowiązek ochrony personelu i pacjentów. Jeśli zachowanie pacjenta w przeszłości wskazywałoby, że ryzyko wyrządzenia krzywdy innym pacjentom lub personelowi jest znaczne, placówki oferujące leczenie muszą starać się je zmniejszyć, w razie potrzeby nawet przymusowo wykluczając pacjenta z leczenia. Sytuacji takich można uniknąć, jeśli rozpozna się zachowanie pacjenta na wczesnym etapie i włączy się środki zaradcze. W efektywnie działającym programie wyraźnie wytycza się granice między akceptowalnymi i niedopuszczalnymi zachowaniami pacjentów, a personel konsekwentnie ich przestrzega w odniesieniu do wszystkich pacjentów (takie postępowanie jest określane jako „ustalenie granic”). Aby uniknąć powtarzania schematów odrzucenia pacjentów, którego doświadczają ze strony innych grup społecznych, powinno się stosować stopniowanie reakcji na zachowania w ramach ustalonych granic, m.in. pacjenci powinni doświadczać:

- pozytywnej reakcji na „dobre” zachowania,
- wyważonych reakcji na drobne naruszenia zachowań akceptowalnych (np. ostrzeżenia, mniej przywilejów związanych z wydawaniem leku w domu, częstsze wizyty lekarskie, odmowa lub opóźnione wydawanie dawek, gdy pacjent przychodzi w stanie intoksykacji),
- reakcji o charakterze ostatecznym (np. skreślenie z leczenia i, jeśli to konieczne, wezwwanie policji) w przypadku poważnych naruszeń dopuszczalnych zachowań.

Nadmierne reakcje w przypadku drobnych naruszeń zasad mogą spowodować wyłączenie z leczenia wielu osób, których terapia mogłaby przynieść skutki. Natomiast brak reakcji na znaczące naruszenia zasad może zaszkodzić innym pacjentom i personelowi, a także nie służyć samemu pacjentowi.

Każda placówka lecznicza będzie musiała samodzielnie podejmować decyzje dotyczące własnych reguł i granic; będą one zależeć od norm kulturowych, celów leczenia w tym ośrodku oraz polityki

otoczenia pozwalającej na kontynuowanie terapii. Zasady leczenia najprawdopodobniej będą bardzo różniły się pomiędzy placówkami detoksykacyjnymi i społecznościami terapeutycznymi nastawionymi na utrzymywanie całkowitej abstynencji oraz programami leczenia substytucyjnego agonistami opioidowymi, których celem jest zmniejszenie umieralności i zachorowalności związanych z uzależnieniem opioidowym oraz poprawa jakości życia.

Niezależnie od rodzaju ustalonych reguł, muszą być one konsekwentnie przestrzegane przez cały personel prowadzący terapie. W ten sposób pacjenci szybko się uczą, jakie są granice akceptowalnego zachowania i łatwiej się na nie zgadzają. Niektórzy pacjenci starają się przesuwać granice, gdy zauważają różnice w postawie wobec nich u pracowników. Takie zachowanie, nazywane czasami „podziałem”, może wiązać się z ryzykiem nastawiania przeciwko sobie personelu leczniczego, co prowadzi do złych wyników leczenia pacjentów.

Nawet w przypadku incydentu na tyle poważnego, że skutkuje nagłym wykluczeniem pacjenta z leczenia, pracownicy placówki powinni wykorzystać to jako okazję do sprawdzenia, czy zrobili wszystko, co mogli, aby uniknąć sprowokowania takiego zachowania lub przyzwolenia na nie. W ramach świadczeń leczniczych powinien istnieć mechanizm niezwłocznego zgłaszania incydentów, w tym sytuacji, w których wystąpiło duże ryzyko utraty pacjenta oraz nieoczekiwanych skutków ubocznych. Członkowie zespołu powinni regularnie zapoznawać się z dokumentacją medyczną. W skład zespołu powinna wchodzić osoba zarządzająca częścią kliniczną.

Inicjatywy, których celem jest zmniejszenie częstości występowania zachowań niepożądanych, mogą obejmować: przeszkolenie personelu w zakresie strategii komunikowania się w sposób nieoceniający i niekonfrontacyjny, skracanie czasu oczekiwania na wizyty i lekarstwa, częste weryfikacje leczenia pacjentów, stosowanie praktyk przyjaznych dla rodzin i sprzyjających zatrudnieniu oraz obecność w placówce pracowników ochrony.

Jeżeli sytuacja nie wymaga natychmiastowego wykluczenia pacjenta z leczenia ze względów bezpieczeństwa personelu i innych pacjentów, należy podjąć próby rozwiązania zaistniałego problemu bez wykluczenia pacjenta, szczególnie jeśli taka reakcja wiązałaby się z niekontynuowaniem przez niego żadnego leczenia. Pacjenci powinni rozumieć, czego się od nich oczekuje i powinni mieć jasno wytłumaczone, kiedy ich zachowanie przekracza granice. Gdy nie ma innych opcji rozwiązania problemu z pacjentem lub gdy wszystkie zostały już wyczerpane, należy podjąć próbę przeniesienia pacjenta do innej placówki leczniczej ze względu na to, że prognozy dla pacjenta po dyscyplinarnym wypisie są złe; nawroty używania heroiny stwierdza się u 75% takich pacjentów<sup>[77]</sup>.

### 5.6.4 Plany zindywidualizowanej terapii pacjentów

Pierwszym etapem zindywidualizowanej terapii jest dokładna ocena pacjenta, która pozwala na identyfikację konkretnych potrzeb psychospołecznych i motywacji pacjenta oraz potwierdza rozpoznanie uzależnienia opioidowego i opisuje reagowanie na wcześniejsze terapie (rozdział 6.1). Na kolejnym etapie, w ramach leczenia holistycznego podejmuje się próbę sprostania wymaganiom leczniczym. W miarę możliwości interwencje mające na celu zaspokojenie konkretnych potrzeb powinny opierać się na dowodach naukowych, uwzględniać indywidualne preferencje i doświadczenia z przeszłości.

Podobnie jak w przypadku innych chorób przewlekłych, także i tu nie należy zakładać, że pacjenci zostaną „wyleczeni” podczas pierwszej fazy leczenia, dlatego też należy wprowadzić długotrwałą obserwację przebiegu leczenia (katamnezę). Programy leczenia należy tak zorganizować, aby wspierać pacjentów w perspektywie długoterminowej.

### 5.6.5 Zakres świadczeń

Pomimo że w różnych programach mogą być dostępne różne opcje leczenia, warto by oferowały one pełen zakres usług; dzięki temu będzie można dostosować świadczenia do potrzeb pacjentów.

#### **Zalecenie (standard minimum)**

Należy przeprowadzić szczegółową ocenę indywidualną obejmującą: wywiad (poprzednie doświadczenia związane z leczeniem), występowanie chorób (w tym zaburzeń psychicznych), warunki życia, kwestie prawne, sytuację zawodową oraz czynniki społeczne i kulturowe, które mogą wpływać na używanie substancji psychoaktywnych; badanie kliniczne (ocena intoksykacji lub zespołu abstynencyjnego oraz śladów iniekcji) oraz, w razie konieczności, badania laboratoryjne (m.in. badanie przesiewowe moczu pod kątem występowania substancji psychoaktywnych, testy na infekcję HIV, zapalenie wątroby typu C i typu B, gruźlicę, badanie parametrów wątrobowych).

#### **Zalecenie (najlepsza praktyka)**

Badania przesiewowe w kierunku współwystępowania chorób psychicznych i somatycznych powinny stanowić część wstępnej oceny.

#### **Zalecenie (najlepsza praktyka)**

Dobór leczenia dla danej osoby powinien opierać się na szczegółowej ocenie potrzeb leczniczych i mieć na celu zaspokojenie tych potrzeb (ta ocena powinna opierać się na dowodach naukowych), akceptacji pacjenta i dostępności leczenia.

#### **Zalecenie (najlepsza praktyka)**

Plany leczenia powinny być długoterminowe.

#### **Zalecenie (najlepsza praktyka)**

Detoksykacja opioidowa powinna być zaplanowana w połączeniu z trwającym leczeniem.

W każdej placówce terapeutycznej zatrudniającej personel medyczny powinno się zadbać o możliwość zastosowania antagonisty receptora opioidowego – naloksonu – w celu leczenia przedawkowania opioidów. Możliwość takiego leczenia jest związana z koniecznością przestrzegania odpowiednich procedur przechowywania zapasów leku i sprzętu do iniekcji. Wykazano, że wydawanie naloksonu i przeszkolenie osób uzależnionych od

#### **Zalecenie (standard minimum)**

Kluczowymi opcjami farmakoterapeutycznymi są: leczenie substytucyjne agonistami opioidowymi i świadczenia detoksykacyjne (leczenie opioidowych zespołów abstynencyjnych).

#### **Zalecenie (standard minimum)**

Należy posiadać nalokson w celu leczenia przedawkowania opioidów.

#### **Zalecenie (najlepsza praktyka)**

Dostępne opcje leczenia farmakologicznego powinny obejmować metadon i buprenorfinę zarówno do leczenia substytucyjnego, jak i leczenia opioidowych zespołów abstynencyjnych, agonistów receptorów alfa-2-adrenergicznych w leczeniu opioidowych zespołów abstynencyjnych, naltrekson stosowany do zapobiegania nawrotom, a także nalokson w leczeniu przedawkowania opioidów.

opiodów i ich rodzin na temat jego stosowania w przypadku przedawkowania zmniejsza liczbę zgonów w tej populacji z powodu przedawkowania<sup>[78,79,80]</sup>. Podobnie jest w przypadku wydawania adrenaliny pacjentom z ciężkimi reakcjami alergicznymi i ich rodzinom.

### 5.6.6 Leczenie współwystępujących chorób

Pacjenci uzależnieni od opioidów często cierpią również z powodu innych zaburzeń i chorób somatycznych i psychicznych, na które jeszcze nakładają się problemy społeczne, co dodatkowo komplikuje całą sytuację. Optymalne podejście polega na zapewnieniu zintegrowanej, holistycznej opieki w celu rozwiązywania bieżących problemów i zapobiegania ich dalszemu nawarstwianiu się. W praktyce oznacza to, że potencjalne problemy natury medycznej, psychicznej i społecznej powinno się wykrywać w trakcie procesu oceny pacjenta, a placówka powinna posiadać dostępne środki, aby móc szybko się zająć rozpoznanymi problemami. Może to oznaczać, że placówka lecznicza powinna dysponować personelem posiadającym rozmaite

umiejętności lub skoordynować wykorzystanie personelu o różnych typach umiejętności.

#### **Zalecenie (standard minimum)**

Należy zapewnić wsparcie psychospołeczne wszystkim pacjentom uzależnionym od opioidów i stosować je w powiązaniu z leczeniem farmakologicznym samego uzależnienia. Powinno ono obejmować, co najmniej, ocenę potrzeb psychospołecznych, poradnictwo wspomagające i stworzenie powiązań z istniejącymi usługami wspierającymi rodzinę.

#### **Zalecenie (najlepsza praktyka)**

Potrzebna jest dostępność do różnorodnych ustrukturyzowanych interwencji psychospołecznych, które będą odpowiadały na potrzeby pacjentów. Interwencje takie mogą obejmować m.in. różne formy poradnictwa i psychoterapii oraz pomoc w zakresie potrzeb społecznych, takich jak zakwaterowanie, zatrudnienie, edukacja, opieka społeczna i problemy prawne.

#### **Zalecenie (najlepsza praktyka)**

Pacjentom z zaburzeniami psychicznymi należy zapewnić na miejscu leczenie psychiatryczne i wsparcie psychospołeczne.

### 5.6.7 Wsparcie psychospołeczne i psychiatryczne

Leki są bardzo przydatne w leczeniu uzależnienia opioidowego. Jednak podawanie ich bez zaferowania pomocy psychospołecznej świadczy o braku zrozumienia złożonej natury uzależnienia opioidowego. Ponadto takie podejście sprawia, że zaprzepaszczona zostaje szansa optymalnej interwencji, która wymaga od zespołu leczniczego przeciwstawienia się nadmiernej medykalizacji i całościowego reagowania na potrzeby pacjentów. Celem placówek leczniczych powinno być zapewnienie na miejscu zintegrowanego i kompleksowego wsparcia psychospołecznego. Niemniej jednak placówki nie powinny odmawiać możliwości skutecznej farmakoterapii w sytuacji, gdy nie są w stanie zapewnić pomocy psychospołecznej lub

jeśli pacjent odmawia korzystania z niej. Personel w takich placówkach powinien, co najmniej, spróbować ocenić psychospołeczne potrzeby pacjentów, zapewnić im wszelkie wsparcie i skierować do placówek zewnętrznych w celu uzyskania dodatkowej pomocy, jeśli jest potrzebna.

### 5.6.8 Gruźlica, zapalenie wątroby i HIV

Pomimo że duża część populacji osób uzależnionych od opioidów jest zakażona HIV lub choruje na AIDS, jest wiele dowodów na to, że osoby te mają mniejszy dostęp do leków antyretrowirusowych oraz do innych terapii i opieki niż osoby nieuzależnione. Używanie opioidów zostało uznane za czynnik sprawczy nieprzeżyczenia reżimu leczenia antyretrowirusowego, co może prowadzić do rozwoju oporności wirusów na lek<sup>[81]</sup>.

Z drugiej strony, z badań obserwacyjnych można wnioskować, że wpływ wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej na liczbę CD4 u pacjentów kontynuujących używanie heroiny i innych substancji psychoaktywnych jest zauważalny i nie różni się zbyt od wyników takiej terapii u pacjentów, którzy nie używają nielegalnych substancji<sup>[82]</sup>. Doskonałe wyniki można uzyskać u pacjentów leczonych substytucyjnie agonistą opioidowym<sup>[83]</sup>.

Kwestie związane z leczeniem gruźlicy i zapalenia wątroby są podobne, z wyjątkiem tego, że w przychodniach, w których przebywają pacjenci z gruźlicą niezbędne jest dokładne rozważenie ryzyka rozprzestrzeniania się gruźlicy pomiędzy pacjentami, szczególnie gdy pacjenci z upośledzoną odpornością stykają się z osobami z gruźlicą. Biorąc pod uwagę możliwość rozprzestrzeniania się gruźlicy w przepiętnionych placówkach, ośrodki leczenia uzależnienia opioidowego powinny rozważyć tę kwestię wspólnie z lokalnymi ekspertami w dziedzinie gruźlicy. Konieczne może okazać się przemyślenie kwestii wentylacji, przeludnienia i postępowania z pacjentami kaszlącymi.

Łączne leczenie zapalenia wątroby typu C i uzależnienia opioidowego substytucyjnym agonistą opioidowym i środkami antywirusowymi może również przynieść doskonałe wyniki<sup>[84,85,86,87]</sup>.

Wiele randomizowanych i kontrolowanych badań klinicznych (RCT) wykazało, że pacjenci uzależnieni od substancji psychoaktywnych są bardziej skłonni korzystać z opieki medycznej, jeśli leczenie odbywa się na miejscu; można więc je zorganizować, przeznaczając na to minimalne dodatkowe koszty<sup>[88,89,90,91,92,93]</sup>. Zaproponowano również alternatywne podejście – zapewnienie leczenia substytucyjnego agonistami opioidowymi w przychodniach medycznych<sup>[94]</sup>.

Aby poprawić skuteczność terapii, leczenie HIV i gruźlicy należy zintegrować z leczeniem substytucyjnie agonistami opioidowymi i świadczyć je w tym samym miejscu.

Funkcjonuje wiele modeli takiej zintegrowanej opieki.

- W ramach istniejących programów uzależnienia opioidowego rozpoczyna się leczenie schorzeń somatycznych<sup>[84]</sup>.
- W ramach istniejących programów leczenia schorzeń somatycznych rozpoczyna się leczenie uzależnienia opioidowego<sup>[85]</sup>.
- Nowo powstałe specjalistyczne placówki dla osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych mogą leczyć jednocześnie uzależnienie opioidowe, gruźlicę, HIV i zapalenie wątroby.
- Uzależnienie opioidowe, HIV i gruźlicę można leczyć w ramach podstawowej opieki zdrowotnej<sup>[87]</sup>.

Zgodnie z lokalnymi warunkami leczenie uzależnienia opioidowego powinno się łączyć z leczeniem gruźlicy, HIV i zapalenia wątroby. Najprostszym sposobem rozwiązania tej kwestii jest zatrudnienie personelu przeszkolonego z zakresu leczenia wielu schorzeń. Ze względu na to, że pacjenci leczeni substytucyjnie agonistami opioidowymi codziennie uczęszczają do poradni lub punktu wydawania leku opioidowego, integracja takiej terapii z leczeniem HIV zapewnia skuteczny mechanizm bezpośredniego kontrolowania leczenia HIV i pozwala na osiągnięcie wysokich wskaźników przestrzegania zaleceń. Gdy nie ma możliwości zapewnienia zintegrowanej opieki, należy ustanowić powiązania

między placówkami oferującymi terapię uzależnienia od substancji psychoaktywnych a ośrodkami świadczącymi usługi w zakresie leczenia HIV, gruźlicy i zapalenia wątroby.

Pacjenci z aktywną postacią gruźlicy są bardzo zakaźni i powinni być odseparowani od innych pacjentów na początkowych etapach leczenia, szczególnie podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia przeciwgruźliczego.

### **Zalecenie (standard minimum)**

Należy zapewnić powiązania (w miejscu, gdzie funkcjonują) placówek dla osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych z placówkami leczniczymi zajmującymi się terapią HIV, zapalenia wątroby i gruźlicy.

### **Zalecenie (najlepsza praktyka)**

Jeśli znaczna grupa pacjentów uzależnionych od opioidów wymaga leczenia HIV, zapalenia wątroby lub gruźlicy, leczenie uzależnienia opioidowego powinno być zintegrowane z terapią tych chorób.

### **Zalecenie (najlepsza praktyka)**

W przypadku uzależnionych od opioidów pacjentów z gruźlicą, zapaleniem wątroby lub HIV leczenie agonistami opioidowymi powinno się łączyć z innymi terapiami medycznymi; nie ma wskazań, aby czekać na abstynencję od opioidów przed rozpoczęciem leczenia gruźlicy, zapalenia wątroby lub przed podaniem leków antyretrowirusowych.

### **Zalecenie (najlepsza praktyka)**

Osoby uzależnione od opioidów ze współwystępującą gruźlicą, zapaleniem wątroby lub HIV powinny mieć jednakowy dostęp do leczenia wszystkich tych schorzeń.

### 5.6.9 Szczepienie przeciwko zapaleniu wątroby typu B

Wszystkim pacjentom uzależnionym od opioidów zaleca się szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B<sup>[95]</sup>. Najlepiej byłoby, gdyby szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B podawano w trzech dawkach w odstępie co najmniej czterech tygodni; dopuszczalne są również inne schematy szczepień. Każda placówka medyczna powinna ustalić własną politykę szczepień, opartą na kosztach szczepienia i testach serologicznych, zdolności do ciągłego przechowywania szczepionek w odpowiednio niskich temperaturach, częstości występowania wirusowego zapalenia wątroby typu B i prawdopodobieństwa, że pacjenci powrócą na kolejne rewakynacje. Biorąc pod uwagę trudności związane z przychodzeniem pacjentów na wizyty kontrolne i stosunkowo małe koszty szczepionki, szczepienie wszystkich pacjentów bez wcześniejszych badań serologicznych wydaje się być najbardziej efektywnym i najbardziej opłacalnym podejściem, nawet jeśli trudno zagwarantować ukończenie cyklu szczepień. Niektóre badania wykazały, że dostępność bezpłatnej szczepionki, szkolenie personelu, zachęty, szczepienia na miejscu i przyspieszone harmonogramy mogą wiązać się z większym odsetkiem zaszczepionych pacjentów w tej populacji<sup>[96,97,98]</sup>.

Z drugiej strony przydatne jest badanie ilości przeciwciał wirusowego zapalenia wątroby typu B po szczepieniu, ponieważ u znacznej grupy osób nie wytwarza się odpowiednia odpowiedź immunologiczna<sup>[99,100,101]</sup>; w takich przypadkach należy podać dodatkowe dawki szczepionki.

Wielu pacjentów uzależnionych od opioidów korzysta również ze szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A<sup>[102]</sup>.

#### **Zalecenie (najlepsza praktyka)**

W ramach usług leczniczych wszystkim pacjentom uzależnionym od opioidów powinno być oferowane szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.

## 5.7 Ewaluacja leczenia

W odniesieniu do programów leczenia substytucyjnego agonistami opioidowymi, minimalny standard ewaluacji leczenia powinien obejmować monitorowanie potencjalnych szkód związanych z wydostawaniem się leków substytucyjnych do nielegalnego stosowania, przypadków przedawkowania i innych niepożądanych zdarzeń. Wśród przykładowych prostych technik ewaluacyjnych, które można zastosować do wykrywania wydostawania się leków do nielegalnego użytku, można wymienić: rozmowy z kluczowymi informatorami na temat wydostawania się leków i badanie stężenia głównych leków stosowanych u pacjentów zgłaszających się do leczenia.

System wykrywania i rejestrowania zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia, a także późniejsza regularna dyskusja i wprowadzenie niezbędnych zmian pomagają w zapewnieniu bezpieczeństwa. Przydatna w tej kwestii jest katamneza pacjentów, którzy przerwali leczenie.

Optymalna ewaluacja leczenia powinna dotyczyć bezpieczeństwa, skuteczności i procesu opieki. Skuteczność można zmierzyć „we własnym zakresie” poprzez rutynowe gromadzenie wyników leczenia pacjentów połączonych z katamnezą osób, które zrezygnowały ze świadczeń, lub „z zewnątrz”, przy pomocy osoby z zewnątrz lub zespołu ewaluacyjnego.

Dalsze szczegóły dotyczące oceny można znaleźć w zestawie narzędzi WHO związanym z oceną programów leczenia substytucyjnego opioidami<sup>[103]</sup>.

#### **Zalecenie (standard minimum)**

Powinien funkcjonować system monitorowania bezpieczeństwa świadczeń leczniczych, w tym przedostawania się leków do nielegalnego użytku.

#### **Zalecenie (najlepsza praktyka)**

Powinien funkcjonować system okresowej lub ciągłej ewaluacji zarówno samego procesu, jak i wyników stosowanego leczenia.

## 6. Wytyczne dotyczące pacjenta – część dla lekarzy

W ostatnich latach zwiększyły się możliwości leczenia uzależnienia opioidowego. Mimo że leczenie substytucyjne agonistami opioidowymi (metadon i buprenorfina) coraz częściej postrzega się jako najbardziej skuteczną strategię leczenia, dostępne są także inne opcje, takie jak odstawienie opioidów i zapobieganie nawrotom. W praktyce okazuje się, że różne terapie są odpowiednie dla różnych pacjentów. Wobec wielu pacjentów będą stosowane różne terapie zanim uda się znaleźć taką, która będzie dla nich skuteczna. Wybór pomiędzy dostępnymi opcjami leczenia powinien być dokonywany wspólnie przez lekarza i pacjenta, z uwzględnieniem priorytetów pacjenta, zasad etyki lekarskiej i dowodów na skuteczność leczenia, a także indywidualnych czynników związanych z pacjentem, takich jak przebieg leczenia.

W niniejszym rozdziale omówione zostały trzy podejścia lecznicze:

- » leczenie substytucyjne agonistą opioidowym,
- » odstawienie opioidów,
- » odstawienie opioidów, po którym podawany jest doustny naltrekson.

Wśród kwestii branych pod uwagę w odniesieniu do leczenia substytucyjnego agonistą opioidowym należy wymienić:

- » metadon w porównaniu z buprenorfiną w leczeniu substytucyjnym,
- » optymalne dawki metadonu i buprenorfiny,

- » stosowanie dodatkowego wsparcia psychospołecznego.

Kwestie rozważane w związku z odstawieniem opioidów obejmują:

- » wybór leków – metadon, buprenorfina lub agonista receptorów alfa-2-adrenergicznych (np. klonidyna i lofeksydyna),
- » stosowanie technik przyspieszonego odstawiania opioidów z użyciem antagonistów receptorów opioidowych (na przykład naloksonu i naltreksonu) z dodatkową minimalną lub intensywną sedacją,
- » stosowanie doustnego naltreksonu w celu zapobiegania nawrotom po odstawieniu opioidów,
- » wykorzystanie wsparcia psychospołecznego jako dodatku do powyższych terapii,
- » wybór między detoksykacją w warunkach stacjonarnych i ambulatoryjnych.

### 6.1 Rozpoznanie i ocena uzależnienia od opioidów

Ocena obejmuje ustalenie relacji między pacjentem a personelem leczącym w oparciu o swobodną wymianę informacji. Początkowo pacjenci mogą chcieć dzielić się tylko informacjami wymaganymi do rozpoczęcia procesu leczenia. Jednakże, wraz ze zwiększeniem zaufania między pacjentem a personelem, ujawni się więcej informacji, a personel zajmujący się leczeniem będzie w stanie lepiej dostosować reakcje do potrzeb konkretnego pacjenta.

Ważną częścią oceny jest ustalenie somatycznych, psychicznych i społecznych potrzeb zdrowotnych pacjenta. Ocena powinna dotyczyć również czynników, które mogą wpływać na używanie substancji psychoaktywnych, takich jak: wcześniejsze doświadczenia związane z leczeniem, warunki życia, kwestie prawne, sytuacja zawodowa oraz czynniki społeczne i kulturowe.

Lekarz powinien poznać historię używania substancji psychoaktywnych, aby ocenić:

- » jakie substancje były używane w przeszłości i które są używane aktualnie,
- » schemat używania każdej z substancji, zawierający informacje na temat ilości i częstości ich stosowania,
- » aktualny stopień neuroadaptacji w odniesieniu do każdej używanej substancji,
- » problemy zdrowotne i społeczne wywołane przez używanie substancji psychoaktywnych,
- » skuteczność wcześniejszego leczenia i innych interwencji,
- » spełnianie kryteriów używania szkodliwego lub uzależnienia,
- » postrzeganie używania substancji psychoaktywnych przez pacjenta,
- » czynniki, które przyczyniły się i nadal przyczyniają się do używania przez pacjenta substancji psychoaktywnych,
- » krótko-, średnio- i długoterminowe cele pacjenta oraz powód, który skłonił pacjenta do stawienia się w placówce leczniczej.

Lekarze powinni odróżniać uzależnienie od substancji psychoaktywnej od niezwiązanego z uzależnieniem szkodliwego używania substancji ze względu na to, że przynależność do jednej z tych kategorii znacząco wpływa na wybór odpowiedniej strategii leczenia.

W trakcie badania pacjenta stopień intoksykacji lub nasilenie objawów abstynencyjnych należy interpretować w powiązaniu z ustalonym czasem ostatniego użycia substancji<sup>1</sup>. Jeśli w przeszłości pacjent wstrzykiwał sobie narkotyk, ślady wkłuć powinny być widoczne i zgodne z informacjami z wywiadu lekarskiego (zazwyczaj widoczne będą ślady zarówno niedawnych, jak i starych wkłuć).

### 6.1.1 Testy przesiewowe do wykrywania narkotyków w moczu

O ile to tylko możliwe, badanie przesiewowe moczu (lub innego materiału biologicznego) powinno się rutynowo przeprowadzać na początku leczenia. U osoby kwalifikującej się do leczenia badanie to powinno wskazywać na niedawne używanie opioidów. Jeśli koszt badania moczu jest problemem, należy przeprowadzić badanie moczu przynajmniej wtedy, gdy nie można w inny sposób zweryfikować niedawnego stosowania opioidów (np. brak dowodów na odstawienie opioidów lub intoksykację). Ujemny wynik testu na obecność substancji psychoaktywnych w połączeniu z brakiem objawów abstynencyjnych wyklucza występowanie neuroadaptacji do opioidów, jednakże nie wyklucza uzależnienia od opioidów w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Dlatego nie należy rozpoznawać uzależnienia wyłącznie na podstawie badania moczu, choć ujemny wynik badania na występowanie narkotyków w moczu w połączeniu z brakiem objawów abstynencyjnych powinien skłaniać do ostrożności przy stosowaniu opioidów i innych leków o działaniu sedatywnym.

Badanie moczu jest również użyteczne, w połączeniu z wywiadem, do identyfikacji innych substancji, których używano ostatnio.

Nie należy opóźniać włączenia pacjenta do odpowiedniego programu leczenia w oczekiwaniu na wynik badania przesiewowego moczu, o ile inne ustalenia podczas oceny nie budzą obaw związanych z rozpoznaniem.

W celu potwierdzenia neuroadaptacji nie powinno się rutynowo stosować testów z naloksonem, a to

<sup>1</sup> Przykład na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat5.chapter.72248>

dlatego, że może on wywoływać nasilone objawy abstynencyjne. Zwykle te same informacje można uzyskać, przeprowadzając wywiad lekarski, badając pacjenta i interpretując wyniki testu na występowanie substancji w moczu. Jeśli pacjent zostanie poinformowany o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych, test prowokowania naloksonem zespołu abstynencyjnego może być stosowany jako alternatywa dla przesiewowego badania moczu w celu potwierdzenia występowania neuroadaptacji (np. przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia substytucyjnego antagonistą opioidowym). W tej sytuacji przypadkowa dodatnia reakcja prawdopodobnie będzie znacznie łagodniejsza niż reakcja, która występuje, gdy test jest wykorzystywany do potwierdzenia aktualnej neuroadaptacji.

### 6.1.2 Badanie w kierunku chorób zakaźnych

Indywidualna ocena powinna obejmować dobrowolne badania na obecność wirusa HIV, wirusowego zapalenia wątroby typu C i innych powszechnych chorób zakaźnych, a towarzyszyć im powinno poradnictwo przed i po teście. W regionach o dużym rozpowszechnieniu HIV, pacjentów powinno się usilnie zachęcać do poddawania się testom na występowanie wirusa HIV. Zaleca się także przeprowadzanie testów serologicznych i szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. Jak wspomniano powyżej (rozdział 5.6), w niektórych przypadkach skuteczniejsze może być zaszczepienie się przeciwko zapaleniu wątroby typu B przed badaniem i zastosowanie przyspieszonych schematów szczepień.

W trakcie oceny należy również uwzględnić prawdopodobieństwo występowania gruźlicy i chorób przenoszonych drogą płciową.

Wszystkim kobietom, a szczególnie tym rozważającym odstawienie opioidów, należy zaoferować testy ciążowe, ponieważ ich wynik może wpłynąć na wybór leczenia.

### 6.1.3 Identyfikacja pacjenta

W niektórych okolicznościach może być konieczne potwierdzenie tożsamości pacjenta, szczególnie, jeśli planuje się włączenie u niego leczenia lekami kontrolowanymi. Jeśli pacjenci nie mają formalnego identyfikatora, wskazane jest zrobienie zdjęcia i umieszczenie go w rejestrze podpisanym przez lekarza prowadzącego, aby pacjenta można było zidentyfikować w danej przychodni. Należy zachować poufność tożsamości pacjenta; nie powinna być on ujawniana bez zgody pacjenta. Podczas zbierania i zapisywania informacji należy omówić z pacjentem zakres utrzymywania tych informacji w tajemnicy.

### 6.1.4 Kończenie oceny

Czasem nie jest możliwe ukończenie wstępnej oceny w ciągu jednego dnia; na przykład, gdy pacjent jest pod wpływem substancji psychoaktywnych, występuje u niego zespół abstynencyjny lub gdy przechodzi kryzys. W takich przypadkach konieczne może być przygotowanie planu na podstawie wstępnej oceny, a następnie rozszerzenie go w oparciu o późniejszą bardziej kompleksową ocenę i analizę odpowiedzi pacjenta na wstępne leczenie.

### 6.1.5 Kryteria diagnostyczne

Rozpoznanie uzależnienia od substancji opioidowych ma duże znaczenie prognostyczne i terapeutyczne. U uzależnionego pacjenta występuje istotne ryzyko poważnych konsekwencji zdrowotnych lub zwiększona śmiertelność z powodu zachowań powiązanych z uzależnieniem od opioidów.

Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób, wersja 10 (ICD-10), definiuje uzależnienie od opioidów jako „kompleks zjawisk fizjologicznych, poznawczych, behawioralnych, wśród których przyjmowanie substancji psychoaktywnych dominuje nad innymi zachowaniami, które miały poprzednio dla pacjenta większą wartość”. Główną cechą zespołu uzależnienia jest pragnienie („głód”), często silne, czasem przytłaczające, używania opioidów, które mogą, ale nie muszą, być przepisane z przyczyn medycznych. U osób uzależnionych od opioidów powrót do stosowania tych substancji po okresie

abstynencji prowadzi do szybszego ponownego pojawienia się cech zespołu uzależnienia, innych niż u osób nieuzależnionych<sup>104</sup>.

Kryteria diagnostyczne ICD-10 dla uzależnienia opioidowego obejmują:

- » silne pragnienie („głód”) lub odczuwanie przymusu używania opioidów,
- » trudności w kontrolowaniu zachowań dotyczących przyjmowania opioidów, zachowań związanych z początkiem i zakończeniem ich używania lub przyjmowanych ilości,
- » fizjologiczne objawy zespołu abstynencyjnego po odstawieniu lub ograniczeniu przyjmowania opioidów, potwierdzone występowaniem jednego z następujących elementów:
  - pojawienie się specyficznego dla opioidów zespołu abstynencyjnego,
  - używanie opioidów (lub podobnie działających substancji) w celu złagodzenia lub uniknięcia objawów zespołu abstynencyjnego,
- » dowody świadczące o tolerancji, np. konieczność stosowania zwiększonych dawek opioidów, aby osiągnąć efekt podobny do tego uzyskiwanego początkowo przy użyciu mniejszych dawek,
- » postępujące zaniedbywanie innych przyjemności lub zainteresowań z powodu przyjmowania opioidów, zwiększenie ilości czasu przeznaczanego na zdobywanie opioidów, bycie pod ich wpływem i dochodzenie do siebie,
- » uporczywe używanie opioidów mimo wyraźnych dowodów na ich szkodliwe skutki, takie jak stany depresyjne związane z okresami nasilonego przyjmowania substancji psychoaktywnych lub upośledzenie funkcji poznawczych związane z używaniem substancji (należy starać się ustalić, czy użytkownik substancji był świadomy pochodzenia i zakresu szkód).

Jako cechę charakterystyczną dla uzależnienia opisuje się również zawężenie indywidualnego repertuaru wzorców używania opioidów.

Uzależnienie od opioidów nie powstaje bez okresu regularnego przyjmowania substancji psychoaktywnych, mimo że samo regularne ich przyjmowanie nie jest wystarczające, aby wywołać uzależnienie.

Ostateczne rozpoznanie uzależnienia powinno się diagnozować tylko wtedy, gdy potwierdza się co najmniej trzy kryteria diagnostyczne występujące przez jakiś czas w ostatnim roku.

### 6.1.6 Ustalanie rozpoznania

Uzależnienie od opioidów zasadniczo rozpoznaje się na podstawie informacji dostarczanych przez pacjenta. Pacjenci mogą czasami wyolbrzymiać lub minimalizować wagę informacji dotyczących przyjmowania substancji uzależniających; dlatego zwykle konieczne jest weryfikowanie relacji pacjenta badaniem fizykalnym i wynikami badań laboratoryjnych, a czasem także informacjami o medycznej przeszłości, zgłaszanymi przez osoby ważne dla pacjenta, aby mieć pewność, że rozpoznanie jest prawidłowe. Każdy pracownik ochrony zdrowia, jeśli przeszedł odpowiednie szkolenie, może dokonać wstępnej diagnozy pod kątem uzależnienia od opioidów. Przed rozpoczęciem leczenia agonistami opioidowymi rozpoznanie powinien potwierdzić lekarz.

### Miejsca wstrzyknięć

Badanie miejsc wstrzyknięć może dostarczyć wielu użytecznych informacji na temat umiejscowienia w czasie i czasu trwania tych praktyk. Ślady niedawnych iniekcji są małe i czerwone, czasem zaognione lub otoczone lekkimi siniakami. Stare miejsca wstrzyknięć nie są na ogół zaognione, ale czasami wykazują zmiany pigmentacji (jaśniejsze lub ciemniejsze), a skóra może wykazywać cechy atrofii, co sprawia, że wygląda na zapadniętą. U pacjentów uzależnionych od opioidów, u których występuje neuroadaptacja, powszechnie obserwuje się kombinację wktuń dawnych i świeżych. Do wktuń wykorzystywanych jest wiele miejsc, jednakże najczęściej widuje

się ślady w rejonie dołu łokciowego (obszar po wewnętrznej stronie stawu łokciowego) i pachwiny.

### Interpretacja testów przesiewowych na występowanie substancji psychoaktywnych w moczu

Testy przesiewowe na występowanie substancji psychoaktywnych w moczu dostarczają dowodów na niedawne ich używanie; informacje te mogą mieć wpływ na ocenę pacjenta. Dokładna interpretacja wyniku będzie zależeć od zastosowanego testu lub użytych odczynników. Pozytywny wynik testu na występowanie substancji opioidowych wskazuje na stosowanie nielegalnych lub przepisywanych opioidów w ciągu ostatnich kilku dni. Jednakże pozytywny wynik może być również spowodowany zjedzeniem dużej ilości ziaren maku. Wiele komercyjnych testów przesiewowych na występowanie opioidów nie pozwala na identyfikację buprenorfiny, lecz sytuacja ta się zmienia, dlatego wskazane jest sprawdzenie możliwych opcji w laboratorium. Niektóre testy, takie jak chromatografia gazowa i spektrometria masowa (GCMS) pozwalają na zidentyfikowanie konkretnego opioidu. Heroina jest metabolizowana do 6-monoacetylmorfiny (6-MAM), następnie do morfiny, a dalej do kodeiny; zwykle stwierdzenie 6-MAM jest specyficznym wskaźnikiem użycia heroiny w ciągu ostatnich 24 godzin. Stwierdzenie morfiny i małych ilości kodeiny lub samej morfiny może wskazywać zarówno na użycie heroiny, jak i morfiny w ciągu ostatnich kilku dni. Z małych stężeń morfiny oraz dużych stężeń kodeiny można wnioskować o zażywaniu dużych dawek kodeiny, ponieważ kodeina może być również metabolizowana do morfiny, jednakże główne szlaki metaboliczne kodeiny nie prowadzą do powstania morfiny.

### Stopień intoksykacji i nasilenie opioidowego zespołu abstynencyjnego

Wśród objawów typowych dla intoksykacji opioidami wymienić można: opadające powieki i zwężone źrenice, sedację, zmniejszoną częstość oddechów, kiwanie głową, swędzenie i drapanie się (związane z uwalnianiem histaminy).

Do objawów opioidowego zespołu abstynencyjnego należą: ziewanie, niepokój, bóle mięśni, skurcze brzucha, bóle głowy, rozszerzone źrenice, bezsenność, wymioty, biegunka, piloerekcja, podniecenie, drżenia miokloniczne, niepokój ruchowy, zaburzenia świadomości, napady drgawkowe oraz zwiększona częstość oddechów, podwyższone ciśnienie krwi i przyśpieszona czynność serca. W załączniku 10 przedstawiono użyteczne skale stosowane do oceny nasilenia objawów zespołu abstynencyjnego po odstawieniu opioidów.

## 6.2 Wybór strategii leczniczej

Czy terapię substytucyjną agonistą opioidowym (np. metadonem lub buprenorfiną) należy stosować zamiast odstawienia opioidów z następowym stosowaniem doustnego antagonisty (naltreksonu) lub samego odstawienia?

### Dowody przedstawiono w Załączniku 1:

*Rozdział A1.1 i A1.2 wyniki porównania stosowania metadonu i odstawienia opioidów*

*Rozdział A1.3 wyniki porównania stosowania buprenorfiny i odstawienia lub placebo*

*Rozdział A1.11 wyniki porównania stosowania naltreksonu i placebo*

## Skuteczność

### Metadon w porównaniu z odstawieniem opioidów

Niedawno opublikowany przegląd Cochrane<sup>[105]</sup> dotyczący leczenia substytucyjnego metadonem w porównaniu z procedurami innymi niż leczenie substytucyjne dotyczył trzech badań randomizowanych z grupą kontrolną (RCT), w których porównywano stosowanie metadonu z odstawieniem opioidów połączone z podawaniem placebo<sup>[106,107,108]</sup>. W badaniach tych wykazano, że w porównaniu z odstawieniem opioidów lub placebo leczenie substytucyjne metadonem znacząco zmniejszało nielegalne używanie opioidów (względne ryzyko [RR] 0,32, 95% przedział ufności [CI] od 0,23 do 0,44, dowody o dużej wartości), a także zwiększało utrzymanie

się w leczeniu (RR 3,05; 95% CI 1,75-5,35). Badania obserwacyjne wykazują, że wskaźnik umieralności u leczonych metadonem stanowił w przybliżeniu jedną trzecią wskaźnika obserwowanego u pacjentów nieleczonych (RR 0,37; 95% CI 0,29-0,48, mała wartość dowodowa).

Z badań wynika, że leczenie metadonem może zmniejszać ryzyko wstrzyknięcia HIV o około 50% (RR 0,45, 95% CI 0,35-0,59, umiarkowana wartość dowodowa) i prawdopodobnie może zmniejszać występowanie serokonwersji (RR 0,36, 95% CI 0,19-0,66, mała wartość dowodowa) w porównaniu z odstawieniem opioidów lub brakiem leczenia. Nie znaleziono badań porównujących leczenie metadonem z leczeniem naltreksonem.

#### Buprenorfina w porównaniu z odstawieniem opioidów lub placebo

W trakcie przeprowadzonego przeglądu systematycznego Cochrane artykułów dotyczących buprenorfiny znaleziono tylko jedno badanie porównujące stosowanie buprenorfiny z placebo<sup>[109]</sup> oraz jedno badanie porównujące stosowanie buprenorfiny w dawce 1 mg na dobę z większymi jej dawkami<sup>[110]</sup>. W porównaniu do placebo (dawka 1 mg traktowana była również jako placebo), terapia buprenorfiną prowadzi do dawkozależnego zmniejszenia używania heroiny i poprawy retencji w leczeniu. Stosowanie buprenorfiny w dawce 16 mg powoduje większą retencję w leczeniu (RR 1,52, 95% CI 1,23-1,88) oraz wiąże się z mniejszymi stężeniami morfiny w moczowych testach przesiewowych (wystandaryzowana średnia różnica (SMD) -0,65, 95% CI -0,86 do -0,44) w porównaniu z placebo.

#### Naltrekson w porównaniu placebo

W przeglądzie systematycznym Cochrane mającym na celu ocenę skuteczności naltreksonu w zapobieganiu nawrotom u osób uzależnionych od opioidów znaleziono 6 badań obejmujących łącznie 249 pacjentów<sup>[170]</sup>. U zdetoksykowanych pacjentów naltrekson był skuteczniejszy niż placebo w zmniejszaniu używania heroiny (RR 0,72, 95% CI 0,58-0,90, mała wartość dowodowa), jednak taka terapia nie wpływała na pozostawanie w leczeniu

(RR 1,08, 95% CI 0,74-1,57) lub częstość nawrotów uzależnienia w okresie obserwacji po leczeniu (RR 0,94, 95% CI 0,67-1,34).

### Bezpieczeństwo

Terapia substytucyjna metadonem wiąże się ze zwiększoną umieralnością (głównie wynikającą z poopiodowej depresji ośrodka oddechowego) w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia w porównaniu z czasem przed jego podjęciem<sup>[111]</sup>. Po tym czasie umieralność zmniejsza się i utrzymuje aż do czasu zakończenia leczenia. Większość pacjentów utrzymuje używanie opioidów na tym samym poziomie, natomiast zakończenie odstawiania opioidów powoduje zmniejszenie tolerancji na dawkę poprzednio używaną, w związku z czym może zwiększać się ryzyko przedawkowania.

Z badań farmakologicznych wynika, że ryzyko przedawkowania buprenorfiny jest prawdopodobnie mniejsze niż metadonu, jednakże śmiertelne przedawkowania buprenorfiny mogą występować po jej przyjęciu w połączeniu z innymi środkami o działaniu sedatywnym.

Leczenie naltreksonem może zwiększać ryzyko przedawkowania środków sedatywnych po zaprzestaniu stosowania naltreksonu. Niektóre techniki przyspieszonej detoksykacji opioidowej (ROD i UROD) stosowane na początku leczenia naltreksonem, w szczególności w przypadku stosowania antagonistów w połączeniu z intensywną sedacją, wydają się również zwiększać ryzyko śmiertelnych powikłań.

U znacznego odsetka pacjentów leczonych agonistami opioidowymi występują działania niepożądane (patrz rozdział 6.5). Używanie metadonu prowadzi do niewielkiego zwiększenia odstępu QT (czasu pomiędzy początkiem załamka Q a końcem załamka T w zapisie elektrokardiograficznym czynności serca), co może skutkować nieznacznie zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia zagrażających życiu arytmii serca; jednakże trudno jest dokładnie oszacować to zwiększenie ryzyka. Buprenorfina i naltrekson nie wydłużają odstępu QT.

Przeciwwskazania oraz środki ostrożności dotyczące stosowania leczenia substytucyjnego agonistami opioidowymi obejmują: niewyrównaną chorobę wątroby (np. żółtaczkę i wodobrzusze), ponieważ opioidy mogą przyspieszyć rozwój encefalopatii wątrobowej oraz zaostrzyć napady astmy i pogłębiać inne przyczyny niewydolności oddechowej.

Środki ostrożności dotyczące zarówno leczenia substytucyjnego agonistami receptorów opioidowych, jak i detoksykacji opioidowej należy zachować w stosunku do: dużego ryzyka używania wielu substancji (politoksykomanii), chorób psychicznych, małej neuroadaptacji do opioidów (np. u osób po niedawnym aresztowaniu ze względu na to, że wiele osadzonych osób nie przyjmuje opioidów z częstotliwością potrzebną do utrzymywania tej samej tolerancji na opioidy) i istotnych współwystępujących problemów somatycznych.

Do czynników, które wpływają na wybór terapii substytucyjnej agonistami zamiast odstawienia opioidów należą: ciąża (ze uwagi na to, że gwałtowne odstawienie opioidów może prowadzić do poronienia) oraz poważne, ostre stany kliniczne lub psychiczne (odstawienie może pogorszyć lub powikłać leczenie współwystępujących chorób).

### Opłacalność

W ramach ostatnich badań dotyczących terapii substytucyjnej agonistami opioidowymi w wybranych państwach członkowskich WHO (Indonezja, Iran, Litwa i Polska)<sup>[112]</sup> zebrano dane na temat wykorzystania zasobów oraz kosztów związanych z leczeniem metadonem i buprenorfiną. Całkowity miesięczny koszt świadczenia długoterminowego leczenia substytucyjnego metadonem i buprenorfiną (włączając wstępną fazę indukcyjną) wahał się od zaledwie 26-36 USD w Indonezji i Islamskiej Republice Iranu (około 1 USD/dzień) do 296 USD w Polsce (około 10 USD dziennie). Uzyskujemy w ten sposób orientacyjny zakres, w którym można zlokalizować wkład finansowy, który należy ponieść, aby zapewnić pacjentowi terapię substytucyjną metadonem w krajach o niskich lub średnich dochodach. W krajach o wysokim dochodzie koszty leczenia

substytucyjnego metadonem i buprenorfiną szacowane są na 5000 USD rocznie lub 15 USD dziennie<sup>[113]</sup>.

Oszacowanie kosztów leczenia nie jest odpowiednią podstawą do planowania budżetu ze względu na to, że może ono stanowić jedynie ułamek całkowitych kosztów usługi (np. <20% w Islamskiej Republice Iranu). W badaniach przeprowadzonych w Australii, Kanadzie, Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii oszacowano wpływ leczenia na całkowite koszty opieki zdrowotnej, koszty ubezpieczenia społecznego, utraconą wydajność i przestępczość. Badania te szacują ekonomiczny „zwrot z inwestycji” związanej z leczeniem uzależnienia od opioidów<sup>[62,114]</sup>. Pokazują one, że leczenie uzależnienia opioidowego opłaca się, ponieważ oszczędności kosztów społecznych są większe niż wydatki poniesione na leczenie. Trudno jest jednak ekstrapolować wyniki tych badań na kraje o mniejszym dochodzie.

Szacunki dotyczące efektywności kosztowej w krajach o wysokim dochodzie wykazały, że zarówno terapia substytucyjna metadonem, jak i buprenorfiną jest opłacalna, gdyż znajduje się znacznie poniżej akceptowanych progów dla analizy kosztów i korzyści leczenia<sup>[115,116]</sup>.

Koszt jednorazowego epizodu detoksykacji opioidowej różni się znacznie w zależności od warunków: od metody odstawienia, długości leczenia, zastosowanych leków i zasobów kadrowych.

Ze względu na różnice między terapią substytucyjną a detoksykacją opioidową trudno jest oszacować długoterminowe implikacje finansowe wyboru między:

- leczeniem substytucyjnym agonistą receptorów opioidowych, które cechuje się małą intensywnością, jest długoterminowe oraz wiąże się z małą nawrotowością a
- detoksykacją opioidową, która cechuje się dużą intensywnością, jest krótkotrwała i wiąże się z dużą nawrotowością.

## Ograniczenia danych

Nie znaleziono żadnych randomizowanych badań, które bezpośrednio porównałyby trzy różne podejścia do leczenia. Badanie tego zagadnienia z użyciem randomizowanych i kontrolowanych badań klinicznych może być trudne, ponieważ pacjenci mogą niechętnie rezygnować z prawa do wyboru metody leczenia. Analizowane badania kliniczne porównywały próby odstawienia opioidów z terapią substytucyjną metadonem. W praktyce, po próbie odstawienia opioidów, która kończy się niepowodzeniem, zwykle następują kolejne próby, aż do czasu, gdy pacjentowi się powiedzie lub przestanie próbować odstawić opioidy. W ramach niniejszego przeglądu nie dotarto do żadnych randomizowanych badań klinicznych porównujących wielokrotne próby odstawienia opioidów z terapią substytucyjną agonistami opioidowymi. Brakowało również badań porównujących leczenie substytucyjne metadonem i buprenorfiną z odstawieniem opioidów i zapobieganiem nawrotom za pomocą naltreksonu.

## Rozważania dotyczące leczenia

W praktyce często dochodzi do zatarcia granic między terapią substytucyjną agonistą opioidowym a odstawieniem opioidów z zastosowaniem zmniejszających się dawek metadonu lub buprenorfiny. Pacjenci często zaczynają od zmniejszających się dawek agonisty, próbując zaprzestać stosowania heroiny i czasami zwiększają dawkę agonisty, w przypadku nawrotu.

## Korzyści wynikające z leczenia substytucyjnego agonistą opioidowym

Najważniejszą korzyścią leczenia substytucyjnego agonistą receptora opioidowego jest to, że skutek jego zastosowania odnotowuje się znacznie niższy wskaźnik umieralności niż w przypadku leczenia zakładającego utrzymywanie abstynencji (dowody wskazujące na ten efekt są silniejsze dla metadonu niż dla buprenorfiny). Leczenie substytucyjne agonistą opioidowym przyczynia się do zmniejszenia używania heroiny u większości pacjentów oraz ogólnie lepszej retencji w leczeniu uzależnienia.

## Działania niepożądane i inne skutki

Wielu pacjentów uważa, że codzienne przyjmowanie leku substytucyjnego pod nadzorem jest uciążliwe, a u niektórych pacjentów występują działania niepożądane (w tym objawy abstynencyjne między dawkami) związane z metadonem. Pacjenci przyjmujący metadon i buprenorfinę mogą nadal odczuwać skutki działania opioidów, jeśli stosują nielegalne opioidy; pomimo że odczuwalny efekt jest osłabiony, to nie jest on całkowicie zniwelowany, tak jak w przypadku naltreksonu. W rezultacie obserwuje się wysokie wskaźniki retencji w leczeniu substytucyjnym agonistami opioidowymi nawet u osób, które stale przyjmują heroinę, choć może ono opóźnić przejście do etapu długotrwałej abstynencji.

Podróżowanie może stanowić problem dla pacjentów leczonych metadonem i buprenorfiną, jeśli wymagane jest przyjmowanie leku pod nadzorem. Niekontrolowane podawanie tych leków prowadzi do zwiększenia częstości niewłaściwego stosowania agonistów opioidowych i ich przenikanie na nielegalny rynek narkotyków; lek substytucyjny wydany do domu może incydentalnie zostać spożyty przez dzieci i dorosłych nieleczonych opioidami, co pociąga za sobą fatalne konsekwencje. Zaprzestanie podawania metadonu i buprenorfiny może wywołać długotrwały zespół abstynencyjny, którego objawy są czasem bardziej nasilone niż po odstawieniu heroiny. Wielu pacjentów wraca do zażywania heroiny po zaprzestaniu przyjmowania metadonu, nawet jeśli leczenie było długotrwałe.

## Wnioski

U większości pacjentów leczenie substytucyjne agonistami opioidowymi będzie dawało lepsze wyniki niż próby odstawienia narkotyku opioidowego, zarówno z zastosowaniem (po odstawieniu opioidu) naltreksonu lub bez. Pacjenci leczeni substytucyjnie agonistą opioidowym w porównaniu z osobami uzależnionymi nieleczonymi w ten sposób rzadziej umierają, rzadziej używają heroinę i częściej pozostają w kontakcie z systemem leczenia.

### Zalecenia

W ramach leczenia farmakologicznego uzależnienia od opioidów klinicyści powinni oferować: odstawienie opioidów (detoksykację), leczenie substytucyjne agonistami opioidowymi oraz leczenie antagonistami opioidowymi (naltreksonem), jednakże większości pacjentów powinno zalecić się leczenie substytucyjne agonistami opioidowymi.

- Siła rekomendacji – duża
- Jakość dowodów – od niskiej po umiarkowaną
- Uwagi – Istnieją umiarkowane dowody na to, że leczenie substytucyjne agonistami wiąże się z mniejszym używaniem nielegalnych opioidów w porównaniu z odstawieniem opioidów lub terapią antagonistami. Pacjentów uzależnionych od opioidów powinno się zachęcać do korzystania z leczenia substytucyjnego agonistami opioidowymi częściej niż do korzystania z innych rodzajów terapii. Istnieje spektrum nasilenia uzależnienia opioidowego. Nawet w przypadkach mniej zaawansowanego uzależnienia od opioidów (np. u osób, które nie wstrzykują opioidów oraz tych, które niedawno rozpoczęły ich używanie) nadal u większości pacjentów zaleca się leczenie substytucyjne agonistami, choć znaczna część tej grupy prawdopodobnie dobrze będzie sobie radzić również w terapiach opartych na odstawieniu opioidów, dlatego też rozsądnie byłoby zalecić ją niektórym pacjentom.

### Zalecenia

W przypadku pacjentów uzależnionych od opioidów, którzy nie rozpoczynają leczenia substytucyjnego agonistami opioidowymi, należy rozważyć farmakoterapię antagonistą (naltreksonem) po całkowitym odstawieniu opioidów.

- Siła zalecenia – standardowa
- Jakość dowodów – mała
- Uwagi – w tym zaleceniu uznano, że nie wszyscy pacjenci mają dostęp do leczenia substytucyjnego agonistami opioidowymi i że nie wszyscy pacjenci, którzy mają do niego dostęp, chcą uczestniczyć w takiej terapii. W tych okolicznościach zastosowanie naltreksonu po odstawieniu opioidów wydaje się mieć przewagę nad odstawieniem opioidów bez późniejszego stosowania naltreksonu u tych pacjentów, którzy są przygotowani do jego przyjmowania.

## 6.3 Leczenie substytucyjne agonistą opioidowym

### 6.3.1 Wskazania do terapii substytucyjnej agonistą opioidowym

Jakie są wskazania do leczenia substytucyjnego agonistą opioidowym?

Leczenie substytucyjne agonistą opioidowym jest wskazane dla wszystkich pacjentów uzależnionych od opioidów, którzy są w stanie wyrazić na nie świadomą zgodę i u których nie istnieją żadne przeciwwskazania. Biorąc pod uwagę długotrwały charakter leczenia i potencjał toksyczności w ciągu pierwszych dwóch tygodni, przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest potwierdzenie rozpoznania. Jeżeli diagnozy nie można potwierdzić na podstawie występowania opioidowego zespołu abstynencyjnego, śladów wstrzyknięć lub potwierdzonej wcześniejszej terapii, leczenie substytucyjne należy rozpocząć ostrożnie i dokładnie je monitorować; w tej sytuacji brak intoksykacji po zastosowaniu agonistów receptorów opioidowych stanowi bezpośredni dowód tolerancji opioidów. Personel powinien zachować ostrożność, wykluczając z leczenia substytucyjnego agonistami opioidowymi pacjentów, którzy je wybrali, ponieważ powszechnie mają oni gorszy przebieg uzależnienia, jeśli nie otrzymują leczenia<sup>[117]</sup>.

### 6.3.2 Wybór leczenia substytucyjnego agonistami

Czy wobec pacjentów, którzy mają być leczeni substytucyjnie agonistą receptorów opioidowych powinno się stosować metadon czy buprenorfinę?

**Profil dowodów znajduje się w Rozdziale 1.4 Załącznik 1**

### Skuteczność

W 2004 roku w ramach Cochrane Collaboration przeprowadzono systematyczny przegląd i metaanalizę na ten temat<sup>[118]</sup>, a zaktualizowano ją w roku 2008.

W dziesięciu badaniach porównano metadon i buprenorfinę w ramach elastycznego dawkowania lub podawania dawki większej niż 6 mg buprenorfiny lub 50 mg metadonu.

### Elastyczna dawka buprenorfiny w porównaniu z elastyczną dawką metadonu

W przypadku stosowania elastycznych dawek buprenorfina mniej skutecznie niż metadon zapobiegała odchodzeniu pacjentów z leczenia (6 badań, 837 uczestników, RR = 0,82, 95% CI 0,69-0,96), nie było jednak znaczącej różnicy w używaniu heroiny ocenianym w oparciu o wyniki analizy zawartości morfiny w moczu (6 badań, 837 uczestników, SMD = -0,12, 95% CI -0,26-0,02) lub pod względem zgłaszania przyjmowania heroiny (2 badania, 326 uczestników, SMD = -0,10, 95% CI -0,32-0,12).

### Umiarkowana dawka buprenorfiny (6-8 mg/dzień) w porównaniu z umiarkowaną dawką metadonu (50-80 mg/dobę)

W przypadku stosowania umiarkowanych dawek pacjenci leczeni metadonem częściej utrzymywali się w leczeniu niż osoby otrzymujące buprenorfinę (RR = 0,79, 95% CI 0,64-0,99, umiarkowana jakość dowodów). Ponadto w przypadku leczenia buprenorfiną pacjenci używali więcej heroiny, co opierało się na badaniach zawartości morfiny w moczu (3 badania, 314 uczestników: SMD = 0,27, 95% CI 0,05-0,50). Nie było różnicy w zgłaszanym przez pacjentów przyjmowaniu heroiny (2 badania, 74 uczestników, SMD = -0,02, 95% CI -0,48-0,45).

### Dane dotyczące bezpieczeństwa

Buprenorfina będąc częściowym agonistą receptorów opioidowych ma lepszy profil bezpieczeństwa farmakologicznego niż metadon. Dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskiwane z randomizowanych i kontrolowanych badań klinicznych nie wykazują znaczących różnic między metadonem a buprenorfiną ze względu na małe rozmiary badanych grup. Najsilniejsze dowody na bezpieczeństwo buprenorfiny pochodzą z obserwacji powszechnego wprowadzenia buprenorfiny we Francji w 1995 roku, po którym nastąpiło 79% zmniejszenie umieralności

z powodu przedawkowania opioidów<sup>[119]</sup>. W latach 1994-1998 odnotowano około 1,4 razy więcej zgonów związanych z buprenorfiną niż z metadonem, chociaż 14 razy więcej pacjentów otrzymało buprenorfinę niż metadon<sup>[120]</sup>.

Zgony odnotowywane były również w przypadkach, w których buprenorfinę stosowano w skojarzeniu z innymi substancjami o działaniu sedatywnym<sup>[121,122]</sup>, jednakże częstość zgonów związanych z buprenorfiną szacuje się na 0,2 na 1000 pacjentów<sup>[123]</sup>, co stanowi znacznie mniejszą umieralność niż u nieleczonych pacjentów uzależnionych od heroiny<sup>[124]</sup>.

W randomizowanych i kontrolowanych badaniach klinicznych dane dotyczące bezpieczeństwa rzadko zbiera się poprawnie; jednakże stwierdzono, że u pacjentów leczonych buprenorfiną częściej występują bóle głowy, natomiast pacjenci przyjmujący metadon czują się bardziej zsedowani<sup>[125]</sup>. Stwierdzono tendencję do większej sprawności psychomotorycznej u osób leczonych buprenorfiną<sup>[126,127]</sup>. W przypadku podania dożylnego buprenorfiny uszkadza żyły, a powikłania wstrzyknięć buprenorfiny są powszechne, gdy jest stosowana u osób, które używają narkotyków dożylnie<sup>[119,128]</sup>. Wydaje się, że metadon wydłuża odstęp QT i odnotowywano w związku z tym niepożądane zdarzenia związane z arytmiami serca. W badaniach klinicznych zakres, w jakim metadon przedłuża odstęp QT jest minimalny, jednakże wydaje się, że istnieje niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia zagrażających życiu arytmii serca podczas przyjmowania metadonu, co nie ma miejsca w przypadku leczenia buprenorfiną<sup>[129,130,131,132]</sup>.

Tabletki z buprenorfiną dają duże pole do ich niewłaściwego wykorzystywania. Wszędzie tam, gdzie przepisywano buprenorfinę osobom używającym substancji drogą iniekcyjną, pojawiła się epidemia dożylnego stosowania buprenorfiny u pacjentów zgłaszających się do leczenia przy użyciu buprenorfiny jako pierwszego i podstawowego nadużywanego leku. Czasami odnotowuje się wstrzykiwanie metadonu, jest to jednak zjawisko rzadkie – szczególnie w przypadku wydawanych do domu leków rozcieńczonych i dawki 200 ml. Poza tym można

zapobiegać temu zjawisku przez nadzorowanie przyjmowania metadonu.

Nadzorowanie przyjmowanie buprenorfiny nie usuwa całkowicie problemu jej nadużywania ze względu na trudność nadzorowania leku przyjmowanego podjęzykowo, który rozpuszcza się w ciągu 15 minut. Wstrzykiwanie nielegalnie zdobytej buprenorfiny może napędzać trwające uzależnienia, wiązać się z zarażeniem wirusami przenoszonymi przez krew i prowadzić do śmiertelnego przedawkowania w sytuacji połączenia leku z innymi substancjami o działaniu sedatywnym. Może również wywołać zapalenie wątroby, infekcje miejscowe i układowe, uszkodzenie żył i tętnic oraz inne problemy związane z iniekcjami.

Do powszechnych działań niepożądanych związanych z buprenorfiną należą: bóle głowy, zaparcia, zaburzenia snu i lęki. Prawdopodobnie buprenorfina nie wywołuje istotnego wydłużenia odstępu QT.

Wydaje się, że buprenorfina może być bezpieczniejszym lekiem, jednakże trudność w ilościowym określeniu korzyści i ich skonfrontowaniem z ryzykiem wydostania się do nielegalnego użytku i wstrzykiwania buprenorfiny oznacza, że nie można wyciągnąć żadnych wniosków na temat różnic w zakresie bezpieczeństwa między oboma omawianymi lekami.

### Opłacalność

Koszt metadonu wynosi w przybliżeniu 0,5-1,0 centa USD/mg lub od 60 centów do 1,20 USD za dawkę skuteczną (patrz następny rozdział). Koszt dostawy i powiązanego leczenia waha się od 5000 USD rocznie w krajach dysponujących odpowiednimi zasobami do około 500 USD rocznie w krajach dysponujących mniejszymi zasobami.

Buprenorfina kosztuje w przybliżeniu od 10 centów do 1 USD/mg lub od 80 centów do 8 USD za minimalną zalecaną dawkę (patrz następny rozdział). Inne koszty związane z leczeniem w przypadku nadzorowanego przyjmowania buprenorfiny będą prawdopodobnie podobne do tych ponoszonych w przypadku metadonu.

Stosowanie metadonu w badanych dawkach jest tańsze i bardziej skuteczne niż w przypadku buprenorfiny, w związku z tym w niniejszym przeglądzie metadon zajmuje wyższą pozycję w porównaniach koszt – efektywność.

### Ograniczenia danych

Ze uwagi na to, że skuteczność leczenia metadonem i buprenorfiną jest zależna od dawki, odpowiednie ich porównanie zależy od dawek. Ponadto, ponieważ buprenorfina jest częściowym agonistą, trudno jest bezpośrednio porównać jej dawki z metadonem. Z badań farmakologicznych można wnioskować, że dawka 6-8 mg buprenorfiny może nie być optymalna. Większe dawki buprenorfiny są skuteczniejsze, ponieważ działają przez dłuższy czas i efektywniej blokują skutki używania heroiny. W wielu badaniach nie stosowano analiz uwzględniających motywację do leczenia (*intention-to-treat analyses*; ITT), a pacjentów, którzy nie ukończyli terapii, nie objęto katamnezą.

### Uwagi dotyczące leczenia

Metadon dostępny jest w kilku postaciach – roztworu do wstrzykiwania, roztworu doustnego i tabletek. W leczeniu uzależnienia od opioidów zaleca się roztwór doustny, ponieważ w tej formie łatwiej jest kontrolować jego podawanie; również w przypadku przyjmowania leku w domu jest mniejsze ryzyko, że roztwór ten zostanie wstrzyknięty dożylnie, gdyż jest on odpowiednio rozcieńczony (na przykład dzienna dawka w 200 ml roztworu).

Buprenorfina to podjęzykowa tabletki najczęściej dostępna w dawkach 2 i 8 mg. Ze względu na to, że jej całkowite rozpuszczenie zajmuje 5-15 minut, przyjmowanie buprenorfiny jest trudne do nadzorowania. Zaletą buprenorfiny jest jej długi czas działania, dzięki czemu u około 2/3 pacjentów można ją podawać co drugi lub trzeci dzień, co zmniejsza potrzebę codziennego nadzoru. Preparat zawierający buprenorfinę w połączeniu z naloksonem w stosunku 4:1 jest teraz dostępny również w Australii, Europie i Stanach Zjednoczonych (patrz załącznik 4).

U pacjentów, którzy w przeszłości wstrzykiwali buprenorfinę (nielegalnie uzyskaną lub przepisaną przez lekarza), należy zastosować terapię substytucyjną metadonem zamiast buprenorfiny.

### Inne badania i ich podstawowe wyniki

Okres półtrwania metadonu jest bardzo zróżnicowany; znacząca mniejszość pacjentów nie jest w stanie przetrwać 24-godzinnej przerwy pomiędzy dawkami metadonu bez objawów abstynencyjnych<sup>[133]</sup>. Dla wielu z tych pacjentów buprenorfina wydaje się być lepszym rozwiązaniem.

### Wniosek

Dotychczasowe badania wykazały, że metadon w standardowych dawkach skuteczniej niż buprenorfina w standardowych dawkach przyczyniał się do pozostania pacjentów w leczeniu i do ograniczenia zażywania heroiny; ponadto metadon jest tańszy. Dane te pochodzą z metaanaliz prawidłowo przeprowadzonych badań klinicznych (dowody o umiarkowanej jakości); jednakże stosowanie większych dawek buprenorfiny może skutkować zróżnicowanymi wynikami. Pomimo że można oczekiwać, że leczenie buprenorfiną będzie bezpieczniejsze niż leczenie metadonem, nie zostało to potwierdzone w badaniach. Obecnie leczenie metadonem należy uznać za leczenie optymalne, natomiast buprenorfinę rezerwuje się jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów, u których metadon wywołuje działania niepożądane, jest nieodpowiedni lub nieskuteczny. Pacjenci, którzy wstrzykują sobie buprenorfinę, powinni otrzymywać zamiast niej metadon. Z powyższego wynika, że większy nacisk kładzie się na wyniki leczenia niż na prawdopodobne różnice w kwestii bezpieczeństwa ze względu na wysoką umieralność osób z uzależnieniem opioidowym, które nie korzystają z żadnego leczenia.

### 6.3.3 Początkowe dawki stosowane w leczeniu substytucyjnym agonistą opioidowym

Jakie początkowe dawki metadonu lub buprenorfiny należy stosować?

#### Zalecenia

W przypadku leczenia substytucyjnego agonistami opioidowymi zaleca się, aby większość pacjentów stosowała metadon w odpowiednich dawkach zamiast buprenorfiny.

- Siła rekomendacji – duża
- Jakość dowodów – duża
- Uwagi – pomimo że w większości przypadków leczenie metadonem można przedkładać nad leczenie buprenorfiną, niektórzy pacjenci radzą sobie lepiej przyjmując buprenorfinę. Powody stosowania buprenorfiny to: wcześniejsze dobre wyniki leczenia buprenorfiną lub brak zadowalającej reakcji na metadon, krótki czas działania metadonu (występowanie objawów abstynencyjnych między dawkami), interakcje między metadonem i innymi przyjmowanymi lekami, specyficzne działania niepożądane metadonu, dostępność leczenia oraz preferencje pacjenta związane z subiektywnymi efektami działania buprenorfiny w porównaniu z metadonem. Wśród powodów, dla których nie należy stosować buprenorfiny można wymienić: iniekcyjne używanie buprenorfiny w przeszłości, działania niepożądane specyficzne dla buprenorfiny i niepowodzenie leczenia buprenorfiną w przeszłości.

#### Początkowa dawka metadonu

Wybór początkowej dawki metadonu powinien być oparty na starannej ocenie stopnia neuroadaptacji pacjenta. Pierwsze dwa tygodnie leczenia metadonem stanowią okres dużego ryzyka przedawkowania ze względu na problemy z oceną neuroadaptacji. W przypadku pacjentów używających opioidy przepisane przez lekarza, całkowita dawka dzienna powinna zostać przeliczona na równoważną dawkę metadonu podawaną raz na dobę. U pacjentów stosujących opioidy sprzedawane na ulicy (np. heroinę) metadon w dawce 20 mg na dobę jest zazwyczaj wystarczający do złagodzenia objawów abstynencyjnych i utrzymania pacjentów w leczeniu; jednocześnie ryzyko przedawkowania opioidów

jest w takiej sytuacji małe. U pacjentów z małą lub trudną do ustalenia neuroadaptacją leczenie należy rozpocząć od małych dawek metadonu i uważnej obserwacji. Niektórzy pacjenci z dużą neuroadaptacją mogą odczuwać pewien dyskomfort po zaprzestaniu używania heroiny i przejściu na metadon w dawce 20 mg na dobę. W tej grupie należy zastosować większe dawki (do 30 mg), aby utrzymać pacjentów w programie leczenia; należy zrównoważyć pomiędzy większym komfortem leczenia a ryzykiem przedawkowania zakończonym zgonem w przypadku, gdy ocena neuroadaptacji jest zawyżona. Bezpieczniejszą, ale bardziej pracochłonną strategią jest rozpoczęcie leczenia od bezpiecznej dawki i przeprowadzenie oceny pacjenta kilka godzin później w celu oszacowania jego reakcji na zastosowaną dawkę, dostosowanie kolejnej dziennej dawki oraz, jeśli to konieczne, podanie dodatkowej dawki.

Po ustaleniu, że początkowa dawka metadonu jest dobrze tolerowana, należy ją stopniowo zwiększać, aż pacjent poczuje się na tyle komfortowo, by przestać przyjmować heroinę lub inne nielegalne opioidy. Tempo zwiększania dawki powinno się oceniać indywidualnie i zazwyczaj nie powinno wynosić więcej niż 10 mg co kilka dni.

### Zalecenia

W trakcie indukcji metadonem początkowa dzienna dawka powinna zależeć od neuroadaptacji; na ogół nie powinna być ona większa niż 20 mg, a na pewno nie większa niż 30 mg.

- Siła rekomendacji – duża
- Jakość dowodów – bardzo mała

### Początkowa dawka buprenorfiny

Ryzyko przedawkowania buprenorfiny w fazie indukcji jest małe. U pacjentów z dużą neuroadaptacją spowodowaną przewlekłym przyjmowaniem opioidów buprenorfina może początkowo wywołać objawy abstynencyjne; pacjenci tacy mogą odnieść korzyść z zastosowania mniejszych dawek początkowych (2 mg). Ponadto pacjenci ci powinni przed

przyjęciem pierwszej dawki buprenorfiny poczekać, aż wystąpią łagodne objawy opioidowego zespołu abstynencyjnego (zazwyczaj po co najmniej 12 godzinach od przyjęcia po raz ostatni heroiny lub innych krótko działających leków opioidowych), aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów abstynencyjnych wywołanych przez buprenorfinę. Pacjenci z umiarkowaną neuroadaptacją na ogół dobrze reagują na początkowe dawki 4-8 mg na dobę.

Po potwierdzeniu, że początkowa dawka buprenorfiny jest dobrze tolerowana, można ją dość szybko zwiększyć do dawki, która zapewnia stabilne działanie przez 24 godziny i jest klinicznie skuteczna.

### 6.3.4 Zastosowanie stałego lub elastycznego dawkowania w leczeniu substytucyjnym

#### Czy dawki metadonu i buprenorfiny powinny być stałe czy dopasowane indywidualnie?

Nie znaleziono badań porównujących stałe i elastyczne dawkowanie w leczeniu substytucyjnym metadonem lub buprenorfiną. Uważa się, że elastyczne harmonogramy dawkowania są lepsze ze względu na indywidualne różnice w absorpcji i metabolizmie leku oraz zależne od dawki zróżnicowanie odpowiedzi klinicznej. Zasadniczo należy zwiększyć dawkę metadonu i buprenorfiny do momentu ustania przyjmowania nielegalnych opioidów. Następnie dawkę należy często weryfikować, nie pozwalając pacjentom na obsesję na punkcie niewielkich zmian w dawce. Dawka metadonu powinna być częściej sprawdzana podczas fazy indukcji i zwiększania dawki, a także po pominięciu dawki i podczas jej zmniejszania. Zasadniczo pacjenta powinno się oceniać co najmniej raz w miesiącu podczas fazy substytucyjnej leczenia.

### 6.3.5 Substytucyjne dawki metadonu

#### Jakie dawki substytucyjne metadonu i buprenorfiny należy stosować?

**Profil dowodów znajduje się w Rozdziale A1.5 Załącznik 1**

Są dowody o umiarkowanej jakości świadczące o tym, że stosowanie dużych dawek metadonu (> 60 mg) wiąże się z większą retencją w leczeniu i rzadszym przyjmowaniem heroiny w porównaniu z dawkami mniejszymi (< 40 mg). Klinicyści powinni przepisywać skuteczne dawki metadonu i być przygotowani na zwiększenie dawki, jeśli pacjenci będą nadal używać nielegalnych opioidów.

Badania dotyczące stosowania metadonu w stałej dawce podzielono na badania, w których porównano 1-39, 40-59, 60-109 i powyżej 109 mg (pacjenci w tej ostatniej kategorii otrzymali 160 mg).

### Skuteczność

#### 60-109 mg versus 1-39 mg

W porównaniu z dawkami z zakresu 1-39 mg, podawanie leku w dawce 60-109 mg powodowało większą retencję w leczeniu (RR 1,36, 95% CI 1,13-1,63, dowody dobrej wartości) i odznaczało się wyższym wskaźnikiem abstynencji od opioidów (RR 1,59, 95% CI 1,16-2,18, dowody o małej wartości) i abstynencji od kokainy (RR 1,81, 95% CI 1,15-2,85, dowody o umiarkowanej wartości).

#### 60-109 mg versus 40-59 mg

W porównaniu z dawkami w zakresie 40-59 mg, przyjmowanie dawek 60-109 mg wiązało się z lepszą długoterminową retencją w leczeniu (RR 1,23, 95% CI 1,05-1,45, dowody o dużej wartości) i nieistotnym statystycznie zmniejszeniem używania heroiny (RR 1,51, 95% CI 0,63-3,61, mała wartość dowodów).

#### 40-59 mg versus 1-39 mg

Nie wykazano istotnej różnicy między średnimi (40-59 mg) i małymi dawkami (1-39 mg) metadonu w odniesieniu do kwestii utrzymania pacjentów w leczeniu (RR 1,26, 95% CI 0,91; 1,75, na korzyść średnich dawek, dowody o umiarkowanej jakości).

### Dawki powyżej 109 mg

W porównaniu do dawek w zakresie 60-109 mg, 160 mg metadonu na dobę nie poprawiało retencji w leczeniu (RR 0,96, 95% CI 0,69-1,34, niska jakość dowodów), jednak większe dawki wiązały się z większą retencją w leczeniu niż dawki poniżej 60 mg (RR 1,67, 95% CI 1,05-2,66).

### Badania nierandomizowane

Liczne badania nierandomizowane wykazały lepsze wyniki u pacjentów otrzymujących duże dawki metadonu<sup>[134, 135, 136, 137, 138, 139]</sup>.

### Bezpieczeństwo

Stosowanie dużych dawek metadonu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wydłużenia odstępu QT. Oszacowanie dokładnego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z QT jest trudne, ale ryzyko to jest prawdopodobnie mniejsze niż korzyści wynikające ze stosowania dużych dawek metadonu. Potwierdzają to dowody wskazujące na mniejsze ryzyko zgonu u pacjentów otrzymujących duże dawki metadonu<sup>[140]</sup>.

### Opłacalność

Żadne z badań nie porównywało opłacalności dużych i małych dawek metadonu. W krajach dysponujących odpowiednimi zasobami koszt metadonu stanowi niewielką część całkowitych kosztów leczenia, a stosowanie dużych dawek prawdopodobnie zwiększa opłacalność terapii metadonem. W krajach dysponujących mniejszymi zasobami, w których koszt metadonu może stanowić znaczną część kosztów leczenia, sytuacja jest mniej oczywista. Jednakże w przypadku, gdy pacjent nadal przyjmuje heroinę mimo przyjmowania stałej dawki metadonu, jej zwiększenie może być działaniem opłacalnym.

### Ograniczenia

Jakość dowodów w tej kwestii nie jest duża. Przede wszystkim brak jest randomizowanych i kontrolowanych badań klinicznych nad wpływem różnych

dawek metadonu. Mimo że w nierandomizowanych badaniach stwierdza się silny związek pomiędzy dużymi dawkami metadonu a dobrymi wynikami klinicznymi, to obserwacja ta może być nieobiektywna ze względu na to, że pacjenci, którzy reagują na metadon, pozostają w leczeniu dłużej i przyjmują większe dawki niż pacjenci, którzy nie reagują na leczenie.

### Uwagi dotyczące leczenia

W praktyce klinicznej dawki dostosowuje się indywidualnie, w oparciu o bieżące przyjmowanie heroiny, pojawianie się objawów abstynencyjnych między dawkami i działania niepożądane. Badania farmakokinetyczne wskazują na duże różnice w absorpcji i metabolizmie metadonu. Dlatego też pomiar stężenia metadonu w 24 godziny po przyjęciu ostatniej dawki wydaje się być lepszą miarą aktywnej dawki. Niektórzy pacjenci mogą być leczeni odpowiednio małymi dawkami, inni natomiast mogą potrzebować dawek większych niż zakładano.

### Wnioski

Dawki w zakresie 60-109 mg są skuteczniejsze niż dawki mniejsze. Należy zachęcać klinicystów do dążenia do stosowania dawek w tym zakresie. Lekarze powinni zachęcać pacjentów do przyjmowania odpowiednio dużych dawek i nie powinni ich zmniejszać szczególnie wtedy, gdy dany pacjent nadal używa nielegalnych opioidów.

### 6.3.6 Dawki buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym

#### Skuteczność

Nie odnotowano systematycznych przeglądów skuteczności buprenorfiny w różnych dawkach. W badaniach randomizowanych, w których porównano różne dawki, podawanie 6 mg buprenorfiny wiązało się z mniejszym używaniem heroiny niż u osób leczonych dawką 2 mg<sup>[141]</sup>; ponadto wykazano, że dawka 8 mg/dobę zwiększa retencję w badaniu bardziej niż 3 mg/dobę<sup>[142]</sup>. Zastosowanie 12 mg buprenorfiny na dobę wiązało się z rzadszym używaniem heroiny niż dawka 4 mg/dobę<sup>[143]</sup>.

W dwóch badaniach analizujących większe dawki wykazano tendencję (w obu badaniach nieistotną statystycznie), z której może wynikać, że dawka 16 mg jest bardziej skuteczna niż 8 mg na dobę<sup>[110,144]</sup>.

#### Bezpieczeństwo

Wydaje się, że wielkość dawki buprenorfiny nie ma wpływu na bezpieczeństwo. Jednakże z jednego z randomizowanych badań klinicznych wynika, że aktywność transaminazy alaninowej (ALT) i transaminazy asparaginianowej (AST) mogą być podwyższone u pacjentów otrzymujących większe dawki buprenorfiny.

#### Opłacalność

W niniejszym przeglądzie nie odnotowano badań dotyczących opłacalności różnych dawek buprenorfiny. Koszt buprenorfiny jest istotnym elementem leczenia buprenorfiną i chociaż większe dawki mogą być bardziej skuteczne, opłacalność w takim przypadku nie jest oczywista.

#### Ograniczenia

Istnieje niewiele danych porównujących małe dawki z tymi powyżej 6 mg.

#### Inne dowody

Duże dawki buprenorfiny (16-32 mg) blokują dodatkowe skutki działania heroiny lepiej niż jej mniejsze dawki<sup>[145,146,147,148,149,150]</sup>, a efekt ten trwa dłużej bez wywoływania znaczącej dodatkowej sedacji.

#### Wnioski

Pomimo że jakość dowodów jest niewielka, większe dawki buprenorfiny prawdopodobnie przyczyniają się do lepszej retencji w programach i bardziej znaczącego zmniejszenia używania heroiny w porównaniu z mniejszymi dawkami, przy czym negatywne konsekwencje inne niż koszty są minimalne. Zwykle dawki powinny wynosić co najmniej 8 mg na dzień. Jeśli pacjenci nadal używają niedozwolonych opioidów, należy rozważyć zwiększenie dawki o 4-8 mg, aż do osiągnięcia granicy 32 mg/dobę.

**Zalecenia**

Zwykłe dawki substytucyjne buprenorfiny powinny wynosić co najmniej 8 mg na dobę.

- Siła zalecenia – standardowa
- Jakość dowodów – bardzo mała

### 6.3.7 Nadzorowanie dawek w leczeniu substytucyjnym agonistą opioidowym

#### Czy należy kontrolować dawki w leczeniu substytucyjnym agonistą receptorów opioidowych?

Przeprowadzono bardzo niewiele systematycznych badań dotyczących nadzoru nad dawkowaniem w leczeniu substytucyjnym agonistami opioidowymi. Wszystkie badania kliniczne wykazujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metadonu i buprenorfiny w porównaniu z placebo lub odstawieniem opioidów zostały przeprowadzone przy użyciu nadzorowanego podawania, podobnie jak w przypadku badań porównujących metadon i buprenorfinę. W niektórych krajach stosowane jest leczenie buprenorfiną bez nadzoru; we Francji, a także niektórych innych krajach stosowany jest ograniczony nadzór nad dawkowaniem (np. raz w tygodniu lub mniej) u stabilnych pacjentów leczonych metadonem. Przedostawanie się do nielegalnego użytku dotyczy zarówno metadonu, jak i buprenorfiny, jeśli ich użytkowanie nie jest nadzorowane, jednakże rozmiar tego zjawiska oraz używanie drogą iniekcyjną w przypadku buprenorfiny (nawet w połączeniu z naloksonem) jest znacznie większy<sup>[151]</sup>. Spowodowane jest to prawdopodobnie wieloma czynnikami:

- Buprenorfina jest atrakcyjnym lekiem do iniekcji, ponieważ wywołuje silne efekty nawet w małych dawkach, co powoduje, że istnieje grupa osób, dla których buprenorfina jest pierwszym i głównym nadużywanym środkiem.
- Występowanie łagodniejszych objawów zespołu abstynencyjnego przy zmniejszonym dawkowaniu buprenorfiny oznacza, że pacjenci mogą przyjmować tylko część własnej buprenorfiny, a jej resztę przeznaczać do

nielegalnego użytku bez doświadczania nasilonych objawów abstynencyjnych.

- Skuteczne nadzorowanie buprenorfiny jest trudne, ponieważ jest ona podawana podjęzykowo i rozpuszcza się 5-15 minut, podczas gdy metadon się potyka.

Metadon trudno jest przeznaczyć do nielegalnego stosowania, gdy jego przyjmowanie jest nadzorowane; rzadko zdarza się, aby pacjenci, którzy mogą stosować go w domu, podawali go sobie dożylnie, ze względu na bardzo rozcieńczoną postać (200 ml). Metadon jest środkiem długo działającym, co sprawia, że jest on mniej atrakcyjny do regularnego wstrzykiwania. Osoby, które nielegalnie kupują metadon, zazwyczaj używają go w celu samoleczenia<sup>[152]</sup>.

Dane dotyczące nielegalnego używania metadonu (z programów leczenia substytucyjnego) i zgonów spowodowanych jego przedawkowaniem konsekwentnie wskazują, że nienadzorowane przyjmowanie metadonu stanowi zagrożenie, ponieważ przekłada się na znaczną liczbę przedawkowań zakończonych zgonem u osób, którym nie jest przepisywany<sup>[153]</sup>. Natomiast nielegalne stosowanie buprenorfiny wiąże się z mniejszym prawdopodobieństwem śmierci (choć odnotowywano przypadki zgonów po jej połączeniu z innymi substancjami o działaniu sedatywnym); jednakże jest bardzo prawdopodobne, że buprenorfina zostanie użyta dożylnie. Głównym problemem związanym z wydostawaniem się buprenorfiny do nielegalnego użytku jest tworzenie się grup osób uzależnionych głównie od nielegalnej buprenorfiny, które w związku z wstrzykiwaniem buprenorfiny są narażone na ryzyko związane z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, HIV, zapaleniem wsierdza i miejscowymi zakażeniami. Ocena, czy epidemia używania nielegalnej buprenorfiny wiąże się z korzyścią netto czy szkodami, nie jest łatwa do przeprowadzenia z uwagi na to, że może przyczynić się do zmniejszenia używania heroiny, jednakże byłoby to nie do przyjęcia w wielu krajach, ponieważ zagrożiłoby rentowności systemu leczenia uzależnienia od substancji psychoaktywnych.

Przedstawione powyżej kwestie stanowią argument dla służb ochrony zdrowia publicznego świadczący na korzyść nadzorowania leczenia. Z drugiej strony, nienadzorowane leczenie jest z założenia tańsze i łatwiej dostępne. Rozszerzenie leczenia jest priorytetem w wielu rejonach, w których obecne nakłady na leczenie są małe, a gdzie HIV stanowi istotny problem wśród osób iniekcyjnie używających substancji uzależniających. Uważa się, że szybka ekspansja wydawania buprenorfiny bez nadzoru wydaje się być najbardziej realną metodą zaspokojenia potrzeby leczenia w krótkim czasie<sup>154</sup>. Nie jest jednak jasne, czy leczenie buprenorfiną bez nadzoru wraz z towarzyszącymi problemami związanymi ze wstrzykiwaniem buprenorfiny zmniejszyłoby rozprzestrzenianie się wirusa HIV w stopniu podobnym do tego obserwowanego w przypadku nadzorowania przyjmowania metadonu.

Należy wziąć pod uwagę, jak nadzór nad leczeniem wpływa na samych pacjentów. Uzależnienie opioidowe oznacza brak kontroli nad używaniem opioidów; teoretycznie istnieją zatem istotne powody, dla których – przynajmniej na początku leczenia – nadzór nad przyjmowaniem metadonu i buprenorfiny wydaje się być korzystny dla pacjenta. Niestety w kwestii tej brakuje dowodów pochodzących z badań klinicznych. Dotychczasowe badania skupiały się głównie na pacjentach, którzy uczestniczyli w leczeniu przez jakiś czas i nastawione były na ocenę wpływu przestawienia pacjentów ustabilizowanych na leczenie nienadzorowane. Wyniki takich randomizowanych i kontrolowanych badań klinicznych wykazują, że nienadzorowane przyjmowanie leku substytucyjnego po odstawieniu nielegalnych narkotyków wiąże się ze zmniejszeniem używania nielegalnych opioidów.

Podsumowując, rozpoczęcie leczenia poprzez kontrolowanie przyjmowania leku substytucyjnego, ocena reakcji na leczenie, a następnie zgoda na przyjmowanie leku bez nadzoru u ustabilizowanych pacjentów wydaje się znacznie zmniejszać wydstawanie się leków opioidowych na nielegalny rynek, prawdopodobnie też nie zmniejsza skuteczności leczenia i jest akceptowane przez część pacjentów.

Kluczowymi elementami ustabilizowania są: posiadanie miejsca zamieszkania, zatrudnienie, uzależnienie od jednej, a nie wielu substancji psychoaktywnych i zaprzestanie iniekcji po rozpoczęciu leczenia.

Argumentowano, że ponieważ ryzyko przedawkowania buprenorfiny jest mniejsze niż metadonu oraz ze względu na to, że koszty związane z nadzorowaniem przyjmowania leku są mniejsze, a ich przyjmowanie jest akceptowane przez pacjentów, to w miejscach, w których leczenie agonistami opioidowymi jest aktualnie niedostępne, największe korzyści dla zdrowia publicznego wynikałyby z wprowadzenia buprenorfiny, której podawanie nie byłoby nadzorowane. Na podstawie aktualnych danych nie jest możliwe wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących tej propozycji. Należy zestawić potencjalne korzyści płynące z szerokiego udostępnienia leczenia, sprawić, że będzie ono przystępne cenowo i bardziej atrakcyjne dla pacjentów z ryzykiem mniej skutecznego leczenia niż nielegalny rynek buprenorfiny.

### Rozważania praktyczne

Nadzorowanie przyjmowania metadonu polega m.in. na wlaniu roztworu metadonu do czystego kubka, a następnie wypiciu go pod bezpośrednią obserwacją pielęgniarki, farmaceuty lub lekarza. Rozmowa z pacjentami po spożyciu metadonu jest na ogół wystarczająca, aby upewnić się, że dawka została przyjęta. Nadzór nad przyjmowaniem buprenorfiny jest trudniejszy, ponieważ tabletkę można łatwo schować w zakamarkach jamy ustnej, gdyż jej rozpuszczenie zajmuje do 15 minut. Tabletkę należy wydać w czystym pojemniku, a następnie umieścić ją w jamie ustnej pacjenta, pod językiem. Co kilka minut należy kontrolować kolejne etapy jej rozpuszczania.

Dawki leku wydawanego do domu, bez względu na powód, z którego nie zostały przyjęte, należy zwrócić do miejsca, w którym zostały wydane.

## Podsumowanie

Podsumowując, rozpoczęcie leczenia z nadzorem przyjmowania leków, ocena reakcji na leczenie, a następnie zgoda na przyjmowanie przez pacjentów ustabilizowanych klinicznie leku bez nadzoru wydaje się znacznie zmniejszać wydostawanie się leku na nielegalny rynek, prawdopodobnie nie zmniejsza skuteczności leczenia i jest aprobowane przez pacjentów. U wszystkich pacjentów zalecane jest rutynowe nadzorowanie przyjmowania metadonu lub buprenorfiny, z wyjątkiem osób, które spełniają powszechnie przyjęte, opracowane na poziomie regionalnym lub krajowym kryteria dotyczące przyjmowania leku substytucyjnego w domu.

### Zalecenia

Przyjmowanie metadonu i buprenorfiny powinno być bezpośrednio nadzorowane we wczesnej fazie leczenia.

- Siła rekomendacji – mocna
- Jakość dowodów – bardzo niska

### Zalecenia

Metadon można wydawać do domu wyłącznie tym pacjentom, w przypadku których wydaje się, że korzyści wynikające ze zmniejszonej częstości stawiania się w punkcie dystrybucji przewyższają ryzyko wydostania się metadonu do nielegalnego użytku; pacjenci ci muszą być regularnie oceniani.

- Siła zalecenia – standardowa
- Jakość dowodów – bardzo niska

### 6.3.8 Optymalny czas trwania terapii agonistą opioidowym

Jaki jest optymalny czas trwania leczenia agonistą opioidowym?

Niewiele badań dotyczy optymalnego czasu trwania leczenia agonistami opioidowymi. Z badań porównujących krótkotrwałe leczenie agonistami opioidowymi (tj. tygodnie do miesięcy) z dłuższym leczeniem (6-12 miesięcy) wynika, że to drugie

przynosi lepsze wyniki. Jest to zgodne z tym, że uzależnienie od opioidów jest chorobą przewlekłą. Nie znaleziono randomizowanych i kontrolowanych badań klinicznych porównujących dłuższe okresy leczenia. Badania obserwacyjne wskazują, że osoby, które długoterminowo leczą się agonistami opioidowymi, mają większe szanse na przeżycie niż te, które nie są leczone w ten sposób. Zaprzestanie leczenia substytucyjnego agonistami opioidowymi wiąże się natomiast z ryzykiem nawrotu do używania opioidów. Biorąc pod uwagę te wyniki, zaleca się, aby leczenie agonistami opioidowymi postrzegać jako otwarte i z możliwością kontynuowania tak długo, jak tylko występują wskazania kliniczne. Pacjenci i personel kliniczny do decyzji o zakończeniu leczenia substytucyjnego agonistą opioidowym (np. z przyczyn administracyjnych) powinni podchodzić z namysłem. Nie opisano zbyt dobrze czynników rokujących pomyślne zakończenie leczenia substytucyjnego agonistami opioidowymi, ale prawdopodobnie należą do nich: zatrudnienie lub zaangażowanie w inne istotne aktywności, abstynencja od opioidów i używania innych substancji podczas przyjmowania agonistów opioidowych oraz pozytywne zmiany w otoczeniu psychospołecznym po rozpoczęciu leczenia agonistami.

### Rozważania praktyczne

Podjęcie decyzji o zaprzestaniu leczenia substytucyjnego uzależnienia opioidowego może być trudne dla pacjentów, dlatego też często szukają oni porad ze strony personelu medycznego, chociaż niektórzy po prostu podejmują decyzję o zaprzestaniu leczenia. W obu sytuacjach pacjenci powinni być informowani o ryzyku przerwania terapii i zachęceni do dokonywania wyborów prozdrowotnych. W przypadku pacjentów, u których terapia substytucyjna przebiega prawidłowo, można rozważyć możliwość pobierania do domu większej liczby dawek leku substytucyjnego jako alternatywę dla przerwania leczenia.

### 6.3.9 Interwencje psychospołeczne w leczeniu substytucyjnym

Czy poza farmakologiczną terapią substytucyjną należy stosować oddziaływania psychospołeczne?

**Zobacz profil dowodów w Rozdziale A1.12 Załącznik 1**

#### Skuteczność

Niedawno opublikowany przegląd Cochrane Collaboration opierał się na ośmiu randomizowanych badaniach klinicznych, w których rozważano kwestię, czy interwencje psychospołeczne powinny być stosowane jako dodatek do farmakologicznego leczenia substytucyjnego. Ze zbiorczej analizy porównawczej efektów stosowania metadonu wraz z leczeniem psychospołecznym i samego metadonu nie stwierdzono różnic w retencji w leczeniu (RR 0,94, 95% CI 0,85-1,02, jakość dowodów wysoka), jednak przyjmowanie heroiny znacznie zmniejszyło się w przypadku dołączenia leczenia psychospołecznego (RR 0,69, 95% CI 0,53-0,91, duża moc dowodowa).

#### Opłacalność

Analizy dotyczące efektywności leczenia pod względem kosztów wykazały, że w Stanach Zjednoczonych terapia metadonem połączona z umiarkowanie intensywnymi świadczeniami psychospołecznymi (1-2 godziny tygodniowo) jest bardziej opłacalna niż podawanie metadonu zarówno bez towarzyszących usług psychospołecznych lub ze świadczeniami intensywnymi (np. kilka godzin dziennie)<sup>[155,156,157]</sup>.

#### Ograniczenia danych

W badaniach wykorzystano różne techniki, w tym hipnoterapię, psychoterapię, terapię akceptacji i zaangażowania, psychoterapię interpersonalną, psychoterapię wspierająco-ekspresywną, poradnictwo, terapię poznawczo-behawioralną (CBT), sterowanie wzmocnieniami (*contingency*

*management*), dialektyczną terapię behawioralną oraz kompleksową terapię walidacyjną. W ramach metaanaliz trudno jest porównywać powyższe interwencje. Analizy dotyczące programu steroowania wzmocnieniami wykazywały pozytywne wyniki, niezależnie od tego, czy stosowano bony, przywileje obejmujące możliwość przyjmowania metadonu w domu czy zachęty w postaci losowania nagród. Nie jest jasne, czy doświadczenia dotyczące interwencji można generalizować i wykorzystywać w innych krajach, ze względu na to, że zostały przeprowadzone prawie wyłącznie w Stanach Zjednoczonych.

#### Wnioski

Zastosowanie wsparcia psychospołecznego w terapii substytucyjnej metadonem może zmniejszyć używanie heroiny w czasie trwania terapii. W Stanach Zjednoczonych takie leczenie jest najbardziej opłacalne, jeśli jego intensywność jest umiarkowana (1-2 godziny tygodniowo).

#### Zalecenia

W leczeniu uzależnienia opioidowego farmakoterapię powinno się rutynowo łączyć ze wsparciem psychospołecznym.

- Siła rekomendacji – duża
- Jakość dowodów – dobra
- Uwagi – pacjentom należy zaoferować wsparcie psychospołeczne, nie należy im jednak odmawiać leczenia substytucyjnego agonistą, jeżeli odmówią uczestniczenia w takich programach wspierających.

## 6.4 Leczenie opioidowego zespołu abstynencyjnego

Mimo że opioidowy zespół abstynencyjny powoduje objawy budzące niepokój, rzadko stanowi on zagrożenie dla życia. Farmakologiczne wsparcie odstawiania opioidów może sprawić, że cały proces stanie się bardziej komfortowy i zwiększy się szansa na jego powodzenie. Biorąc pod uwagę wysoki procent nawrotów, wspomagane farmakologicznie odstawienie opioidów samo w sobie nie

jest uważane za leczenie uzależnienia opioidowego (patrz rozdział 6.3).

### 6.4.1 Objawy, ich nasilenie i zasady leczenia

Nasilenie objawów opioidowego zespołu abstynencyjnego zależy od dawki i właściwości farmakologicznych stosowanych opioidów oraz od stopnia i zakresu zmian neuroadaptacyjnych, do których doszło u pacjenta. Substancje o krótkim czasie półtrwania wywołają objawy odstawienia we wcześniejszej fazie niż te o długim okresie półtrwania; objawy szybciej osiągną również maksymalne nasilenie i wcześniej ustąpią. Nieleczony zespół abstynencyjny po odstawieniu heroiny lub morfiny osiąga zwykle szczyt po 36-72 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki, a jego objawy znacząco zmniejszają się po 5 dniach. Nieleczony zespół abstynencyjny po odstawieniu metadonu lub innych długo działających opiatów zazwyczaj osiąga maksimum po 4-6 dniach, a objawy nie ustępują znacząco wcześniej niż przed 10-12 dniami. Nieleczony zespół abstynencyjny po odstawieniu buprenorfiny np. po nagłym zakończeniu długotrwałej terapii buprenorfiną, pojawia się w ciągu 3-5 dni od przyjęcia ostatniej dawki, a łagodne objawy abstynencyjne mogą utrzymywać się przez kilka tygodni.

Antagoniści receptorów opioidowych (np. naltrekson), indukujący gwałtowne zmiany w aktywności receptora opioidowego, mogą przyspieszyć wystąpienie objawów abstynencyjnych o większym nasileniu niż objawy zwykle obserwowane po odstawieniu heroiny, jeśli ich podanie zbiegnie się z używaniem opioidów. Leczenie naltreksonem można rozpocząć w ciągu tygodnia od odstawienia krótko działającego opioidu i buprenorfiny, natomiast zwykle nie rozpoczyna się go przed upływem 10-14 dni od odstawienia metadonu.

Nasilenie opioidowego zespołu abstynencyjnego jest uzależnione od stopnia i tempa odwrócenia zmian neuroadaptacyjnych spowodowanych używaniem opioidów. Najcięższe objawy abstynencyjne występują w przypadku nagłego zmniejszenia neuroadaptacji, na przykład, gdy pacjenci przyjmują duże dawki metadonu otrzymując naltrekson.

### 6.4.2 Ocena opioidowego zespołu abstynencyjnego

W trakcie oceny nasilenia opioidowego zespołu abstynencyjnego istotne są zarówno zgłaszane objawy subiektywne, jak i stwierdzone badaniem fizykalnym objawy obiektywne. Te pierwsze są co prawda bardziej czułą miarą zespołu abstynencyjnego, ale to te drugie (o ile się je stwierdza) są bardziej rzetelne i to na nie najlepiej jest zwrócić większą uwagę w celu zwiększenia dawki.

Poniżej wymieniono objawy obiektywne i subiektywne opioidowego zespołu abstynencyjnego oraz ocenę ich nasilenia – gwiazdki wskazują na objawy abstynencyjne, które mogą być określone ilościowo za pomocą Subiektywnych Objawów Opioidowego Zespołu Abstynencyjnego (*Subjective Opiate Withdrawal Scale, SOWS*):

- pocenie się\*
- nadmierne łzawienie\*
- ziewanie\*
- odczuwanie gorąca i zimna\*
- zmniejszone łąknięcie i skurcze w brzuchu\*
- nudności
- wymioty i biegunka\*
- drżenie
- bezsenność i niepokój\*
- uogólnione drobne dolegliwości\*
- tachykardia
- nadciśnienie\*
- piloerekcja („gęsia skórka”)
- rozszerzone źrenice
- głośniejsze odgłosy pasaży jelitowego

Nasilenie objawów opioidowego zespołu abstynencyjnego można również określić ilościowo za pomocą Skali Obiektywnych Objawów Opioidowego Zespołu Abstynencyjnego (*Objective Opiate Withdrawal Scale, OOWS*) lub za pomocą połączonej skali objawów subiektywnych i obiektywnych, takiej jak Kliniczna Skala Opioidowego Zespołu Abstynencyjnego (*Clinical Opiate Withdrawal Scale, COWS*) (Załącznik 11).

Podczas oceny pacjenta pod kątem planowanego odstawienia opioidów, w tym przyjęcia do

lokalnego ośrodka detoksykacji lub podawania leków w celu leczenia objawów abstynencyjnych, ważne jest, aby przeprowadzić całościową ocenę pacjenta (patrz rozdział 6.1) oraz odpowiednio poinformować go o możliwych zagrożeniach związanych z odstawieniem opioidów (w tym o skutkach późniejszego nawrotu) w porównaniu z leczeniem substytucyjnym agonistą opioidowym. Ze względu na to, że odstawienie opioidów wiąże się z większą umieralnością niż leczenie substytucyjne agonistami opioidowymi, zaleca się uzyskanie świadomej zgody pacjenta na detoksykację opioidową. Szczególną ostrożność w podejmowaniu decyzji o ewentualnej detoksykacji trzeba zachować w przypadku ciężarnych (szczególnie w pierwszym i trzecim trymestrze) oraz w przypadku współwystępujących aktualnie ostrych stanów chorobowych.

### 6.4.3 Wybór leczenia wspomagającego odstawienie opioidów (leczenie opioidowych zespołów abstynencyjnych, detoksykacja)

Postępowanie w stanach występujących przy odstawianiu opioidów polega na kontrolowaniu tempa zmniejszania dawki stosowanych opioidów oraz na podawaniu leków łagodzących objawy abstynencyjne lub na kombinacji obu powyższych metod.

Niniejsza analiza skupia się na trzech najczęściej stosowanych sposobach wspierania odstawienia opioidów: stopniowe zmniejszanie dawki doustnego metadonu, stopniowe zmniejszanie dawki stosowanej podjęzykowo buprenorfiny oraz stopniowe zmniejszanie dawki doustnych agonistów receptorów alfa-2-adrenergicznych.

Jest wiele innych metod leczenia, na przykład:

- » krócej działające doustne opioidy – nie są one analizowane w niniejszym rozdziale ze względu na brak badań dotyczących ich stosowania i problemy z nadzorowanym podawaniem,
- » niedawno opracowane przezskórne preparaty opioidów i agonistów receptorów alfa-2-adrenergicznych – mogą one odgrywać pewną

rolę, jednakże na tym etapie liczba badań jest również mała,

- » leki przeznaczone do leczenia konkretnych objawów abstynencyjnych stosowane w połączeniu z opioidami lub agonistami receptorów alfa-2 (np. benzodiazepiny w terapii niepokoju i bezsenności, środki przeciwwymiotne w leczeniu mdłości i wymiotów oraz paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne [NLPZ] w leczeniu bólów mięśniowych).

Szczegółowe zalecenia dotyczące stosowania tych leków wykraczają poza zakres poniższych wytycznych.

Jakie leczenie należy stosować, aby wspomóc odstawienie opioidów?

**Zobacz profil dowodów w Rozdziale A1.6 Załącznik 1**

### Skuteczność

#### Metadon a agonści receptorów alfa-2-adrenergicznych

W zbiorczej analizie (7 badań, 577 uczestników) nie zauważono znaczącej różnicy między leczeniem metadonem i agonistami receptorów alfa-2-adrenergicznych jeśli idzie o odsetki osób kończących leczenie (RR 1,09 95% CI 0,90-1,32, dowody o umiarkowanej jakości). Nie znaleziono też różnicy w częstości nawrotów w czasie obserwacji (analiza zgodnie z zaplanowanym leczeniem) (RR 1,06 95% CI 0,55-2,02, jakość dowodów niska).

#### Metadon a buprenorfina

W zbiorczej analizie (2 badania, 63 uczestników) nie stwierdzono istotnej różnicy w liczbie osób kończących leczenie metadonem i buprenorfiną (RR 0,88 95% CI 0,67-1,15, niska jakość dowodów).

#### Buprenorfina a agonści receptorów alfa-2-adrenergicznych

W zbiorczej analizie (8 badań, 653 uczestników) badań porównujących buprenorfinę z agonistami alfa-2 stwierdzono wyższy wskaźnik ukończenia leczenia przy użyciu buprenorfiny (RR 1,53 95% CI 1,18-1,99, dowody o umiarkowanej jakości), łagodniejsze obiektywne objawy zespołu odstawienia (SMD -0,61 95% CI -0,86 do -0,36, dowody o umiarkowanej jakości) oraz łagodniejsze łączne objawy zespołu odstawienia opioidów zgłaszane przez uczestników badania (SMD -0,59 95% CI -0,79 do -0,39, dowody wysokiej jakości).

### Bezpieczeństwo

W przypadku metadonu występuje największe ryzyko nadmiernej sedacji, pomimo że zmniejsza się je, stosując mniejsze dawki (< 20 mg). Buprenorfina jest bezpieczniejsza niż duże dawki metadonu, działa silnie nawet w małych dawkach, jednak w połączeniu z innymi substancjami o działaniu sedatywnym, w tym benzodiazepinami, alkoholem, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwhistaminowymi lekami uspokajającymi i lekami przeciwpsychotycznymi, może powodować znaczne upośledzenie funkcji ośrodkowego. Odnotowano wiele zgonów wynikających z połączenia buprenorfiny z benzodiazepinami i innymi substancjami o działaniu sedatywnym. Jako częściowy agonista opioidowy, buprenorfina może indukować szybciej opioidowy zespół abstynencyjny, jeśli stosuje się ją, gdy heroina jest nadal związana z receptorami. Zjawisko to może wystąpić nawet w 10% sytuacji, w których buprenorfinę stosuje się w leczeniu opioidowego zespołu abstynencyjnego. Głównym niepożądanym działaniem buprenorfiny jest ból głowy. Przyjmowanie agonistów receptorów alfa-2-adrenergicznych może powodować ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego krwi, które z kolei mogą prowadzić do zawrotów głowy i omdleń. W przypadku przedawkowania agonistów receptorów alfa-2-adrenergicznych występuje znaczna bradykardia, która może, co prawda, wymagać leczenia w ramach oddziały intensywnej terapii, ale zazwyczaj nie jest groźna dla życia. Lofeksydyna wywołuje mniejsze niż klonidyna ortostatyczne spadki ciśnienia. Przeglądy badań klinicznych przeprowadzone przez Cochrane Collaboration

wykazały brak różnic między obydwooma lekami w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii.

### Opłacalność

Dysponujemy jedynie niepełnymi danymi, które mogłyby wykazać różnice kosztów stosowania tych leków w leczeniu opioidowych zespołów abstynencyjnych. Buprenorfina i lofeksydyna są droższe niż metadon. Mimo to analiza przeprowadzona w Australii wykazała, że leczenie buprenorfiną w warunkach ambulatoryjnych jest bardziej opłacalne niż terapia klonidyną w takich samych warunkach<sup>[158]</sup>.

### Ograniczenia danych

Trudno jest dokonać oceny względnej skuteczności leczenia opioidowego zespołu abstynencyjnego na podstawie badań z detoksykacji z powodu różnic w stosowanych praktykach oraz ze względu na to, że uczestnicy często opuszczają placówkę leczniczą w dniu otrzymania ostatniej dawki, przed ustąpieniem objawów abstynencyjnych. Dane dotyczące nasilenia objawów abstynencyjnych są przydatne podczas porównania terapii, jednakże zbierano je w sposób mało porównywalny i trudno je uwzględnić w metaanalizie. Co więcej, metody odstawiania opioidów różnią się i w niewielu badaniach wykorzystuje się te same techniki.

### Uwagi dotyczące leczenia i czasu jego trwania

Wszystkie rodzaje leczenia opioidowego zespołu abstynencyjnego można stosować zarówno w warunkach ambulatoryjnych, jak i szpitalnych. Metadon i buprenorfinę można podawać raz na dobę w postaci dawek przyjmowanych pod nadzorem w celu ograniczenia wydostania się ich do nielegalnego użytku i zwiększenia bezpieczeństwa (guanfacynę można również podawać raz dziennie, lecz w jej przypadku potrzeba podawania leku pod nadzorem jest mniejsza niż w przypadku agonistów receptorów alfa-adrenergicznych). Stopniowe zmniejszanie dawki metadonu i buprenorfiny może zmniejszyć nasilenie objawów i wydłużyć czas odstawienia opioidów. Takie stopniowe

zmniejszanie dawki zwiększa retencję w leczeniu, ale zmniejsza wskaźnik pomyślnego zakończenia leczenia zespołu abstynencyjnego<sup>[159]</sup>.

### Wnioski

- » Buprenorfina jest odpowiednia do podawania raz na dobę; w porównaniu z agonistami receptorów alfa-2, jej przyjmowanie w większym stopniu łagodzi nasilenie opioidowych objawów abstynencyjnych i wiąże się z wyższymi wskaźnikami ukończenia leczenia.
- » Metadon jest tańszy niż buprenorfina, a jego przyjmowanie nie wiąże się z ryzykiem nagłego wystąpienia objawów abstynencyjnych; można go stosować w czasie ciąży.
- » Przyjmowanie agonistów receptorów alfa-2 może skutkować krótszym czasem trwania objawów abstynencyjnych i krótszym czasem do rozpoczęcia stosowania naltreksonu.

Wszystkie wymienione powyżej trzy leki można stosować w leczeniu opioidowego zespołu abstynencyjnego. Z badań wyraźnie wynika, że buprenorfina jest skuteczniejsza niż agoniści alfa-2, a z doświadczeń klinicznych można wnioskować, że skuteczność metadonu plasuje się między tymi dwoma lekami, pomimo że z obu przeglądów Cochrane Collaboration można wnioskować o ich równoważności. Wybór powinien zależeć od indywidualnej sytuacji, zdolności tolerowania objawów abstynencyjnych, ram czasowych i preferencji pacjenta.

### 6.4.4 Techniki przyspieszonej detoksykacji

W ramach technik przyspieszonej detoksykacji wykorzystuje się antagonistę receptorów opioidowych, aby indukować powstanie objawów abstynencyjnych i przez to szybciej zakończyć proces detoksykacji. W tym przypadku techniki dzielą się na takie, w ramach których podawane są jednocześnie leki w małych lub dużych dawkach sedujących.

### Zalecenia

W leczeniu opioidowego zespołu abstynencyjnego należy na ogół stosować zmniejszane stopniowo dawki agonistów opioidowych, chociaż można również stosować agonistę receptorów alfa-2-adrenergicznych.

- Siła zalecenia – standardowa
- Jakość dowodów – umiarkowana
- Uwagi – w czasie odstawiania opioidów zaleca się stosowanie buprenorfiny i metadonu. Buprenorfina, jako częściowy agonista charakteryzujący się powolną dysocjacją od receptora, posiada najlepszy profil farmakologiczny odpowiedni do jej stosowania w leczeniu zespołu abstynencyjnego, co zmniejsza ryzyko wystąpienia zespołu abstynencyjnego „z odbicia” (ang. *rebound*) po odstawieniu opioidów. Buprenorfina jest prawdopodobnie nieco bardziej skuteczna, ale jest ona również droższa. Czas zmniejszania dawki powinien wynosić co najmniej 3 dni, a zmniejszanie dawki do zera powinno nastąpić w ciągu 5 dni w przypadku buprenorfiny i 10 dni w przypadku metadonu, aby uzyskać akceptowalne nasilenie objawów abstynencyjnych i zapobiec wystąpieniu objawów „z odbicia” po odstawieniu agonisty opioidowego. Zaleca się, szczególnie w warunkach ambulatoryjnych, stosowanie lofeksydyny zamiast klonidyny, ponieważ powoduje ona mniej działań niepożądanych.

Minimalna sedacja odnosi się do dawek, które zwykle stosuje się w leczeniu opioidowego zespołu abstynencyjnego w warunkach ambulatoryjnych lub w ramach leczenia stacjonarnego, ze względu na to, że wiążą się z małym ryzykiem wywołania depresji ośrodka oddechowego. Natomiast określenie intensywnej sedacji odnosi się do podawania zarówno doustnych, jak i pozajelitowych leków o działaniu sedującym lub znieczuleniu ogólnemu, które wiążą się ze znacznym ryzykiem wystąpienia depresji ośrodka oddechowego. Intensywna sedacja wymaga monitorowania i możliwości wspomaganie oddychania w warunkach oddziały intensywniej terapii.

Czy w leczeniu opioidowego zespołu abstynencyjnego należy stosować antagonistów oraz minimalną sedację?

**Zobacz profil dowodów w Rozdziale A1.8  
Załącznik 1**

### Skuteczność

Jedynie w czterech badaniach obejmujących łącznie 394 uczestników starano się odpowiedzieć na pytanie, czy w leczeniu opioidowego zespołu abstynencyjnego należy stosować antagonistów opioidowych w połączeniu z minimalną sedacją. W zbiorczej analizie nie stwierdzono istotnych różnic w częstości ukończenia terapii pomiędzy różnymi technikami leczenia antagonistami opioidowymi (RR 1,26 95% CI 0,80-2,00, dowody o umiarkowanej jakości). Nie zauważono również różnic w częstości nawrotów (RR 0,83 95% CI 0,52-1,35, niska jakość dowodów)<sup>[160]</sup>.

### Bezpieczeństwo

Z danych z badań obserwacyjnych można wnioskować o częstszym występowaniu działań niepożądanych w przypadku stosowania antagonistów opioidowych (RR 3,7 95% CI 0,65-21,32, dowody o bardzo niskiej jakości).

### Optycalność

Pomimo że stosowanie antagonistów receptorów opioidowych zwiększa koszt leczenia opioidowego zespołu abstynencyjnego, ogólna optycalność ekonomiczna może być większa niż w przypadku konwencjonalnego leczenia ze względu na to, że jest ona krótsza<sup>[158]</sup>.

### Rozważania dotyczące leczenia

Chlorowodorek naltreksonu jest dostępny głównie w postaci stałego doustnego preparatu w formie tabletek 25 mg i 50 mg. Nalokson jest dostępny w ampułkach do wstrzyknięć

zawierających 0,4 mg leku w ml lub w gotowych strzykawkach z lekiem.

### Schematy leczenia

W warunkach klinicznych dawkowanie polega na rozpoczęciu podawania jednej dawki 50 mg naltreksonu dziennie, a następnie dawkę zwiększa się o 12,5 mg naltreksonu na dobę. W odniesieniu do naloksonu techniki leczenia znacznie się różnią, stosuje się zarówno pojedyncze dzienne dawki naloksonu, a nawet ciągłe wlewki tego leku. Tam, gdzie stosowano większe początkowe dawki naltreksonu, częściej stwierdzano występowanie zaburzeń świadomości. Nie ma jednoznacznych przesłanek do rozstrzygnięcia, która z opisanych terapii jest bardziej skuteczna. Po podaniu antagonistów opioidowych należy w ciągu godzin nieustannie monitorować pacjentów ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń świadomości, wymiotów i biegunki. W zapobieganiu i leczeniu intensywnych biegunek i wymiotów często wymagane jest stosowanie drogich leków, takich jak ondansetron i oktretyd, w połączeniu z dożylnym uzupełnieniem płynów. Technik odstawienia opioidów z użyciem antagonisty receptorów opioidowych nie należy stosować u pacjentów z chorobami serca, psychozami, przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek, niewyrównaną chorobą wątroby lub aktualnym uzależnieniem od alkoholu, benzodiazepin lub substancji stymulujących.

### Korzyści

Zastosowanie antagonistów może skrócić czas trwania zespołu abstynencyjnego, zmniejszając w ten sposób nasilenie objawów abstynencyjnych oraz zwiększając szanse na pomyślne ukończenie leczenia. W warunkach szpitalnych, w których koszt usługi jest większy w porównaniu z kosztem leku, można uzyskać znaczne oszczędności. Metoda ta ułatwia rozpoczęcie leczenia naltreksonem.

### Niepożądane skutki i konsekwencje

Działania niepożądane związane z leczeniem odstawienia opioidów to większe maksymalne nasilenie objawów abstynencyjnych, co może prowadzić

do odwodnienia (i wynikających z tego powikłań, takich jak niewydolność nerek) oraz zaburzeń świadomości. Powikłania wynikające z nadmiernej sedacji, stosowanej w leczeniu objawów abstynencyjnych o maksymalnym nasileniu szczytowej intensywności objawów odstawienia, mogą obejmować zachtystowe zapalenie płuc i depresję ośrodka oddechowego.

### Wniosek

W nielicznej grupie przeprowadzonych badań klinicznych dotyczących leczenia opioidowego zespołu abstynencyjnego stosowano różne rodzaje terapii, co utrudnia wyciąganie uogólniających wniosków. Z wyników tych badań można wnioskować, że techniki polegające na indukowaniu objawów abstynencyjnych lekami o antagonistycznym działaniu na receptory opioidowe początkowo zwiększają nasilenie opioidowego zespołu abstynencyjnego i mogą nasilać niekorzystne skutki uboczne odstawienia. Biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia szkód, nie ma wystarczających dowodów na korzyści takiego postępowania, pozwalających na zalecanie tych technik do rutynowego stosowania.

**Czy w leczeniu objawów odstawienia opioidów należy stosować terapię antagonistami w połączeniu z silną sedacją lub znieczuleniem?**

Odstawienie opioidów z pomocą antagonistów opioidowych i ciężkiej sedacji lub znieczulenia definiuje się jako odstawienie, które wymaga monitorowania funkcji życiowych, takich jak częstość oddechów i nasycenie tlenem. Takie odstawienie opioidów zwykle przeprowadzane jest w warunkach oddziału intensywnej terapii.

**Zobacz profil dowodów w Rozdziale A1.9  
Załącznik 1**

### Skuteczność

W niedawnym przeglądzie Cochrane Collaboration<sup>[161]</sup> ocenie poddano wyniki klinicznych badań

### Zalecenia

Lekarze nie powinni rutynowo stosować połączenia antagonistów receptorów opioidowych i minimalnej sedacji w leczeniu opioidowego zespołu abstynencyjnego.

- Siła zalecenia – standardowa
- Jakość dowodów – bardzo niska
- Uwagi – zalecenia koncentrują się na zapobieganiu niekorzystnym skutkom zaburzeń świadomości lub odwodnieniu, które jest ważniejsze niż potencjalne skrócenie czasu występowania objawów abstynencyjnych lub zmniejszenie ich nasilenia. W przypadku, gdy potrzebne jest zastosowanie antagonistów receptorów opioidowych, konieczne jest stałe uważne monitorowanie pacjenta przez co najmniej 8 godzin po podaniu dawki ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń świadomości, wymiotów i biegunki. Powinno się stosować system umożliwiający identyfikację i leczenie pacjentów odwodnionych lub osób z zaburzeniami świadomości. Leczenia zespołu abstynencyjnego antagonistami receptorów opioidowych nie należy podejmować u kobiet w ciąży ze względu na ryzyko wywołania poronienia lub przedwczesnego porodu.

kontrolowanych z randomizowanym doбором pacjentów, gdzie superszybką detoksykację opioidową (*ultra rapid opioid detoxification*, UROD) porównano z:

- » leczeniem opioidowego zespołu abstynencyjnego w warunkach szpitalnych za pomocą klonidyny (dwa badania<sup>[162, 163]</sup>),
- » leczeniem zespołu abstynencyjnego w warunkach szpitalnych za pomocą buprenorfiny (jedno badanie<sup>[163]</sup>),
- » leczeniem antagonistą opioidowym w połączeniu z minimalną sedacją (dwa badania<sup>[164, 165]</sup>).

### Zakończenie leczenia i rozpoczęcie stosowania naltreksonu

W analizie zbiorczej nie odnotowano różnic liczby osób, które ukończyły leczenie naltreksonem w porównaniu z leczeniem klonidyną (RR 1,15 95% CI 0,79-1,68, umiarkowana jakość dowodów) lub buprenorfiną (RR 0,82 95% CI 0,34-1,97, niska jakość dowodów). Stosowanie antagonistów opioidowych i intensywnej sedacji wiązało się z częstszym podjęciem po ukończeniu detoksykacji przewlekłej terapii naltreksonem niż w przypadku leczenia klonidyną w warunkach szpitalnych (RR 3,40 95% CI 2,32-4,98, umiarkowana jakość dowodów), ale nie z leczeniem zespołu abstynencyjnego za pomocą buprenorfiny w warunkach stacjonarnych (RR 0,97 95% CI 0,88-1,07, niska jakość dowodów).

### Katamneza dotycząca nawrotów

Zastosowanie intensywnej sedacji lub znieczulenia ogólnego nie wiązało się z występowaniem różnic w częstości przyjmowania heroiny w trakcie 6-miesięcznej obserwacji po leczeniu (RR 0,97 95% CI 0,88-1,08, umiarkowana jakość dowodów).

### Kontynuowanie leczenia po 12 miesiącach

Zastosowanie intensywnej sedacji lub znieczulenia ogólnego nie miało wpływu na liczbę pacjentów kontynuujących terapię po 12 miesiącach leczenia (RR 0,95 95% CI 0,69-1,30, umiarkowana jakość dowodów).

### Bezpieczeństwo

Więcej objawów niepożądanych zaobserwowano w przypadku technik obejmujących stosowanie intensywnej sedacji lub znieczulenia ogólnego (RR 3,21 95% CI 1,13-9,12, umiarkowana jakość dowodów). Wśród potencjalnych działań niepożądanych można wymienić nasilone opioidowe objawy abstynencyjne prowadzące do odwodnienia (i dalszych powikłań, takich jak niewydolność nerek) oraz zaburzenia świadomości. Potencjalnymi powikłaniami wynikającymi z nadmiernej sedacji są: zachtystowe zapalenie płuc i depresja ośrodka oddechowego<sup>[166]</sup>. W grupie 35 pacjentów, u których

zastosowano silne leki sedujące, wystąpiły 3 zagrażające życiu zdarzenia niepożądane, natomiast nie odnotowano takich powikłań u 71 osób w grupach, w których nie zastosowano intensywnej sedacji (RR 14 95% CI 0,74-264, niska jakość dowodów).

### Opłacalność

Techniki wykorzystujące intensywną sedację i znieczulenie ogólne są drogie. Z analizy przeprowadzonej w Australii wynika, że stosowanie tych technik nie dawało żadnej przewagi pod względem kosztów w porównaniu z technikami wykorzystującymi leczenie antagonistami opioidowymi i minimalną sedację<sup>[158]</sup>.

### Ograniczenia dostępnych danych

Liczebność prób w przeprowadzonych badaniach nie była wystarczająca, aby można było dokładnie ocenić bezpieczeństwo terapii. Różnice w stosowanej technice mogą wiązać się z różnymi przyjętymi wzorcami bezpieczeństwa i skuteczności.

### Rozważania dotyczące leczenia

Techniki, w których wykorzystywano intensywną sedację, powinno się stosować w miejscu, w którym istnieje możliwość leczenia depresji oddechowej, na przykład na oddziale intensywnej terapii lub intensywnego nadzoru. Doszło do zgonów wielu pacjentów leczonych w innych warunkach niż zapewniane przez oddziały intensywnej opieki<sup>[166,167]</sup>.

### Podsumowanie

W przypadku leczenia antagonistami opioidowymi i stosowania intensywnego leczenia lekami sedującymi, leczenie naltreksonem można rozpocząć wcześniej niż w przypadku stosowania metadonu i agonisty receptorów alfa-2-adrenergicznych do leczenia opioidowych zespołów abstynencyjnych. Jednak stosowanie antagonistów opioidowych i intensywnej sedacji jest jedynie niewiele korzystniejsze niż leczenie buprenorfiną lub leczenie antagonistami receptorów opioidowych połączone z minimalną sedacją. Ponadto stosowanie antagonistów opioidowych i intensywnej sedacji wiąże się

z częstszym występowaniem powikłań. Biorąc pod uwagę taki bilans, nie zaleca się technik łączących stosowanie antagonistów receptorów opioidowych z intensywną sedacją.

### Zalecenia

Lekarze nie powinni rutynowo stosować połączenia antagonistów receptorów opioidowych i intensywnej sedacji w leczeniu zespołu odstawienia opioidów.

- Siła zalecenia – duża
- Jakość dowodów – niska

### 6.4.5 Warunki leczenia opioidowego zespołu abstynencyjnego

Czy leczenie opioidowego zespołu abstynencyjnego należy przeprowadzać w warunkach szpitalnych czy ambulatoryjnych?

**Zobacz profil dowodów w Rozdziale A1.10 Załącznik 1**

### Skuteczność

W niedawno opublikowanym przeglądzie badań Cochrane Collaboration<sup>[168]</sup> analiza dotyczyła zaledwie jednego kontrolowanego i randomizowanego badania klinicznego. Zajmowano się w nim kwestią, czy odstawianie opioidów powinno się przeprowadzać w warunkach szpitalnych czy ambulatoryjnych. W przeglądzie tym zaobserwowano wyższe wskaźniki ukończenia leczenia w grupie pacjentów hospitalizowanych (RR 1,91 95% CI 1,03-3,55, dowody o bardzo niskiej jakości). Nie odnotowano różnic w liczbie nawrotów między grupami pacjentów hospitalizowanych i leczonych ambulatoryjnie (RR 1,07 95% CI 0,97-1,18).

### Bezpieczeństwo

Porównanie bezpieczeństwa leczenia zespołu abstynencyjnego w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych nie było możliwe ze względu na brak

danych. Można się spodziewać, że leczenie zespołu abstynencyjnego w warunkach szpitalnych będzie bezpieczniejsze niż w warunkach ambulatoryjnych, jednakże nie ma dostępnych danych na ten temat.

### Opłacalność

Przeprowadzenie detoksykacji opioidowej w warunkach stacjonarnych jest znacznie droższe od detoksykacji ambulatoryjnej. Z danych australijskich można wnioskować, że znacznie bardziej opłacalne jest ambulatoryjne odstawianie opioidów z użyciem buprenorfiny<sup>[158]</sup>.

### Ograniczenia dostępnych danych

Kontrolowane i randomizowane badania kliniczne, na których bazują oceny skuteczności, mają poważne niedociągnięcia, w wyniku czego jakość dowodu jest niska. Wydaje się, że wielu pacjentów zostało przydzielonych do grupy leczenia ambulatoryjnego, gdyż albo odmówiło leczenia szpitalnego, albo zrezygnowało z niego przed zaplanowaniem leczenia opioidowego zespołu abstynencyjnego.

### Rozważania dotyczące leczenia

Leczenie szpitalne jest drogie, ponieważ jego przeprowadzenie na ogół wymaga bezpiecznego środowiska, całodobowej opieki pielęgniarskiej i codziennej opieki medycznej. Pacjenci z opioidowym zespołem abstynencyjnym są zwykle niespokojni i drażliwi, przez co praca w takich warunkach może być trudna. Zapewnienie zdrowia i bezpieczeństwa personelu na oddziałach stacjonarnych oferujących leczenie pacjentom odstawiającym opioidy wymaga odpowiedniego doboru personelu i stosownego szkolenia.

### Korzyści

W przypadku odstawiania opioidów w placówkach stacjonarnych wyniki leczenia są lepsze, a bezpieczeństwo terapii prawdopodobnie większe.

## Niepożądane skutki i konsekwencje

Odstawienie opioidów w placówkach stacjonarnych jest kosztowne i niewygodne dla wielu pacjentów.

## Wniosek

Wydaje się, że detoksykacja w warunkach szpitalnych wiąże się z częstszym ukończeniem leczenia niż detoksykacja w warunkach ambulatoryjnych, jednak nie zaobserwowano widocznych różnic w częstości nawrotów. Brakuje danych pozwalających oszacować względne bezpieczeństwo detoksykacji przeprowadzanych w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych. Bardziej opłacalne jest przeprowadzenie większości detoksykacji opioidowych w warunkach ambulatoryjnych, natomiast detoksykacja w szpitalu powinna być zarezerwowana dla pacjentów:

- » którym uprzednio nie udało się ukończyć procesu detoksykacji w warunkach ambulatoryjnych,
- » u których wystąpiły powikłania opioidowego zespołu abstynencyjnego,
- » którzy nie posiadają wystarczającego wsparcia społecznego lub u których współwystępują problemy medyczne lub psychiatryczne.

### 6.4.6 Wsparcie psychospołeczne towarzyszące farmakoterapii opioidowego zespołu abstynencyjnego

Czy wsparcie psychospołeczne towarzyszące farmakoterapii opioidowego zespołu abstynencyjnego jest korzystniejsze niż sama farmakoterapia?

**Zobacz profil dowodów w Rozdziale A1.13  
Załącznik 1**

## Skuteczność

Łączna analiza wyników pięciu kontrolowanych i randomizowanych badań klinicznych (184 uczestników) wskazuje, że w wyniku dołączenia wsparcia

psychospołecznego do farmakoterapii zwiększa się szansa na ukończenie leczenia (RR 1,68 95% CI 1,11-2,55, dowody o umiarkowanej jakości), w czasie katamnezy zmniejsza się ilość nawrotów (RR 0,41 95% CI 0,27-0,62, dowody o umiarkowanej jakości), pomimo tendencji do zwiększonego ryzyka przyjmowania opioidów podczas detoksykacji (RR 1,3 95% CI 0,99-1,70, dowody o umiarkowanej jakości). Nie stwierdzono różnic w częstości stosowania innych substancji w trakcie detoksykacji<sup>169</sup>.

## Rozważania dotyczące leczenia

Badano różne rodzaje wsparcia psychologicznego, m.in. programy sterowania wzmocnieniami (*contingency management*), wsparcie społeczne (*community reinforcement*), poradnictwo psychoterapeutyczne i terapia rodzinna. Nie zauważono, aby korzyści jednej z powyższych metod przeważały nad innymi, jednakże dowody (uzyskane z 4 badań) są największe w przypadku stosowania sterowania wzmocnieniami łączonego z leczeniem metadonem lub buprenorfiną.

## Korzyści

Wsparcie psychospołeczne może:

- » pomóc pacjentom w wyznaczeniu celów związanych z używaniem przez nich substancji psychoaktywnych,
- » zwiększyć motywację pacjentów do zaprzestania lub zmniejszenia ilości przyjmowanych substancji psychoaktywnych,
- » zwiększyć odpowiedzialność poprawiającą przebieg podejmowanych prób detoksykacji opioidowej.

Poza tym wsparcie psychospołeczne może pomóc w edukowaniu pacjentów o rodzajach objawów abstynencyjnych, których będą doznawać, zapewnić im przydatne strategie leczenia mające na celu zminimalizowanie objawów abstynencyjnych oraz pomóc w interpretacji bieżących zjawisk związanych z odstawieniem. Może ono również ułatwić przestawienie pacjenta na nowe opcje

leczenia po detoksykacji i pomóc w reintegracji ze społeczeństwem.

### Niepożądane skutki i konsekwencje

Teoretycznie może okazać się, że interwencje psychospołeczne, mające pomóc osobom podejmującym próbę odstawienia opioidów, mogą niezamierzenie zachęcać je do kontynuowania detoksykacji opioidowej zamiast do rozpoczynania skuteczniejszych długoterminowych interwencji, takich jak leczenie substytucyjne agonistami opioidowymi.

### Wniosek

W przypadku osób, które chcą odstawić opioidy, połączenie wsparcia psychospołecznego z farmakoterapią zwiększa szansę pomyślnego zakończenia leczenia opioidowego zespołu abstynencyjnego. Najwyższej jakości dowody odnotowano w przypadku zastosowania sterowania wzmocnieniami.

#### Zalecenia

Należy rutynowo oferować usługi psychospołeczne w połączeniu z farmakoterapią opioidowego zespołu abstynencyjnego.

- Siła zalecenia – standardowa
- Jakość dowodów – umiarkowana

## 6.5 Leczenie antagonistą opioidowym (naltreksonem)

Czy w terapii uzależnienia od opioidów powinno stosować się leczenie antagonistami opioidowymi, a jeśli tak, to jakie są wskazania do ich stosowania?

Naltrekson jest wysoce swoistym antagonistą opioidowym wykazującym duże powinowactwo do receptorów opioidowych. Skutecznie odwraca i blokuje działanie odwracalnych agonistów opioidowych o mniejszym powinowactwie receptorowym, takich jak metadon i heroina. W wielu krajach chlorowoderek naltreksonu jest dostępny na receptę w postaci tabletek 25 mg i 50 mg; jest on również stosowany w leczeniu uzależnienia od alkoholu.

### 6.5.1 Wskazania do terapii antagonistą receptorów opioidowych

Zobacz profil dowodów w Rozdziale A1.11  
Załącznik 1

#### Skuteczność

Przeprowadzono porównanie skuteczności stosowania naltreksonu i placebo po odstawieniu opioidów (w połączeniu z leczeniem psychospołecznym lub bez niego). Nie zaobserwowano wpływu naltreksonu na pozostawanie pacjentów w leczeniu (RR 1,08 95% CI 0,74-1,57, dowody o umiarkowanej jakości). Stosowanie naltreksonu zmniejszyło jednak przyjmowanie heroiny (RR 0,72 95% CI 0,58-0,90, dowody o niskiej jakości). W katamniezie nie zaobserwowano różnicy w częstości nawrotów uzależnienia (RR 0,94 95% CI 0,67-1,34, dowody o bardzo niskiej jakości). Przyjmowanie naltreksonu znacznie zmniejszyło również częstość występowania zachowań przestępczych (RR 0,50 95% CI 0,27-0,91, dowody o bardzo niskiej jakości).

#### Bezpieczeństwo

Nie stwierdzono różnicy w częstości występowania zgłaszanych działań niepożądanych (RR 1,21 95% CI 0,81-1,81). Niektóre badania obserwacyjne wykazały jednak częste przedawkowania opioidów po zaprzestaniu leczenia naltreksonem.

#### Ograniczenia dostępnych danych

Jedynie niewielka liczba badań przeanalizowała stosowanie naltreksonu pod kątem zapobiegania nawrotom uzależnienia od opioidów.

#### Korzyści

Leczenie naltreksonem prowadzi do zmniejszenia używania heroiny i zmniejszenia częstości zachowań przestępczych. Członkowie rodzin osób uzależnionych od opioidów często akceptują leczenie naltreksonem, ponieważ jest dla nich oczywiste, że jeśli pacjent przyjmuje naltrekson, to nie przyjmuje

heroiny. Ponadto, gdy członkowie rodzin bezpośrednio monitorują zażywanie naltreksonu, daje im to możliwość zaangażowania się w leczenie danej osoby. Naltrekson blokuje działanie heroiny przez około 24 godziny po przyjęciu każdej 50-miligramowej dawki.

### Niepożądane skutki i konsekwencje

Pacjenci często przerywają przyjmowanie naltreksonu z zamiarem ponownego używania heroiny, jednak gdy to robią, na początku jest im trudno ocenić dawkę heroiny, której mogą użyć, ze względu na ustępujące działanie naltreksonu. Przyjęcie takiej samej dawki heroiny w ciągu 12 godzin może wiązać się z zablokowaniem jej działania lub wywołać śmiertelne zatrucie. Zjawisko to może skutkować wyższym odsetkiem przypadków niezamierzonego przedawkowania opioidów u osób zaprzestających leczenia naltreksonem.

Pojawiają się obawy, że naltrekson może być stosowany do przymusowego leczenia. Przymusowa farmakoterapia z jego zastosowaniem byłaby nieetyczna. Ponadto stosowanie naltreksonu w taki sposób niekoniecznie będzie miało taką samą skuteczność jak w przypadku pacjentów przyjmujących go dobrowolnie.

### Rozważania dotyczące leczenia

Naltrekson występuje w postaci tabletek 15 mg i 50 mg. Koszt leku waha się obecnie od około 50 centów do 5 USD za tabletkę. Każda tabletkę blokuje działanie heroiny przez 24-48 godzin. Ze względu na całkowite zablokowanie działania heroiny, naltrekson należy przepisywać osobom, które dążą do całkowitej abstynencji od opioidów – ogranicza to jego stosowanie do subpopulacji bardziej zmotywowanych pacjentów.

### Inne badania i ustalenia wynikające z badań podstawowych

Skuteczność naltreksonu może być większa, gdy członkowie rodziny angażują się w leczenie lub bezpośrednio obserwują pacjenta przyjmującego lek. Doświadczenia kliniczne z naltreksonem różnią

się znacznie pomiędzy różnymi państwami; w niektórych krajach odnotowuje się większą retencję w leczeniu, podobną do obserwowanej w przypadku stosowania agonistów receptorów opioidowych, natomiast w innych badaniach stwierdza się bardzo niskie wskaźniki pozostania w leczeniu. Wydaje się, że różnice kulturowe i społeczne mogą wpływać na odmienną skuteczność i akceptowalność leczenia naltreksonem. Z doświadczenia klinicznego wynika, że naltrekson może być skuteczniejszy u pacjentów, którzy są zmotywowani do powstrzymania się od używania opioidów – na przykład osoby pracujące, które są zagrożone utratą pracy lub pacjenci, którzy oczekują rozprawy sądowej i istnieje ryzyko, że zostaną skazani na pobyt w więzieniu.

### Wniosek

Z niewielu badań można wnioskować, że u osób uzależnionych od opioidów, które je odstawiły, stosowanie naltreksonu zmniejsza ryzyko używania heroiny lub podejmowania działań przestępczych w porównaniu z osobami, które nie są leczone naltreksonem. Uzależnienie od opioidów jest bardzo zróżnicowane pod względem zaawansowania; osoby na wczesnym etapie uzależnienia mogą lepiej odpowiadać na leczenie naltreksonem niż te, u których występuje utrwalone uzależnienie.

Procent osób kontynuujących leczenie jest na ogół mniejszy niż w przypadku leczenia substytucyjnego agonistą opioidowym, jednak u tych pacjentów, którzy odstawili opioidy i są zmotywowani do zupełnego zaprzestania ich używania, wysiłki mające na celu zapobieganie nawrotom za pomocą naltreksonu będą prawdopodobnie przynosiły lepszy efekt niż w przypadku osób nieotrzymujących naltreksonu.

### Zalecenia

W przypadku pacjentów uzależnionych od opioidów, którzy nie rozpoczynają leczenia substytucyjnego agonistami opioidowymi, należy rozważyć farmakoterapię antagonistą z kontynuowaniem leczenia naltreksonem po zakończeniu leczenia.

- Siła zalecenia – standardowa
- Jakość dowodów – niska
- Uwagi – niniejsze zalecenie oparte jest na dowodach uzyskanych z badań klinicznych, w których wykazano, że stosowanie naltreksonu zmniejsza używanie heroiny; a także na doświadczeniach klinicznych z niektórych krajów, gdzie wykazano duże wskaźniki retencji w programach leczenia naltreksonem. Można obawiać się, że naltrekson może być stosowany w leczeniu przymusowym, a takie leczenie byłoby nieetyczne.

## 6.5.2 Wskazania do terapii naltreksonem

### Wybór pacjenta

Biorąc pod uwagę możliwość przedawkowania w wyniku nawrotu, leczenie antagonistami receptorów opioidowych wydaje się być najbardziej przydatne wobec osób, u których szanse na utrzymanie abstynencji są duże (stwierdzenie to opiera się na opinii eksperta). Do takiej grupy pacjentów należą osoby pracujące, które używały narkotyków tylko przez krótki czas (na przykład młodsi pacjenci) oraz osoby zagrożone sankcjami prawnymi.

Naltrekson wydaje się najbardziej przydatny, gdy pacjent ma bliską, ważną dla niego osobę, która będzie wydawała lek i nadzorowała jego przyjmowanie, na przykład członka rodziny, bliskiego przyjaciela lub, niekiedy, pracodawcę.

Pacjenci z ciężkim uzależnieniem od opioidów powinni zachować ostrożność, przyjmując naltrekson; lek nie jest także zalecany osobom z marskością wątroby o nasileniu C lub większym w klasyfikacji Childa.

### Stosowanie w ciąży

Dane doświadczalne dotyczące stosowania naltreksonu w ciąży są nieliczne, jednak uważa się, że prawdopodobieństwo wystąpienia wad wrodzonych u dzieci kobiet leczonych naltreksonem jest małe. Jeśli kobieta przyjmująca naltrekson zajdzie w ciążę, należy rozważyć korzyści wynikające z kontynuowania leczenia oraz możliwe trudne do przewidzenia ryzyko.

### Rola terapii psychospołecznej w leczeniu naltreksonem

Podobnie jak w przypadku innych terapii farmakologicznych, osobom leczonym naltreksonem powinno się rutynowo oferować wsparcie psychospołeczne. Brak jest danych wystarczających do sformułowania zaleceń dotyczących konkretnych rodzajów terapii psychospołecznych przeznaczonych do stosowania w połączeniu z leczeniem naltreksonem, jednak stwierdzono, że sterowanie wzmocnieniami, np. z wykorzystaniem voucherów, wspomaga utrzymywanie abstynencji i poprawia retencję w leczeniu pacjentów otrzymujących naltrekson<sup>[171]</sup>. W drugim badaniu stwierdzono, że ustrukturyzowane podejście obejmujące poradnictwo grupowe nie przyniosło lepszych wyników niż opcjonalne, nieustrukturyzowane podejście oparte na indywidualnym doradztwie w grupie kontrolnej<sup>[172]</sup>. W jednym z badań porównujących stosowanie poradnictwa indywidualnego u osób leczonych naltreksonem z poradnictwem rodzinnym stwierdzono, że poradnictwo rodzinne jest lepsze zarówno w trakcie leczenia, jak i w czasie rocznej katamnezy<sup>[173]</sup>.

## 6.6 Interwencje psychospołeczne

Termin „wsparcie psychospołeczne” używany jest tutaj w odniesieniu do szerokiego zakresu interwencji na poziomie społecznym i psychologicznym. Interwencje na poziomie społecznym obejmują pomoc w zakresie podstawowych potrzeb, takich jak żywność, odzież, zakwaterowanie i zatrudnienie, a także podstawowa opieka zdrowotna, przyjaźń, wspólnota i dążenie do szczęścia. Zakres interwencji na poziomie psychologicznym sięga od nieustrukturyzowanej

psychoterapii wspomagającej i technik wywiadu motywującego po znacznie ustrukturyzowane techniki psychologiczne. Lekarze i podmioty świadczące opiekę zdrowotną powinni dobrać pacjentom uzależnionym od opioidów odpowiednią interwencję psychospoteczną wybraną w oparciu o: dowody naukowe, dopasowanie do konkretnej sytuacji pacjenta, akceptację przez pacjenta oraz dostępność przeszkolonego personelu, a także adekwatność kulturową.

### 6.6.1 Interwencje psychologiczne

Pełne omówienie zakresu interwencji psychologicznych wykracza poza zakres niniejszego dokumentu. W piśmiennictwie dominują dwa podtypy terapii – poznawczo-behawioralna (CBT) i sterowanie wzmocnieniami.

CBT stało się wiodącym podejściem w różnych zaburzeniach psychicznych i behawioralnych, w tym fobiach, zaburzeniach lękowych i natęctwach; może być ono także skuteczne w depresji i zaburzeniach odżywiania się. CBT osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych opiera się na zasadzie, że uzależnienia są wyuczonymi zachowaniami, które można modyfikować. Podejścia poznawcze mają przede wszystkim na celu zmianę zachowań nałogowych poprzez zmianę błędnych koncepcji, które służą do ich podtrzymywania lub poprzez promowanie pozytywnych przekonań i motywacji do zmiany zachowania. Powszechnie stosowanymi wariantami są terapia poznawcza i terapia zwiększająca motywację.

Podejścia behawioralne mają na celu przede wszystkim modyfikację zachowań opartych na wyuczonym warunkowaniu klasycznym i instrumentalnym. Bazują na interwencjach dążących do wygaszenia reakcji warunkowanych klasycznie (np. narażenie na bodziec i zapobieganie reakcji) lub instrumentalnie (np. wsparcie społeczne lub sterowanie wzmocnieniami – pozytywne zachowania niezwiązane z używaniem narkotyków są nagradzane). Podejście behawioralne obejmujące warunkowanie awersyjne ma aktualnie znaczenie historyczne, szczególnie w dziedzinie leczenia

uzależnienia od alkoholu, jednakże zrezygnowano z jego stosowania, głównie ze względów etycznych.

Stosowanie CBT wymaga szkolenia personelu, na przykład w zakresie psychologii klinicznej.

Sterowanie wzmocnieniami nagradza lub karze określone rodzaje zachowań na podstawie przejrzystych i jednoznacznych reguł. Wspiera się wyuczanie pożądanych zachowań. Większość programów koncentruje się na pozytywnych zachowaniach i kładzie nacisk na wzmocnienie pożądanych zachowań. Elementami programu sterowania wzmocnieniami są:

- jasne definicje pożądanych zachowań (np. abstynencja od opioidów),
- regularne monitorowanie pożądanego zachowania lub jego braku (np. regularne badania moczu),
- określone nagrody za pożądane zachowanie (np. pieniądze, kupony, możliwość przyjmowania metadonu w domu lub losy na loterię),
- pozytywna osobista informacja zwrotna personelu dotycząca pożądanego zachowania.

Program nagradzania pozytywnych zachowań może być przeprowadzany przez personel o stosunkowo niewielkim przeszkoleniu.

Terapeuci powinni znać powiązania z dostępnymi usługami społecznymi lub innymi zasobami społecznymi w danym środowisku lokalnym.

### 6.6.2 Interwencje społeczne

#### Szkolenia zawodowe

Kształcenie zawodowe obejmuje szereg programów mających na celu pomoc pacjentom w znalezieniu i utrzymaniu zatrudnienia. Kształcenie zawodowe powinno zawierać uczenie umiejętności, chronione środowisko pracy i monitorowanie używania narkotyków w miejscu pracy<sup>[174, 175, 176]</sup>.

#### Mieszkanie

Usługi mieszkaniowe mogą obejmować szereg opcji, od zakwaterowania grupowego dla osób

bezdolnych po bardziej stabilne, niedrogi i długoterminowe zakwaterowanie. Ze względu na to, jak ważne jest posiadanie mieszkania, może być konieczna pomoc w jego znalezieniu jeszcze przed zaprzestaniem używania narkotyków. Ponieważ może występować ryzyko związane ze wspólnym zakwaterowaniem osób używających narkotyki, bardzo pożądane jest stabilne zakwaterowanie w środowisku wolnym od narkotyków. Przyjęte strategie będą zależeć od lokalnych zasobów i norm.

### Aktywności

Zdolność pacjentów do uczestniczenia i znajdowania przyjemności w wybranych przez siebie zajęciach rekreacyjnych jest ważnym aspektem wsparcia psychospołecznego. W ramach programów pacjenci powinni mieć zapewniony dostęp do szeregu prozdrowotnych zajęć rekreacyjnych.

### Grupy samopomocowe

W przypadku uzależnienia od opioidów grupy samopomocowe są dobrowolnie tworzone przez osoby o podobnych problemach w celu pomagania sobie nawzajem w walce z natogiem. Zorientowani na abstynencję pacjenci często zapewniają sobie nawzajem zarówno pomoc materialną, jak i wsparcie emocjonalne, a także propagują ideologię lub wartości, dzięki którym członkowie grupy mogą osiągnąć większe poczucie tożsamości osobistej<sup>[177]</sup>.

Należy zachęcać pacjentów otrzymujących farmakoterapię do udziału w grupach samopomocowych. Mimo że przeprowadzono niewiele badań dotyczących tej formy leczenia, badania obserwacyjne prowadzone w ramach Programów 12 Kroków (np. dla Anonimowych Narkomanów) wykazują pozytywne efekty w trakcie leczenia. Ta forma terapii jest niedroga i zapewnia ważne wsparcie psychospołeczne.

### Trening umiejętności społecznych

Trening umiejętności społecznych odnosi się do metod, które wykorzystują zasady teorii uczenia się do promowania nabywania, uogólniania i utrwalania umiejętności potrzebnych w sytuacjach społecznych

i interpersonalnych. Szkolenie powinno odbywać się w kontekście rzeczywistych doświadczeń życiowych, a nie w zamkniętych, nierealistycznych warunkach.

### Tradycyjni uzdrowiciele

Tradycyjni i duchowi uzdrowiciele mogą odegrać rolę w zapewnianiu wsparcia psychospołecznego, o ile są kulturowo akceptowalni przez pacjenta. Pomimo że ocena tych metod wykracza poza zakres niniejszego dokumentu, personel kliniczny może chcieć zbadać, jakie są możliwości takiego wsparcia dla swoich pacjentów.

### 6.6.3 Zapewnienie wsparcia psychospołecznego

Personel i wolontariusze mogą zapewniać wsparcie psychospołeczne adekwatne do ich wiedzy specjalistycznej. Każda osoba, która zajmuje się wsparciem psychospołecznym adresowanym do osób uzależnionych od opioidów, powinna przynajmniej uczestniczyć w krótkim programie szkoleniowym, aby nie narażać się na ryzyko, a także, aby nieumyślnie nie wyrządzić komuś krzywdy. Można oczekiwać, że profesjonalny personel nawet bez określonego szkolenia psychoterapeutycznego będzie w stanie zapewnić psychoterapię wspomagającą lub terapię strukturalną w oparciu o odpowiedni podręcznik po krótkim okresie szkolenia (np. 1-2 tygodnie).

## 6.7 Leczenie przedawkowania

Przedawkowanie opioidów można stwierdzić na podstawie łącznej oceny skarg i badania fizykalnego, takich jak szpilowate źrenice i depresja oddechowa. Rozszerzone źrenice obligują do rozważenia innego rozpoznania. Pacjenci z podejrzeniem przedawkowania opioidów wymagają leczenia w warunkach szpitalnych w przypadku, gdy częstość ich oddechów jest mniejsza niż 10 na minutę lub gdy wynik pulsoksymetrii wskazuje na niedotlenienie (wysycenie tlenem < 92%).

Wstępne leczenie pacjentów z niedotlenieniem powinno zawierać, o ile to konieczne, suplementację tlenu oraz wspomaganą wentylację. Zazwyczaj

polega to na oczyszczeniu dróg oddechowych i wentylowaniu za pomocą worka i maski twarzowej.

Nalokson jest nieselektywnym, krótko działającym antagonistą opioidowym, który od dawna z powodzeniem stosuje się w leczeniu pacjentów po przedawkowaniu opioidów. Stanowi on skuteczne antidotum na przedawkowanie krótko działających opiatów, takich jak heroina. W przypadku przedawkowania opioidów, główną uwagę należy koncentrować zawsze na oddychaniu i nasyceniu tlenem. Każde zatrzymanie akcji oddechowej powinno leczyć się przy pomocy wentylacji wspomagannej i podawania tlenu w trakcie oczekiwania na nalokson, który ma być dopiero podany lub ma dopiero zacząć działać. Zazwyczaj odpowiednie oddychanie powraca w ciągu 30 sekund od podania naloksonu. Idealna dawka naloksonu to taka, która poprawia wentylację bez wywoływania objawów abstynencyjnych. W razie wątpliwości lepiej jest podać dawkę zbyt dużą niż zbyt małą. Standardowa dawka stosowana w przypadku podejrzenia przedawkowania heroiny wynosi 400 µg domięśniowo lub 800 µg podskórnice; w razie konieczności można ją podać powtórnie po 2 minutach. W przypadku dostępu dożylnego i odpowiedniej wentylacji pacjenta, można podawać małe ilości naloksonu (100 µg) w powtarzanych dawkach dopóki pacjent nie zacznie oddychać z prędkością większą niż 10 oddechów na minutę bez wywoływania opioidowego zespołu abstynencyjnego.

Stosowanie zbyt dużych początkowych dawek naloksonu (> 2 mg) może wywołać wystąpienie nasilonych objawów abstynencyjnych, w tym wymiotów, a wymiociny mogą być aspirowane do płuc; bardzo duże dawki (> 10 mg) mogą nawet zagrażać życiu<sup>[178]</sup>.

Przedawkowanie opioidów o długim działaniu jest trudniejsze do opanowania. W takiej sytuacji czas trwania sedacji będzie dłuższy niż wpływ naloksonu. Najbezpieczniejszą metodą leczenia przedawkowania długo działających opioidów może być wentylowanie, o ile jest dostępne. Pomimo że pacjentów można również leczyć za pomocą wielokrotnych podań naloksonu drogą iniekcji dożylnych (w bolusie) lub wlewów dożylnych, może dojść do zgonu pacjenta, jeśli nastąpi niezauważone przerwanie

podawania naloksonu lub gdy pacjent wybudzi się i zrezygnuje ze świadczenia opieki medycznej.

Najlepszym rozwiązaniem byłaby obserwacja pacjenta przed jego wypisaniem przez 2 godziny po podaniu naloksonu. W praktyce może to być trudne do osiągnięcia, jest to jednak najważniejsze w przypadku pacjentów, u których podejrzewa się przedawkowanie opioidów długo działających.

W niektórych krajach pacjentom i członkom ich rodzin wydawane są strzykawki wypełnione naloksonem, a ponadto są oni szkoleni w zakresie resuscytacji<sup>[78,79]</sup>. Pomimo że stosowanie naloksonu przez personel niemedyczny nie jest pozbawione ryzyka<sup>[80,178]</sup>, a w niektórych krajach może być nawet nielegalne, może ono zapobiegać przedawkowaniu. Powyższy sposób dystrybucji naloksonu uzyskał pozytywną opinię<sup>[78,79]</sup>; wydawanie naloksonu może stanowić przystępny sposób zapobiegania przedawkowaniu opioidów, szczególnie gdy dostępne są niedrogie strzykawki.

### 6.8 Postępowanie dotyczące specyficznych grup i miejsc ich leczenia

#### 6.8.1 Pacjenci z HIV/AIDS, zapaleniem wątroby i gruźlicą

Zgodnie z opisem zawartym w punkcie 5.6.8, leczenie agonistami opioidowymi pacjentów uzależnionych od opioidów poprawia stosowanie się do zaleceń dotyczących leczenia środkami przeciwinfekcyjnymi (szczegółowa dyskusja, patrz punkt 5.6.8).

U osób z aktywnym uzależnieniem od opioidów i chorujących na gruźlicę, priorytetem leczniczym powinna być terapia aktywnej postaci gruźlicy, aby uniknąć dalszego jej rozprzestrzeniania się. Jeśli można równocześnie rozpocząć leczenie uzależnienia od opioidów w sposób, który nie naraża innych pacjentów na ryzyko, jest to sytuacja idealna. W przeciwnym razie czasami lepiej opóźnić leczenie aż do momentu, gdy pacjent nie będzie już zarażał.

W przypadku osoby z aktywnym uzależnieniem od opioidów i zakażonej wirusem HIV, łatwiej

jest opóźnić leczenie antyretrowirusowe do czasu ustabilizowania pacjenta za pomocą leczenia substytucyjnego, niż próbować rozpocząć terapię antyretrowirusową przed włączeniem leczenia substytucyjnego. Nie ma potrzeby opóźniania leczenia antybiotykami, takimi jak kotrimoksazol lub izoniazyd, o ile jest to wskazane.

### 6.8.2 Osoby nastoletnie

Młodzież w wieku 12-18 lat zgłasza się do leczenia, prezentując pełny zakres nasilenia uzależnienia od opioidów. Niektóre nastolatki są przywożone do poradni przez rodziny, które są zaniepokojone używaniem przez nie narkotyków, ale jeszcze przed powstaniem uzależnienia. Z drugiej strony, uzależnienie od opioidów wielu osób nastoletnich zgłaszających się na leczenie, a pochodzących ze środowisk zaniedbanych społecznie, żyjących na ulicy, może być znacznie bardziej nasilone niż u wielu pacjentów dorosłych. Poza wymienionymi grupami jest także trzecia grupa osób pochodzących z dysfunkcyjnych rodzin. Z badań można wnioskować, że im wcześniej zaczyna się używanie substancji psychoaktywnych, tym większe jest ryzyko uzależnienia od nich i negatywne skutki dla zdrowia<sup>[179]</sup>.

Praca z młodzieżą wymaga wrażliwości na kwestie związane ogólnie ze zdrowiem nastolatków, ponieważ używanie substancji psychoaktywnych jest często wynikiem wydarzeń życiowych nastolatka. Ocena zdrowia nastolatka powinna być wszechstronna i obejmować aspekty medyczne, psychologiczne, związane z edukacją, rodziną i inne elementy życia. Terapia także powinna dotyczyć jak największej liczby różnych aspektów życia nastolatków. Ze względu na szczególne potrzeby terapeutyczne nastolatków uzależnionych od opioidów, korzystne dla nich jest korzystanie ze specjalnych programów zdrowotnych skierowanych bezpośrednio do nich.

Podejścia terapeutyczne powinny uwzględniać to, że u młodzieży często występuje większa skłonność do podejmowania ryzyka, poszukiwania nowości i reagowania na presję rówieśniczą niż u osób starszych (prawdopodobnie jest to związane z niekompletnym rozwojem obszarów w mózgu związanych

z reakcjami hamowania pobudzenia). W związku z tym interwencje psychospołeczne powinny obejmować m.in. trening w zakresie samokontroli, trening odporności psychicznej oraz podejmowania decyzji. Aby zapewnić możliwie jak najbardziej skuteczne leczenie, program musi być zindywidualizowany i kompleksowy, a także uwzględniać mocne strony nastolatka, wsparcie psychospołeczne, wykształcenie, status prawny i medyczny oraz historię i wzorce używania nielegalnych substancji.

Najnowsze badania dostarczyły ważnych informacji na temat profilu klinicznego nastolatków uzależnionych od opioidów i wykazały częste współwystępowanie zaburzeń psychicznych w tej populacji. Zaburzenia psychiczne często towarzyszące uzależnieniu od opioidów to: depresja, zespół stresu pourazowego, zaburzenia zachowania i zespół nadpobudliwości psychoruchowej. Niektóre z tych zaburzeń, na przykład depresyjne, są łatwiej zauważalne u uzależnionych od opioidów dziewcząt niż u chłopców. Nie wiadomo, w jakim stopniu zaburzenia psychiczne występujące w tej dorastającej populacji prowadzą do „samoleczenia” opioidami i innymi substancjami psychoaktywnymi, jednak dzięki zajęciu się problemem współwystępowania zaburzeń psychicznych i używania substancji psychoaktywnych można świadczyć bardziej skuteczną, kompleksową opiekę.

Nastolatki mogą mieszkać z jednym lub z obojgiem rodziców i prawdopodobnie nadal będą podlegać opiece prawnej co najmniej jednego z nich. Rodzice mogą odgrywać kluczową rolę w życiu nastolatków rozpoczynających leczenie uzależnienia od substancji psychoaktywnych, ale nie w życiu osób dorosłych rozpoczynających leczenie. Nastolatki mogą zatem potrzebować poradnictwa rodzinnego, aby poprawić relacje z rodzicami lub aby pomóc rodzicom nauczyć się, jak maksymalnie wspierać dorastające dziecko będące w trakcie leczenia zaburzeń używania substancji psychoaktywnych. Większe zaangażowanie rodziców chroni młodzież przed używaniem opioidów.

Eksperymenty z używaniem substancji psychoaktywnych często rozpoczynają się w okresie adolescencji, dlatego natógowe używanie lub

uzależnienie od substancji psychoaktywnych często określane jest jako zaburzenie rozwojowe. Przeprowadzenie skutecznej interwencji we wczesnym okresie używania substancji uzależniających przez nastolatki ma kluczowe znaczenie, jeśli jej celem jest zahamowanie progresji. W świetle najnowszych badań wczesna interwencja jest szczególnie ważna, ponieważ u nastolatków progresja od używania substancji do uzależnienia jest szybsza niż u dorosłych. Ponadto używanie substancji psychoaktywnych przez nastolatki może wpływać na ich rozwój poznawczy, społeczny i emocjonalny<sup>[15,180]</sup>.

Skuteczna wczesna interwencja u uzależnionych od opioidów nastolatków – połączenie farmakoterapii i terapii psychospołecznej – może pomóc zapobiec podążaniu przez nich trajektorią życia związaną z używaniem substancji psychoaktywnych oraz przechodzeniu z przyjmowania donosowego lub doustnego do wstrzykiwania substancji opioidowej. Oprócz tego wczesna interwencja psychospołeczna wobec młodych ludzi, którzy używali heroiny, ale jeszcze nie uzależnili się od opioidów, może zapobiec rozwinięciu się uzależnienia.

### Czy farmakoterapia młodzieży uzależnionej od opioidów powinna różnić się od tej stosowanej u dorosłych?

Nie znaleziono żadnych przeglądów systematycznych zajmujących się tą kwestią. Odnotowano kilka badań klinicznych potwierdzających możliwość stosowania farmakoterapii agonistami, zarówno w leczeniu opioidowego zespołu abstynencyjnego, jak i w ramach terapii substytucyjnej. Jedno z randomizowanych badań klinicznych wykazało, że w porównaniu ze stosowaniem plastrów z klonidyną, 28-dniowa terapia polegająca na podawaniu zmniejszających się dawek buprenorfiny wiązała się z większym odsetkiem osób kontynuujących leczenie (72% w porównaniu z 39%) i wyższymi wskaźnikami przechodzenia na terapię naltreksonem (61% w porównaniu z 5%)<sup>[181]</sup>.

Leczenie agonistami opioidowymi jest nadal zalecaną terapią stosowaną w przypadku nastolatków uzależnionych od opioidów. Jednak osoby nastoletnie uzależnione od niedawna, jak i te

mieszkające z rodziną, mogą również pozytywnie reagować na odstawienie opioidów i leczenie objawów abstynencyjnych z następową terapią naltreksonem lub utrzymywaniem abstynencji bez podawania leków, co stanowi rozsądną alternatywę. Farmakoterapię agonistami opioidowymi można rozpocząć w tej populacji tymczasowo lub próbnie; jeśli reakcja na leczenie jest pozytywna, to wystarczy terapia krótkoterminowa.

Zastosowanie kompleksowego programu leczenia uwzględniającego cały profil kliniczny daje większe szanse na lepszy wynik końcowy niż program, który koncentruje się wyłącznie na jednym wyizolowanym problemie klinicznym.

### 6.8.3 Kobiety

Stwierdzono, że kobiety różnią się od mężczyzn pod względem wzorców używania substancji psychoaktywnych; kobiety przyjmują mniejsze ilości, ale szybciej dochodzi u nich do uzależnienia, a ponadto stosują więcej leków uspokajających przepisywanych na receptę. Kobiety uzależnione od opioidów są często gorzej wykształcone, posiadają mniej środków finansowych i częściej bywają ofiarami nadużyć seksualnych i fizycznych<sup>[183]</sup>. Nierzadko także potrzeby kobiet w zakresie leczenia uzależnień są odmienne. W przypadku kobiet mamy do czynienia z większym prawdopodobieństwem, że będą one miały obowiązki związane z opieką nad dziećmi, co może ograniczać im dostęp do leczenia. Ponadto mogą one niechętnie uczestniczyć w grupowych oddziaływaniach psychospołecznych razem z mężczyznami. Zgłaszają również często przypadki molestowania seksualnego przez męski personel medyczny<sup>[183]</sup>.

Brakuje danych na temat względnej skuteczności usług przeznaczonych dla kobiet. Aby utrzymać kobiety w leczeniu, przydałoby się poradnictwo indywidualne lub grupowe dla kobiet, programy dla matek z małymi dziećmi (np. zapewnienie opieki nad dziećmi), a także dla ochrony przed molestowaniem seksualnym kobiet przez personel płci męskiej.

### 6.8.4 Cięża i karmienie piersią

W przypadku kobiet w ciąży lub karmiących piersią za najbardziej odpowiednie leczenie uważa się terapię substytucyjną agonistą opioidowym (metadonem), biorąc pod uwagę wpływ leczenia na płód, zespół abstynencyjny noworodków oraz wpływ na opiekę przedporodową i nad matymi dziećmi. Należy zachęcać kobiety uzależnione od opioidów, które nie uczestniczą w leczeniu, do rozpoczęcia terapii substytucyjnej agonistami opioidowymi – metadonem lub buprenorfiną. Kobiety w ciąży, które są już w ten sposób leczone, należy zachęcać do kontynuowania terapii. Pomimo że wiele kobiet chce zaprzestać stosowania opioidów, w ciąży detoksykacja opioidowa wiąże się ze zwiększonym ryzykiem, ponieważ nawrót używania heroiny wpłynie na zdolność do opieki nad dzieckiem. Ponadto nasilone objawy opioidowego zespołu abstynencyjnego mogą wywołać spontaniczne poronienie w pierwszym trymestrze ciąży lub przedwczesny poród w trzecim trymestrze ciąży. Nawrót używania heroiny w czasie ciąży może również skutkować gorszym przebiegiem porodu. Uważa się, że leczenie substytucyjne agonistą opioidowym ma minimalny długoterminowy wpływ na rozwój dzieci w porównaniu z ryzykiem używania heroiny przez matkę i wynikających z tego problemów.

Metadon jest korzystniejszy niż buprenorfina ze względu na większe doświadczenie w zakresie bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży w porównaniu z buprenorfiną, mimo że z wcześniejszych badań można wnioskować, że powoduje ona mniej nasilony zespół abstynencyjny noworodków niż stosowany metadon. Jeśli kobiety były z powodzeniem leczone buprenorfiną, należy rozważyć pozostanie przy tym leczeniu.

W drugim i trzecim trymestrze ciąży konieczne może być zwiększenie dawki metadonu ze względu na zwiększony metabolizm i objętość krwi krążącej. Odpowiednie leczenie substytucyjne może polegać na dzieleniu dawki dobowej na dwie podawane co 12 godzin. Po porodzie dawka metadonu może również wymagać korekty, ponieważ niektóre z zachodzących zmian mają charakter odwracalny.

Mimo wykrywania w mleku kobiet metadonu i buprenorfiny ich stężenia są małe i nie uważa się, aby miały znaczny wpływ na dziecko. Z drugiej strony, karmienie piersią ma wiele zalet, w tym tworzenie więzi pomiędzy matką i dzieckiem, lepsze odżywienie i zapobieganie chorobom u dzieci, dlatego należy zachęcać matki uzależnione od opioidów do karmienia piersią. Wyjątek stanowią matki zakażone wirusem HIV, pijące alkohol lub używające substancji stymulujących, np. amfetaminy; w takich okolicznościach należy poszukać specjalistycznej porady.

Nieleczony zespół abstynencyjny noworodków może powodować u niemowląt znaczny stres, a w rzadkich przypadkach drgawki. Przeglądy Cochrane Collaboration wskazują, że opioidy i barbiturany są skuteczniejsze niż placebo z benzodiazepiną, natomiast opioidy są prawdopodobnie bardziej skuteczne niż barbiturany.

#### Zalecenia

Leczenie substytucyjne agonistą opioidowym powinno być stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów u kobiet w ciąży.

- Siła rekomendacji – mocna
- Jakość dowodów – bardzo niska

#### Zalecenia

U ciężarnych uzależnionych od opioidów należy preferować leczenie substytucyjne metadonem zamiast leczenia buprenorfiną (można ją stosować, choć jest mniej dowodów na jej bezpieczeństwo).

- Siła zalecenia – standardowa
- Jakość dowodów – bardzo niska

### 6.8.5 Osoby używające opium

Osoby uzależnione od opium, które w wyniku tego ponoszą szkody, mogą być leczone za pomocą terapii substytucyjnej agonistami receptorów opioidowych, podobnie jak w przypadku uzależnienia od innych opioidów. Dwa badania wykazały skuteczność buprenorfiny w tej populacji<sup>[184,185]</sup>.

Ważne jest sprawdzenie, czy palacze opium spełniają kryteria uzależnienia od opium, tzn. czy występuje u nich nie tylko tolerancja, ale i zespół abstynencyjny. Jeśli nie jest to jednoznacznie potwierdzone, rozsądne jest, aby palacze opium spróbowali je odstawić przed rozpoczęciem leczenia substytucyjnego agonistami opioidowymi.

### 6.8.6 Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Intoksykacja opioidami może wystąpić podczas wprowadzania metadonu lub buprenorfiny. Pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów, będąc pod wpływem sedującego działania tych substancji, zwłaszcza że mogą nie wiedzieć, jak zadziałają na nich pierwsze dawki leków.

### 6.8.7 Choroby psychiczne współwystępujące z uzależnieniem od opioidów

Współwystępowanie chorób psychicznych (w szczególności depresji, lęku, zaburzeń osobowości i zaburzeń pourazowych) oraz uzależnienia od opioidów jest powszechne i należy na nie zwrócić uwagę już na wczesnym etapie leczenia oraz regularnie po jego rozpoczęciu. Podobnie jak w przypadku współwystępowania chorób somatycznych, leczenie będzie miało większe szanse na sukces, jeśli będzie prowadzone przez tego samego lekarza lub w tym samym ośrodku w ramach zintegrowanego programu. W przeciwnym razie niezbędne jest stworzenie kontaktów z ośrodkami prowadzącymi inne usługi, aby ułatwić kierowanie do nich pacjenta i ustalić ramy wspólnego zaangażowania; powinny one obejmować wyjaśnienia dotyczące przepisywanych leków psychotropowych i przekazywanie pacjentowi spójnego przesłania terapeutycznego.

### 6.8.8 Uzależnienie od wielu substancji (politoksykomania)

W załączniku 12 wymieniono ostre i przewlekłe interakcje opioidów, alkoholu, benzodiazepin, substancji pobudzających i konopi indyjskich.

W przypadku uzależnienia od wielu substancji, terapię można rozpocząć od leczenia uzależnienia od opioidów za pomocą terapii substytucyjnej agonistą opioidowym, w warunkach szpitalnych, o ile jest to niezbędne, a jednocześnie przeprowadzać proces detoksykacji od alkoholu, benzodiazepin i substancji pobudzających.

Aby odstawić duże dawki benzodiazepin, należy działać stopniowo. Jeśli pacjentowi ambulatoryjnemu podaje się benzodiazepiny w trakcie leczenia substytucyjnego agonistami opioidowymi, należy robić to ostrożnie, ponieważ jest niewiele dowodów wspierających zasadność długotrwałego stosowania tych leków, a ponadto zwiększają one ryzyko przedawkowania. Jeśli zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek benzodiazepin, mające na celu bezpieczne ich odstawienie, pacjent powinien być leczony benzodiazepinami tylko przez jednego lekarza, a ich wydanie powinno nastąpić razem z podaniem dawki metadonu, o ile jest to możliwe. Pacjentom należy tłumaczyć, że niewłaściwe jest ewentualne zrezygnowanie z leczenia agonistami opioidowymi przed zaprzestaniem stosowania benzodiazepin.

## 6.9 Leczenie bólu u pacjentów uzależnionych od opioidów

### 6.9.1 Ostry ból

Odczuwanie bólu przez pacjentów uzależnionych od opioidów jest często zwiększone ze względu na obniżenie progu bólowego związanego z powstaniem tolerancji opioidów. Pacjenci uzależnieni od opioidów są bardziej oporni na leczenie bólu za ich pomocą ze względu na ich tolerancję lub działanie blokujące leków stosowanych w leczeniu uzależnienia od opioidów, w tym buprenorfiny i naltreksonu. Pacjenci uzależnieni od opioidów mają prawo do uzyskania pomocy w zmniejszaniu bólu, jednak niektórzy pacjenci będą próbowali manipulować pracownikami systemu ochrony zdrowia, aby uzyskać opioidy. Środki, które można podjąć, aby zminimalizować takie zagrożenie, to:

- leczenie bólu tylko przez jeden ośrodek ochrony zdrowia (leczenie szpitalne lub podstawowa

opieka zdrowotna – w zależności od nasilenia bólu),

- właściwa ocena natury bólu,
- szybkie usunięcie ostrego bólu, a następnie szybkie przejście do dłużej działających opioidów, w przypadku których występuje mniejsze ryzyko nadużywania i które wywołują stabilne działanie opioidów (w przeciwieństwie do powtarzających się cyklicznie stanów intoksykacji i pojawiających się objawów abstynencyjnych).

Należy zastosować badanie kliniczne, aby odróżnić opioidowy zespół abstynencyjny od stanu intoksykacji. Dawkę opioidów należy powoli dostosowywać do odpowiedzi bólowej, a jej odpowiedni poziom należy określić za pomocą dokładnej oceny klinicznej cech odstawienia i intoksykacji.

### **Pacjenci nieleczeni substytucyjnie agonistą**

W przypadku pacjentów przyjmujących nielegalne opioidy, którzy nie są w trakcie leczenia substytucyjnego agonistą opioidowym, rozpoczęcie takiej terapii z użyciem metadonu pozwala na łagodne leczenie uzależnienia od opioidów i bólu. Zbyt mała dawka przeciwbólowa często przyczynia się do samodzielnego sięgania przez pacjentów po nielegalne opioidy.

### **Pacjenci leczenia antagonistami (naltreksonem)**

Pacjenci leczenia naltreksonem nie będą reagować na opioidowe leki przeciwbólowe w sposób zwykły. W terapii łagodnego bólu należy stosować nieopiodowe leki przeciwbólowe (np. paracetamol i NLPZ). Pacjenci przyjmujący naltrekson nie będą odczuwali korzystnego działania leków zawierających opioidy, takich jak preparaty na kaszel, przeziębienie i leki przeciwbiegunkowe. W nagłych przypadkach leczenie bólu może polegać na znieczuleniu miejscowym, świadomym podaniu leku sedującego niezawierającego opioidów, takiego jak benzodiazepiny lub ketamina oraz stosowaniu znieczulenia ogólnego bez użycia opioidów. W przypadku planowego leczenia bólu w warunkach szpitalnych, naltrekson należy odstawić co najmniej na 72 godziny przed planowanym zabiegiem chirurgicznym (w tym chirurgią stomatologiczną), jeżeli przewiduje się, że

konieczne może okazać się zastosowanie znieczulenia z użyciem substancji opioidowych. Powinno się poinformować chirurga lub lekarza prowadzącego o przyjmowaniu przez pacjenta naltreksonu. Pacjent powinien następnie zachować abstynencję od opioidów przez trzy do siedmiu dni – w zależności od czasu stosowania opioidów i okresu ich półtrwania – przed wznowieniem leczenia naltreksonem. W razie wątpliwości można przeprowadzić test prowokacji naloksonem, aby uzyskać potwierdzenie, czy można wznowić podawanie naltreksonu bez wywoływania opioidowego zespołu abstynencyjnego.

### **Pacjenci leczenia częściowymi agonistami (buprenorfiną)**

Ze względu na duże powinowactwo buprenorfiny do receptora opioidowego, pacjenci nią leczeni mogą potrzebować bardziej aktywnego leczenia ostrego bólu. Fentanyl, czyli agonista receptorów opioidowych o dużym powinowactwie do nich, może być w takiej sytuacji skuteczniejszy niż inne opioidy. W przypadku leczenia łagodnego bólu skuteczne może być zwiększenie dawki buprenorfiny lub dołączenie słabych opioidów (na przykład tramadolu), choć takie podejścia nie były przeanalizowane naukowo.

W leczeniu ostrego bólu, który nie reaguje na powyższe środki, dostępne są następujące opcje:

- można zaprzestać stosowania buprenorfiny i zastosować leczenie pełnym agonistą receptorów opioidowych, m.in. metadonem lub morfiną, a po ustąpieniu bólu należy wrócić do buprenorfiny,
- można kontynuować podawanie buprenorfiny z zastosowaniem dużych dawek opioidów, ale ponieważ działanie blokujące buprenorfiny zmniejsza się z czasem, należy unikać ryzyka przedawkowania w przypadku, gdy zaprzestano leczenia buprenorfiną, a kontynuowane jest podawanie dużych dawek opioidów,
- można kontynuować podawanie buprenorfiny i stosowanie nieopiodowego znieczulenia, np. infuzja ketaminy, lub skorzystać w sposób wyważony z dodatkowych środków, np. klonidyny lub benzodiazepin.

### Pacjenci leczenia pełnym agonistą (metadonem)

W przypadku łagodnego lub nagłego bólu należy rozważyć zastosowanie nieopiodowych środków przeciwbólowych (np. paracetamolu). W sytuacjach, w których wymagane jest podawanie leków przeciwbólowych drogą pozajelitową, należy wziąć pod uwagę niesteroidowy lek przeciwzapalny: ketorolak. W przypadku planowej operacji zaleca się leczenie bólu w szpitalu. Pacjenci otrzymujący metadon, którzy doświadczają ostrego bólu w szpitalu, często otrzymują nieodpowiednie dawki opioidów. Pacjentów leczonych metadonem należy traktować tak jak pozostałych pacjentów i stosować te same techniki leczenia przeciwbólowego. Ze względu na tolerancję opioidów, pacjenci przyjmujący metadon będą wymagać większych dawek analgezji opioidowej w celu odpowiedniego złagodzenia bólu. Należy unikać częściowych agonistów, takich jak buprenorfina, ponieważ mogą one powodować wystąpienie objawów abstynencyjnych. Istnieją dowody na tolerancję krzyżową między metadonem i środkami znieczulającymi; w związku z tym pacjenci przyjmujący metadon mogą wymagać większych dawek środków znieczulających w przypadku zabiegów stomatologicznych lub chirurgicznych. Pacjenci potrzebujący metadonu do ciągłego leczenia przewlekłego bólu powinni być leczeni w ramach kompleksowego planu leczenia, w ich przypadku należy zasięgnąć specjalistycznej porady.

#### 6.9.2 Ból przewlekły

Z raportowanych ostatnio doniesień o częstszym stosowaniu opioidów w bólu przewlekłym w niektórych częściach świata<sup>[186]</sup> może wynikać nakładanie się leczenia bólu przewlekłego i uzależnienia od opioidów przepisywanych na receptę. Celem niniejszego dokumentu nie jest rozwiązanie zagadnienia stosowania opioidów w leczeniu przewlekłego bólu, jednak pacjenci cierpiący z jego powodu, których wzorce stosowania przepisywanych opioidów pasują do kryteriów uzależnienia (tj. nie tylko tolerancja i pojawianie się objawów abstynencyjnych), są często kierowani do placówek leczenia uzależnienia od opioidów (lub sami się tam udają). Zazwyczaj występują u nich takie problemy, jak:

wstrzykiwanie sobie przepisanych opioidów, przyjmowanie coraz szybciej zwiększających się dawek opioidów i przyjmowanie opioidów w większych ilościach niż zalecono, co prowadzi do intoksykacji lub przedawkowania. U pacjentów mogą pojawiać się inne cechy, które budzą podejrzenia dotyczące niewłaściwego używania opioidów, choć pacjenci temu zaprzeczają. W postępowaniu z takimi pacjentami pierwszym krokiem może być ustalenie, czy przeprowadzono kompleksową ocenę przyczyny bólu zarówno somatycznego, jak i psychicznego, i czy leczy się każdą zdiagnozowaną przyczynę somatyczną. Wobec pacjentów, którzy nie są leczeni substytucyjnie agonistami receptorów opioidowych, kolejnym krokiem byłoby dozоровanie przyjmowania metadonu lub buprenorfiny, aby zapewnić stabilne działanie opioidów i wyeliminować cykle intoksykacji i objawów abstynencyjnych. W przypadku utrzymywania się bólu pomimo odpowiedniego leczenia substytucyjnego agonistami opioidowymi należy rozważyć rotację opioidów.

W niektórych przypadkach może się zdarzyć, że leczenie analgetykami opioidowymi nie będzie już użyteczne, ponieważ jest ono nadużywane lub można mieć podejrzenie, że ból nasila się z powodu hiperalgezji opioidowej<sup>[187]</sup>. Odstawienie opioidów można uznać za sposób na odwrócenie hiperalgezji nimi wywołanej, chociaż może to spowodować ryzyko nawrotu do nielegalnie przyjmowanych opioidów.

Działania mające na celu zapobieganie nadużywaniu przepisywanych opioidów obejmują: stosowanie systemów zachęcających do przepisywania wszystkich analgetyków opioidowych przez jednego lekarza, stopniowane podejście do nadzorowanego przyjmowania leku, przepisywanie preparatów o mniejszym ryzyku nadużywania (np. płynne roztwory metadonu) i staranne dopasowanie leczenia do pacjenta.

# Załącznik 1

## Charakterystyka dowodów naukowych

Poniższe profile dowodowe zostały stworzone poprzez zastosowanie podejścia grupy roboczej GRADE do określenia jakości dowodów zadanych pytań. Więcej informacji na temat tego podejścia znajduje się w rozdziale 2.

W całym niniejszym załączniku -1 służy do wskazania, że wynik został zmniejszony o jeden z powodu słabości w tym obszarze.

### A1.1 Czy metadon jest skuteczny w leczeniu uzależnienia od opioidów?

#### Profil dowodowy GRADE

**Autor (autorzy):** Amato L.

**Data:** 23.08.2006

**Pytanie:** Czy w leczeniu uzależnienia od opioidów należy stosować terapię podtrzymującą metadonem, leczenie zespołu odstawienia opioidów czy nie powinno się stosować żadnego leczenia farmakologicznego?

**Pacjent lub populacja:** osoby uzależnione od opioidów

**Warunki:** warunki ambulatoryjne

**Przegląd systematyczny:** *Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence* (CLIB 3, 2003)<sup>[105]</sup>; Bargagli A.M. et al. (2007) *A systematic review of observational studies on treatment of opioid dependence*<sup>[197]</sup>

OCENA JAKOŚCI						PODSUMOWANIE WYNIKÓW				Jakość	Istotność
Liczba badań	Projekt badania	Ograniczenia	Zgodność	Bezpośredniość	Inne uwagi	Leczenie substytucyjne metadonem	Brak leczenia	Względne ryzyko (RR) (95% CI)	Bezwzględne ryzyko (AR) (95% CI)		
<b>Przyjmowanie opioidów<sup>[66,188,189]</sup> (Obserwacja subiektywna: od 1 miesiąca do 2 lat)</b>											
3 <sup>a</sup>	Badania randomizowane <sup>b</sup>	Pewne ograniczenia <sup>a</sup> (-1)	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Brak	28/104 (26,9%)	110/126 (87,3%)	RR 0,323 (0,23-0,44)	AR 630/1000 mniej (830 mniej-430 mniej)	⊕⊕⊕○ Umiarkowana	7
<b>Zachowania przestępcze<sup>[66,188,189]</sup> (Obserwacja obiektywna: od 1 miesiąca do 2 lat)</b>											
3 <sup>a</sup>	Badania randomizowane <sup>b</sup>	Pewne ograniczenia <sup>a</sup> (-1)	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-1)	5/178 (2,8%)	18/185 (9,7%)	RR 0,393 (0,12-1,25)	AR 250/1000 mniej (700 mniej-19 więcej)	⊕⊕○○ Niska	6
<b>Śmiertelność na podstawie randomizowanych kontrolowanych badań<sup>[188,106,189]</sup> (RCTs) (Obserwacja obiektywna: od 2 do 3 lat)</b>											
3 <sup>d</sup>	Badania randomizowane <sup>b</sup>	Brak ograniczeń	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-2)	3/216 (1,4%)	7/219 (3,2%)	RR 0,493 (0,06-4,23)	AR 16/1000 mniej (100 mniej-30 więcej)	⊕⊕○○ Niska	9
<b>Śmiertelność (o ile wystąpiła) na podstawie wyników badań obserwacyjnych<sup>[190,191,192,193,194]</sup> (Obserwacja obiektywna: od 2,5 roku do 21 lat)</b>											
5 <sup>f</sup>	Badania randomizowane <sup>b</sup>	Brak ograniczeń	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Brak	257/19 421 (1,3%)	1063/23614 (4,5%)	RR 0,37 (0,29 to 0,48)	AR 20/1000 mniej (30 mniej-10 mniej)	⊕⊕○○ Niska	9
<b>Śmiertelność (przedawkowanie) na podstawie wyników badań obserwacyjnych<sup>[190,191,195,193,196]</sup> (Obserwacja obiektywna: od 2,5 roku do 12 lat)</b>											
5 <sup>h</sup>	Badania obserwacyjne <sup>c</sup>	Brak ograniczeń	Niezgodności pomiędzy badaniami (-1) <sup>g</sup>	Brak niepewności	Niezwyłe silny efekt (2+)	70/37 516 (0,2%)	416/32 454 (1,3%)	RR 0,17 (0,05-0,63)	AR 10/1000 mniej (20 mniej-0,00)	⊕⊕⊕○ Umiarkowana	9
<b>Pozostawanie w leczeniu<sup>[106,108,107]</sup> (Obserwacja obiektywna: od 1 miesiąca do 2 lat)</b>											
3 <sup>d</sup>	Badania randomizowane <sup>b</sup>	Brak ograniczeń	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Brak	173/254 (68,1%)	63/251 (25,1%)	RR 3,053 (1,75-5,35)	AR 460/1000 więcej (270 więcej-650 więcej)	⊕⊕⊕⊕ Wysoka	7

- a. Trzy badania przeprowadzono w warunkach ambulatoryjnych; dwa w Stanach Zjednoczonych, jedno w Szwecji
- b. Trzy randomizowane badania kontrolowane (RCT): jedno z odpowiednim zaślepieniem, jedno niejasno opisujące zaślepienie i jedno niewystarczająco je opisujące
- c. Model efektów losowych
- d. Trzy randomizowane badania kontrolowane (RCT), jedno przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych, jedno w Szwecji i jedno w Chinach
- e. Jedno odpowiednie i dwa o niejasnym zaślepieniu
- f. Pięć badań przeprowadzonych w warunkach ambulatoryjnych we Włoszech, Australii, Szwecji, Stanach Zjednoczonych i Hiszpanii (po jednym w każdym)
- g. Jakość badań oceniana na podstawie skali Newcastle-Ottawa: wybór, dwa badania oceniane na 3 i trzy badania oceniane na 2; porównywalność w jednym badaniu oceniono na 3, w trzech badaniach na 1 i jedno badanie na 0; W rezultacie dwa badania uzyskały ocenę 2, a trzy badania ocenę 1
- h. Pięć badań przeprowadzonych w warunkach ambulatoryjnych: dwa badania przeprowadzono w Holandii i po jednym we Włoszech, Stanach Zjednoczonych i Hiszpanii
- i. Jakość badań z wykorzystaniem skali Newcastle-Ottawa: selekcja, cztery badania na 3 i jedno badanie na 2; porównywalność, dwa badania oceniono na 2 i trzy badania na ocenę 1; W rezultacie jedno z badań uzyskało ocenę 2, a cztery badania ocenę 1
- j. Wysoka heterogenność statystyczna  $P < 0,00001$ , ale wszystkie wyniki spójne
- k. Trzy badania ambulatoryjne przeprowadzone w Hongkongu, Tajlandii i Stanach Zjednoczonych (po jednym)
- l. Trzy randomizowane badania kontrolowane, wszystkie z niejasnym opisem zaślepienia

## A1.2 Czy leczenie substytucyjne agonistami receptorów opioidowych zmniejsza rozprzestrzenianie się HIV?

### Profil dowodowy GRADE

**Autorzy:** Amato L., Minozzi S.

**Data:** 22.05.2006

**Pytanie:** Czy należy stosować leczenie substytucyjne agonistami w celu zapobiegania zakażeniu HIV lub zmniejszenia częstości zachowań wysokiego ryzyka?

**Pacjent lub populacja:** Uzależnione od opioidów osoby używające opioidy drogą iniekcyjną

**Warunki leczenia:** terapia ambulatoryjna

**Przegląd systematyczny:** Gowing L. et al.; *Substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection* (CLIB 4, 2004)<sup>[203]</sup>

OCENA JAKOŚCI						PODSUMOWANIE WYNIKÓW				Jakość	Istotność
Liczba badań	Projekt badania	Ograniczenia	Zgodność	Bezpośredniość	Inne uwagi	Liczba pacjentów	Efekt				
						Leczenie substytucyjne agonistami	Brak leczenia	Względne ryzyko (RR) (95% CI)	Bezwzględne ryzyko (AR) (95% CI)		
<b>Wstrzykiwanie narkotyku: częstość wstrzyknięć, badanie kohortowe<sup>[198]</sup> (Subiektywna obserwacja: 18 miesięcy)</b>											
1 <sup>a</sup>	Badania obserwacyjne <sup>b</sup>	Brak ograniczeń	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Brak	125/152 (82,2%)	97/103 (94,2%)	RR 0,87 <sup>3</sup> (0,80-0,95)	AR 120/1000 mniej (200 mniej-40 więcej)	⊕⊕○○	6
<b>Wstrzykiwanie narkotyku: częstość wstrzyknięć<sup>[199]</sup> (Subiektywna obserwacja: 4 miesiące)</b>											
1 <sup>d</sup>	Badania randomizowane <sup>e</sup>	Brak ograniczeń	Brak istotnych niezgodności	Pewna niepewność (-1) <sup>f</sup>	Brak	44/129 (34,1%)	93/124 (75,0%)	RR 0,45 <sup>3</sup> (0,35-0,59)	AR 410/1000 mniej (520 mniej-300 więcej)	⊕⊕⊕⊕	6
<b>Wstrzykiwanie narkotyku: Procent pacjentów wymieniających się sprzętem do wstrzyknięć, badanie obserwacyjne<sup>[198,200,201]</sup> (Subiektywna obserwacja: od 0 do 18 miesięcy)</b>											
3 <sup>g</sup>	Badania obserwacyjne <sup>b</sup>	Brak ograniczeń	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Brak	83/301 (27,6%)	424/1020 (41,6%)	RR 0,54 <sup>c</sup> (0,37-0,79)	AR 230/1000 mniej (400 mniej-60 mniej)	⊕⊕○○	7
<b>Zachowania związane z seksem: seks za pieniądze<sup>[198]</sup> (Obserwacja: od 18 miesięcy)</b>											
1 <sup>a</sup>	Badania obserwacyjne <sup>l</sup>	Brak ograniczeń	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Brak	43/152 (28,3%)	47/103 (45,6%)	RR 0,62 <sup>c</sup> (0,45-0,86)	AR 170/1000 mniej (290 mniej-50 mniej)	⊕⊕○○	7
<b>Zachowania związane z seksem: seks bez zabezpieczenia<sup>[198,200]</sup> (Obserwacja: od 3 do 6 miesięcy)</b>											
2 <sup>j</sup>	Badania obserwacyjne <sup>b</sup>	Brak ograniczeń	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Brak	174/213 (81,7%)	554/654 (84,7%)	RR 0,94 <sup>d</sup> (0,87-1,02)	AR 60/1000 mniej (130 mniej-10 więcej)	⊕⊕○○	6
<b>Serokonwersja HIV<sup>[198,200]</sup> (Zróżnicowana obserwacja: do 5 lat)</b>											
2 <sup>i</sup>	Badania obserwacyjne	Brak ograniczeń	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Brak	16/579 (2,8%)	24/297 (8,1%)	RR 0,36 <sup>c</sup> (0,19-0,66)	AR 50/1000 mniej	⊕⊕○○	8

- a. Jedno badanie zostało przeprowadzone w warunkach ambulatoryjnych, w Stanach Zjednoczonych (Metzger, 1993)<sup>[198]</sup>
- b. Jedno badanie opisowe, w którym autor ocenił jakość badania na podstawie sześciu elementów (opis populacji, opis kryteriów włączenia, dostosowanie w przypadku czynników zakłócających, mniej niż 20-procentowe przerwanie leczenia w czasie katamnezy, stosowanie interwencji mieszanych, niespójność w zbieraniu danych między grupami), stosując skalę od 0 do 1, gdzie 0 = brak błędu. Na podstawie tego systemu oceny badanie oceniono na 1
- c. Model efektów losowych
- d. Jedno badanie przeprowadzone w Australii, w warunkach stacjonarnych (w więzieniu)
- e. Badanie oceniono na 1 (patrz przypis 2)
- f. Więźniowie uzależnieni od opioidów
- g. Wszystkie trzy badania przeprowadzono w warunkach ambulatoryjnych, dwa w Stanach Zjednoczonych i jedno w Niemczech
- h. Trzy badania kohortowe, dwa ocenione na 1, jedno na 2 (patrz przypis 2)
- i. Jedno badanie kohortowe oceniono na 1 (patrz przypis 2)
- j. Oba badania na populacji ambulatoryjnej, jedno w Stanach Zjednoczonych i jedno w Niemczech
- k. Oba badania oceniono na 1 (patrz przypis 2)
- l. Dwa badania kohortowe: Metzger (1993)<sup>[198]</sup> – grupa kontrolna w stosunku do leczonych metadonem składała się z pacjentów nieleczonych – i Moss (1994)<sup>[202]</sup> – grupa kontrolna wybrana jednocześnie podczas włączania do programu odstawienia opioidów

### A1.3 Czy buprenorfina jest skuteczna w leczeniu uzależnienia od opioidów?

#### Profil dowodów GRADE

**Autor (autorzy):** Amato L., Minozzi S.

**Data:** 23.05.2006

**Pytanie:** Czy leczenie substytucyjne buprenorfiną uzależnienia od opioidów jest bardziej skuteczne niż placebo?

**Pacjent lub populacja:** osoby uzależnione od opioidów

**Warunki:** leczenie ambulatoryjne i szpitalne

**Systematyczny przegląd:** Mattick R.P. et al.; *Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence* (2008)<sup>[118]</sup>.

OCENA JAKOŚCI						PODSUMOWANIE WYNIKÓW				Jakość	Istotność
Liczba badań	Projekt badania	Ograniczenia	Zgodność	Bezpośredniość	Inne uwagi	Liczba pacjentów		Efekt			
						Bupronerfina	Placebo <sup>5</sup>	Względne ryzyko (RR) (95% CI)	Bezwzględne ryzyko (AR) (95% CI)		
<b>Pozostanie w badaniu: 2-4 mg buprenorfiny vs. placebo lub 1 mg buprenorfiny<sup>[184, 204, 109, 110]</sup> (Obiektywna obserwacja: 2-16 tygodni<sup>d</sup>)</b>											
2	Badania randomizowane <sup>b</sup>	Brak ograniczeń	Brak istotnych niezgodności	Badanie obejmowało tylko 1 pacjenta w war. szpitalnych (-1)	Brak	141/242 (58%)	114/245 (47%)	RR 1,24 <sup>c</sup> (1,06-1,45)	AR 100/1000 więcej (30 więcej-210 więcej)	⊕⊕⊕○ Umiarkowana	7
<b>Pozytywny wynik testu na obecność morfiny: 2-4 mg buprenorfiny vs. placebo lub 1 mg buprenorfiny<sup>[199]</sup> (Subiektywna obserwacja: 4 miesiące)</b>											
2	Badania randomizowane <sup>b</sup>	Brak ograniczeń	Niezgodności pomiędzy badaniami (-1)	Badanie obejmowało tylko 1 pacjenta w war. szpitalnych (-1)	Brak	242	245	-	SMD 0,10 <sup>c</sup> (-0,8-1,01)	⊕⊕○○ Niska	7
<b>Pozostanie w badaniu: 8 mg buprenorfiny vs. placebo lub 1 mg buprenorfiny<sup>[184, 204, 109, 110]</sup> (Obiektywna obserwacja: od 2 do 16 tygodni<sup>d</sup>)</b>											
2	Badania randomizowane <sup>b</sup>	Brak ograniczeń	Brak istotnych niezgodności	Badanie obejmowało tylko 1 pacjenta w war. szpitalnych (-1)	Brak	119/218 (54%)	114/245 (47%)	RR 1,21 <sup>c</sup> (1,02-1,44)	80/1000 więcej (9 więcej-191 więcej)	⊕⊕⊕○ Umiarkowana	7
<b>Pozytywny wynik testu na obecność morfiny: 8 mg buprenorfiny vs. placebo lub 1 mg buprenorfiny</b>											
2	Badania randomizowane <sup>b</sup>	Brak ograniczeń	Niezgodności pomiędzy badaniami (-1)	Badanie obejmowało tylko 1 pacjenta w war. szpitalnych (-1)	Brak	218	245	-	SMD -0,28 <sup>c</sup> (-0,47-0,10)	⊕⊕○○ Niska	7
<b>Pozostanie w badaniu: 16 mg buprenorfiny vs. placebo lub 1 mg buprenorfiny<sup>[184, 204, 109, 110]</sup> (Obiektywna obserwacja: od 2 do 16 tygodni<sup>d</sup>)</b>											
1	Badania randomizowane <sup>b</sup>	Brak ograniczeń	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Brak	110/181 (61%)	74/185 (40%)	RR 1,52 <sup>c</sup> (1,23-1,88)	210/1000 więcej (90 więcej-350 więcej)	⊕⊕ Wysoka	7
<b>Pozytywny wynik testu na obecność morfiny: 16 mg buprenorfiny vs. placebo lub 1 mg buprenorfiny</b>											
1	Badania randomizowane <sup>b</sup>	Brak ograniczeń	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Brak	181	185	-	SMD -0,65 <sup>c</sup> (-0,44 do -0,86)	⊕⊕ Wysoka	7

- Dwa badania zostały przeprowadzone w warunkach ambulatoryjnych, jedno w warunkach stacjonarnych oba w Stanach Zjednoczonych
- W obu badaniach niejasno opisano warunki zaślepienia
- Model efektów losowych
- Długość leczenia
- Placebo albo 1 mg buprenorfiny dziennie

## A1.4 Metadon w porównaniu z buprenorfiną

### Profil dowodowy GRADE

**Autor (autorzy):** Amato L., Minozzi S.

**Data:** 22.03.2006

**Pytanie:** Czy wobec osób uzależnionych od opioidów uczestniczących w leczeniu podtrzymującym powinno się stosować elastyczne dawkowanie buprenorfiny? (badania porównawcze z elastycznym dawkowaniem)

**Pacjent lub populacja:** osoby uzależnione od opioidów

**Warunki:** terapia ambulatoryjna

**Systematyczny przegląd:** Mattick R.P. et al.; *Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence* (2008)<sup>[105]</sup>

OCENA JAKOŚCI						PODSUMOWANIE WYNIKÓW					Jakość	Istotność
Liczba badań	Projekt badania	Ograniczenia	Zgodność	Bezpośredniość	Inne uwagi	Liczba pacjentów		Efekt				
						Leczenie substytucyjne elastycznymi dawkami buprenorfiny	Leczenie substytucyjne elastycznymi dawkami metadonu	Względne ryzyko (RR) (95% CI)	Bezwzględne ryzyko (AR) (95% CI)			
Pozostanie w badaniu: elastyczne dawkowanie buprenorfiny w porównaniu z elastycznymi dawkami metadonu <sup>[205,206,68,207,125,208,209]</sup> (Observacja obiektywna 6-48 tygodni <sup>a</sup> )												
7 <sup>a</sup>	Badania randomizowane <sup>b</sup>	Brak ograniczeń <sup>b</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Brak	255/484 (52,7%)	310/492 (63,0%)	RR 0,82 <sup>c</sup> (0,72-0,94)	130/1000 (220 mniej-40 mniej)	⊕⊕⊕⊕ Wysoka	7	
Przyjmowanie opioidów podczas leczenia <sup>a</sup> [210,205,207,125,208,209] (Najlepiej pokazują to niskie wskaźniki – niskie wyniki)												
6 <sup>e</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>f</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Brak	411	426	–	SMD 0,12 <sup>c</sup> (-0,26-1,02)	⊕⊕⊕⊕ Wysoka	7	
Zażywanie kokainy w trakcie leczenia w leczeniu leczenia <sup>a</sup> [210,205,207,208,20] (Najlepiej pokazują to niskie wyniki)												
5 <sup>h</sup>	Badanie randomizowane	Brak ograniczeń <sup>i</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Brak	384	395	–	SMD 0,11 (-0,03-0,25)	⊕⊕⊕⊕ Wysoka	5	
Przyjmowanie benzodiazepiny w trakcie leczenia <sup>a</sup> [210,207,208,209] (Najlepiej pokazują to niskie wyniki)												
4 <sup>j</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>k</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Brak	329	340	–	SMD 0,11 (-0,04-0,26)	⊕⊕⊕⊕ Wysoka	4	
Zachowania przestępcze <sup>l</sup> [207] (Najlepiej pokazują to niskie wyniki)												
1 <sup>l</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>m</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-1) <sup>n</sup>	95	117	–	SMD -0,14 (-0,41-0,14)	⊕⊕⊕⊕○ Umiarkowana	6	

- Wszyscy pacjenci leczeni w warunkach ambulatoryjnych, trzy badania – Stany Zjednoczone, jedno – Austria, jedno – Szwajcaria, jedno – Australia, jedno – Wielka Brytania
- W dwóch badaniach stwierdzono odpowiednie zaślepienie, dla pozostałych pięciu nieokreślone; 5/7 badań była podwójnie zaślepiona
- Model efektów losowych
- Długość leczenia
- Wszyscy pacjenci leczeni w warunkach ambulatoryjnych, trzy badania – Stany Zjednoczone, jedno – Austria, jedno – Australia, jedno – Szwajcaria
- 5/6 badań było podwójnie zaślepionych; jedno odpowiednie zaślepienie, pięć nie opisano warunków zaślepienia
- Dane oparte na analizach moczu
- Wszyscy pacjenci leczeni w warunkach ambulatoryjnych, trzy badania – Stany Zjednoczone, jedno – Austria, jedno – Australia
- 4/5 badań było podwójnie zaślepionych; jedno z odpowiednim zaślepieniem, w pięciu badaniach nie opisano warunków zaślepienia
- 3/4 badań było podwójnie zaślepionych; jedno odpowiednie zaślepienie, w pięciu badaniach nie opisano warunków zaślepienia
- Próby podwójnie zaślepienie, odpowiednie zaślepienie
- Wyłącznie w jednym badaniu uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie

**Profil dowodów GRADE****Autor (autorzy):** Amato L., Minozzi S.**Data:** 23.03.2006**Pytanie:** Czy w leczeniu uzależnienia od opioidów należy stosować terapię substytucyjną umiarkowanymi dawkami buprenorfiny (6-12 mg/dobę) czy terapię substytucyjną umiarkowanymi dawkami metadonu (50-80 mg/dobę)?**Pacjent lub populacja:** osoby uzależnione od opiatów**Warunki:** leczenie ambulatoryjne**Systematyczny przegląd:** Mattick R.P. et al.; *Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence* (2008)<sup>[105]</sup>

OCENA JAKOŚCI						PODSUMOWANIE WYNIKÓW					
Liczba badań	Projekt badania	Ograniczenia	Zgodność	Bezpośredniość	Inne uwagi	Liczba pacjentów		Efekt		Jakość	Istotność
						Leczenie substytucyjne wysokimi dawkami buprenorfiny (6-12 mg/dzień)	Leczenie substytucyjne wysokimi dawkami metadonu (50-80 mg/dzień)	Względne ryzyko (RR) (95% CI)	Bezwzględne ryzyko (AR) (95% CI)		
<b>Pozostanie w badaniu<sup>[205,206,68,207,125,208,209]</sup> (Obserwacja po 17-52 tygodniach<sup>a</sup>)</b>											
7 <sup>a</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>b</sup>	Istotna niezgodność (-1) <sup>c</sup>	Brak niepewności	Brak	158/356 (44,4%)	199/352 (56,5%)	RR 0,79 <sup>d</sup> (0,64-0,99)	120/1000 (230 mniej-10 mniej)	⊕⊕⊕○ Umiarkowana	7
<b>Przyjmowanie opioidów podczas leczenia<sup>[7210,205,207,125,208,209]</sup> (Najlepiej pokazują to niskie wskaźniki – niskie wyniki)</b>											
3 <sup>f</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>h</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Niespójne lub skąpe dane (-1)	157	157	–	SMD 0,27 (0,05-0,50)	⊕⊕⊕○ Umiarkowana	7
<b>Zażywanie kokainy<sup>[7210,205,207,208,209]</sup> (Najlepiej pokazują to niskie wyniki)</b>											
1 <sup>i</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>a</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Bardzo niespójne lub skąpe dane (-2)	29	28	–	SMD 0,22 (-0,30-0,74)	⊕⊕○○ Niska	5

- Wszyscy pacjenci leczeni byli w warunkach ambulatoryjnych, 6 badań przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych, jedno we Włoszech
- Wszystkie badania były podwójnie zaślepienie, w jednym odnotowano odpowiednie zaślepienie, w przypadku innych nie opisano warunków zaślepienia
- Duża niejednorodność  $p = 0,04$
- Model efektów losowych
- Długość leczenia
- Wszyscy pacjenci leczeni byli w warunkach ambulatoryjnych i wszystkie badania przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych
- Na podstawie analiz moczu
- Trzy badania podwójnie zaślepienie, w przypadku jednego badania odnotowano odpowiednie zaślepienie, pozostałe – brak informacji o warunkach zaślepienia
- Pacjenci leczeni byli w warunkach ambulatoryjnych, a leczenie przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych
- Badania podwójnie zaślepienie, brak informacji na temat warunków zaślepienia
- Wyłącznie jedno badanie, kilku pacjentów, wyniki nie są istotne statystycznie

## A1.5 Jakie dawki substytucyjne metadonu należy stosować?

### Profil dowodów GRADE

**Autor (autorzy):** Amato L., Minozzi S.

**Data:** 24.03.2006

**Pytanie:** Czy w terapii uzależnienia od opioidów należy stosować leczenie substytucyjne metadonem w dawce 40-59 mg/dobę czy metadonem w dawce 1-39 mg/dobę?

**Pacjent lub populacja:** osoby uzależnione od opioidów

**Warunki:** leczenie ambulatoryjne

**Przegląd systematyczny:** Faggiano F. et al.; *Methadone maintenance at different dosages for heroin dependence* (CLIB 3, 2003)<sup>[140]</sup>

OCENA JAKOŚCI						PODSUMOWANIE WYNIKÓW					
Liczba badań	Projekt badania	Ograniczenia	Zgodność	Bezpo-średniość	Inne uwagi	Liczba pacjentów		Efekt		Jakość	Istotność
						Leczenie substytucyjne umiarkowa-nymi dawkami meta-donu (40-59 mg/dzień)	Leczenie substytucyjne niskimi dawkami meta-donu (1-39 mg/dzień)	Względne ryzyko (RR) (95% CI)	Bezwzględne ryzyko (AR) (95% CI)		
<b>Pozostanie w badaniu<sup>[108]</sup> (Obserwacja obiektywna: 20 tygodni)</b>											
1 <sup>a</sup>	Badania randomi-zowane	Brak ograni-czeń <sup>b</sup>	Brak istotnych niezgod-ności	Brak niepew-ności	Niespójne lub skąpe dane (-1) <sup>c</sup>	44/84 (52,4%)	34/82 (41,5%)	RR 1,26 <sup>d</sup> (0,91-1,75)	110/1000 mniej (40 mniej-260 więcej)	⊕⊕⊕○	7
<b>Śmiertelność<sup>[96]</sup> (Obiektywna obserwacja: 6 lat)</b>											
1 <sup>e</sup>	Badania obserwa-cyjne <sup>b</sup>	Brak ograni-czeń <sup>f</sup>	Brak istotnych niezgod-ności	Brak niepew-ności	Niespójne lub skąpe dane (-1) <sup>g</sup>	1/362 (0,3%)	4/822 (0,5%)	RR 0,57 <sup>h</sup> (0,06-5,06)	2/1000 mniej (20 mniej-5 więcej)	⊕○○○	9

- Wszyscy pacjenci leczeni byli w warunkach ambulatoryjnych i wszystkie badania przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych
- Badania podwójnie zaślepienie, brak informacji na temat warunków zaślepienia
- Tylko jedno badanie
- Model efektów losowych
- Jedno kontrolowane badanie prospektywne, leczenie w warunkach ambulatoryjnych, prowadzone w Danii, średnie dawki kontrolowane, badanie prospektywne = 55-70 mg/dzień, małe dawki = 5-55 mg/dzień
- Jedno kontrolowane badanie prospektywne o umiarkowanej jakości dowodów
- Duży przedział ufności
- Kontrolowane badanie prospektywne

**Profil dowodów GRADE****Autor (autorzy):** Amato L., Minozzi S.**Data:** 24.03.2006**Pytanie:** Czy w terapii uzależnienia od opioidów należy stosować leczenie substytucyjne metadonem w dawce 60-120 mg/dobę czy metadonem w dawce 1-39 mg/dobę?**Pacjent lub populacja:** osoby uzależnione od opioidów**Warunki leczenia:** ambulatoryjne**Przegląd systematyczny:** Faggiano F. et al.; *Methadone maintenance at different dosages for heroin dependence* (CLIB 3, 2003)<sup>[140]</sup>

OCENA JAKOŚCI						PODSUMOWANIE WYNIKÓW					
Liczba badań	Projekt badania	Ograniczenia	Zgodność	Bezpośredniość	Inne uwagi	Liczba pacjentów		Efekt		Jakość	Istotność
						Leczenie substytucyjne metadonem w dawce 60-120 mg/dzień	Leczenie substytucyjne metadonem w dawce 1-39 mg/dzień	Względne ryzyko (RR) (95% CI)	Bezwzględne ryzyko (AR) (95% CI)		
<b>Pozostanie w badaniu po 7-26 tygodniach (Obserwacja obiektywna 7-26 tygodni)</b>											
5	Badania randomizowane	Brak ograniczeń	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Brak	138/247 (55,9%)	102/249 (41,0%)	RR 1,36, (1,13-1,63)	150/1000 więcej (50-260)	⊕⊕⊕ Wysoka	7
<b>Abstynencja opioidowa (odsetek ujemnych wyników testów na obecność narkotyków w moczu po 12 tygodniach)</b>											
1	Badania randomizowane	Brak ograniczeń	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Bardzo nieprecyzyjne lub skąpe dane (-2)	55	55	-	WMD -2,0 (-4,8 do -0,8)	⊕⊕○○ Niska	7
<b>Abstynencja opioidowa po 3-4 tygodniach</b>											
3	Badania randomizowane	Brak ograniczeń	Niezgodności we wnioskach (-1) <sup>a</sup>	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-1)	55/118	34/119	-	RR 1,59 (1,16-2,18)	⊕⊕○○ Niska	7
<b>Abstynencja od kokainy po 3-4 tygodniach</b>											
2	Badania randomizowane	Brak ograniczeń	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-1)	35/83	20/85	-	RR 1,81 (1,15-2,85)	⊕⊕⊕ Umiarkowana	6

a. Istotna heterogeniczność

**Profil dowodów GRADE**

**Autor (autorzy):** Amato L., Minozzi S.

**Data:** 24.03.2006

**Pytanie:** Czy w terapii uzależnienia od opioidów należy stosować leczenie substytucyjne metadonem w dawce 60-120 mg/dobę czy metadonem w dawce 40-59 mg/dobę?

**Pacjent lub populacja:** osoby uzależnione od opioidów

**Warunki leczenia:** ambulatoryjne

**Przegląd systematyczny:** Faggiano F. et al.; *Methadone maintenance at different dosages for heroin dependence* (CLIB 3, 2003)<sup>[140]</sup>

OCENA JAKOŚCI						PODSUMOWANIE WYNIKÓW					
Liczba badań	Projekt badania	Ograniczenia	Zgodność	Bezpośredniość	Inne uwagi	Liczba pacjentów		Efekt		Jakość	Istotność
						Leczenie substytucyjne metadonem w dawce 60-120 mg/dzień	Leczenie substytucyjne metadonem w dawce 40-59 mg/dzień	Względne ryzyko (RR) (95% CI)	Bezwzględne ryzyko (AR) (95% CI)		
<b>Pozostanie w badaniu po 7-13 tygodniach<sup>[211, 212]</sup> (Obserwacja obiektywna: 7-13 tygodni)</b>											
2 <sup>a</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>2b</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-1)	138/173 (79,8%)	137/174 (78,7%)	RR 1,01 <sup>c</sup> (0,91-1,12)	10 więcej/1000 (80 mniej-90 więcej)	⊕⊕⊕○	7
<b>Pozostanie w badaniu po 27-40 tygodniach<sup>[213, 211, 214]</sup> (Obserwacja obiektywna: 27-40 tygodni)</b>											
3 <sup>d</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>e</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Brak	157/277 (56,7%)	130/283 (45,9%)	RR 1,23 <sup>c</sup> (1,05-1,45)	100/1000 więcej (30 więcej-190 więcej)	⊕⊕	7
<b>Abstynencja opioidowa<sup>[212]</sup> (Obiektywna obserwacja: 3-4 tygodnie)</b>											
1 <sup>df</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>h</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Bardzo nieprecyzyjne lub skąpe dane (-2) <sup>i</sup>	10/31 (32,3%)	6/28 (21,4%)	RR 1,51 <sup>c</sup> (0,63-3,61)	110/1000 więcej (120 więcej-330 więcej)	⊕⊕○○	7
<b>Aktywność przestępcza<sup>[212]</sup> (Obiektywna i subiektywna<sup>l</sup> (Zakres: lepiej wykazywana przez niskie wyniki)</b>											
1 <sup>k</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>h</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Bardzo nieprecyzyjne lub skąpe dane (-2) <sup>i</sup>	31	28	-	WMD 0,05 (-0,03-0,13)	⊕⊕○○	6
<b>Śmiertelność<sup>[196]</sup> (Obserwacja obiektywna: 6 lat)</b>											
1 <sup>m</sup>	Badania obserwacyjne <sup>n</sup>	Brak ograniczeń <sup>n</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Bardzo nieprecyzyjne lub skąpe dane (-2) <sup>p</sup>	0/316 (0%)	1/362 (0,3%)	RR 0,38 <sup>c</sup> (0,02-9,34)	0/1000 (10 mniej-10 więcej)	⊕○○○	9

- a. W obu badaniach pacjenci ambulatoryjni, oba prowadzone w USA
- b. Wszystkie podwójnie zaślepienie, utajnianie alokacji niejasne
- c. Model ze statym efektem
- d. Wszyscy pacjenci ambulatoryjni i wszyscy pochodzili z USA
- e. Odpowiednie zaślepienie, 2 niejasne, 2 podwójnie zaślepienie i 1 pojedynczo zaślepienie
- f. Pacjenci ambulatoryjni, badanie prowadzone w USA
- g. Na podstawie analizy moczu
- h. Podwójne zaślepienie, niejasne dane o warunkach zaślepienia
- i. Tylko jedno badanie, kilku uczestników
- j. Podczas leczenia
- k. Pacjenci ambulatoryjni, badania prowadzone w USA
- l. Średnia liczba/tydzień działań przestępczych
- m. 1 CPS, ambulatoryjne, prowadzone w Dani; duże dawki => 75 mg/dzień, średnie dawki = 55-70 mg/dzień
- n. 1 CPS o umiarkowanej jakości dowodów
- o. Kilka zdarzeń

**Profil dowodów GRADE****Autor (autorzy):** Amato L., Minozzi S.**Data:** 24.03.2006**Pytanie:** Czy w leczeniu uzależnienia od opioidów należy stosować terapię podtrzymującą metadonem w bardzo wysokich dawkach (>120 mg/dobę) czy metadonem w wysokich dawkach (60-120 mg/dobę)?**Pacjent lub populacja:** osoby uzależnione od opioidów**Warunki leczenia:** ambulatoryjne**Przegląd systematyczny:** Faggiano F. et al.; *Methadone maintenance at different dosages for heroin dependence* (CLIB 3, 2003)<sup>[140]</sup>

OCENA JAKOŚCI						PODSUMOWANIE WYNIKÓW				Jakość	Istotność
Liczba badań	Projekt badania	Ograniczenia	Zgodność	Bezpo-średniość	Inne uwagi	Liczba pacjentów		Efekt			
						Leczenie substytucyjne bardzo wysokimi dawkami metadonu (> 109 mg/dzień)	Leczenie substytucyjne wysokimi dawkami metadonu (60-109 mg/dzień)	Względne ryzyko (RR) (95% CI)	Bezwzględne ryzyko (AR) (95% CI)		
<b>Pozostanie w badaniu<sup>[213]</sup> (Obserwacja obiektywna 27 tygodni)</b>											
1 <sup>a</sup>	Badania randomi-zowane	Brak ograni-czeń <sup>b</sup>	Brak istotnych niezgod-ności	Brak niepew-ności	Nieprecy-zyjne lub skąpe dane (-2) <sup>c</sup>	25/40 (62,5%)	26/40 (65%)	RR 0,96 <sup>d</sup> (0,69-1,34)	10/1000 mniej (240 mniej-190 więcej)	⊕⊕○○ Niska	1

- Leczenie przeprowadzane w warunkach ambulatoryjnych w Stanach Zjednoczonych
- Badanie pojedynczo zaślepione, odpowiednie zatajenie alokacji
- Badanie kilku uczestników
- Model efektów losowych

**A1.6** Zmniejszające się dawki metadonu w porównaniu z agonistami receptorów alfa-2-adrenergicznych w leczeniu opioidowego zespołu abstynencyjnego.

**Profil dowodów GRADE**

**Autor (autorzy):** Amato L., Minozzi S.

**Data:** 24.03.2006

**Pytanie:** Czy u osób przyjmujących substancje opioidowe oraz pacjentów uzależnionych od opioidów, którzy pragną je odstawić, należy zastosować terapię zmniejszającymi dawkami metadonu czy agonistami receptorów alfa-2-adrenergicznych?

**Pacjent lub populacja:** wszystkie osoby uzależnione od opioidów, które chciałyby je odstawić

**Warunki leczenia:** ambulatoryjne i szpitalne

**Przegląd systematyczny:** Gowing L.; *Alpha-2 adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal* (CLIB 4, 2004)<sup>[222]</sup>; Amato L. et al.; *Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal* (CLIB 3, 2005)<sup>[222]</sup>

OCENA JAKOŚCI						PODSUMOWANIE WYNIKÓW					
Liczba badań	Projekt badania	Ograniczenia	Zgodność	Bezpośredniość	Inne uwagi	Liczba pacjentów		Efekt		Jakość	Istotność
						Zmniejszanie dawek metadonu	Leczenie agonistami receptorów alfa-2-adrenergicznych	Względne ryzyko (RR) (95% CI)	Bezwzględne ryzyko (AR) (95% CI)		
<b>Ukończenie leczenia<sup>[215, 216, 217, 218, 219, 220, 221]</sup> (Obserwacja obiektywna: maksymalnie 30 dni)</b>											
7 <sup>a</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>b</sup>	Istotna niezgodność (-1) <sup>c</sup>	Brak niepewności	Brak	168/251 (66,9%)	192/326 (58,9%)	RR 1,09 <sup>d</sup> (0,90-1,32)	60 /1000 więcej (60 mniej-180 więcej)	⊕⊕⊕○ Umiarkowana	7
<b>Pacjenci, którzy powrócili do nałogu po 6 miesiącach (Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem, ITT)<sup>[217]</sup> (Obserwacja subiektywna: 6 miesięcy)</b>											
1 <sup>a</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>h</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-2) <sup>i</sup>	11/25 (44%)	10/24 (41,7%)	RR 1,06 <sup>j</sup> (0,55-2,02)	20/1000 więcej (250 mniej-300 więcej)	⊕⊕○○ Niska	5

- a. 5/7 badań przeprowadzono w warunkach szpitalnych, 2 w poradniach; Kraj pochodzenia: USA (3), Wielka Brytania (2), Hiszpania (2). Istnieją dodatkowe dwa badania, które uwzględniają ten wynik, są to jednak badania obserwacyjne i był to powód, dla którego zostały wykluczone z metaanalizy
- b. 2/7 badań przeprowadzono z odpowiednim zaślepieniem, nie ma informacji na ten temat w pozostałych 5/7 badaniach; wszystkie badania były podwójnie zaślepienie
- c. Znaczna heterogeniczność:  $p = 0,0045$ , brak istotnych statystycznie wyników
- d. Model losowego efektu
- e. Długość leczenia
- f. Jakość zgłaszania w przypadku tego wyniku była bardzo słaba. Sposób zgłaszania wyników był bardzo niejednorodny i uniemożliwiał połączenie wyników w metaanalizie. Cztery z siedmiu badań wykazały, że agoniści receptorów alfa-2-adrenergicznych bardziej obniżają ciśnienie krwi niż metadon
- g. Badanie przeprowadzono w USA w warunkach ambulatoryjnych
- h. Badania podwójnie zaślepienie, niejasne zaślepienie
- i. Tylko 1 badanie z niewielką liczbą uczestników (49)
- j. Model z efektami statymi

## A1.7 Leki przeznaczone do leczenia opioidowych zespołów abstynencyjnych

### Profil dowodów GRADE

**Autor (autorzy):** Amato L.

**Data:** 02.02.2006

**Pytanie:** Czy u wszystkich pacjentów uzależnionych od opioidów należy stosować zmniejszające się dawki metadonu czy zmniejszające się dawki buprenorfiny?

**Pacjent lub populacja:** osoby używające opioidy

**Warunki leczenia:** ambulatoryjne lub stacjonarne

**Przegląd systematyczny:** Gowing et al.; *Buprenorphine for the management of opioid withdrawal* (CLIB 2, 2006)<sup>[159]</sup>; Amato L. et al.; *Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal* (CLIB 3, 2005)<sup>[224]</sup>

OCENA JAKOŚCI						PODSUMOWANIE WYNIKÓW				Jakość	Istotność
Liczba badań	Projekt badania	Ograniczenia	Zgodność	Bezpośredniość	Inne uwagi	Liczba pacjentów		Efekt			
						Zmniejszenie dawek metadonu	Zmniejszenie dawek buprenorfiny	Względne ryzyko (RR) (95% CI)	Bezwzględne ryzyko (AR) (95% CI)		
<b>Ukończenie leczenia<sup>[223,220]</sup> (Obserwacja obiektywna: 14 do 30 dni<sup>b</sup>)</b>											
2 <sup>a</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>b</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-2) <sup>a</sup>	21/30 (70%)	26/33 (78,8%)	RR 0,88 <sup>c</sup> (0,67-1,15)	100/1000 mniej (290 mniej-100 więcej)	⊕⊕○○ Niska	7
<b>Działania uboczne<sup>[223]</sup> (Zmienności ciśnienia krwi. Zakres: lepiej wykazane przez niższe wyniki)</b>											
1 <sup>e</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>f</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-2) <sup>a</sup>	18	19	-	WMD -5,1 (-14-5,3)	⊕⊕○○ Niska	5

- Oba badania przeprowadzono w warunkach szpitalnych; Kraj pochodzenia: Niemcy (1), Stany Zjednoczone (1)
- 2/2 warunki zaślepienia, oba badania były podwójnie zaślepienie
- Model efektu losowego
- Niewielu pacjentów (63)
- Badanie przeprowadzono w USA, leczenie w warunkach stacjonarnych
- Badania podwójnie zaślepienie, niejasne utajnianie alokacji
- Tylko 1 badanie z niewielką liczbą uczestników (39)
- Długość leczenia

**Profil dowodów GRADE**

**Autor (autorzy):** Amato L.

**Data:** 13.09.2007

**Pytanie:** Czy w celu leczenia opioidowego zespołu abstynencyjnego należy stosować zmniejszające się dawki buprenorfiny czy agonistę receptorów alfa-2-adrenergicznych?

**Pacjent lub populacja:** osoby uzależnione od opiatów

**Warunki leczenia:** ambulatoryjne i stacjonarne

**Przegląd systematyczny:** Gowing L. et al.; *Buprenorphine for the management of opioid withdrawal* (CLIB 2, 2006)<sup>[159]</sup>

OCENA JAKOŚCI						PODSUMOWANIE WYNIKÓW					
Liczba badań	Projekt badania	Ograniczenia	Zgodność	Bezpośredniość	Inne uwagi	Liczba pacjentów		Efekt		Jakość	Istotność
						Buprenorfina	Agoniści receptorów alfa-2-adrenergicznych	Względne ryzyko (RR) (95% CI)	Bezwzględne ryzyko (AR) (95% CI)		
<b>Ukończenie leczenia<sup>[163, 226, 228, 229, 230, 231]</sup> (Obserwacja obiektywna)</b>											
8 <sup>a</sup>	Badania randomizowane <sup>b</sup>	Brak ograniczeń	Istotna niezgodność (-1) <sup>f</sup>	Brak niepewności	Brak	271/349 (77,7%)	151/304 (49,7%)	RR 1,53 <sup>e</sup> (1,18-1,99)	300 /1000 więcej (140-410)	⊕⊕⊕○ Umiarkowana	7
<b>Efekty uboczne (Obserwacja obiektywna)</b>											
3 <sup>c</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Brak	60/292 (20,5%)	51/166 (30,7%)	RR 0,95 <sup>e</sup> (0,77-1,17)	100/1000 mniej (60 mniej-50 więcej)	⊕⊕⊕ Wysoka	3
<b>Wskaźnik odstawienia (Najwyższy obiektywny wskaźnik odstawienia)</b>											
3 <sup>c</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-1)	133	133	-	SMD -0,61 <sup>h</sup> (-0,86 do -0,36)	⊕⊕⊕○ Umiarkowana	6
<b>Wskaźnik odstawienia (Ogólny wskaźnik liczby osób, które ukończyły terapię)</b>											
2 <sup>g</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Brak	287	165	-	SMD -0,59 <sup>g</sup> (-0,79 do -0,39)	⊕⊕⊕ Wysoka	5

- a. 10 badań, wszyscy pacjenci leczeni ambulatoryjne, 7 przeprowadzonych w USA, 1 w Australii, 1 w Indiach i 1 we Włoszech
- b. Opis sposobu zaślepienia, 3 oceniono jako a, 6 jako b i 1 jako c
- c. 3 badania, 1 przeprowadzone w Australii, 2 w USA
- d. 2 randomizowane badania kliniczne, 1 oceniono jako a, drugie jako b
- e. Model efektu losowego
- f. Znacząca heterogeniczność
- g. 2 badania, jedno przeprowadzone w USA, jedno w Australii
- h. Model z efektami stałymi

## A1.8 Czy w terapii opioidowego zespołu abstynencyjnego należy stosować antagonistów wraz z minimalną dawką leku sedującego?

### Profil dowodów GRADE

**Autor (autorzy):** Davoli M., Amato L.

**Data:** 2.02.2006

**Pytanie:** Czy w terapii zespołu odstawienia opioidów należy stosować antagonistów wraz z minimalną dawką leku sedującego?

**Warunki leczenia:** stacjonarne

**Przegląd systematyczny:** Gowing L. et al.; *Opioid antagonists with minimal sedation for opioid withdrawal* (CLIB 1, 2006)<sup>[160]</sup>

OCENA JAKOŚCI						PODSUMOWANIE WYNIKÓW					
Liczba badań	Projekt badania	Ograniczenia	Zgodność	Bezpośredniość	Inne uwagi	Liczba pacjentów		Efekt		Jakość	Istotność
						Leczenie agonistami wraz z minimalną sedacją	Grupa kontrolna	Względne ryzyko (RR) (95% CI)	Bezwzględne ryzyko (AR) (95% CI)		
<b>Ukończenie leczenia<sup>[232,233,234,231]</sup> (Obserwacja obiektywna: 3-6 dni)</b>											
4 <sup>a</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>b</sup>	Istotna niezgodność (-1) <sup>e</sup>	Brak niepewności	Brak	198/231 (85,7%)	118/163 (72,4%)	RR 1,26 <sup>d</sup> (0,80-2,00)	70/1000 (40 mniej-180 więcej)	⊕⊕⊕○	7
<b>Nasilenie objawów zespołu odstawienia opioidów i czas ich trwania<sup>[235,236,237,231]</sup> (Obserwacja subiektywna i obiektywna)</b>											
4 <sup>a</sup>	Badania randomizowane	Istotne ograniczenia (-1) <sup>b,e,f</sup>	Brak istotnych niezgodności <sup>g</sup>	Brak niepewności	Wysokie prawdopodobieństwo błęd raportowania (-1) <sup>g</sup>	-	-	Skale niemożliwe do porównania	-	⊕⊕○○	5
<b>Działania niepożądane<sup>[235,237]</sup> (Obserwacja subiektywna: 3-6 dni)</b>											
2 <sup>h</sup>	Badania obserwacyjne <sup>h</sup>	Brak ograniczeń <sup>i</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-1) <sup>j</sup> Wysokie prawdopodobieństwo błęd raportowania (-1) <sup>j</sup>	6/94 (6,4%)	1/80 (1,2%)	RR 3,71 <sup>a</sup> (0,65-21,32)	50/1000 więcej (10 mniej-110 więcej)	⊕○○○	8
<b>Pacjenci, którzy powrócili do natogu po obserwacji<sup>[234]</sup> (Obserwacja subiektywna: 6 miesięcy)</b>											
1 <sup>k</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>i</sup>	Brak istotnych niezgodności	Pewna niepewność (-1) <sup>m</sup>	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-1) <sup>m</sup>	15/32 (46,9%)	18/32 (56,2%)	RR 0,83 (0,52-1,35)	100/1000 mniej (2700 mniej-100 więcej)	⊕⊕○○	5

- Kraj pochodzenia badań: Włochy (2), Wielka Brytania (1) i USA (1); 3 badania przeprowadzono w warunkach ambulatoryjnych, 1 w warunkach szpitalnych
- W 3/4 badań sposób zaślepienia opisano niejasno, a w 1/4 niewystarczająco; 2 badania były podwójnie zaślepienie, w 2 brakowało informacji na temat zaślepienia
- Statystycznie istotna heterogeniczność
- Model efektu losowego
- Długość leczenia
- Ponadto istnieją znaczne różnice w schematach leczenia i rodzaju dodatkowych terapii
- Mierzone na podstawie subiektywnych objawów przy użyciu różnych skal, co uniemożliwia połączenie danych
- 2 kontrolowane badania prospektywne, oba prowadzone w USA w warunkach ambulatoryjnych
- Sposób zaślepienia niejasny w jednym badaniu, a niewystarczający w drugim
- RR jest większe niż 3
- Badanie przeprowadzono we Włoszech, w warunkach ambulatoryjnych
- Niejasna procedura utajniania alokacji, brak informacji na temat zaślepienia badania
- Tylko jedno badanie, w którym uczestniczyło kilku uczestników (98); badanie przeprowadzone w warunkach ambulatoryjnych
- Badania obserwacyjne

## A1.9 Czy w leczeniu opioidowego zespołu abstynencyjnego należy stosować antagonistów receptorów opioidowych w połączeniu z intensywną sedacją lub znieczuleniem ogólnym?

### Profil dowodów GRADE

**Autor (autorzy):** Davoli M., Amato L.

**Data:** 2.02.2006

**Pytanie:** Czy w leczeniu opioidowego zespołu abstynencyjnego należy stosować antagonistów receptorów opioidowych w połączeniu z intensywną sedacją?

**Pacjent lub populacja:** pacjenci uzależnieni od opioidów, u których odstawiano opioidy

**Warunki leczenia:** stacjonarne

**Przegląd systematyczny:** Gowing L. et al.; *Opioid antagonists under heavy sedation or anaesthesia for opioid withdrawal* (CLIB 2, 2006)<sup>[161]</sup>

OCENA JAKOŚCI						PODSUMOWANIE WYNIKÓW					Jakość	Istotność
Liczba badań	Projekt badania	Ograniczenia	Zgodność	Bezpośredniość	Inne uwagi	Liczba pacjentów		Efekt				
						Leczenie antagonistami receptorów opioidowych w intensywnej sedacji	Leczenie opioidowego zespołu abstynencyjnego	Względne ryzyko (RR) (95% CI)	Bezwzględne ryzyko (AR) (95% CI)			
<b>Ukończenie leczenia<sup>a</sup> (porównanie z klonidyną)<sup>[163,162]</sup> (Obserwacja obiektywna: 1-3 dni)</b>												
2 <sup>a</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>b</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-1)	74/86 (86%)	95/121 (78,5%)	RR 1,15 <sup>c</sup> (0,79-1,68)	150/1000 więcej (140 mniej-350 więcej)	⊕⊕⊕○	7	
<b>Ukończenie leczenia<sup>a</sup> (porównanie z buprenorfiną)<sup>[163]</sup> (Obserwacja obiektywna: 1-3 dni)</b>												
1	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>b</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-2)	7/35 (20%)	9/37 (24,3%)	RR 0,82 <sup>c</sup> (0,34-1,97)	50 mniej/1000 (230 mniej-150 więcej)	⊕⊕○○	7	
<b>Rozpoczęcie podawania naltreksonu (porównanie z klonidyną)</b>												
2	Badania randomizowane	Brak ograniczeń	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-1)	73/86 (85%)	21/84 (25%)	RR 3,4 <sup>c</sup> (2,32-4,98)		⊕⊕⊕○	5	
<b>Rozpoczęcie podawania naltreksonu (porównanie z buprenorfiną)</b>												
1	Badania randomizowane	Brak ograniczeń	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-2)	33/35 (94%)	36/37 (97%)	RR 0,97 <sup>c</sup> (0,88-1,07)		⊕⊕○○	5	
<b>Nasilenie objawów zespołu odstawienia opioidów i czas ich trwania<sup>[163]</sup> (Subiektywne standardy oceny podczas obserwacji)</b>												
1 <sup>f</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>g</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-1) <sup>h</sup> Wysokie prawdopodobieństwo błędów raportowania (-1) <sup>i</sup>	/	/	Brak możliwości porównania skal	-	⊕⊕○○	7	
<b>Działania niepożądane (Obserwacja obiektywna: 1-4 dni<sup>g</sup>)</b>												
2	Badania randomizowane	Brak ograniczeń	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-1)	14/287 (5%)	4/285 (1,4%)	RR 3,41 (1,13-9,12)	-	⊕⊕⊕○	6	
<b>Działania niepożądane zagrażające życiu<sup>[163]</sup> (Obserwacja obiektywna: 1-4 dni<sup>g</sup>)</b>												
1 <sup>f</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>g</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-2) <sup>j</sup>	3/35 (8,6%)	0/71 (0%)	RR 14 <sup>c</sup> (0,74-263,78)	90/1000 (10 mniej-180 więcej)	⊕⊕○○	9	
<b>Powrót do natogu w trakcie obserwacji (analiza ITT)<sup>[163,162]</sup> (Obserwacja obiektywna na podstawie analizy moczu: 12 miesięcy)</b>												
2 <sup>a</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>b</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności <sup>m</sup>	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-1)	74/86 (86%)	109/121 (90,1%)	RR 0,973 (0,88-1,08)	30/1000 mniej (110 mniej-70 więcej)	⊕⊕⊕○	5	
<b>Utrzymanie się w leczeniu po 12 miesiącach<sup>[163,162]</sup> (Obserwacja obiektywna: 12 miesięcy)</b>												
2 <sup>a</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>b</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-1)	35/86 (40,7%)	43/121 (35,5%)	RR 0,95 <sup>c</sup> (0,69-1,30)	20/1000 mniej (110 mniej-110 więcej)	⊕⊕⊕○	5	

- a. Kraje, w których przeprowadzono dwa badania: USA (1), Australia (1), oba badania przeprowadzono z udziałem pacjentów hospitalizowanych
- b. W obu badaniach nie określono metody utajnienia alokacji, 1 badanie było pojedynczo zaślepienie (pacjenci byli zaślepieni), a w drugim nie stosowano zaślepienia
- c. Model z efektami stałymi
- d. Długość leczenia
- e. Wynik nie jest istotny w tym kontekście
- f. Badanie przeprowadzono w USA, w warunkach szpitalnych
- g. Nie podano metody utajnienia alokacji, bez zaślepienia
- h. Tylko jedno badanie, dane oparte na zgłaszaniu informacji przez pacjenta
- i. Oparte na zgłaszaniu informacji przez pacjenta, brak zależnego od dawki wpływu na objawy odstawienia i czas ich trwania wykazanego w innych 2 randomizowanych badaniach klinicznych
- j. Tylko jedno badanie i niewielu uczestników (106)
- k. Jest to istotny wynik
- l. Efekt odpowiedzi na dawkę wykazany w dwóch innych randomizowanych badaniach klinicznych porównujących różne dawki
- m. Dane oparte na badaniu z bardzo dużym odsetkiem pacjentów, którzy odeszli w trakcie okresu obserwacji
- n. Tylko dwa badania, niewielu uczestników (78)

### A1.10 Czy odstawienie opioidów powinno odbywać się w warunkach szpitalnych czy ambulatoryjnych?

#### Profil dowodów GRADE

**Autor (autorzy):** Amato L.

**Data:** 02.02.2006

**Pytanie:** Czy detoksykacja opioidowa powinna być przeprowadzana w szpitalu czy ambulatoryjnie?

**Pacjent lub populacja:** osoby zażywające opioidy

**Warunki leczenia:** leczenie stacjonarne i ambulatoryjne

**Przegląd systematyczny:** Day E. et al.; *Inpatient versus other settings for detoxification for opioid dependence* (CLIB 2, 2005)<sup>168]</sup>

OCENA JAKOŚCI						PODSUMOWANIE WYNIKÓW				Jakość	Istotność
Liczba badań	Projekt badania	Ograniczenia	Zgodność	Bezpośredniość	Inne uwagi	Liczba pacjentów		Efekt			
						Stacjonarna detoksykacja opioidowa	Ambulatoryjna detoksykacja opioidowa	Względne ryzyko (RR) (95% CI)	Bezwzględne ryzyko (AR) (95% CI)		
<b>Ukończenie leczenia<sup>[238]</sup> (Obserwacja obiektywna: 10 dni<sup>g</sup>)</b>											
1 <sup>a</sup>	Badania randomizowane	Istotne ograniczenia (-1) <sup>b</sup>	Nieistotne niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane niepewności (-2) <sup>e</sup>	7/10 (70%)	11/30 (36,7%)	RR 1,91 <sup>c</sup> (1,03-3,55)	330/1000 więcej (0-670 więcej)	⊕○○○ Bardzo niska	7
<b>Powrót do natogu po okresie obserwacji<sup>[238]</sup> (Obserwacja obiektywna: 10 dni)</b>											
1 <sup>a</sup>	Badania randomizowane	Istotne ograniczenia (-1) <sup>b</sup>	Nieistotne niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-2) <sup>e</sup>	10/10 (100%)	28/30 (93,3%)	RR 1,07 <sup>c</sup> (0,97-1,18)	70/1000 więcej (90 mniej 220 więcej)	⊕○○○ Bardzo niska	7

- a. Badanie przeprowadzono w USA
- b. Istnieją poważne problemy metodologiczne dotyczące metody randomizacji
- c. Model z efektami stałymi
- d. Długość leczenia
- e. Bardzo niewielu uczestników (40)

## A1.11 Czy leczenie antagonistą, naltreksonem, powinno być stosowane w terapii uzależnienia od opioidów?

### Profil dowodów GRADE

**Autor (autorzy):** Minozzi S., Amato L.

**Data:** 23.03.2006

**Pytanie:** Czy doustny naltrekson należy stosować w leczeniu uzależnienia od opioidów?

**Pacjent lub populacja:** pacjenci uzależnieni od opioidów

**Warunki leczenia:** ambulatoryjne

**Przegląd systematyczny:** Minozzi S. et al.; *Oral naltrexone treatment for opioid dependence* (CLIB 1, 2006)<sup>[170]</sup>

OCENA JAKOŚCI						PODSUMOWANIE WYNIKÓW				Jakość	Istotność
Liczba badań	Projekt badania	Ograniczenia	Zgodność	Bezpośredniość	Inne uwagi	Liczba pacjentów		Efekt			
						Doustny naltrekson	Placebo	Względne ryzyko (RR) (95% CI)	Bezwzględne ryzyko (AR) (95% CI)		
<b>Utrzymanie się w leczeniu<sup>[239,240,241,242,243]</sup> (Obserwacja obiektywna: 2-9 miesięcy<sup>d</sup>)</b>											
5 <sup>a</sup>	Badania randomizowane	Bez ograniczeń <sup>b</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-1)	35/105 (33,3%)	31/98 (31,6%)	RR 1,08 <sup>c</sup> (0,74-1,57)	20/1000 więcej (90 mniej to 140 więcej)	⊕⊕⊕○ Umiarkowana	6
<b>Przyjmowanie opioidów<sup>[239,244,240,241,242,243]</sup> (Obserwacja<sup>e</sup> obiektywna: 2-9 miesięcy<sup>d</sup>)</b>											
6 <sup>a</sup>	Badania randomizowane	Istotne ograniczenia (-1) <sup>a</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-1)	68/139 (48,9%)	69/110 (62,7%)	RR 0,72 <sup>c</sup> (0,58-0,90)	180 mniej/1000 (290 mniej-60 mniej)	⊕⊕○○ Niska	7
<b>Powrót do nałogu po okresie obserwacji<sup>[241,242]</sup> (Obserwacja: 6 miesięcy do 1 roku)</b>											
2 <sup>n</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>i</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-2) <sup>j</sup>	26/43 (60,5%)	24/38 (63,2%)	RR 0,94 <sup>c</sup> (0,67-1,34)	40 mniej/1000 (250 mniej-180 więcej)	⊕⊕○○ Niska	7
<b>Zachowania przestępcze<sup>[245,246]</sup> (Obserwacja<sup>o</sup> obiektywna: od 6 do 10 miesięcy)</b>											
2 <sup>n</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>p</sup>	Brak istotnych niezgodności	Specyficzna populacja (po wyjściu z zakładu karnego) (-1)	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-2)	13/54 (24,1%)	15/32 (46,9%)	RR 0,50 <sup>c</sup> (0,27-0,91)	240 mniej/1000 (440 mniej-30 mniej)	⊕○○○ Bardzo niska	6

- a. Badanie w warunkach ambulatoryjnych. Kraj pochodzenia: Izrael (2), USA (1), Rosja (1), Hiszpania (1)
- b. 2 badania z odpowiednim utajnieniem alokacji, w pozostałych kwestia ta jest niejasna; wszystkie badania podwójnie zaślepione
- c. Model z efektami statymi
- d. Długość leczenia
- e. Leczenie ambulatoryjne. Kraj pochodzenia: Izrael 2, USA 1, Chiny 1, Rosja 1, Hiszpania 1
- f. Na podstawie analizy moczu
- g. 2 badania z odpowiednim utajnieniem alokacji, w pozostałych kwestia ta jest niejasna; badania podwójnie zaślepione; nie wykorzystywano analizy ITT
- h. Badania w warunkach ambulatoryjnych, jedno prowadzone w Izraelu, drugie w Hiszpanii
- i. 1 badanie z odpowiednim utajnieniem alokacji, 1 – brak informacji, oba obustronnie zaślepione
- j. Niewielu pacjentów, wynik nie jest istotny statystycznie
- k. Wszyscy pacjenci leczeni ambulatoryjnie, badania prowadzone w USA (1), Chinach (1) i Rosji (1)
- l. 1 badanie z odpowiednim utajnieniem alokacji, 2 niejasne, wszystkie podwójnie zaślepione
- m. Liczba osób, u których wystąpił co najmniej jeden objaw uboczny
- n. Oba badania przeprowadzone w warunkach ambulatoryjnych, oba w USA
- o. Numer ponownie uwięziony
- p. W przypadku obu badań brak informacji na temat utajniania alokacji; badania otwarte
- q. 2 badania, niewielu pacjentów

**A1.12** Czy poza farmakologicznym leczeniem podtrzymującym należy stosować terapię psychospołeczną?**Profil dowodów GRADE****Autor (autorzy):** Amato L., Minozzi S.**Data:** 23.03.2006**Pytanie:** Czy w leczeniu uzależnienia od substancji opioidowych należy stosować leczenie substytucyjne połączone ze wsparciem psychospołecznym czy wyłącznie farmakologiczne leczenie substytucyjne?**Pacjent lub populacja:** pacjenci uzależnieni od opiatów**Warunki leczenia:** ambulatoryjne**Przegląd systematyczny:** Amato L. et al.; *Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence* (CLIB 4, 2004)<sup>[257]</sup>

OCENA JAKOŚCI						PODSUMOWANIE WYNIKÓW					
Liczba badań	Projekt badania	Ograniczenia	Zgodność	Bezpo-średniość	Inne uwagi	Liczba pacjentów		Efekt		Jakość	Istotność
						Leczenie psychospołeczne plus farmakologiczne leczenie substytucyjne	Wyłącznie farmakologiczne leczenie substytucyjne	Względne ryzyko (RR) (95% CI)	Bezwzględne ryzyko (AR) (95% CI)		
<b>Pozostanie w leczeniu<sup>[247,248,249,212,250,252,253]</sup> (Obserwacja obiektywna: 6-24 tygodni<sup>d</sup>)</b>											
8 <sup>a</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>b</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Brak	228/296 (77%)	170/214 (79,4%)	RR 0,94 <sup>c-e</sup> (0,85-1,02)	50 mniej/1000 (120 mniej-20 więcej)	⊕⊕ ⊕⊕ Wysoka	7
<b>Stosowanie opiatów<sup>[254,156,251,252,253]</sup> (Obserwacja obiektywna<sup>a</sup>: 6-32 tygodni<sup>d</sup>)</b>											
5 <sup>f</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>h</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Brak	70/187 (37,4%)	105/201 (52,2%)	RR 0,69 <sup>i</sup> (0,53-0,91)	190 mniej/1000 (320 mniej-50 mniej)	⊕⊕ ⊕⊕ Wysoka	7
<b>Pozostanie w badaniu po końcu obserwacji<sup>[255,248,256]</sup> (Obserwacja obiektywna: 4-48 tygodni)</b>											
3 <sup>j</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>k</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Brak	105/163 (64,4%)	62/87 (71,3%)	RR 0,90 <sup>c</sup> (0,76-1,07)	70 mniej/1000 (190 mniej-50 więcej)	⊕⊕ ⊕⊕ Wysoka	7
<b>Abstynencja pod koniec obserwacji<sup>[248,256]</sup> (Obserwacja: 1-12 miesięcy)</b>											
2 <sup>l</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>m</sup>	Istotna niezgodność (-1) <sup>n</sup>	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-1) <sup>n</sup>	44/70 (62,9%)	27/38 (71,1%)	RR 0,88 <sup>c</sup> (0,67-1,15)	90 mniej/1000 (260 mniej-90 więcej)	⊕⊕○○ Niska	6

- Wszystkie badania przeprowadzono w USA i wszystkie w warunkach ambulatoryjnych
- Wszystkie badania poza jednym – brak danych dotyczących utajniania alokacji, 1 nieodpowiednia metoda, 2 badania podwójnie zaślepienie
- Model z efektami stałymi
- Długość leczenia
- Odrzucono wszystkie badania z niedostatecznym utajnianiem alokacji; wynik nie zmienił się
- Wszyscy pacjenci leczeni ambulatoryjnie; wszyscy w USA
- Na podstawie analizy moczu
- Wszyscy z niejasnym utajnianiem alokacji, 1 podwójna ślepa
- Model losowego efektu
- Wszyscy pacjenci ambulatoryjni i wszystkie badania prowadzone w USA
- Wszyscy z niejasnym ukrywaniem alokacji, 1 podwójna ślepa
- Pacjenci zarówno ambulatoryjni, jak i szpitalni, badania prowadzone w USA
- 1 podwójnie ślepa, 2 niejasne utajnianie alokacji
- Dwa badania o sprzecznych wynikach

## A1.13 Czy pomoc psychologiczna i pomoc farmakologiczna przy odstawieniu opioidów są bardziej przydatne niż sama pomoc farmakologiczna?

### Profil dowodów GRADE

**Autor (autorzy):** Hill S., Davoli M., Amato L.

**Data:** 02.02.2006

**Pytanie:** Czy u pacjentów uzależnionych od opioidów, wymagających odstawienia, należy zastosować leczenie farmakologiczne odstawienia oraz leczenie psychospołeczne w porównaniu z dowolnym leczeniem farmakologicznym odstawienia?

**Pacjent lub populacja:** użytkownicy opioidów

**Ustawienia:** ambulatoryjne

**Przegląd systematyczny:** Amato L. et al.; *Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification* (CLIB 2, 2004)<sup>[169]</sup>

OCENA JAKOŚCI						PODSUMOWANIE WYNIKÓW					
Liczba badań	Projekt badania	Ograniczenia	Zgodność	Bezpośredniość	Inne uwagi	Liczba pacjentów		Efekt		Jakość	Istotność
						Farmakologiczne leczenie odstawienia plus leczenie psychospołeczne	Wyłączenie leczenia farmakologicznego odstawienia	Względne ryzyko (RR) (95% CI)	Bezwzględne ryzyko (AR) (95% CI)		
<b>Ukończenie leczenia<sup>[258,259,260,261,262]</sup> (Obserwacja obiektywna: średnio 18 tygodni, zakres 2-52<sup>a</sup>)</b>											
5 <sup>a</sup>	Badania randomizowane	Bez ograniczeń <sup>b</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-1)	37/89 (41,6%)	24/95 (25,3%)	RR 1,68 <sup>c-e</sup> (1,11-2,55)	170 więcej/1000 (40 więcej-300 więcej)	⊕⊕⊕○	7
<b>Przyjmowanie substancji podstawowej podczas leczenia<sup>[258,260,261]</sup> (próbki moczu) (Obserwacja: średnio 18 tygodni, zakres 2-52<sup>a</sup>)</b>											
3 <sup>a</sup>	Badania randomizowane	Istotne ograniczenia <sup>f</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-1) <sup>g</sup>	40/55 (72,7%)	30/54 (55,6%)	RR 1,30 <sup>c</sup> (0,99-1,70)	170 więcej/1000 (10 mniej-330 więcej)	⊕⊕⊕○	7
<b>Powrót do natogu po okresie obserwacji<sup>[258,261,263]</sup> (Obserwacja: test z moczu: 1 rok)</b>											
3 <sup>a</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>f</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Nieprecyzyjne lub skąpe dane (-1)	25/123 (20,3%)	38/85 (44,7%)	RR 0,41 <sup>c-m</sup> (0,2-0,62)	280 mniej/1000 (400 mniej-150 mniej)	⊕⊕⊕○	7
<b>Osoby zażywająca inne substancje: barbiturany<sup>[258]</sup> (Obserwacja obiektywna: test z moczu: 16 tygodni<sup>h</sup>)</b>											
1 <sup>n</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>f</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Bardzo nieprecyzyjne lub skąpe dane (-2) <sup>i</sup>	9/19 (47,4%)	6/20 (30%)	RR 1,58 <sup>c</sup> (0,7-3,59)	170 więcej / 1000 (130 mniej-470 więcej)	⊕○○○	4
<b>Osoby zażywająca inne substancje: benzodiazepiny<sup>[258]</sup> (Obserwacja obiektywna: test z moczu: 16 tygodni<sup>h</sup>)</b>											
1 <sup>n</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>f</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Bardzo nieprecyzyjne lub skąpe dane (-2) <sup>i</sup>	15/19 (75%)	17/20 (89,5%)	RR 0,84 <sup>c</sup> (0,62-1,13)	140 mniej/1000 (380 mniej-90 więcej)	⊕○○○	4
<b>Osoby zażywająca inne substancje: kokainę<sup>[258]</sup> (Obserwacja obiektywna: test z moczu: 16 tygodni<sup>h</sup>)</b>											
1 <sup>n</sup>	Badania randomizowane	Brak ograniczeń <sup>f</sup>	Brak istotnych niezgodności	Brak niepewności	Bardzo nieprecyzyjne lub skąpe dane (-2) <sup>i</sup>	11/19 (55%)	12/20 (63,2%)	RR 0,87 <sup>c</sup> (0,52-1,47)	80 mniej/1000 (390 mniej-230 więcej)	⊕○○○	5

- Wszystkie badania przeprowadzono w USA i wszystkie w warunkach ambulatoryjnych
- Cztery badania z niejasnym utajnieniem alokacji i jedno z nieadekwatnym utajnieniem; 2 badania były pojedynczo zaślepienie (uczestnicy byli zaślepieni tylko w przypadku interwencji farmakologicznych), a w przypadku 3 nie ma informacji na temat zaślepienia
- Model ze statym efektem
- Wykonanie analizy wrażliwości z wyłączeniem badania z niewystarczającym utajnieniem alokacji (klasa C) z metaanalizy (Robles 2002, 48 uczestników)<sup>[262]</sup>. Wynik się nie zmienił, nadal wskazywał na korzyść powiązanych terapii RR 0,46 (95% CI 0,27 do 0,79)
- Długość leczenia
- Wszystkie badania z niejasnymi danymi o sposobach zaślepienia, 2 pojedyncze niewiadome i 1 niewiadoma
- Niewielu pacjentów (109)
- Badanie przeprowadzono w USA, w warunkach ambulatoryjnych (Bickel 1997)<sup>[258]</sup>
- Niejasne ukrywanie przydziałów, pojedyncze zaślepienie
- Tylko jedno badanie, kilku uczestników i szeroki przedział ufności
- Niska ogólność oferowanych zabiegów
- Tylko jedno badanie, kilku uczestników
- Przeprowadzenie analizy wrażliwości z wyłączeniem badania z nieodpowiednim ukrywaniem alokacji (klasa C) z metaanalizy (Yandoli 2002, 119 uczestników)<sup>[263]</sup>. Wynik stał się statystycznie nieistotny RR 0,84 (95% CI 0,68 do 1,04)
- Niewystarczające ukrywanie przydziałów, otwarte etykiety
- Niewielu pacjentów i szeroki przedział ufności
- Badanie przeprowadzono w USA, w warunkach ambulatoryjnych (Yandoli, 2002)<sup>[263]</sup>

# Załącznik 2

## Dystrybucja leków, dawkowanie i ich przepisywanie

### A2.1 Dystrybucja

Wydawanie metadonu i buprenorfiny może odbywać się w różnych warunkach klinicznych i środowiskowych.

W specjalistycznych przychodniach, które mają na miejscu aptekę lub punkt apteczny, można obserwować przyjmowanie każdej dawki. Dzięki tej możliwości personel przychodni może dokładniej oceniać pacjentów, których w innych warunkach obserwowałby rzadziej. W przypadku zlokalizowania programu w placówkach innych niż medyczne, leki mogą być dystrybuowane w miejscowych aptekach, a w niektórych krajach buprenorfina może być wydawana w gabinetach lekarskich.

Personel wydający lek może wnieść cenny wkład w wielodyscyplinarne planowanie opieki, które jest łatwiejsze do przeprowadzenia w warunkach przychodni. Natomiast w niemedycznych placówkach środowiskowych, gdzie stosowani w terapii agoniści opioidowi dystrybuowani są w aptekach lokalnych, należy zachęcać personel medyczny do regularnego omawiania tematów związanych z pacjentami z farmaceutą wydającym leki, w celu ustalenia, o ile jest to potrzebne, liczby pominiętych dawek lub stopnia intoksykacji po przyjęciu dawki. Jeśli apteka wydająca metadon lub buprenorfinę jest placówką zewnętrzną w stosunku do placówki zlecającej metadon lub buprenorfinę, należy poinformować pacjentów, zanim rozpoczną leczenie tymi lekami, że współpraca placówki z zewnętrzną apteką jest warunkiem leczenia.

Metadon i buprenorfinę powinno się przechowywać w bezpiecznym sejfie, zgodnie z lokalnymi

przepisami. Ilość leków powinna być codziennie sprawdzana w obecności drugiej osoby, aby upewnić się, że wykorzystana ilość leku jest zgodna ilością wydaną.

Przeważnie personelem wydającym leki są farmaceutyci, chociaż w większości rozwiązań prawnych personel medyczny i pielęgniarski może również wydawać leki. Farmaceutyci i inni pracownicy wydający leki powinni zostać przeszkoleni w kwestiach związanych z wydawaniem metadonu i buprenorfiny.

Przed wydaniem metadonu i buprenorfiny personel dozujący powinien:

- ustalić tożsamość pacjenta i potwierdzić dane na recepcie,
- potwierdzić, że pacjent nie jest w stanie intoksykacji,
- sprawdzić, czy recepta jest ważna i czy bieżący dzień jest dniem podawania leku (w przypadku podawania leku co drugi dzień lub zalecenia do stosowania buprenorfiny trzy razy w tygodniu),
- potwierdzić przepisaną dawkę.

Aby zmniejszyć częstość występowania błędów związanych z dawkowaniem leków oraz wspomóc rejestrację wydawanych leków, gdzieś używa się skomputeryzowanych systemów, które potwierdzają tożsamość pacjentów skanowaniem tęczówki i automatycznie wydają dawkę zgodną z tą przepisaną na recepcie (po wprowadzeniu jej do systemu przez farmaceutę).

Bardzo ważne jest, aby nie wydawać metadonu ani buprenorfiny osobom, które są znacznie zsedowane lub zaintoksykowane, gdyż może to doprowadzić do nadmiernej sedacji. Personel wydający leki powinien posiadać umiejętności oceniania stopnia sedacji pacjenta i odmawiania wydania leku pacjentom zaintoksykowanym. Pomocne może być oznaczanie stężenia alkoholu w wydychanym powietrzu, jeśli pacjent pije. Pacjentów, którzy są zsedowani lub zaintoksykowani, powinno się poprosić o powtórne przyjsię, gdy ich sedacja lub intoksykacja zmniejszy się.

Podawana dawka powinna być rejestrowana zgodnie z wymogami miejscowego prawa.

## A2.2 Podawanie buprenorfiny

Tabletki zawierające buprenorfinę należy umieszczać w suchym pojemniku po sprawdzeniu liczby i dawki tabletek. Przed podaniem pacjentowi należy zalecić umieszczenie tabletek pod językiem i powstrzymanie się od połykania (tabletek i śliny) aż do rozpuszczenia się tabletek (średnio 5 minut, ale może to potrwać nawet 15 minut). Farmaceuta powinien sprawdzić jamę ustną pacjenta pod kątem pokarmów lub pojemników, które mogą służyć do ukrycia tabletek i przekazania buprenorfiny do nielegalnego użytku. Po podaniu leku farmaceuta powinien ponownie sprawdzić jamę ustną pacjenta, aby stwierdzić, że buprenorfina się rozpuściła. Następnie pacjentowi należy podać napój do płukania jamy ustnej.

Aby uniknąć sporów dotyczących dawek, pacjenci powinni w jakiś sposób potwierdzić, że otrzymali dawkę, na przykład poprzez podpisanie karty dawkowania. Jeśli pacjent spróbuje wypluć dawkę lub opuścić aptekę przed rozpuszczeniem się tabletki, należy poinformować o tym lekarza prowadzącego. W niektórych miejscach próbowano kruszenia tabletek buprenorfiny do postaci granulek, aby zmniejszyć wydostawanie się buprenorfiny na czarny rynek, jednakże skuteczności takiego postępowania jeszcze nie oceniano.

## A2.3. Recepty

Wymagania prawne dotyczące recept różnią się w zależności od krajowych i regionalnych przepisów prawnych, jednak na ogół recepta na leczenie substytucyjne agonistą receptorów opioidowych powinna zawierać następujące informacje:

- nazwisko, adres i numer telefonu lekarza prowadzącego,
- nazwę apteki mającej wydać metadon lub buprenorfinę i adres pacjenta,
- datę wydania recepty,
- rodzaj preparatu przeznaczonego do wydania (tj. płynny metadon lub tabletki podjęzykowe z buprenorfiną),
- dawkę, która ma zostać wydana, w miligramach (słownie i liczbowo),
- częstotliwość wydawania (codziennie, dwa razy dziennie, co drugi dzień, trzy razy w tygodniu),
- datę rozpoczęcia i zakończenia wydawania dawek na receptę,
- informację, czy powinno się nadzorować przyjmowanie leków, czy można je wydawać do przyjmowania w domu (należy określić maksymalną ilość leków, które pacjent może zabrać do domu w ciągu tygodnia).

Ze względu na potencjalne zagrożenia związane z wydaniem błędnej dawki, niektóre rozwiązania prawne stanowią, by lekarz wydający receptę załączył zdjęcie pacjenta, które dostarcza się do apteki lub innego punktu wydawania leków. W niektórych przepisach prawnych obowiązuje zapisywanie dawek opioidów zarówno słownie, jak i liczbowo. Aby ograniczyć liczbę fałszowanych recept, przydatne może być przesyłanie kopii recept do apteki za pośrednictwem faksu lub bezpiecznej poczty e-mail.

# Załącznik 3

## Kody ICD-10 dla jednostek objętych niniejszymi wytycznymi

W niniejszym załączniku opisano kody z Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób, wydanie 10 (ICD-10), które są istotne dla niniejszych wytycznych<sup>[4]</sup>.

### **F11.0 Intoksykacja opioidami**

Stan występujący po podaniu substancji psychoaktywnej, prowadzący do ilościowych zaburzeń świadomości, procesów poznawczych, percepcji, nastroju, zachowania albo innych funkcji i reakcji psychofizjologicznych. Zaburzenia są bezpośrednio związane z ostrym działaniem farmakologicznym substancji i ustępują z czasem, aż do całkowitego wyzdrowienia, z wyjątkiem przypadków, w których wystąpiło uszkodzenie tkanek lub inne powikłania. Powikłaniami mogą być uraz, zachłyśnięcie się wymiocinami, majaczenie, śpiączka, drgawki i inne powikłania medyczne. Charakter tych powikłań zależy od klasy farmakologicznej substancji i sposobu jej użycia.

Nie obejmuje intoksykacji osiągającej poziom zatrucia (T36-T50).

### **F11.2 Uzależnienie od opioidów**

Zbiór behawioralnych, poznawczych i fizjologicznych zjawisk, które rozwijają się po wielokrotnym użyciu substancji psychoaktywnej i które zazwyczaj obejmują: silne pragnienie zażywania substancji psychoaktywnej, trudności w kontrolowaniu jej używania, kontynuowanie jej używania mimo wiedzy o wystąpieniu szkodliwych skutków, przedkładanie używania substancji nad inne działania i obowiązki, zwiększoną tolerancję, a czasem somatyczne objawy abstynencyjne.

Zespół uzależnienia może dotyczyć określonej substancji psychoaktywnej (na przykład tytoniu, alkoholu lub diazepam), klasy substancji (na przykład substancji opioidowych) lub szerszego farmakologicznego zakresu różnych substancji psychoaktywnych.

Na kryteria diagnostyczne ICD-10 dla uzależnienia od opioidów składają się:

- » silne pragnienie lub poczucie przymusu przyjmowania opioidów,
- » trudności w kontrolowaniu zachowań związanych z używaniem opioidów w odniesieniu do rozpoczęcia, zakończenia ich używania lub ilości,
- » somatyczne objawy abstynencyjne po zaprzestaniu lub zmniejszeniu używania opioidów, o czym świadczy przynajmniej jeden z następujących objawów:

- specyficzne objawy abstynencyjne,
  - stosowanie opioidów (lub substancji podobnie działających) w celu złagodzenia lub uniknięcia opioidowego zespołu abstynencyjnego,
- » dowody tolerancji – niezbędne stosowanie zwiększonych dawek opioidów do osiągnięcia efektów wcześniej powodowanych przez mniejsze dawki,
- » stopniowe zaniedbywanie alternatywnych przyjemności lub zainteresowań z powodu przyjmowania opioidów; zwiększona ilość czasu przeznaczanego na pozyskiwanie opioidów lub dochodzenie do siebie po ich działaniu,
- » kontynuowanie stosowania opioidów mimo wyraźnych dowodów na ich jawnie szkodliwe skutki, m.in. depresyjne zaburzenia nastroju wynikające z okresów intensywnego używania substancji, lub upośledzenie funkcji poznawczych związane z narkotykami (należy podjąć wysiłki, aby ustalić, czy użytkownik faktycznie był lub mógł być świadomy charakteru i zakresu szkód).

Zawężenie specyficznego dla danej osoby repertuaru sposobów używania opioidów również opisano jako cechę typową uzależnienia.

Uzależnienie od opioidów nie rozwija się bez ich regularnego stosowania, chociaż samo regularne stosowanie nie wystarcza do spowodowania uzależnienia.

Ostateczne rozpoznanie należy ustalić tylko wtedy, gdy zaobserwowano jednoczesne występowanie trzech lub więcej kryteriów diagnostycznych w pewnym okresie w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

### **F11.3 (Opioidowy) zespół abstynencyjny**

---

Grupa objawów o zmiennej konfiguracji i nasileniu pojawiająca się po całkowitym odstawieniu lub zmniejszeniu dawki substancji psychoaktywnej po ciągłym stosowaniu tej substancji. Wystąpienie i przebieg zespołu abstynencyjnego są przemijające i wiążą się z rodzajem substancji psychoaktywnej, którą przyjmowano bezpośrednio przed zaprzestaniem używania lub zmniejszeniem dawki. Zespół abstynencyjny może być powikłany przez wystąpienie drgawek.

# Załącznik 4

## Farmakologia leków dostępnych w leczeniu uzależnienia od opioidów

### **A4.1 Metadon**

---

Metadon jest silnym syntetycznym agonistą opioidowym. Na rynku są dwa rodzaje doustnych preparatów – tabletki i roztwory. Roztwór jest zalecany w leczeniu uzależnienia od opioidów, ponieważ łatwiej jest nadzorować przyjęcie płynu niż tabletek, oraz ze względu na to, że jego dawki przeznaczone do stosowania w domu można rozcieńczać, tak aby zmniejszyć ryzyko używania iniekcyjnego. Oba preparaty doustne mają gorzki smak.

U osób uprzednio nieużywających opioidów działanie metadonu jest jakościowo podobne do działania morfiny i innych opiatów, natomiast u osób uzależnionych od opioidów metadon zapobiega wystąpieniu objawów abstynencyjnych bez powodowania znaczącej sedacji lub intoksykacji.

Doustna forma metadonu wykazuje dużą (85%) biodostępność (tj. stosunek ilości leku terapeutycznego, który dociera do krążenia układowego i jest dostępny w miejscu działania po spożyciu doustnym). Maksymalne stężenie w osoczu występuje zwykle 2-4 godziny po podaniu. Metadon jest dystrybuowany do wielu tkanek, a jego wiązanie z białkami wynosi od 60% do 90%. Metadon jest demetylowany przez enzymy wątrobowych cytochromów P450 3A4 (CYP3A4) i 2D6 (CYP2D6) do swojego głównego metabolitu 2-etyloidyno-1,5-dimetylo-3,3-difenylopirolidyny (EDDP). Ten nieaktywny metabolit jest wydalany z kałem i moczem wraz z niezmienionym metadonem. Jednoczesne stosowanie leków wpływających na te enzymy może powodować wystąpienie klinicznie istotnych interakcji. W takich przypadkach dawki metadonu należy odpowiednio zmodyfikować.

Zaobserwowano, że w trakcie leczenia metadonem zmniejsza się stężenie metadonu w osoczu, co może wskazywać na występie nietolerancji, prawdopodobnie w wyniku autoindukcji wątrobowych enzymów mikrosomalnych.

U chorych leczonych metadonem obserwowano znaczące różnice międzyosobnicze w kwestii jego wchłaniania, dystrybucji, krążenia, metabolizmu lub eliminacji (kinetyki). Okres półtrwania w fazie eliminacji jest bardzo różny – mieści się w zakresie od 15 do 60 godzin – koniecznie należy starannie dostosować dawkowanie po wielokrotnym podawaniu metadonu ze względu na jego stopniowe gromadzenie się w tkankach.

Metadon został uwzględniony w wykazie I Jednolitej Konwencji o środkach odurzających z 1961 roku (patrz załącznik 7).

### **A4.2 Buprenorfina**

---

Buprenorfina jest silnym syntetycznym częściowym agonistą receptorów opioidowych o dużym powinowactwie do nich i powolnej dysocjacji od nich. Oznacza to, że jej efekty kliniczne różnią się zarówno na poziomie neuroadaptacji osoby przyjmującej buprenorfinę (tolerancja), jak i stopnia wysycenia receptorów w momencie jej użycia (ostatnie użycie opioidów). Częściowa aktywność buprenorfiny oznacza, że nie wywołuje tolerancji na opioidy w takim samym stopniu jak metadon. Jej duże powinowactwo do receptorów oznacza, że buprenorfina może blokować skutki stosowania dodatkowych opioidów bez wywoływania takiego samego stopnia tolerancji jak metadon. Powolne oddysocjowanie od receptora i częściowa

aktywność w stanie połączonej oznaczają, że zespół abstynencyjny w przypadku buprenorfiny jest łagodniejszy niż w przypadku metadonu.

Przy małej neuroadaptacji do opioidów wszystkie dawki buprenorfiny wywołują efekty agonistyczne, a duże dawki powodują jakościowo podobne efekty do dawek małych, ale przez dłuższy czas. Jednak przy znacznej neuroadaptacji związanej z niedawnym stosowaniem opioidów duże dawki buprenorfiny mogą wypierać heroinę i inne opioidy z receptorów, co prowadzi do gwałtownego zmniejszenia działania opioidu, które jest odczuwalne jako zespół abstynencyjny.

Małe dawki buprenorfiny są powszechnie używane w wielu krajach do leczenia ostrego bólu.

Potencjalną zaletą buprenorfiny jest to, że ma bardzo szeroki margines bezpieczeństwa. Jej częściowa aktywność agonistyczna na receptorze opioidowym  $\mu$  zapobiega występowaniu potencjalnie zagrażającej życiu depresji ośrodka oddechowego związanej z nadmiernym przyjmowaniem opioidów o pełnym agonizmie. Ten margines bezpieczeństwa pozwala również na stosowanie większych dawek buprenorfiny w celu przedłużenia jej działania bez znaczącego zwiększenia efektu opioidowego. W ten sposób podwójną dawkę buprenorfiny można podać co drugi dzień bez żadnej dawki pomiędzy.

Buprenorfina jest zawarta w wykazie III Konwencji o substancjach psychotropowych z 1971 roku.

### A4.3 Produkt złożony z buprenorfiny i naloksonu w stosunku 4:1

Produkt skojarzony zawierający buprenorfinę i nalokson w stosunku 4:1 jest dostępny w dwóch dawkach (2 mg buprenorfiny: 0,5 mg naloksonu i 8 mg buprenorfiny: 2 mg naloksonu). Skuteczność tego leku nie została zweryfikowana w niniejszych wytycznych z powodu braku badań klinicznych, jednakże, ponieważ lek ten jest zarejestrowany i stosowany w kilku krajach, jego farmakologia zostanie tutaj przeanalizowana.

Podczas gdy buprenorfina jest wchłaniana podjęzykowo, wchłanianie podjęzykowe naloksonu wynosi 5-10%<sup>[267]</sup>. Uważa się, że prowadzi to do zbyt małego stężenia leku, aby uzyskać efekt kliniczny. Buprenorfina i nalokson mają podobne powinowactwo do receptorów opioidowych, dominuje jednak działanie buprenorfiny, ponieważ występuje ona w znacznie większych stężeniach we krwi. Jednakże, jeśli produkt skojarzony buprenorfina-nalokson zostanie wstrzyknięty dożylnie, dawka naloksonu może indukować wystąpienie opioidowego zespołu abstynencyjnego w zależności od okoliczności.

W przypadku osoby uzależnionej od heroiny lub innych agonistów opioidowych, wstrzyknięcie produktu skojarzonego, zawierającego buprenorfinę z naloksonem, wywołuje opioidowy zespół abstynencyjny<sup>[268,269]</sup>. Większe dawki naloksonu-buprenorfiny wywołują bardziej nasilone objawy abstynencyjne<sup>[270]</sup>. U nieuzależnionej osoby przyjmującej opioidy wstrzyknięcie produktu buprenorfina-nalokson nie wywołuje opioidowego zespołu abstynencyjnego; efekt opioidowy buprenorfiny jest osłabiony przez nalokson, co powoduje opóźnione i zmniejszone działanie opioidów<sup>[271]</sup>. W przypadku pacjentów leczonych buprenorfiną lub osób przyjmujących buprenorfinę w sposób nielegalny, wstrzyknięcie produktu buprenorfina-nalokson nie wywołuje zespołu abstynencyjnego<sup>[272]</sup>, ponieważ konieczne są większe dawki naloksonu w celu wyparcia buprenorfiny oraz ze względu na okres półtrwania naloksonu, który jest krótki w porównaniu z powolną dysocjacją buprenorfiny od receptorów opioidowych.

### A4.4 Leki zawierające antagonistę opioidowego

#### Naltrekson

Naltrekson jest doustnie aktywnym antagonistą opioidowym o skutecznym czasie działania wynoszącym 24-48 godzin, dzięki czemu nadaje się do stosowania raz dziennie. Ma bardzo duże powinowactwo do receptorów opioidowych i w ciągu kilku minut może podstawić się za heroinę i metadon, a w ciągu 1-4 godzin za buprenorfinę. Kliniczne zastosowanie naltreksonu polega na przyjmowaniu

go po odstawieniu opioidów, aby zapobiec nawrotowi uzależnienia opioidowego.

### Nalokson

---

Nalokson jest krótko działającym antagonistą receptorów opioidowych przeznaczonym do iniekcji, stosowanym w leczeniu przedawkowania opioidów w celu odwrócenia ich działania. Doustnie wchłania się źle i dlatego jest stosowany domięśniowo lub dożylnie. Okres półtrwania wynosi około jednej godziny, a po 2 godzinach nadal zajmuje on 50% miejsc receptorowych<sup>[273]</sup>.

## A4.5 Leki do terapii opioidowych zespołów abstynencyjnych

---

### Agoniści receptorów alfa-adrenergicznych

---

Agoniści receptorów alfa-2-adrenergicznych, klonidyna, lofeksydyna i guanfacyna działają na ośrodkowy i obwodowy autonomiczny układ nerwowy, zmniejszając uwalnianie endogennej adrenaliny i noradrenaliny, które pojawiają się w nadmiarze w trakcie odstawiania opioidów. Leki te powodują spowolnienie czynności serca, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, zmniejszenie napięcia mięśni i sedację. Lofeksydyna jest bardziej specyficzna obwodowo i nie wywołuje niedociśnienia w tym samym stopniu jak inne leki z tej grupy. Zarówno lofeksydyna, jak i klonidyna działają krótko i stosuje się je w czterech podzielonych dawkach dziennych. Guanfacynę podaje się tylko raz dziennie.

Interakcje leków występują, ponieważ mają one działanie synergiczne lub antagonistyczne (tak zwane interakcje farmakodynamiczne) lub dlatego, że jeden lek wpływa na absorpcję, dystrybucję, krążenie, metabolizm lub eliminację innego leku (tak zwane interakcje farmakokinetyczne).

# Załącznik 5

## Interakcje leków z metadonem i buprenorfiną

### A5.1 Interakcje farmakodynamiczne

---

#### Sedacja

---

Wszelkie leki sedujące mogą prowadzić do addytywnej sedacji, gdy stosowane są z metadonem i buprenorfiną, zwiększając ryzyko przedawkowania substancji sedatywnych. Do takich substancji należą benzodiazepiny, alkohol, inne działające sedatywnie leki psychotropowe (np. fenotiazyny i inne leki przeciwpsychotyczne), trójpierścieniowe i inne leki przeciwdepresyjne o działaniu sedatywnym, agoniści receptorów alfa-adrenergicznych (np. klonidyna i lofeksydyna) i leki przeciwhistaminowe o działaniu sedatywnym. Do większości zgonów związanych ze przedawkowaniem metadonu lub buprenorfiny dochodzi, gdy użyte były łącznie z jednym lub większą liczbą substancji sedatywnych.

#### Opioidowy zespół abstynencyjny

---

Antagoniści opiatów, m.in. naltrekson, powodują wystąpienie opioidowego zespołu abstynencyjnego u pacjentów leczonych metadonem i buprenorfiną. W tej populacji nie można stosować naltreksonu do leczenia uzależnienia od alkoholu. Kombinacja agonistów i częściowych agonistów może również skutkować pojawieniem się opioidowego zespołu abstynencyjnego. Metadonu na ogół nie należy łączyć z częściowymi agonistami: buprenorfiną, pentazocyną, nalbufiną lub butorfanolem. Pacjenci przyjmujący buprenorfinę, którzy przyjmują również agonistów opioidowych z powodu bólu, mogą odczuwać niepełną ulgę w bólu.

#### Wydłużenie odstępu QT

---

Grupa leków wpływa na czas potrzebny do depolaryzacji mięśnia sercowego, a następnie do repolaryzacji – odstępu QT w elektrokardiogramie. Wydłużenie odstępu QT predysponuje do wystąpienia poważnych zaburzeń rytmu serca, takich jak *torsades de pointes* i inne tachyarytmie komorowe, które mogą zagrażać życiu w przypadku niepodjęcia leczenia. Metadon jest jednym z takich leków. Kombinacje metadonu z innymi lekami, które wydłużają odstępu QT, należy stosować ostrożnie, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko zaburzeń rytmu, związanych z wydłużeniem odstępu QT. Leki te należą głównie do grupy leków przeciwarytmicznych klasy I lub III, blokujących kanały wapniowe, niektórych leków przeciwpsychotycznych oraz niektórych leków przeciwdepresyjnych (patrz tabela A5.1 w celu uzyskania pełniejszej listy). Leki powodujące zaburzenia elektrolitowe (takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia) również powodują zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu, związanych z wydłużeniem odstępu QT (np. leki moczopędne, środki przeczyszczające, hormony kortykosteroidowe o działaniu mineralokortykoidowym). Wydaje się, że buprenorfina nie powoduje istotnego klinicznie wydłużenia odstępu QT.

### A5.2 Interakcje farmakokinetyczne

---

Metadon i buprenorfina są metabolizowane głównie na szlaku enzymów cytochromu P450. Szereg leków indukuje lub hamuje enzymy cytochromu P450. Proces indukcji przebiega stosunkowo wolno, ponieważ zależy od syntezy nowych białek enzymatycznych i zachodzi w ciągu kilku dni, podczas

gdy hamowanie może nastąpić szybko, w zależności od stężenia substancji hamującej.

Metadon jest w dużej mierze metabolizowany z aktywnych do w dużej mierze nieaktywnych metabolitów przez CYP3A4, a w mniejszym stopniu CYP1A2, CYP2D6, CYP2B6, CYP2C8, a także prawdopodobnie CYP2C9 i CYP2C19<sup>[275,276,277,278,279,280,281,282,283]</sup>. Induktory enzymów CYP mogą przyczyniać się do mniejszych stężeń metadonu w osoczu, podczas gdy inhibitory – do stężeń większych. Ze względu na możliwość przedawkowania substancji o działaniu sedatywnym, pacjenci leczeni metadonem powinni być szczególnie dokładnie obserwowani podczas rozpoczynania leczenia inhibitorami cytochromu P450; należy wtedy rozważyć także równoczesne zmniejszenie dawki metadonu. Po wprowadzeniu nowego leku, który może wchodzić w interakcje, ważne jest, aby jeśli to konieczne, przeprowadzać obserwacje kliniczne i dostosować dawkę metadonu.

Buprenorfina jest metabolizowana w wątrobie, głównie przez izoenzym CYP3A4<sup>[282]</sup>. Jej aktywny metabolit, nor-buprenorfina, jest metabolizowana na drodze innego szlaku. Leki hamujące CYP3A4 (np. ketokonazol, erytromycyna, niektóre inhibitory proteazy) mogą powodować zwiększenie stężenia buprenorfiny i sprawiać, że niezbędne będzie zmniejszenie jej dawki. Leki indukujące CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, fenobarbital, karbamazepina) mogą powodować zmniejszenie stężeń buprenorfiny. Badania nad interakcjami leków z udziałem buprenorfiny są nieliczne.

**Tabela A5.1.** Leki zwiększające ryzyko wystąpienia *torsades de pointes* lub wydłużenia odstępu QT

Amiodaron	Trójtlenek arsenu	Beprydyl	Chlorochina
Chlorpromazyna	Cyzapryd	Klarytromycyna	Dyzopiramid
Dofetylid	Domperidon	Droperydol	Erytromycyna
Halofantryna	Haloperidol	Ibutylid	Mezorydazyna
Metadon	Pentamidyna	Pimozyd	Prokainamid
Chinidyna	Sotalol	Sparfloksacyna	Tiorydazyna

**Źródło:** Arizona Center for Education and Research on Therapeutics 2008<sup>[274]</sup>

Obszerniejsza lista leków, które wchodzą w interakcje z systemem cytochromu P450, znajduje się w tabeli A5.2<sup>[282]</sup>.

## Induktory CYP450

### Alkohol

Obserwowano, że przewlekłe spożywanie alkoholu zwiększa metabolizm metadonu, podczas gdy jego jednorazowe spożycie zwiększa powierzchnię pod krzywą (AUC)<sup>1</sup> metadonu, co prowadzi do zwiększenia potencjalnego wystąpienia działań niepożądanych.

### Leki przeciwdrgawkowe

Fenytoina, karbamazepina i fenobarbital są istotnymi induktorami CYP3A4 i wszystkie powodują objawy odstawienia u pacjentów przyjmujących metadon.

### Leki przeciwdepresyjne

Sertralina, fluoksetyna i fluoksamina są induktorami CYP3A4. Metadon może potencjalnie nasilać działanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.

### Leki przeciwgruźlicze

Ryfampicyna powoduje znaczące klinicznie zmniejszenie stężenia metadonu.

<sup>1</sup> Obszar pod krzywą jest miarą biodostępności leku. Jest to obszar pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu dla tego leku u danego pacjenta. Wzrost ten wskazuje, że więcej leku osiągnęło krążenie ogólnoustrojowe i prawie zawsze towarzyszy mu zwiększenie stężenia leku w osoczu.

### Leki antyretrowirusowe

Wiele leków antyretrowirusowych wchodzi w interakcje z metadonem i buprenorfiną, patrz Tabela A5.2 i Tabela A5.3.

### Inne leki

Ziele dziurawca (*Hypericum*) jest także induktorem CYP3A4.

## Inhibitory CYP450

### Środki przeciwgrzybicze

Środki azolowe, w tym ketokonazol, flukonazol i itraconazol, są silnymi inhibitorami CYP3A4 i nasilają działanie zarówno metadonu, jak i buprenorfiny. Należy rozważyć profilaktyczne zmniejszenie dawki.

**Tabela A5.2.** Interakcje pomiędzy środkami antyretrowirusowymi i metadonem

Środek antyretrowirusowy	Wpływ na metadon	Działanie metadonu na lek antyretrowirusowy	Komentarz
<b>Nukleozydowe-nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</b>			
Abacawir (ABC)	Zwiększenie klirensu metadonu o 22%	Stężenia nieznacznie zmniejszyły się (ale nie było to klinicznie istotne)	Należy monitorować pacjentów; Mało prawdopodobne, ale u niewielu pacjentów zwiększenie dawki może być konieczne
Didanozyna (ddI)	Brak	Zbuforowane stężenie ddI zmniejszyło się o 57%. Dojelitowe powlekanie ddI bez zmian.	Można rozważyć zbuforowane zwiększenie dawki ddI lub zastosowanie w pierwszej kolejności dojelitowych tabletek powlekanych
Emtrycytabina (FTC)	Brak	Brak	Brak znanych interakcji
Lamiwudyna (3TC)	Brak	Brak	Brak znanych interakcji
Stawudyna (d4T)	Brak	Jednoczesne podawanie metadonu zmniejszyło AUC stawudyny oraz C <sub>max</sub> odpowiednio o 23% i 44%	Kliniczne znaczenie zmiany ekspozycji na leki o tej wielkości nie jest pewne
Tenofowir (TDF)	Brak	Brak	–
Zydowudyna (AZT)	Brak	Stężenie zwiększone o 29-43%	Monitorowanie działań niepożądanych AZT, w szczególności supresji szpiku kostnego (szczególnie niedokrwistość)
<b>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)</b>			
Efawirenz (EFV)	Zmniejszony C <sub>max</sub> metadonu (45%) i AUC (52%), zgłoszono pojawienie się zespołu abstynencyjnego		Objawy abstynencyjne mogą pojawić się po 3-7 dniach, wymagając znacznego zwiększenia dawki metadonu

### Leki antyretrowirusowe

Wiele leków antyretrowirusowych wchodzi w interakcje z metadonem i buprenorfiną, patrz Tabela A6.2 i Tabela A6.3.

### Antybiotyki makrolidowe

Większość makrolidów (erytromycyna, klarytromycyna, dirytromycyna, roksytromycyna) hamuje CYP3A4. Tylko azytromycyna nie hamuje CYP3A4.

### Inne środki

Sok grejfrutowy jest również istotnym inhibitorem enzymów cytochromu P450.

## Załącznik 5 Interakcje leków z metadonem i buprenorfiną

Etrawiryna (TMC-125)	Brak istotnego klinicznie efektu	Brak istotnego klinicznie efektu	Brak efektu istotnego klinicznie. Należy zwrócić uwagę, ale korekty dawki prawdopodobnie nie będą potrzebne
Nevirapina (NVP)	Zmniejszenie stężenia, zgłoszono pojawienie się zespołu abstynencyjnego, odstawienie zgłoszone	Brak	Często występują objawy abstynencyjne; zazwyczaj między 4 a 8 dniem po rozpoczęciu terapii; w przypadku gdy długotrwali użytkownicy metadonu rozpoczynają terapię nevirapiną wymagane jest zwiększenie dziennych dawek metadonu o 50-100%, aby leczyć opioidowy zespół abstynencyjny
<b>Inhibitory proteazy (PI)</b>			
Atazanawir (ATV)	Brak	Brak	(Jeśli wzmacniany RTV: patrz nr RTV#)
Lek	Brak	Brak	(Jeśli wzmacniany RTV: patrz nr RTV#)
Fos-amprenawir (FPV)	Nieznacznie zmniejsza stężenie metadonu	Zmniejszenie stężenia amprenawiru	Należy monitorować i zwiększać dawkę metadonu w razie potrzeby. Możliwe jest zmniejszenie skuteczności fos-amprenawiru. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnego środka
Darunawir (DRV)	Brak	Brak	(Jeśli wzmacniany RTV: patrz nr RTV#)
Indynawir (IDV)	Brak	Nieistotna klinicznie interakcja	(Jeśli wzmacniany RTV: patrz nr RTV#)
Lopinawir/rytonawir (LPV/r)	Istotna redukcja	Brak	Odstawienie metadonu możliwe; należy monitorować i dostosowywać dawkę do odpowiedzi, o ile to konieczne
Nelfinawir (NFV)	Zmniejsza stężenia metadonu	Łagodnie zmniejsza się, ale nie jest istotne klinicznie	Rzadko jest zgłaszane jest odstawienie, kliniczne; modyfikacja dawki metadonu jest mało prawdopodobna
Ritonawir (RTV)	Zmniejsza stężenia metadonu nawet przy zwiększaniu dawki	Brak	Może wymagać wyższych dawek metadonu, nawet jeśli stosowane są tylko dawki przypominające rytonawiru; uważnie należy obserwować objawy odstawienia metadonu
Saquinawir (SQV)	Brak	Brak	(Jeśli wzmacniany RTV: patrz RTV#)
Typranawir (TPV)	Brak		
Integraza			
Maraviroc (MRV)	Brak danych – potencjalnie bezpieczny	Brak danych – potencjalnie bezpieczny	
Raltegravir	Nieoczekiwany	Nieoczekiwany	

- = brak komentarza; --- = niezany; AUC = powierzchnia pod krzywą; EC = powłoka dojelitowa; RTV = ritonawir; podwyższone RTV = ritonawir stosowany w połączeniu z innymi lekami<sup>[284,285]</sup>.

Tabela zaadaptowana z podręcznika „Zintegrowane zarządzanie problematyką młodzieży i dorosłych w sprawie HIV w przypadku osób zażywających narkotyki drogą iniekcji”<sup>[284]</sup>, strona internetowa Liverpool HIV Pharmacology Group 2, 2006. Wytyczne terapii antyretrowirusowej Światowej Organizacji Zdrowia<sup>[285]</sup> oraz Wytyczne Departamentu Zdrowia i Usług dla ludzi dotyczące stosowania leków antyretrowirusowych u dorosłych zakażonych HIV-1 i młodzieży<sup>[286]</sup>.

**Tabela A5.3.** Interakcje między środkami antyretrowirusowymi a buprenorfiną

Środek antyretrowirusowy	Wpływ na buprenorfinę	Wpływ buprenorfiny na lek antyretrowirusowy	Komentarz
<b>Nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</b>			
Abakawir	----	-----	Potencjalne interakcje mogą wymagać dokładnego monitorowania, dostosowania dawki lub czasu jej podawania
Didanozyna (ddl)	Brak	Brak	-----
Emtrycytabina	Brak	Brak	-----
Lamiwudyna (3TC)	Brak	Brak	
Stawudyna (d4T)	Brak	Brak	
Tenofowir (TDF)	Brak	Brak	
Zydowudyna (AZT)	Brak	Brak	
<b>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI) Brak</b>			
Efawirenz (EFV)	Obniżone stężenie buprenorfiny	Brak	Należy obserwować, może konieczne będzie zwiększenie dawki
Etrawiryra (TMC-125)	Brak danych	Brak danych	Należy obserwować
Nevirapina (NVP)	Brak danych	Brak danych	Należy obserwować
<b>Inhibitory proteazy (PI)</b>			
Atazanawir (ATV)	Nasilenie działania buprenorfiny	Brak	Należy obserwować, może konieczne będzie zmniejszenie dawki
Fos-amprenawir (FPV)	Brak danych	Brak danych	Należy obserwować
Darunawir (DRV)	Brak danych	Brak danych	Należy obserwować
Indynawir (IDV)	Możliwość zwiększonego działania buprenorfiny	Brak danych	Należy obserwować, może konieczne będzie zmniejszenie dawki
Lopinawir / rytonawir (LPV /r)	Brak danych	Brak danych	Należy obserwować
Nelfinawir (NFV)	Brak danych	Brak danych	Należy obserwować
Ritonawir (RTV)	Możliwość zwiększonego działania buprenorfiny	Brak danych	Należy obserwować, może konieczne będzie zmniejszenie dawki
Saquinawir (SQV)	Możliwość zwiększonego działania buprenorfiny	Brak danych. Możliwość zwiększonego działania buprenorfiny	Należy obserwować, może konieczne będzie zmniejszenie dawki
Typranawir (TPV)	Możliwość nasilonego działania buprenorfiny	Brak danych	Należy obserwować, może konieczne będzie zmniejszenie dawki
<b>Inhibitory integrazy</b>			
Maraviroc (MRV)	Brak danych potencjalnie niebezpieczny	Brak danych potencjalnie niebezpieczny	
Raltegravir	Nie oczekuje się	Nie oczekuje się	

– = brak komentarza; --- = nieznan; EC = powtórka dojelitowa;

Tabela zaadaptowana z podręcznika „Zintegrowane zarządzanie problematyką młodzieży i dorosłych w sprawie HIV w przypadku osób zażywających narkotyki drogą iniekcji”<sup>[284]</sup>, strona internetowa Liverpool HIV Pharmacology Group 2, 2006. Wytyczne terapii antyretrowirusowej Światowej Organizacji Zdrowia<sup>[285]</sup> oraz Wytyczne Departamentu Zdrowia i Usług dla ludzi dotyczące stosowania leków antyretrowirusowych u dorosłych zakażonych HIV-1 i młodzieży<sup>[286]</sup>.

# Załącznik 6

## Opcje leczenia uzależnienia od opioidów, które nie zostały uwzględnione w niniejszych wytycznych

### A6.1 Leczenie substytucyjne heroiną

Ograniczone dowody są niewystarczające do wsparcia jakichkolwiek zaleceń dotyczących terapii substytucyjnej heroiną.

W przeglądzie Cochrane dotyczącym przepisywania na receptę heroiny zidentyfikowano pięć RCT porównujących heroinę z metadonem<sup>[287]</sup>. Nie było możliwe wyciągnięcie ostatecznych wniosków na temat ogólnej skuteczności heroiny przepisywanej na receptę, ponieważ dostępne badania eksperymentalne nie były zgodne. Stosowanie heroiny w praktyce klinicznej wciąż pozostaje na poziomie badań w większości krajów. Wyniki przedkładające leczenie heroiną nad leczenie metadonem pochodzą z badań przeprowadzonych wśród pacjentów, którzy nie przeszli wcześniej leczenia metadonem.

### A6.2 Morfina doustna o powolnym lub przedłużonym uwalnianiu

Ograniczone dowody są niewystarczające do wsparcia jakichkolwiek zaleceń dotyczących doustnej morfiny o powolnym lub przedłużonym uwalnianiu.

Najnowsze preparaty zawierające morfinę można stosować w dawkach raz na dobę w leczeniu przewlekłego bólu<sup>[288,289,290]</sup>, a wiele badań tych preparatów przeprowadzono na osobach uzależnionych od opioidów<sup>[210,291,292,293]</sup>. Wyniki tych badań są obiecujące, gdyż wskazują na długi czas działania morfiny i porównywalne do leczenia metadonem używanie heroiny. Zastosowanie morfiny w leczeniu uzależnienia jest utrudnione ze względu na problemy z oceną używania heroiny i dawek kontrolnych.

### A6.3 Octan lewometadyłu

Octan lewometadyłu (LAAM), pomimo że jest wciąż zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych, został już wycofany z rynku przez producenta ze względu na ryzyko wystąpienia zagrożających życiu arytmii serca.

Octan lewometadyłu (LAAM) jest długo działającym agonistą opioidowym zatwierdzonym do stosowania w terapii substytucyjnej dla osób uzależnionych od opioidów. Dla osób, u których metadon i buprenorfina nie są skuteczne, LAAM może być skuteczną alternatywą. W przeglądzie Cochrane i ostatnim RCT ujawniono, że LAAM jest lepszy w ograniczaniu zażywania heroiny niż metadon<sup>[294,295]</sup>, jednakże jego przyjmowanie jest obecnie ograniczone w związku z wpływem na wydłużenie odstępu QT<sup>[296]</sup>. Aktywny metabolit – noracetylmotadol – nie wywiera takiego samego wpływu na wydłużenie odstępu QT<sup>[131,297]</sup> oraz może być obiecującą alternatywną opcją leczenia.

## A6.4 Preparaty łączone: buprenorfina z naloksonem

Ograniczone dowody są niewystarczające do poparcia jakichkolwiek zaleceń dotyczących terapii buprenorfiną-naloksonem. Jednakże połączenie takie może mieć podobną skuteczność jak buprenorfina.

Podobnie jak w przypadku metadonu, w wielu krajach odnotowano dożylnie stosowanie buprenorfiny<sup>[119,128,298,299,300,301,302,303]</sup>. Terapia preparatami łączonymi buprenorfina-nalokson opiera się na połączeniu częściowego agonisty – buprenorfiny – z naloksonem, czyli antagonistą receptorów opioidowych w stosunku 4:1. Oczekuje się, że przez dodanie naloksonu uzyskany produkt będzie mniej nadawał się do iniekcji. Kiedy tabletki złożona jest umieszczana podjęzykowo uwalnianie naloksonu jest minimalne i powinien dominować wpływ agonisty opioidów buprenorfiny. Natomiast w przypadku wstrzykiwania preparatu z tabletek buprenorfiny, nalokson będzie wywoływał zespół abstynencyjny u osób uzależnionych od opioidów innych niż buprenorfina<sup>[269,271,304]</sup>.

Skuteczność buprenorfiny-naloksonu w terapii substytucyjnej uzależnienia od opioidów opisano w trzech randomizowanych badaniach klinicznych porównujących połączenie z placebo<sup>[305]</sup>, klonidyną<sup>[226]</sup> oraz stopniowe leczenie oparte na kombinacji leków z leczeniem metadonem<sup>[305]</sup> i klonidyną<sup>[226]</sup> i etapowe leczenie skojarzone z leczeniem metadonem<sup>[306]</sup>. Opublikowano trzy badania dotyczące skuteczności połączenia z różnymi schematami doradztwa lub wydawania leków<sup>[307,308,309]</sup>.

## A6.5 Implanty i iniekcje wolno uwalniające naltrekson

Ograniczone dowody są niewystarczające do poparcia jakichkolwiek zaleceń dotyczących implantów wolno uwalniających naltrekson oraz iniekcji.

Preparaty naltreksonu o powolnym uwalnianiu przeznaczone do iniekcji w sposób istotny klinicznie blokują układ opioidowy przez 3-6 tygodni (w zależności od dawki), co wykazano we wczesnych badaniach klinicznych<sup>[310,311,312,313,314]</sup>.

Opracowano wiele różnych implantów naltreksonu, które można umieszczać podskórnym w znieczuleniu miejscowym albo po odstawieniu opioidu, albo w ramach leczenia zespołu abstynencyjnego antagonistą. Kolejne dawki leku implantuje się w odstępach 1-3 miesięcy. Nie ma randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność implantów z naltreksonem, chociaż dotychczasowe wyniki badań są zachęcające<sup>[315,316,317,318]</sup>.

Opisano występowanie miejscowych odczynów alergicznych i infekcji w miejscu implantacji.

# Załącznik 7

## Metadon i buprenorfina oraz międzynarodowe konwencje kontroli narkotyków

Jednolita Konwencja o środkach odurzających z 1961 roku (zmieniona protokołem z 1972 roku) i Konwencja o substancjach psychotropowych z 1971 roku zawierają przepisy szczególne, dotyczące kontroli niektórych substancji psychoaktywnych<sup>[321,322]</sup>. Zgodnie z tymi konwencjami Komisja ds. Środków Narkotycznych (CND) jest upoważniona do podjęcia decyzji, na podstawie zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia, czy dana substancja powinna zostać uznana za narkotyk czy za substancję psychotropową.

Metadon jest obecnie uznawany za „narkotyk” objęty Jednolitą Konwencją o środkach odurzających, a buprenorfina za „substancję psychotropową”, podlegającą Konwencji o substancjach psychotropowych.

Międzynarodowa Rada Kontroli Narkotyków (INCB) jest odpowiedzialna za monitorowanie przestrzegania przez rządy powyższych umów międzynarodowych, zapewniając z jednej strony, że substancje kontrolowane są dostępne do użytku medycznego i naukowego, a z drugiej, że nie występuje zjawisko ich przenikania z legalnych źródeł do nielegalnego handlu<sup>[321]</sup>.

### **A7.1 Jednolita Konwencja o środkach odurzających, 1961**

Jednolita Konwencja o środkach odurzających jest główną umową międzynarodową regulującą kontrolę nad opioidami. Jej celem jest ograniczenie produkcji, wytwarzania, eksportu, importu, dystrybucji, handlu, używania i posiadania środków odurzających wyłącznie do celów medycznych i naukowych. Heroina, opium, morfina, oksykodon,

metadon i większość innych silnych opioidów farmaceutycznych (z wyjątkiem buprenorfiny) są wymienione jako narkotyki w ramach Jednolitej Konwencji z 1961 roku.

Aby zachować zgodność z konwencją dotyczącą metadonu, kraje muszą:

- oszacować roczne medyczne i naukowe zapotrzebowanie na metadon i przedstawić INCB swoje szacunkowe dane w celu uzyskania ich potwierdzenia,
- ograniczyć całkowite ilości metadonu produkowanego i importowanego do odpowiednich szacunków, biorąc pod uwagę ilość wywiezioną,
- upewnić się, że metadon pozostaje w rękach licencjonowanych stron od momentu wytworzenia lub importu do momentu wydania,
- zapewnić, że metadon jest wydawany na podstawie recepty,
- przekazać INCB informacje na temat ilości importowanego, eksportowanego, produkowanego i konsumowanego metadonu oraz posiadanych zapasów,
- utrzymać system kontroli producentów, eksporterów, importerów oraz dystrybutorów hurtowych i detalicznych substancji narkotycznych oraz instytucji medycznych i naukowych, które korzystają z takich substancji; pomieszczenia, zapasy i rejestry powinny być kontrolowane,
- ponadto na kraju spoczywa odpowiedzialność za zapobieganie wydostawaniu się metadonu na rynek nielegalny i jego nadużyciu.

### Krajowe szacunki dotyczące zapotrzebowania medycznego na opioidy

Każdego roku krajowe organy regulacyjne ds. narkotyków muszą przygotować szacunki dotyczące zapotrzebowania na metadon w danym kraju w następnym roku. Oszacowania należy składać do INCB na sześć miesięcy przed terminem, do którego mają one zastosowanie, jednakże w każdej chwili można przedłożyć dodatkowe szacunki. INCB publikuje zmiany w szacunkach otrzymywanych od rządów miesięcznie jako przewodnik dla krajów eksportujących. Odpowiedzialność za określenie ilości opioidów koniecznych do spełnienia wymagań medycznych i naukowych w kraju spoczywa w całości na rządach krajowych, ale INCB musi zostać poinformowany o stosowanej metodzie. INCB ustala szacunkowe roczne zapotrzebowanie na środki narkotyczne dla krajów, które tego nie robią. W przypadku, gdy INCB sporządzi oszacowanie, właściwe organy zainteresowanego kraju są informowane o tym przez Zarząd INCB i proszone o przegląd ustalonych szacunków.

### Uzyskanie zapasów metadonu

W momencie gdy INCB potwierdza oszacowania krajowe, można rozpocząć procedury produkcji lub importu metadonu. W obu przypadkach istotne jest, aby dostawy metadonu były niezawodne, ponieważ przerwy w ich przyjmowaniu niepokoją pacjentów i zwiększają znacząco ryzyko nawrotu nielegalnego używania opioidów.

### Produkcja krajowa

Cała pula niezbędnego metadonu lub jego część może być wytwarzana przez przedsiębiorstwa w danym kraju, zgodnie z obowiązującymi przepisami rządu. Regulacja wytwarzania opioidów obejmuje licencjonowanie, wymogi dotyczące przechowywania i raportowania, bezpiecznego przechowywania i kontroli jakości.

### System importu/eksportu

Konwencja dotycząca importu i eksportu leków narkotycznych określa dokładnie kolejność etapów,

choć dodatkowe wymagania mogą różnić się pomiędzy krajami. Import i eksport metadonu może odbywać się wyłącznie za zgodą krajowych organów regulacyjnych ds. narkotyków, w granicach łącznych szacunków kraju importującego. Każdej przesyłce musi towarzyszyć kopia pozwolenia na wywóz.

Zezwolenie na przywóz i wywóz powinno zawierać następując dane:

- nazwę leku,
- międzynarodową niezastrzeżoną nazwę (INN) leku, o ile taka istnieje,
- ilość leku przeznaczonego do importu lub eksportu,
- nazwę i adres importera i eksportera,
- okres ważności.

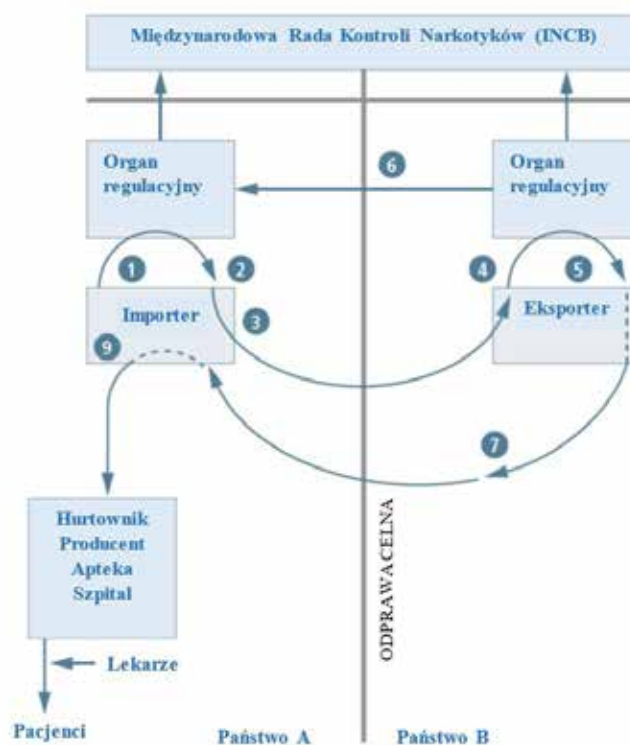
W zezwoleniu na wywóz określa się również numer i datę zezwolenia na przywóz oraz nazwę organu, który zgodę wydał.

### Etapy związane z procesem importu/eksportu

Proces importu/eksportu przedstawiono na rysunku A7.1. Wiele krajów posiada również procedurę autoryzacji/certyfikacji, aby zapobiec wprowadzaniu na rynek produktów farmaceutycznych, które są fałszywie oznakowane, podrabiane lub mają gorszą jakość.

1. Podmiot, który zamierza importować substancję kontrolowaną w ramach Jednolitej Konwencji, składa wniosek do swojego organu regulacyjnego o pozwolenie na przywóz.
2. Organ regulacyjny rozważa, czy przedsiębiorstwo posiada właściwą licencję oraz czy lek oraz jego ilość są zgodne z krajowym oszacowaniem; jeśli powyższe informacje są zgodne, wydawane jest oryginalne pozwolenie na przywóz oraz odpowiednia liczba kopii. Jedną kopię należy przestać właściwym organom kraju eksportującego. Oryginał i jedną kopię należy przestać do importera, który prześle oryginał do eksportera i zachowa jedną kopię na potrzeby zgłoszenia

- celnego. Jeden egzemplarz powinien zostać przesłany organom celnym kraju importującego, a dodatkowa kopia powinna być przechowywana w rejestrach właściwego organu kraju importującego.
3. Importer przesyła oryginał zezwolenia na przywóz przedsiębiorstwu odpowiedzialnemu za eksport substancji.
4. Eksporter składa podanie do swojego organu regulacyjnego ds. leków o wydanie pozwolenia na wywóz.
5. Organ regulacyjny kraju eksportującego sprawdza, czy zostało wydane zezwolenie na przywóz i czy eksporter posiada właściwą licencję oraz czy zamówienie nie przekracza oszacowania kraju importującego; po zatwierdzeniu wniosku wydawane jest zezwolenie na wywóz.
6. Organ regulacyjny w państwie eksportującym przesyła kopię pozwolenia na eksport organowi regulacyjnemu kraju importującego. Eksporter powinien otrzymać dwie kopie, z których jedna musi towarzyszyć przesyłce. Jedna kopia powinna zostać przesłana organom celnym kraju importującego, a dodatkowa kopia powinna być przechowywana w rejestrach właściwego organu kraju eksportującego.
7. Eksporter wysyła leki do importera wraz z kopią pozwolenia na eksport.
8. Przesyłka musi przejść kontrolę celną.
9. Importer przesyła pozwolenie na eksport do swojego organu regulacyjnego. Organ regulacyjny państwa importującego zwraca towarzyszące pozwolenie na eksport organowi regulacyjnemu kraju wywozu wraz z potwierdzeniem poświadczającym ilość rzeczywiście przywiezioną.



**Rysunek A7.1.** Etapy importu opioidów. Międzynarodowa Rada Kontroli Narkotyków (INCB). Na podstawie WHO 1996<sup>[23]</sup>

## System raportowania

Krajowe organy regulujące kwestie dotyczące leków muszą zgłaszać do INCB import i eksport metadonu co kwartał. Są one również zobligowane do corocznej inwentaryzacji i raportowania całkowitej ilości wytworzonych, zużytych i przechowywanych w magazynie opioidów. Roczny spis nie obejmuje leków przechowywanych w aptekach, gdyż leki te, pod względem urzędowym, uważa się za zużyte.

## Regulacje dotyczące pracowników ochrony zdrowia

Konwencja uznaje, że poszczególne rządy muszą same podjąć decyzję co do przepisów prawnych regulujących obchodzenie się z substancjami przez osoby bezpośrednio zaangażowane w wydawanie opioidów – farmaceutów, lekarzy i pielęgniarki. Jednakże określa ona kilka ogólnych zasad, których należy przestrzegać:

- licencje na wykonywanie zawodu lub inne specjalne licencje są podstawą stanowiącą upoważnienie do wydawania opioidów,
- transport opioidów może odbywać się wyłącznie pomiędzy odpowiednio upoważnionymi stronami,
- przed wydaniem opioidów pacjentowi wymagana jest recepta lekarska.

## Nadużywanie leków a potrzeby pacjenta

Konwencja uznaje, że rządy mają prawo do dalszego narzucania ograniczenia, jeżeli uznają to za konieczne w celu zapobiegania nielegalnemu wykorzystywaniu opioidów. Jednak to prawo musi być stale równoważone odpowiedzialnością za zapewnienie dostępu do opioidów do celów medycznych.

Podjętą decyzję na temat odpowiedniego poziomu regulacji, rządy powinny wziąć pod uwagę podwójne cele konwencji. Międzynarodowa Rada Kontroli Narkotyków (INCB) zauważyła, że w niektórych krajach strach przed nadużywaniem narkotyków zaowocował ustawami i rozporządzeniami,

lub interpretacjami przepisów i regulacji, które sprawiają niepotrzebne trudności w dostępie do opioidów do użytku medycznego.

Zapobieganie dostępności wielu opiatów do legalnego użytku niekoniecznie zagwarantuje zapobieganie nadużywaniu nielegalnie pozyskanych opiatów. Tak więc, zbyt restrykcyjne podejście do legalnej dostępności opiatów może ostatecznie przyczynić się jedynie do pozbawienia większości społeczeństwa dostępu do leków opioidowych stosowanych do legalnych celów<sup>[324]</sup>.

## A7.2 Konwencja dotycząca substancji psychotropowych, 1971

Niniejsza konwencja ustanawia międzynarodowy system kontroli nad substancjami psychotropowymi, który równoważy potencjał ich nadużywania i wartość terapeutyczną. Buprenorfina jest wymieniona jako substancja psychotropowa i jest obecnie uwzględniona w III Wykazie.

Aby zachować zgodność z konwencją dotyczącą buprenorfiny, kraje muszą:

- upewnić się, że buprenorfina pozostaje w rękach licencjonowanych stron od momentu produkcji lub importu do chwili jej wydania,
- zapewnić, że buprenorfina jest wydawana tylko na receptę,
- zabronić reklamowania buprenorfiny ogółowi społeczeństwa,
- zażądać od wszystkich osób zajmujących się produkcją, handlem lub dystrybucją buprenorfiny prowadzenia rejestrów dotyczących jej otrzymania i wydania przez co najmniej dwa lata,
- corocznie zgłaszać INCB ilość importowanej, eksportowanej i wyprodukowanej buprenorfiny,
- przeprowadzać inspekcje producentów, eksporterów, importerów oraz hurtowych i detalicznych dystrybutorów substancji psychotropowych, a także instytucji medycznych i naukowych, które wykorzystują takie substancje; lokali, zapasów i rejestrów,

- zapobiegać próbom przedostawania się buprenorfiny na nielegalny rynek i jej nadużywania.

### Produkcja krajowa

Część lub cała ilość buprenorfiny potrzebnej w danym kraju może być wytwarzana przez przedsiębiorstwa krajowe, zgodnie z rozporządzeniem rządu. Regulacja dotycząca wytwarzania substancji psychotropowych obejmuje licencjonowanie, wymóg prowadzenia dokumentacji i raportowania. Ogólne przepisy dotyczące wytwarzania produktów farmaceutycznych, m.in. ich bezpiecznego przechowywania i kontroli jakości, również znajdują tu zastosowanie.

### Regulacja dotycząca pracowników ochrony zdrowia

Konwencja uznaje prawo rządów danego kraju do decydowania o poziomie nadzoru nad osobami bezpośrednio zaangażowanymi w wydawanie substancji psychoaktywnych – farmaceutami, lekarzami i pielęgniarkami. Obejmuje jednak kilka ogólnych zasad, których należy przestrzegać:

- osoby fizyczne muszą być odpowiednio wykwalifikowane i posiadać uprawnienia do wydawania substancji psychoaktywnych – licencje zawodowe lub specjalne certyfikaty,
- obrót opioidów może odbywać się wyłącznie między odpowiednio upoważnionymi stronami,
- przed wydaniem opioidów pacjentowi wymagana jest recepta lekarska, z wyjątkiem przypadków, gdy osoby fizyczne mogą zgodnie z prawem uzyskiwać, stosować, wydawać lub podawać takie substancje w ramach swoich funkcji leczniczych lub naukowych,
- recepty musi się wydawać zgodnie z praktyką medyczną i muszą podlegać przepisom w celu ochrony zdrowia publicznego i dobrostanu, w szczególności ważną jest liczba powtórzeń takich recept i czas ich ważności.

### Nadużywanie leków a potrzeby pacjenta

Konwencja uznaje, że rządy mają prawo do dalszego narzucania ograniczeń, jeżeli uznają to za konieczne w celu zapobiegania nielegalnemu wykorzystywaniu opioidów. Jednak to prawo musi być stale równoważone odpowiedzialnością za zapewnienie dostępu do opioidów w celach medycznych.

### Uzyskanie zapasów buprenorfiny

Zasadnicze znaczenie mają niezawodne dostawy buprenorfiny, ponieważ każde przerwy w dostawie niepokoją pacjentów i znacząco zwiększają ryzyko nawrotu do nielegalnego używania opioidów. Pomimo że nie jest to wymagane przez konwencję, większość krajów eksportujących przestrzega dodatkowych dobrowolnych środków kontroli zalecanych przez ECOSOC (patrz poniżej). W praktyce wszystkie kraje importujące leki powinny pamiętać, że mogą napotkać trudności z pozyskaniem buprenorfiny, jeśli nie będą posiadały oszacowania (uproszczonego szacunku rocznego zapotrzebowania na substancje psychotropowe („substancja psychotropowa”, patrz poniżej) obejmującego ilość substancji, którą należy przywieźć i zezwolenie na import lub certyfikat „brak sprzeciwu” oddzielny dla każdego przywozu.

### Ocena potrzeb medycznych dotyczących buprenorfiny zgodnie z uchwałą ECOSOC 1993/38

Krajowe organy ds. nadzoru nad narkotykami powinny przygotować ocenę rocznych wymogów dotyczących buprenorfiny w ich kraju. INCB zaleca przegląd tej oceny co najmniej co trzy lata. Ocenę lub jej zmianę można przestać w dowolnym momencie. Odpowiedzialność za określenie ilości buprenorfiny niezbędnej do zaspokojenia potrzeb medycznych i naukowych w kraju spoczywa wyłącznie na władzach kraju. Każdego miesiąca INCB publikuje zmiany w ocenach otrzymywanych od rządów, jako wskazówkę dla krajów eksportujących.

## System importu/eksportu

Konwencja określa kolejność etapów związanych z importem i eksportem substancji psychotropowych. ECOSOC zaleciła wprowadzenie dodatkowych wymogów przestrzeganych przez większość rządów.

### 1. Obowiązkowe kontrole przewidziane w konwencji

Konwencja przewiduje konieczność posiadania obowiązkowych zezwoleń na import/eksport wyłącznie w odniesieniu do substancji zawartych w Wykazie I i II.

W przypadku eksportu substancji wymienionych w wykazie III, takich jak buprenorfina, eksporterzy muszą przedłożyć dwa egzemplarze zgłoszenia wywozowego właściwym organom kraju eksportującego, natomiast trzecia kopia zgłoszenia wywozowego musi towarzyszyć przesyłce. Rząd eksportującego kraju musi przekazać zgłoszenie wywozowe właściwym organom w kraju przywozu tak szybko, jak to możliwe, jednak nie później niż 90 dni od daty wysyłki. Kraje mogą wymagać od importera, aby przekazał on właściwym władzom kraju przywozu należyte potwierdzone kopię dołączoną do przesyłki, która zawierać będzie również oświadczenie dotyczące ilości otrzymanego produktu i datę odbioru.

Zgłoszenie wywozowe musi zawierać:

- międzynarodową nazwę niezastrzeżoną (INN) substancji lub w przypadku braku takiej nazwy, oznaczenie substancji w wykazie,
- ilość i postać farmaceutyczną substancji w chwili eksportu, a w przypadku preparatu, nazwę preparatu
- nazwę i adres importera,
- nazwę i adres eksportera,
- datę wysyłki.

### 2. Dobrowolne kontrole przewidziane w rezolucjach ECOSOC

Zgodnie z rezolucją ECOSOC 1996/30, większość władz rozszerzyła system zezwoleń na przywóz i wywóz substancji z wykazu III i IV, w tym buprenorfiny. Import może odbywać się wyłącznie za zgodą krajowych organów ds. nadzoru nad narkotykami kraju importującego i musi on się zawierać w ilości określonej w ocenie dotyczącej buprenorfiny, opracowanej przez kraj importujący. Zatwierdzone zezwolenia eksportowe muszą towarzyszyć każdej przesyłce.

Zezwolenie na import musi zawierać:

- numer pozwolenia,
- datę wydania,
- informacje na temat organu, przez który zostało wydane,
- międzynarodową niezastrzeżoną nazwę (INN) substancji lub w przypadku braku takiej nazwy oznaczenie substancji w wykazie,
- informacje na temat postaci farmaceutycznej i ilości substancji, a także, jeśli ma ona postać preparatu, nazwę preparatu,
- nazwę i adres importera,
- nazwę i adres eksportera,
- okres ważności zezwolenia.

### Etapy związane z procesem importu-eksportu, zgodne z zaleceniami rezolucji ECOSOC

1. Podmiot, który chce importować buprenorfinę, składa wnioski do właściwego organu regulacyjnego o wydanie zezwolenia na import.
2. Organ regulacyjny rozważa, czy jednostka posiada właściwe uprawnienia oraz czy substancja i jej ilość są zgodne z oceną; jeśli wniosek zostanie zatwierdzony, wydawane jest oryginalne pozwolenie na przywóz lub certyfikat „brak sprzeciwu” i odpowiednia liczba kopii. Jeden egzemplarz należy przestać właściwym władzom kraju eksportującego, oryginał i jeden

egzemplarz należy przekazać importerowi, który wyśle pierwszy dokument do eksportera, a jedną kopię zachowa do zgłoszenia celnego. Jedna kopia powinna zostać przekazana organom celnym, natomiast dodatkowa kopia powinna być przechowywana w rejestrach właściwego organu kraju importującego.

3. Importer przesyła oryginał zezwolenia na przywóz lub certyfikat firmie odpowiedzialnej za eksport substancji.
4. Eksporter składa wnioski do właściwego organu regulacyjnego ds. narkotyków o uzyskanie zezwolenia na eksport.
5. Organ regulacyjny kraju eksportującego sprawdza, czy wydano zezwolenie na przywóz i czy eksporter posiada właściwą licencję oraz czy dane zawarte w ocenie kraju importującego są wystarczające; po zatwierdzeniu wniosku wydane jest zezwolenie na wywóz.
6. Organ regulacyjny kraju eksportującego przesyła kopię pozwolenia na wywóz organowi regulacyjnemu kraju przywozu. Dwie kopie powinny trafić do eksportera, z których jeden musi towarzyszyć przesyłce. Jeden egzemplarz powinien zostać przekazany organom celnym kraju eksportującego, a dodatkowa kopia powinna być przechowywana w rejestrach właściwego organu kraju wywozu.
7. Eksporter wysyła leki do importera wraz z kopią zezwolenia na wywóz.
8. Przesyłka musi przejść kontrolę celną.
9. Importer przesyła pozwolenie na wywóz do swojego organu regulacyjnego. Po otrzymaniu zgody organ importujący powinien zwrócić towarzyszące pozwolenie na wywóz organowi regulacyjnemu kraju wywozu wraz z potwierdzeniem poświadczającym ilość rzeczywiście przywiezioną.

### A7.3 Wytyczne dotyczące regulacji dla pracowników ochrony zdrowia

To, że wymogi prawne dotyczące wydawania pacjentom opioidów będą dla lekarzy, pielęgniarek i farmaceutów różne w poszczególnych krajach, jest zrozumiałe. Poniżej znajdują się ogólne kryteria, które można wykorzystać do opracowania praktycznego systemu wydawania pacjentom opioidów.

1. Organ prawny. Lekarze, pielęgniarki i farmaceuci powinni być prawnie upoważnieni do przepisywania, wydawania i podawania opioidów pacjentom zgodnie z lokalnymi potrzebami.
2. Odpowiedzialność. Muszą oni wydawać opioidy wyłącznie z przyczyn medycznych i muszą zostać pociągnięci do odpowiedzialności prawnej, jeśli wydadzą je w celach niemedycznych.
3. Należy prowadzić odpowiednią dokumentację. Jeśli od lekarzy wymaga się przechowywania dokumentacji innej niż ta związana z dobrą praktyką medyczną, dodatkowa praca powinna być wykonalna i nie powinna utrudniać im działalności medycznej. Szpitale i farmaceuci muszą ponosić prawną odpowiedzialność za bezpieczne przechowywanie i rejestrowanie otrzymanych i wydanych opioidów. Zapisy dotyczące każdego nabycia i wydania opioidów muszą być przechowywane przez okres nie krótszy niż dwa lata.
4. Rozsądne zapisy dotyczące prowadzenia rejestrów i odpowiedzialności nie powinny zniechęcać pracowników opieki zdrowotnej do przepisywania lub przechowywania zapasów opioidów w odpowiedni sposób.
5. Recepty. Wymagania prawne dotyczące recept są różne w zależności od stanu prawnego danego kraju, jednak na ogół recepta dotycząca leczenia substytucyjnego agonistą receptorów opioidowych powinna zawierać:

- imię i nazwisko, adres i numer telefonu lekarza przepisującego lek,
  - nazwę apteki,
  - imię i nazwisko oraz adres pacjenta,
  - datę wydania recepty,
  - nazwę preparatu przeznaczonego do wydania (tj. metadon lub buprenorfina),
  - dawkę, która ma zostać wydana, w miligramach (słowa i liczby),
  - częstotliwość wydawania (codziennie, dwa razy dziennie, co drugi dzień, trzy razy w tygodniu),
  - datę rozpoczęcia i zakończenia dawkowania objętego recepcją,
  - informację, czy dawki mają być nadzorowane, czy zabierane do domu.
6. Dostępność dla pacjenta. Opioidy powinny być dostępne w miejscach dostępnych dla jak największej liczby pacjentów uzależnionych od opioidów.
7. Decyzje medyczne. Decyzje dotyczące rodzaju leku, ilości zaleceń i czasu trwania leczenia najlepiej podejmują lekarze, biorąc pod uwagę indywidualne potrzeby każdego pacjenta.

W kolejnym załączniku opisano uchybienia i braki ujawnione w wyniku przeglądu dowodów mających wspierać leczenie, przeprowadzonego podczas przygotowywania niniejszych wytycznych.

# Załącznik 8

## Priorytety badań naukowych

### **A8.1 Braki w dowodach**

---

#### **Porównania między terapią substytucyjną agonistami opioidowymi, detoksykacją i leczeniem antagonistami receptorów opioidowych**

---

Znaleziono niewiele badań porównujących leczenie naltreksonem z leczeniem substytucyjnym agonistami opioidowymi. Jedyne randomizowane badanie, w którym porównano metadon lub buprenorfinę z naltreksonem, przeprowadzono u osób, które stosowały dożylną buprenorfinę<sup>[142]</sup>. Nie było badań porównujących preparaty naltreksonu o długotrwałym działaniu z leczeniem agonistami receptorów opioidowych.

Żadne badania nie oceniały potencjalnych korzyści dla populacji, w których zastosowano więcej niż jedno leczenie (np. buprenorfina i metadon lub antagoniści i agoniści receptorów opioidowych).

Nie przeprowadzono randomizowanych badań w określonych populacjach (np. na młodych osobach; osobach z uzależnieniem trwającym krótko; osobach, które nie używają opioidów w sposób nieiniekcyjny i kobietach w ciąży), aby porównać terapię opartą na odstawianiu opioidów (detoksykacji) z terapiami opartymi na leczeniu substytucyjnym agonistą opioidowym. Chociaż dowody zdecydowanie wspierają stosowanie agonistów opioidowych, detoksykacja opioidowa pozostaje najczęściej oczekiwany leczeniem w wielu miejscach.

### **Wpływ leczenia na przenoszenie HIV**

---

Dobrze przeprowadzone badania obserwacyjne, które mają na celu ocenę wpływu farmakoterapii na przenoszenie wirusa HIV, byłyby użyteczne ze względu na to, że w większości randomizowanych badań nie gromadzono danych na temat praktyk związanych z ryzykiem HIV i przenoszeniem HIV. Szczególnie potrzeba więcej danych na temat wpływu leczenia buprenorfiną na przenoszenie HIV, ponieważ leczenie to często nie bywa nadzorowane.

### **Optymalne dawki**

---

Chociaż istnieją wystarczające badania dotyczące optymalnych dawek metadonu, na podstawie których można opracować zalecenia, nie można tego samego powiedzieć o buprenorfinie. Konieczne są również badania nad optymalnymi dawkami metadonu i buprenorfiny u osób, które używają narkotyków drogą inną niż iniekcyjna (np. palacze opium).

### **Nadzorowane przyjmowania agonistów w leczeniu substytucyjnym**

---

Zarówno w przypadku metadonu, jak i buprenorfiny, przeprowadzono zaskakująco niewiele badań dotyczących wpływu nadzoru nad przyjmowaniem leku na wyniki leczenia. Jest to szczególnie ważna kwestia, biorąc pod uwagę powszechne stosowanie w kilku krajach buprenorfiny bez nadzoru.

### **Leczenie antagonistami w różnych warunkach**

---

Istnieje rozbieżność między niewielkimi korzyściami stosowania doustnego leczenia naltreksonem w krajach rozwiniętych a doniesieniami klinicystów o przydatności naltreksonu w krajach rozwijających się. Konieczne są dalsze badania nad antagonistami opioidów w krajach rozwijających się.

### **Uzależnienie od opioidów przepisywanych na receptę**

---

W wielu krajach liczba osób uzależnionych od opioidów przepisywanych na receptę przekracza obecnie liczbę osób uzależnionych od opioidów. Konieczne są dalsze badania dotyczące stosowania detoksykacji opioidowej i stosowania agonistów w tej populacji, w tym wymaganego stopnia nadzoru.

### **Adolescencja**

---

Stosunkowo mała liczba badań nad leczeniem adolescentów i osób z krótkim czasem uzależnienia stwarza potrzebę naukowych podstaw postępowania z tymi populacjami, gdyż osoby te mają największy potencjał zmiany zachowań. Potrzebne są dalsze badania dotyczące pomocy psychospołecznej, w tym podejścia rodzinnego, oraz względnych zalet leczenia agonistami opioidowymi i odstawienia opioidów oraz leczenia antagonistami opioidowymi.

### **Ciąża i karmienie piersią**

---

Konieczne są dalsze badania w celu ustalenia bezpieczeństwa stosowania buprenorfiny i naltreksonu u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

### **Wyniki planowanego zakończenia leczenia substytucyjnego agonistą opioidowym**

---

Niezbędne są dalsze badania dotyczące kwestii, kiedy można przerwać leczenie agonistami opioidowymi, by nie doprowadzać często do nawrotów. Wskazane jest również wykonanie badań porównujących różne metody zakończenia leczenia substytucyjnego agonistami.

### **Wsparcie psychospołeczne**

---

Konieczne są dalsze badania nad różnymi podejściami psychospołecznymi do leczenia, w szczególności podejściem społecznym związanym z programami socjalnymi dotyczącymi zatrudnienia oraz zakwaterowania.

## **A8.2 Zagadnienia metodologiczne w badaniach**

---

### **Liczba badanych**

---

Wiele badań opiera się na zbyt mało licznych grupach badanych, aby dostarczyć adekwatnej odpowiedzi na zadawane pytania. Może to odzwierciedlać trudności w finansowaniu badań klinicznych w tej populacji i stosunkowo małe liczby leczonych w wielu ośrodkach. W odniesieniu do większości kwestii niezbędne jest przeprowadzenie badań na większą skalę. Ponadto wiele badań replikuje wcześniejsze badania, mimo że posiadają one mankamenty dowodowe. Potrzebne mogą być sieci terapeutyczne na poziomie międzynarodowym, pozwalające na koordynację dużych badań klinicznych, aby odpowiedzieć na proste pytania; w ostatnich dziesięcioleciach metodę tę stosowano w wielu dziedzinach medycyny.

### **Czas trwania badania**

---

Okres obserwacji w większości badań jest zbyt krótki, biorąc pod uwagę, że uzależnienie opioidowe jest stanem przewlekłym.

## Projekt badania

Większość randomizowanych badań uwzględnionych w niniejszym przeglądzie nie wykorzystywała analiz zgodnych z zaplanowanym leczeniem, a wiele z nich nie dokumentowało sposobu zaślepienia. Mimo że w przypadku leczenia substancjami psychoaktywnymi występują obiektywne trudności z pełnym zaślepieniem badań, należy zwrócić większą uwagę na zaślepienie ocen wyników i poprawę analizy statystycznej.

## Ocena wyników leczenia

Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem dotyczy leczenia pacjentów, którzy są „w trakcie terapii” i „po leczeniu”. Większość obliczeń zakłada, że wszyscy pacjenci, którzy rezygnują z leczenia, powracają do wyjściowego modelu używania narkotyków. W rzeczywistości jednak niektórzy z nich zaczynają inną formę leczenia, a jeszcze inni nie wymagają już leczenia. Chociaż utrzymywanie pacjentów w terapii jest ważnym celem pośrednim przy braku innych istotnych wyników, ciągłe utrzymywanie w leczeniu i status leczenia podczas obserwacji powinny być traktowane raczej jako miara ekspozycji na interwencję niż jako wynik zdrowotny.

Badania powinny natomiast skupiać się na używaniu narkotyków, związanych z nim ryzykownych zachowaniach (np. iniekcjach, aktywności seksualnej, która może prowadzić do przenoszenia chorób) i skutkach zdrowotnych. Wyniki zdrowotne powinny obejmować miary dotyczące zdrowia psychicznego i dobrego samopoczucia, funkcji lub dysfunkcji, jakości życia, umieralności oraz, w stosownych przypadkach, konkretnych parametrów zdrowotnych (np. HIV, wirusowego zapalenia wątroby typu C, chorób przenoszonych drogą płciową).

Biorąc pod uwagę postęp w badaniach farmakogenetycznych, należy rozważyć przechowywanie do takich badań próbek krwi pobranych od uczestników badania klinicznego, za ich zgodą.

Należy również wziąć pod uwagę wpływ używania narkotyków na innych, np. rodzinę, opiekunów i społeczeństwo. Dane dotyczące kosztów społecznych (np. działalności przestępczej, opieki zdrowotnej, dochodów i otrzymywanych świadczeń rządowych) są niewystarczające. Opłacalność i analizy kosztów i korzyści są również możliwe, jeśli oceniany jest koszt leczenia.

## A8.3 Badania programistyczne i systemowe

Większość badań dotyczących leczenia uzależnienia opioidowego wykorzystywała indywidualnego pacjenta jako jednostkę przeznaczoną do analizy. Na całym świecie jest jednak znaczne zróżnicowanie w sposobie prowadzenia leczenia uzależnienia opioidowego. Większy nacisk na programy leczenia i system leczenia może poprawić zdolność systemów leczenia do zwiększenia wydajności i skuteczności. Proponowane tematy badań obejmują wybór warunków leczenia (na przykład podstawowej opieki zdrowotnej), mechanizmów dawkowania i integracji z innymi systemami leczenia (np. programy leczenia HIV).

Z punktu widzenia zdrowia publicznego najwyższym priorytetem jest zmniejszenie luki między liczbą osób uzależnionych od opioidów a liczbą osób mających dostęp do skutecznych metod leczenia.

# Załącznik 9

## Podstawowe dokumenty przygotowane na spotkania ekspertów technicznych mające na celu przedstawienie informacji o rozwoju wytycznych

Poniższe artykuły są dostępne na stronie internetowej Departamentu Zdrowia Psychicznego i Nadużywania Substancji Psychoaktywnych WHO<sup>4</sup>.

### **A Systematic Review of Observational Studies on Treatment of Opioid Dependence**

Anna Maria Bargagli, Marina Davoli, Silvia Minozzi, Simona Vecchi, Carlo A. Perucci  
Departament Epidemiologii, ASL RM E  
Rzym, Włochy

### **Costing Resource Needs for Opioid Dependence Treatment**

Dan Chisolm, WHO

### **Economic Evaluation of Interventions for Illicit Opioid Dependence: A Review of Evidence**

Chris Doran  
National Drug & Alcohol Research Center  
University of New South Wales, Australia

### **Opium Abuse and Its Management: Global Scenario**

Rajat Ray, S. Kattimani, H.K. Sharma  
National Drug Dependence Treatment Centre  
All India Institute of Medical Sciences  
Nowe Delhi, Indie

### **Psychosocially Assisted Pharmacotherapy for Opioid Dependence in Adolescents: A Review of the Existing Literature**

Lisa A. Marsch, Ph.D.  
National Development and Research Institutes,  
Inc Stany Zjednoczone

### **Psychosocial Interventions in Pharmacotherapy of Opioid Dependence: a Literature Review**

Profesor D. Colin Drummond, MBChB, MD,  
FRCPsych Profesor Psychiatrii Uzależnień  
Miss Katherine Perryman, BSc (Hons), mgr inż  
Pracownik naukowy National Addiction Centre,  
Wielka Brytania

### **Review of the Literature on Pregnancy and Psychosocially Assisted Pharmacotherapy of Opioid Dependence (Including Withdrawal Management, Agonist and Antagonist Maintenance Therapy and Adjuvant Pharmacotherapy)**

Univ. Prof. Dr Gabriele Fischer  
Nina Kopf, cand. med.  
Medical University of Vienna, Austria

### **Systematic Review of the Safety of Buprenorphine, Methadone and Naltrexone**

Andy Gray  
Department of Therapeutics and Medicines  
Management  
Nelson R Mandela School of Medicine  
University of KwaZulu-Natal  
Durban, South Africa

### **The Role of Supervision of Dosing in Opioid Maintenance Treatment**

James Bell, MD, FRACP, FACHAM  
National Addiction Centre  
London, United Kingdom

### **WHO Guidelines for Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Persons Dependent on Opioids: Background Paper Prepared for the Ad-hoc Expert Meeting Geneva 1-4 November 2005**

A. Uchtenhagen, T. Ladjevic, J. Rehm  
Research Institute for Public Health  
and Addiction at Zurich University Centre  
for Addiction and Mental Health  
Toronto, Canada

# Załącznik 10

## Skala objawów zespołu odstawienia

Obiektywna skala objawów odstawienia (OOWS)					
Obserwuj pacjenta podczas 5-minutowego okresu monitorowania, a następnie wskaż wynik dla każdego z wymienionych poniżej objawów odstawienia opioidów (punkty 1-13). Dodaj wyniki dla każdego przedmiotu, aby uzyskać łączny wynik.					
Data					
Godzina					
Objaw		Wynik	Wynik	Wynik	Wynik
1	Ziewanie 0 – brak ziewania 1 – powyżej 1 ziewnięcia				
2	Katar 0 – < 3 pociągnięcia nosem 1 – powyżej 3 pociągnięć nosem				
2	Piloerekcja (obserwuj ramię) 0 = nie występuje 1 = występuje				
4	Pocenie się 0 = nie występuje 1 = występuje				
5	Łzawienie oczu 0 = nie występuje 1 = występuje				
6	Drżenie rąk 0 = nie występuje 1 = występuje				
7	Rozszerzenie źrenic 0 = nie występuje 1 = $\geq 3$ mm				
8	Uderzenia gorąca i zimne poty 0 = nie występują 1 = dreszcze/otulanie się				
9	Niepokój 0 = nie występuje 1 = częste zmiany pozycji				
10	Wymioty 0 = nie występują 1 = występują				
11	Skurcze mięśni 0 = nie występują 1 = występują				
12	Skurcze brzucha 0 = nie występują 1 = trzymanie się za brzuch				
13	Niepokój 0 = nie występuje 1 = łagodny – ciężki				
WYNIK CAŁKOWITY:		pkt			

**Źródło:** Handelsman i wsp. 987<sup>[325]</sup>

## Załącznik 10 Skala objawów zespołu odstawienia

Skala subiektywnych objawów opioidowego zespołu abstynencyjnego (SOWS)					
W poniższej kolumnie przy dzisiejszej dacie i godzinie oraz w kolumnie pod spodem wpisz cyfrę od 0 do 4, odpowiadającą AKTUALNIE twoim odczuciom w odniesieniu do każdego objawu. Skala: 0 = wcale; 1 = niewiele; 2 = umiarkowanie; 3 = całkiem sporo; 4 = maksymalnie					
Data					
Godzina					
	Objaw	Wynik	Wynik	Wynik	Wynik
1	Czuję niepokój				
2	Mam ochotę ziewać				
3	Pocę się				
4	Łzawią mi oczy				
5	Mam katar				
6	Mam gęsią skórę				
7	Trzęsę się				
8	Mam uderzenia gorąca				
9	Oblewają mnie zimne poty				
10	Bolą mnie stawy, kości i mięśnie				
11	Jestem zdenerwowany				
12	Mam mdłości				
13	Chce mi się wymiotować				
14	Moje mięśnie drżą				
15	Mam skurcze brzucha				
16	Mam ochotę teraz przyjąć narkotyk				
WYNIK CAŁKOWITY:		pkt			

**Źródło:** Handelsman i wsp. 987<sup>[325]</sup>

<b>Kliniczna skala nasilenia opioidowego zespołu abstynencyjnego (COWS)</b>	
Dla każdego objawu zakreśl ten, który najlepiej je opisuje. Oceniaj tylko oczywisty związek z odstawieniem opiatów. Na przykład, jeśli częstość czynności serca zwiększy się, ponieważ pacjent biegat tuż przed oceną, zwiększenia częstości tętna nie dodaje się do ogólnego wyniku.	
Imię i nazwisko pacjenta:	
Data	
Godzina:	
Powód oceny:	
<b>Puls w spoczynku</b> Uderzenia/minutę mierzone po ponad minutowym odpoczynku pacjenta w pozycji siedzącej lub leżącej  0 częstość tętna 80 lub mniejsza 1 częstość tętna 81-100 2 częstość tętna 101-120 4 częstość tętna wyższa niż 120	<b>Katar lub łzawienie oczu</b> Nie uwzględnia się objawów przeziębienia lub alergicznych  0 bez objawów 1 zatkanie nosa lub wyjątkowo wilgotne oczy 2 wysięk z nosa lub łzawienie oczu 4 stały katar z nosa lub łzy płynące po policzkach
<b>Rozstrój przewodu pokarmowego</b> Przez ostatnie pół godziny  0 bez objawów rozstroju żołądka 1 ból brzucha 2 nudności lub luźny stolec 3 wymioty lub biegunka 5 wielokrotne biegunki lub wymioty	<b>Ziewanie</b> Obserwacja podczas oceny  0 pacjent nie ziewa 1 ziewanie raz lub dwa razy podczas oceny 2 ziewanie trzy lub więcej razy podczas oceny 4 ziewanie kilka razy na minutę
<b>Niemówność odprężenia się</b> Obserwacja podczas badania  0 pacjent jest w stanie siedzieć spokojnie 1 pacjent zgłasza trudności z siedzeniem w miejscu, ale jest w stanie to zrobić 3 częste zmiany pozycji lub ruchy nóg/ramion 5 pacjent nie może usiedzieć nieruchomo przez więcej niż kilka sekund	<b>Lęk lub drażliwość</b>  0 nie stwierdza się 1 pacjent zgłasza zwiększenie drażliwości lub lęku 2 widoczna drażliwość i lęk 4 pacjent jest tak rozdrażniony lub wylękniony, że utrudnia to badanie
<b>Wielkość źrenic</b>  0 źrenice szpilkowate lub normalne w panujących warunkach oświetlenia pokoju 1 źrenice prawdopodobnie trochę większe niż powinny być przy danym oświetleniu w pomieszczeniu 2 źrenice umiarkowanie rozszerzone 5 źrenice tak rozszerzone, że widać tylko brzeg tęczówki	<b>Gęsia skórka</b>  0 skóra jest gładka 3 piloerekcja wyczuwalna dotykiem 5 widoczna piloerekcja
<b>Bóle kości lub stawów</b>  Jeśli pacjent cierpiął już wcześniej na bóle, oceniane będzie tylko nasilenie bólu związane z używaniem opiatów.  0 bez bólu 1 łagodny rozproszony dyskomfort 2 pacjentów zgłasza poważne rozległy ból stawów/mięśni 4 pacjent pociera stawy lub mięśnie i nie jest w stanie usiedzieć w miejscu z powodu dyskomfortu	<b>WYNIK CAŁKOWITY:</b> pkt Łączny wynik to suma wszystkich 11 pozycji  <b>INICJAŁY OSOBY PRZEPROWADZAJĄCEJ OCENĘ:</b>

Wynik: 5-12 = łagodne; 13-24 = umiarkowane; 25-36 = umiarkowanie ostre; więcej niż 36 = poważne objawy odstawienia

**Źródło:** Wesson and Ling 2003<sup>[326]</sup>

Zmodyfikowana skala Finnegan							
Skala ta używana jest do pomiaru opioidowego zespołu abstynencyjnego noworodków							
Data i czas (w godzinach)							
Układ	Objawy	Wynik					
Centralny układ nerwowy	Płacz o wysokim tonie	2					
	Nieustający płacz o wysokim tonie	3					
	Sen < 1 godziny po karmieniu	3					
	Sen < 2 godzin po karmieniu	2					
	Sen < 3 godzin po karmieniu	1					
	Łagodne drżenia pod wpływem bodźca	1					
	Średnio nasilone drżenia pod wpływem bodźca	2					
	Średnio nasilone drżenia występujące nawet bez bodźca	3					
	Nasilone drżenia występujące nawet bez bodźca	4					
	Zwiększone napięcie mięśniowe	2					
	Otarcia/zadrapania naskórka	1					
	Nagłe miokloniczne ruchy mimowolne	3					
Uogólnione drgawki	5						
Objawy metaboliczne/ ruchowe/oddechowe	Temperatura od 37,3 do 38,3°C	1					
	Temperatura 38,4°C lub wyższa	2					
	Częste ziewanie (>3-4 razy pod rząd)	1					
	Upośledzenie drożności nosa na skutek obrzęku błon śluzowych	1					
	Kichanie >3-4 razy pod rząd	1					
	Zaczerwienienie skóry nosa	2					
	Częstość oddechów > 60/min	1					
	Częstość oddechów > 60/min z wciąganiem międzybrzy	2					
Układ pokarmowy	Nadmierne ssanie	1					
	Niedojadanie	2					
	Zwracanie pokarmu	2					
	Chlustające wymioty	3					
	Luźne stolce	2					
	Wodniste stolce	3					
	WYNIK MAKSYMALNY: 41 WYNIK CAŁKOWITY:						
	INICJAŁY OCENIAJĄCEGO:						

Źródło: Finnegan 1980<sup>[327]</sup>

Płodowy opioidowy zespół abstynencyjny punktacja
Wytyczne do oceny płodowego opioidowego zespołu abstynencyjnego (NAS)
Przysuwać się punkt za każdy z poniższych objawów (z wyjątkiem 1).
1. <b>Wysoki ton płaczu:</b> Przysuwać 2 pkt, jeśli płacz jest wysoki, najwyższy wynik 3, jeśli płacz przez cały czas ma wysoki ton.
2. <b>Sen:</b> Rozważ całkowity czas, przez jaki dziecko spało pomiędzy karmieniami.
3. <b>Drżenie:</b> Jest to skala o rosnącym nasileniu; tylko jedną ocenę można przyznać w czterech kategoriach. Niezakończony sen oznacza, że dziecko śpi lub spoczywa w łóżeczku.
4. <b>Zwiększone napięcie mięśniowe:</b> Ocena, czy u dziecka występuje uogólnione napięcie mięśniowe powyżej górnej granicy normy.
5. <b>Otarcia skóry/naskórka:</b> Ocena, czy otarcia skóry występują więcej niż trzy do czterech razy w ciągu 30 minut.
6. <b>Zapalenie błony śluzowej nosa:</b> Ocena, czy zapalenie błony śluzowej nosa występuje bez innych objawów choroby dróg oddechowych.
7. <b>Częstość oddechów:</b> Ocena, czy częstość oddechów jest większa niż 60 na minutę i występuje bez innych objawów choroby dróg oddechowych.
8. <b>Nadmierne ssanie:</b> Określ, czy dziecko ssa więcej niż przeciętnie.
9. <b>Niedojadanie:</b> Określ, czy dziecko bardzo powoli je, czy też zjada niewłaściwe ilości.
10. <b>Zwracanie pokarmu:</b> Punktacja tylko wtedy, gdy niemowlę zwraca częściej niż robią to noworodki.
Należy wprowadzić modyfikacje oceny w przypadku wcześniactwa. Dotyczy to głównie kwestii spania: na przykład dziecko, które potrzebuje karmienia co trzy godziny, może spać najwyżej 2,5 godziny między karmieniami. Punktacja powinna wynosić 1, jeśli dziecko śpi mniej niż dwie godziny, 2, jeśli śpi mniej niż godzinę i 3, jeśli dziecko nie śpi między karmieniami. Wiele wcześniaków wymaga karmienia przez zgłębnik. U niemowląt nie należy oceniać niedojadania, jeśli są one karmione przez zgłębnik. Jeśli u dziecka otrzymano trzy kolejne wyniki powyżej 8 pkt, należy rozpocząć leczenie zespołu abstynencyjnego.

# Załącznik 11

## Podsumowanie właściwości wybranych substancji psychoaktywnych

Substancja	Pierwotny mechanizm działania	Działania behawioralne	Tolerancja	Objawy abstynencyjne	Skutki długotrwałego używania
<b>Etanol</b>	Zwiększa aktywność receptorów GABA-A	Sedacja Pogorszenie pamięci Zaburzenia koordynacji ruchowej Działanie przeciwlękowe	Tolerancja metaboliczna powstaje w wyniku indukcji enzymów Tolerancja behawioralna rozwija się poprzez uczenie się Tolerancja rozwija się również poprzez zmiany w receptorze GABA-A	Trzęsienie się, pocenie, osłabienie, podniecenie, bóle głowy, nudności, wymioty Majaczenie alkoholowe	Zmiany funkcjonalne i morfologiczne mózgu Upośledzenie funkcji poznawczych Zmniejszenie objętości mózgu
<b>Leki nasenne, leki uspokajające</b>	Benzodiazepiny: utatwiają otwarcie kanału chlorkowego receptora GABA-A Barbiturany wiążą się z określonym miejscem na jonoforze receptora GABA i zwiększają przewodnictwo jonów chlorkowych	Sedacja Działanie przeciwbólowe Zaburzenia koordynacji ruchowej Upośledzenie funkcji poznawczych Uszkodzenie pamięci	Szybki rozwój w odniesieniu do większości efektów (z wyjątkiem działania przeciwdrgawkowego) ze względu na zmiany w receptorze GABA-A	Niepokój, podniecenie, trudności w odprężeniu się, bezsenność, pobudliwość, drgawki	Upośledzenie pamięci
<b>Nikotyna</b>	Agonista nikotynowych receptorów cholinergicznym Zwiększa przepływ jonów sodu przez kanał, powodując depolaryzację	Podniecenie, zwiększenie koncentracji uwagi i poprawa zapamiętywania Działanie przeciwlękowe, zmniejszenie tężenia, działanie podobne do stymulantów	Tolerancja rozwija się poprzez mechanizmy metaboliczne, a także zmiany receptorowe	Drażliwość, wrogość, lęk, dysforia, obniżony nastrój, zwolniona czynność serca, zwiększony apetyt	Skutki zdrowotne wynikające z palenia są dobrze udokumentowane Trudno jest oddzielić wpływ nikotyny od wpływu innych składników tytoniu
<b>Opioidy</b>	Agoniści receptorów opioidowych <i>mu</i> i <i>delta</i>	Błogostan, działanie przeciwbólowe, sedacja, depresja ośrodka oddechowego	Krótko- i długoterminowe zmniejszenie czułości receptorów Adaptacja wewnątrzkomórkowych mechanizmów przekazywania sygnałów	Łzawienie, katar, ziewanie, pocenie się, niepokój, dreszcze, skurcze, bóle mięśniowe	Długotrwałe zmiany opioidowych receptorów i peptydów Zmiany w ośrodkach nagrody, uczenia się, reagonowania na stres

## Załącznik 11 Podsumowanie właściwości wybranych substancji psychoaktywnych

<b>Kannabinoidy</b>	Agoniści receptora CB1	Odpężenie, zwiększenie gotowości sensorycznej, pogorszona pamięć krótkotrwała, zaburzenia koordynacji motorycznej, działanie przeciwbólowe, przeciwwymiotne i przeciwdrgawkowe, zwiększenie łaknienia	Szybko rozwija się w odniesieniu do większości efektów	Rzadko, być może ze względu na długi okres półtrwania kannabinoidów	Upośledzenie poznawcze, zwiększone ryzyko nawrotu i zaostrzenia choroby psychicznej
<b>Kokaina</b>	Bloker transportera monoamin (dopaminy, noradrenaliny, serotoniny), zwiększa ilość monoamin w szczelinie synaptycznej	Zwiększona czujność, energia, aktywność motoryczna, poczucie kompetencji Euforia, niepokój, urojenia prześladowcze	Być może krótkoterminowa ostra tolerancja	Niewiele, z wyjątkiem zjawiska <i>post-high down</i> (spadek formy po wcześniejszej intoksykacji)	Deficyty poznawcze, nieprawidłowości w korze oczodołowo-czołowej w badaniu PET Upośledzona funkcja ruchowa Zmniejszone czasy reakcji, nieprawidłowości w badaniu EEG Niedokrwienie mózgu, zawały, krwotoki
<b>Amfetamina</b>	Zwiększone uwalnianie dopaminy z zakończeń nerwowych przez transporter dopaminy Nie zależy od potencjału czynnościowego Hamuje monoaminoooksydazy (MAO)	Zwiększona czujność, pobudzenie, energia, aktywność motoryczna, szybsza mowa, większa pewność siebie, koncentracja, dobre samopoczucie Zmniejszony apetyt, przyspieszone tętno, wzmożone oddychanie, błągostan	Szybko rozwija się w odniesieniu do skutków behawioralnych i fizjologicznych	Zmęczenie, zwiększony apetyt, drażliwość, depresja emocjonalna, lęk	Zaburzenia snu, niepokój, zmniejszony apetyt, podwyższone ciśnienie krwi Zmniejszone stężenie dopaminy, prekursorów i metabolitów w mózgu Zmniejszenie liczby receptorów
<b>Ekstazy</b>	Blokuje wychwyt zwrotny serotoniny	Zwiększona pewność siebie, empatia, zrozumienie, poczucie intymności, zwiększona komunikatywność, euforia, zwiększona energia	Może rozwinąć się u niektórych osób	Nudności, sztywność mięśni, ból głowy, utrata apetytu, niewyraźne widzenie, suchość w ustach, bezsenność, depresja, lęk, zmęczenie, trudności z koncentracją	Neurotoksyczność w odniesieniu do neuronów serotonergicznych w mózgu, prowadzi do następstw behawioralnych i fizjologicznych
<b>Lotne rozpuszczalniki</b>	Prawdopodobnie za pośrednictwem receptora GABA-A	Zawroty głowy, dezorientacja, euforia, beztroška, poprawa nastroju, omamy, urojenia, brak koordynacji, zaburzenia widzenia, lęk, sedacja	Występuje pewna tolerancja (trudna do oszacowania)	Zwiększona podatność na drgawki	Zmiany w wiązaniu receptora dopaminy i jego funkcji Upośledzenie funkcji poznawczych Psychiczne i neurologiczne następstwa
<b>Halucynogeny</b>	Różnie: LSD – agonista autoreceptora serotoniny PCP – antagonist receptoru glutamianu NMDA Substancje atropino-pochodne – antagoniści cholinergicznych receptorów muskarynowych	Przyspieszenie czynności serca, podwyższenie ciśnienie krwi i ciepłoty ciała Zmniejszenie apetytu, nudności, wymioty, upośledzenie koordynacji ruchowej, rozszerzenie źrenic, omamy	Szybki rozwój tolerancji somatycznej i psychicznej	Brak dowodów	Ostre lub przewlekłe epizody psychotyczne, tzw. <i>flash-backi</i> lub ponowne odczuwanie skutków działania leku długo po ostatnim użyciu halucynogenów

Źródło: WHO 2004<sup>[9]</sup>

# Załącznik 12

## Wytyczne dotyczące przepisywania leków

### Szczególne przestrogi dotyczące stosowania metadonu i buprenorfiny

---

#### Pacjenci w stanie intoksykacji lub sedacji

---

Nie należy podawać metadonu i buprenorfiny pacjentom z fizykalnymi objawami intoksykacji lub sedacji ze względu na ryzyko przedawkowania środków sedatywnych. U pacjentów uzależnionych od opioidów, którzy często intoksykują się środkami sedatywnymi, takimi jak alkohol i benzodiazepiny, należy zrównoważyć bilans ryzyka stosowania metadonu i buprenorfiny i korzyści wynikających z leczenia.

#### Ciężka niewydolność wątroby/nerek

---

Zarówno niewydolność wątroby i nerek może wpłynąć na metabolizm i eliminację metadonu i buprenorfiny; w takim przypadku należy odpowiednio dostosować ich dawkę lub częstość podawania.

#### Niewydolność oddechowa

---

U pacjentów z niewydolnością oddechową metadon i buprenorfina mogą hamować czynność oddechową.

#### Psychozy

---

U pacjentów z aktywną psychozą należy dokładnie rozważyć ryzyko i korzyści wynikające ze stosowania metadonu i buprenorfiny.

### Terapia substytucyjna metadonem

---

#### Indukcja

---

Początkowa dzienna dawka metadonu powinna zależeć od stopnia neuroadaptacji wywołanej opioidami. Zazwyczaj nie powinna ona przekraczać 20 mg, poza przypadkami pacjentów z większą tolerancją opioidów, a nawet w takich sytuacjach nie powinna przekraczać 30 mg. U osób z małą lub nieznaną tolerancją opioidów początkowa dawka dzienna powinna wynosić 10-15 mg. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku stosowania początkowej dawki metadonu większej niż 20 mg dziennie. Obserwacja pacjentów przez 2-3 godziny po przyjęciu dawki pozwala na najlepszą ocenę stopnia tolerancji opioidów. Jeżeli u pacjentów wystąpią nasilone opioidowe objawy abstynencyjne po 2-3 godzinach od przyjęcia metadonu, powinni oni dostać dodatkowo 5-10 mg metadonu i odpowiednio powinno się zwiększyć ich następną dawkę dzienną. Jeśli pacjenci są zsedowani po przyjęciu dawki metadonu, oznacza to, że następnego dnia dawkę powinno się zmniejszyć (a pacjent powinien być monitorowany aż do czasu ustąpienia sedacji lub, jeśli to niezbędne, leczony z powodu przedawkowania).

Pacjentów należy obserwować każdego dnia przed podaniem dawki. Pacjentom, którzy są nadmiernie zsedowani lub zaintoksykowani nie należy podawać kolejnych dawek metadonu do czasu, aż sedacja nie zmniejszy się.

Środki ostrożności w przypadku rozpoczęcia leczenia metadonem dotyczą: politoksykomanii, chorób psychicznych, mątej neuroadaptacji

w stosunku do opioidów (np. niedawne uwięzienie) oraz istotnych współwystępujących problemów medycznych.

### Stabilizacja

U pacjentów poddawanych leczeniu substytucyjnym agonistami receptorów opioidowych, u których nie występuje intoksykacja lub nasilone objawy abstynencyjne, celem jest ustalenie najbardziej skutecznej dawki metadonu. Dzienną dawkę metadonu należy następnie zwiększać o 5-10 mg co kilka dni, w razie potrzeby, aby zmniejszyć głód opioidów i ich nielegalne używanie. Dawki nie należy zwiększać szybciej niż o 20 mg na tydzień. Pacjentów należy badać przed każdym zwiększeniem dawki. Średnia skuteczna dawka metadonu wynosi 60-120 mg.

### Przejsie z buprenorfiny na metadon

Podawanie metadonu można rozpocząć po 24 godzinach od ostatniej dawki buprenorfiny. Jeżeli dawka buprenorfiny wynosiła 8 mg na dobę lub więcej, dawkowanie metadonu należy rozpocząć od 30 mg na dobę. W przypadku wcześniejszego podawania buprenorfiny w dawkach 4-8 mg na dobę należy zacząć od 20-30 mg metadonu dziennie. Przy dawkach buprenorfiny mniejszych niż 4 mg na dobę, dawka metadonu powinna wynosić mniej niż 20 mg dziennie.

### Pominięte dawki metadonu

Jeśli jedna z dwóch dawek zostanie pominięta, pacjenta można utrzymać na tej samej dawce metadonu.

W przypadku pominięcia trzech dawek, kolejną dawkę metadonu należy zmniejszyć o 25%, w związku z uwzględnieniem możliwości zmniejszenia tolerancji. Jeśli dawka ta jest dobrze tolerowana, można powrócić do poprzedniej dawki. Jeśli pominięto cztery dawki, następną dawkę powinno się zmniejszyć o 50%, aby uwzględnić potencjalne zmniejszenie tolerancji. Jeśli dawka jest dobrze

tolerowana, następne dawki można w ciągu kilku dni zwiększyć do dawek stosowanych uprzednio.

W przypadku pominięcia więcej niż czterech dawek powinno się rozpocząć dawkowanie od początku.

### Częstotliwość podawania leku

Większości pacjentów metadon można podawać codziennie. U około 30% pacjentów metadon nie wywołuje efektów, które równomiernie utrzymują się przez 24 godziny. Podobne zjawisko może wystąpić również w czasie ciąży, gdy metadon jest stosowany w połączeniu z lekami, które zwiększają jego metabolizm. W takich przypadkach metadon można podawać dwa razy dziennie, dzieląc dawkę na dwie części. Jeśli przyjmowanie leku dwa razy dziennie jest zbyt skomplikowane lub gdy niezalecane jest przyjmowanie dawek w domu, należy rozważyć podanie buprenorfiny. Zwiększenie dawki metadonu zwiększy w pewnym stopniu czas jego działania, ale głównym czynnikiem determinującym dobór dawki jest szybkość metabolizmu metadonu.

### Zmniejszenie dawki i zakończenie leczenia

Decyzję o przerwaniu leczenia metadonem należy podjąć w ramach kompleksowego planu leczenia. Dowody wskazują, że wiąże się to z ryzykiem nawrotu używania nielegalnych opioidów; pacjenci powinni być informowani o takim zagrożeniu. Brakuje badań dotyczących czynników, które pozwalałyby na przewidzenie skutecznego zakończenia leczenia substytucyjnego agonistami; do czynników mogących wpłynąć na skuteczność terapii należą: krótki czas używania narkotyków przed rozpoczęciem terapii agonistą receptorów opioidowych, brak wcześniejszych terapii przed leczeniem agonistami, zatrudnienie, stabilne zakwaterowanie, zaprzestanie nielegalnego stosowania opioidów, zaprzestanie stosowania innych substancji psychoaktywnych (w tym konopi indyjskich) oraz pozytywne zmiany w środowisku społecznym pacjenta.

Dzienną dawkę można zazwyczaj zmniejszyć o 2,5-5 mg na tydzień bez wystąpienia nasilonych opioidowych objawów abstynencyjnych. Pacjentów

powinno się często obserwować podczas zmniejszania dawki i jej dostosowywania do potrzeb klinicznych.

### Stosowanie metadonu w leczeniu opioidowego zespołu abstynencyjnego

Stosowanie metadonu można rozpocząć od dawki 10-20 mg dziennie, w zależności od głębokości uzależnienia i stopnia tolerancji opioidów. Dzienną dawkę metadonu należy zredukować o 1-2 mg dziennie. Pacjenci będą doznawać łagodnych opioidowych objawów abstynencyjnych nawet po tygodniu od zaprzestania leczenia metadonem.

### Leczenie substytucyjne buprenorfiną

#### Indukcja

Odpowiednią wielkość dawki substytucyjnej, która byłaby skuteczna klinicznie, powinno się osiągnąć tak szybko, jak to tylko możliwe, aby uniknąć wystąpienia nasilonych opioidowych objawów abstynencyjnych z powodu niedostatecznie dużej dawki.

Przed indukcją należy wziąć pod uwagę rodzaj stosowanych opioidów (długo- lub krótko działające), czas od ostatniego użycia opioidów oraz stopień lub głębokość uzależnienia od opioidów (tolerancja na opioidy).

**Pacjenci przyjmujący uliczną heroinę (lub inne opioidy o krótkim działaniu).** Po rozpoczęciu leczenia dawkę buprenorfiny należy przyjąć co najmniej sześć godzin po ostatnim użyciu opioidów przez pacjenta lub w przypadku pojawienia się pierwszych objawów abstynencyjnych. Zalecana dawka początkowa to 4 mg buprenorfiny w pierwszym dniu, z możliwością zwiększenia o 4 mg w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta.

**Pacjenci leczeni metadonem.** Przed rozpoczęciem leczenia buprenorfiną dawkę podtrzymującą metadonu należy zmniejszyć do 30 mg/dobę. Pierwszą dawkę buprenorfiny należy przyjąć co najmniej 24 godziny po ostatnim zastosowaniu metadonu.

Najlepiej, żeby początkową dawkę 4 mg buprenorfiny podać, gdy widoczne będą objawy abstynencyjne.

Należy zachować ostrożność w rozpoczynaniu terapii buprenorfiną w przypadku występowania: zwiększonego ryzyka związanego z używaniem wielu substancji, choroby psychicznej, małego poziomu neuroadaptacji do opioidów (np. w wyniku niedawnego pobytu w więzieniu) oraz istotnych współwystępujących problemów medycznych.

#### Stabilizacja

Dawkę buprenorfiny należy stopniowo zwiększać w zależności od efektu klinicznego u danego pacjenta. Zaleca się stosowanie 8-24 mg buprenorfiny na dobę, dzienna dawka nie powinna przekraczać 32 mg. Dawki dostosowuje się w zależności od ponownej oceny stanu klinicznego i psychologicznego pacjenta.

#### Rzadsze niż codzienne podawanie buprenorfiny

Po osiągnięciu satysfakcjonującego etapu stabilizacji można zmniejszyć częstość dawkowania do przyjmowania buprenorfiny co drugi dzień po dwukrotnym zwiększeniu dawki dobowej. Na przykład pacjentowi, którego stan jest ustabilizowany w wyniku otrzymywania dziennej dawki 8 mg, można podawać 16 mg leku co drugi dzień. W pozostałe dni pacjent nie otrzymuje leczenia. Jednakże dawka wydana w jednym dniu nie powinna przekraczać 32 mg.

U niektórych pacjentów po osiągnięciu satysfakcjonującego etapu stabilizacji częstotliwość dawkowania może być zmniejszona do trzech razy w tygodniu (na przykład w poniedziałek, środę i piątek). Dawka w poniedziałek i środę powinna być dwukrotnie większa od indywidualnie dobrej dawki dobowej, a dawka piątkowa powinna być trzy razy większa od indywidualnie dobrej dawki dobowej. W pozostałe dni pacjent nie otrzymuje leczenia. Jednakże dawka podana w jednym dniu nie powinna przekraczać 32 mg.

## Zmiana leku na metadon

Podawanie metadonu należy rozpocząć 24 godziny po ostatniej dawce buprenorfiny. W przypadku stosowania buprenorfiny w dawce 8 mg na dobę i wyższej terapię należy rozpocząć od 30 mg metadonu dziennie. Jeśli buprenorfina była stosowana w dawce 4-8 mg na dobę, należy codziennie podawać 20-30 mg metadonu. Przy dawkach buprenorfiny niższych niż 4 mg na dobę terapię należy rozpocząć od mniej niż 20 mg metadonu dziennie.

## Zmniejszenie dawki i zakończenie leczenia

Decyzję o przerwaniu leczenia buprenorfiną powinno się podjąć w ramach kompleksowego planu leczenia. Z wyników badań można wnioskować, że wiąże się to z ryzykiem nawrotu do używania nielegalnych opioidów; pacjenci powinni być informowani o takim zagrożeniu. Brakuje badań dotyczących czynników, które pozwalałyby na przewidzenie skutecznego zaprzestania leczenia substytucyjnego agonistami; do czynników mogących wpłynąć na skuteczność terapii należą: krótki czas używania narkotyków przed rozpoczęciem terapii agonistą opioidowym, brak wcześniejszych terapii przed leczeniem agonistami, zatrudnienie, stałe zakwaterowanie, zaprzestanie nielegalnego używania opioidów, zaprzestanie stosowania innych substancji psychoaktywnych (w tym konopi indyjskich) oraz pozytywna zmiana środowiska społecznego.

Dzienną dawkę można zazwyczaj zmniejszyć o 4-8 mg na tydzień bez wystąpienia nasilonych opioidowych objawów abstynencyjnych. Pacjentów powinno się często badać podczas zmniejszania dawki i dostosowywania dawki do potrzeb klinicznych.

## Zastosowanie buprenorfiny w leczeniu opioidowych zespołów abstynencyjnych

W detoksykacji opioidowej buprenorfiną stosuje się różne schematy dawkowania. Poniżej przedstawiony jest jeden z sugerowanych harmonogramów:

- Dzień 1 → 6 mg
- Dzień 2 → 10 mg ± 2 mg
- Dzień 3 → 10 mg ± 2 mg
- Dzień 4 → 8 mg ± 2 mg
- Dzień 5 → 4 mg.

## Zastosowanie agonistów receptorów alfa-2-adrenergicznych w leczeniu opioidowych zespołów abstynencyjnych

Agoniści receptorów alfa-2-adrenergicznych mogą wywoływać znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i bradykardię, a przez to nie powinny być lekami z wyboru stosowanymi przy odstawieniu opioidów u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z niewydolnością krążeniową, chorobą niedokrwieną serca, bradykardią, chorobami naczyń mózgowych, kobiet w ciąży i karmiących piersią. Zaleca się monitorowanie pulsu i ciśnienia krwi podczas stosowania klonidyny oraz zaprzestanie jej podawania lub zmniejszanie dawki, jeśli u pacjenta wystąpią objawy zaburzeń krążenia (np. zawroty głowy w pozycji stojącej) lub jeśli czynność serca stanie się zbyt rzadka (np. mniej niż 50 uderzeń na minutę) lub ciśnienie tętnicze krwi zbyt niskie (np. niższe niż 90/60 mmHg).

## Klonidyna

W leczeniu odstawienia opioidów klonidynę podaje się na ogół w dawkach do 100-300 µg, trzy lub cztery razy na dobę, maksymalnie do 10-17 µg/kg/dobę, zmniejszając dawkę po pierwszych dwóch dniach i kończąc jej podawanie 4. lub 5. dnia. W warunkach szpitalnych lub domowych początkowa dawka powinna wynosić 1-2 µg/kg, a następnie należy ją odpowiednio dostosowywać.

W warunkach ambulatoryjnych, w których nie monitoruje się ciśnienia tętniczego krwi, należy stosować mniejsze dawki; maksymalne dawki dobowe w tym przypadku wynoszą 450-900 µg, w zależności od masy ciała pacjenta i nasilenia opioidowych objawów abstynencyjnych.

## Lofeksydyna

Początkowa dawka wynosi 0,4-0,6 mg dwa razy na dobę, po czym, w razie potrzeby, należy ją zwiększyć, w zależności od tolerancji pacjenta, do maksymalnej dawki 2,4 mg na dobę w 2-4 dawkach podzielonych. Leczenie powinno trwać 7-10 dni, a następnie przez 2-4 dni należy stopniowo lofeksydynę odstawiać.

## Guanfacyna

Początkowa jej dawka powinna wynosić od 0,25 do 0,5 mg na dzień; można ją zwiększyć w razie potrzeby i w zależności od tolerancji pacjenta do 1-2 mg dziennie (w 1-4 dawkach podzielonych) przez 3-5 dni, a następnie zmniejszać przez 2-3 dni.

## Inne metody leczenia opioidowych zespołów abstynencyjnych

Wiele leków można stosować w skojarzeniu z agonistami receptorów alfa-2-adrenergicznych, aby poradzić sobie z określonymi objawami odstawienia opioidów (np. benzodiazepiny w leczeniu niepokoju i bezsenności, środki przeciwwymiotne w przypadku nudności i wymiotów oraz paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne [NLPZ] na bóle mięśni). Szczegółowe wytyczne dotyczące stosowania tych leków wykraczają poza zakres niniejszych wytycznych.

Pacjenci, u których wystąpiła biegunka, wymioty i nadmierna potliwość mogą się znacznie odwodnić, przez co czasami konieczna jest u nich agresywne uzupełnianie płynów.

## Leczenie naltreksonem

### Faza indukcyjna

Podawanie naltreksonu rozpoczyna się po etapie detoksykacji i po niezazywaniu opioidów przez pacjenta przez 7 dni (w przypadku krótko działających opioidów) lub 10 dni (w przypadku metadonu). Niezazywanie opioidów powinno zostać zweryfikowane przynajmniej na podstawie negatywnego

badania przesiewowego na występowanie narkotyków w moczu, a także na podstawie negatywnego wyniku testu prowokacji z naloksonem. Standardowa dawka podtrzymująca wynosi 50 mg naltreksonu doustnie na dobę. Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, można zmniejszyć na kilka dni dawkę do 25 mg naltreksonu.

### Faza podtrzymania

Jeżeli pacjenci użyją heroiny w dniu, w którym przyjmowali naltrekson, następnego dnia mogą przyjąć naltrekson.

Jeśli pacjent pominię jeden dzień leczenia naltreksonem i użyje heroiny lub innych opioidów, powinien jak najszybciej wznowić leczenie naltreksonem lub odczekać 7 dni i rozpocząć ponownie leczenie, zaczynając od zwykłej indukcji. Jeśli od razu rozpocznie stosowanie naltreksonu, wystąpią łagodne objawy abstynencyjne. Aby przewidzieć nasilenie objawów abstynencyjnych u pacjentów, można wykonać test prowokacji z naloksonem. Można zastosować agonistów receptorów alfa-2-adrenergicznych, aby poradzić sobie z występującymi objawami odstawienia. Jeśli pacjent przez ponad jeden dzień nie będzie stosował naltreksonu, a będzie używał heroiny lub innych opioidów, po wznowieniu leczenia naltreksonem może on doświadczyć nasilonych opioidowych objawów abstynencyjnych; należy zalecić pacjentom odczekanie 7 dni przed wznowieniem leczenia lub rozważyć alternatywną terapię substytucyjną agonistami opioidowymi.

Nie ma dobrych dowodów wskazujących na optymalną długość leczenia. Zaleca się, aby był on ustalany indywidualnie, w zależności od konkretnej sytuacji klinicznej.

Stosowanie naltreksonu można przerwać bez wystąpienia zespołu abstynencyjnego. Rozpoczęcie leczenia substytucyjnego agonistami opioidowymi po leczeniu naltreksonem powinno się prowadzić z wielką ostrożnością, ponieważ tolerancja opioidów będzie bardzo mała.

# Załącznik 13

## Słownik

### Abstynencja

---

Powstrzymanie się od używania substancji psychoaktywnych. Osoba leczona metadonem, ale niezażywająca nielegalnych opioidów, nadal będzie opisywana jako abstynent. Termin „abstynencja” nie powinien być mylony z terminem „zespół abstynencyjny”, który odnosi się do zespołu odstawienia.

### Terapia substytucyjna agonistami opioidowymi

---

Leczenie uzależnienia od substancji psychoaktywnych poprzez przepisanie leku substytucyjnego, na który pacjent jest krzyżowo uzależniony i wykazuje krzyżową tolerancję. Przykładami leków stosowanych w terapii substytucyjnej agonistami są metadon i buprenorfina w leczeniu uzależnienia od heroiny oraz guma nikotynowa zastępująca palenie tytoniu. Celem terapii substytucyjnej agonistami jest wyeliminowanie lub zmniejszenie częstości używania określonej substancji (szczególnie jeśli jest to niezgodne z prawem), zmniejszenie szkód i ryzyka dla zdrowia związanych ze stosowaniem określonej metody podawania substancji (np. ryzyko zarażenia się związane z używaniem tej samej igły) oraz zredukowanie społecznych skutków uzależnienia od substancji psychoaktywnych. Terapia substytucyjna agonistami może trwać od kilku miesięcy do ponad 20 lat i często towarzyszy jej inne leczenie (np. oddziaływania psychospołeczne). Odróżnia się ją od terapii polegającej na zastąpieniu nielegalnego narkotyku lekiem substytucyjnym i stopniowym zmniejszaniu dawki, jak to ma miejsce w przypadku odstawiania narkotyków i zapobiegania lub leczenia opioidowego zespołu abstynencyjnego (patrz opioidowy zespół abstynencyjny).

### Choroby przenoszone drogą krwionośną

---

Takie choroby jak HIV/AIDS i wirusowe zapalenie wątroby typu B i C, które rozprzestrzeniają się poprzez kontakt krwi z krwią (np. poprzez używanie wspólnej igły).

### Konwencja dotycząca substancji psychotropowych, 1971

---

Konwencja dotycząca substancji psychotropowych z 1971 roku jest drugą z międzynarodowych umów dotyczących kontroli narkotyków, uzupełniającą Jednolitą Konwencję o środkach odurzających z 1961 roku. Ma ona na celu kontrolę substancji psychotropowych, zgodnie z definicją zawartą w tej konwencji, oraz zapobieganie ich nadużywaniu. Konwencja określa szereg obowiązków dla zaangażowanych stron. Międzynarodowa Rada ds. Kontroli Narkotyków (INCB), która przekazuje swoje sprawozdania Radzie Gospodarczej i Społecznej (ECOSOC) za pośrednictwem Komisji ds. Narkotyków (CND), jest odpowiedzialna za monitorowanie zgodności polityki rządzących z Konwencją z 1971 roku, zapewniając z jednej strony, aby substancje psychotropowe były dostępne do użytku medycznego i naukowego, a z drugiej strony zapobiegając przechodzeniu tych substancji z legalnych źródeł do handlu nielegalnego. Buprenorfina jest wymieniona w Konwencji o substancjach psychotropowych.

### Uzależnienie

---

Jako termin ogólny określa stan potrzeby lub zależności od czegoś lub kogoś, bez czego trudno jest funkcjonować lub przetrwać. W odniesieniu do opioidów oznacza potrzebę przyjmowania

powtarzających się dawek opioidów, aby czuć się dobrze lub uniknąć złego samopoczucia.

W 1964 roku Komitet Ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wprowadził pojęcie „uzależnienia” w celu zastąpienia terminów „natóg” i „habituacja”. Termin ten można ogólnie stosować w odniesieniu do uzależnienia od jakichkolwiek leków psychoaktywnych (np. uzależnienie od narkotyków, zależność chemiczna, uzależnienie od substancji psychoaktywnych) lub ze szczególnym odniesieniem do konkretnego narkotyku lub grupy narkotyków (np. uzależnienie opioidowe). Pomimo że ICD-10 formułuje definicję uzależnienia opisaną w terminach mających zastosowanie w przypadku różnych substancji psychoaktywnych, objawy uzależnienia będą odmienne w przypadku uzależnienia od różnych substancji.

Uzależnienie często obejmuje zarówno somatyczne, jak i psychiczne aspekty zależności od substancji psychoaktywnych. Mówiąc dokładniej, uzależnienie psychiczne odnosi się do doświadczania złej kontroli nad używaniem narkotyków (w tym pożądania i kompulsji używania narkotyków), podczas gdy zależność fizjologiczna lub fizyczna odnosi się do zmian tolerancji i objawów abstynencyjnych (patrz: neuroadaptacja). Jednak w dyskusji o podłożu biologicznym uzależnienie często odnosi się tylko do fizycznej zależności.

Terminy „uzależnienie” lub „fizyczna zależność” są również stosowane w węższym znaczeniu w kontekście psychofarmakologicznym, odnosząc się wyłącznie do rozwoju objawów abstynencyjnych po zaprzestaniu używania substancji psychoaktywnych.

### **Detoksykacja (leczenie objawów abstynencyjnych)**

Proces odstawienia u danej osoby określonej substancji psychoaktywnej. W rozumieniu procedury klinicznej detoksykacja odnosi się do procesu odstawienia, który odbywa się w bezpieczny i skuteczny sposób, minimalizując pojawianie się i nasilenie objawów abstynencyjnych. Obiekt, w którym ma to miejsce, może być nazywany centrum detoksykacji lub „detoksu”.

### **Redukcja szkód**

W kontekście alkoholu lub substancji psychoaktywnych redukcja szkód (lub zmniejszanie bądź minimalizacja szkód) opisuje strategię lub programy, które koncentrują się bezpośrednio na zmniejszeniu szkody wynikającej z używania alkoholu lub narkotyków. Termin ten jest używany w szczególności w odniesieniu do polityk lub programów, które mają na celu zmniejszenie szkody, niekoniecznie zmieniając leżące u podstaw używanie narkotyków; przykłady obejmują wymianę igieł i strzykawek w celu przeciwdziałania dzieleniu się igłą wśród osób używających heroiny oraz poduszki powietrzne w samochodach, mające na celu zmniejszenie obrażeń odniesionych w wypadkach, szczególnie w wyniku prowadzenia pojazdu pod wpływem alkoholu. Strategie redukcji szkód obejmują szerszy zakres działań niż zwykła redukcja podaży i popytu.

### **Szkodliwe używanie opioidów**

Schemat stosowania substancji psychoaktywnych, który powoduje szkodę dla zdrowia (ICD-10, kod F11.1). Szkoła może mieć charakter somatyczny (np. w przypadku zapalenia wątroby wywołanego iniekcjami substancji psychoaktywnych) lub psychiczny. Szkodliwe używanie substancji, zazwyczaj (ale nie zawsze), niesie za sobą negatywne konsekwencje społeczne; jednakże konsekwencje społeczne są niewystarczające do postawienia rozpoznania używania szkodliwego.

Termin został wprowadzony w ICD-10 i zastąpił „używanie bez cech uzależnienia” jako termin diagnostyczny.

### **Środek (substancja) narkotyczny**

Środki narkotyczne są substancjami zawartymi w załącznikach I i II Konwencji dotyczącej środków odurzających, 1961 (patrz dalej), niezależnie od tego, czy są naturalne, czy syntetyczne. Metadon jest lekiem narkotycznym.

## Neuroadaptacja

Zmiany w neuronach związane zarówno z tolerancją, jak i pojawieniem się zespołu abstynencyjnego. Osoby mogą wykazywać neuroadaptację bez widocznych poznawczych lub behawioralnych objawów uzależnienia. Na przykład pacjenci chirurgiczni otrzymujący substancje opioidowe w celu złagodzenia bólu mogą czasami doświadczyć objawów abstynencyjnych, ale mogą ich nie identyfikować i najczęściej nie mają chęci kontynuowania używania tych substancji.

## Opiat

Przedstawiciel grupy alkaloidów pochodzących z maku lekarskiego (*Papaver somniferum*), wywołujący zmniejszenie odczuwania bólu, błogostan, a w większych dawkach ostupienie, śpiączkę i depresję ośrodkowego układu oddechowego. Termin ten nie dotyczy opioidów syntetycznych.

## Opioid

Ogólny termin stosowany do alkaloidów z maku lekarskiego (*Papaver somniferum*), ich syntetycznych analogów i naturalnych związków syntetyzowanych fizjologicznie. Wszystkie te substancje oddziałują z tymi samymi specyficznymi receptorami w mózgu, mają zdolność łagodzenia bólu i powodowania błogostanu (euforii). Alkaloidy opium i ich syntetyczne analogi używane w dużych dawkach również powodują ostupienie, śpiączkę i depresję ośrodkowego układu oddechowego.

Alkaloidy opium i ich półsyntetyczne pochodne to morfina, diacetylmorfina (diamorfina, heroina), hydromorfina, kodeina i oksykodon. Syntetyczne opioidy obejmują leworfanol, propoksyfen, fentanyl, metadon, petydynę (meperydynę) i agonisto-antagonistę pentazocynę. Endogennie występujące związki o działaniu opioidowym to endorfiny i enkefaliny.

Najczęściej stosowane opioidy (takie jak morfina, heroina, hydromorfina, metadon i petydyna) wiążą się głównie z receptorami  $\mu$ ; wynikiem tego jest efekt przeciwbólowy, zmiany nastroju

(np. błogostan, który może przechodzić w apatię lub dysfориę), depresja oddechowa, senność, zahamowanie psychoruchowe, niewyraźna mowa i zaburzenia koncentracji, pamięci i osądu.

Somatyczne skutki używania opioidów (głównie wynikające z podawania dożylnego) to: zapalenie wątroby typu B, zapalenie wątroby typu C, HIV, posocznica, zapalenie wsierdza, zapalenie płuc i ropień płuc, zakrzepowe zapalenie żył i rhabdomyoliza (rozpadanie się włókien mięśniowych). Powszechnie jest również upośledzenie funkcjonowania psychicznego i społecznego odzwierciedlające nielegalny charakter niemedycznego zastosowania opioidów.

## Opioid endogenny

Dowolny z neuropeptydów występujących naturalnie w mózgu: co najmniej dwie główne grupy – enkefaliny i endorfiny. Obie grupy mogą wchodzić w interakcje z miejscami wiążącymi opiaty (receptorami), a zatem mogą wpływać na odczuwanie bólu. Wydaje się również, że endorfiny modulują nastrój i reakcje na stresujące bodźce (patrz opioid).

## Intoksykacja opioidami

Stan występujący po podaniu opioidów, powodujący ilościowe zaburzenia świadomości, zaburzenia poznawcze, percepcji, osądu, nastroju, zachowań lub innych funkcji i reakcji psychofizjologicznych. Zaburzenia te są związane z ostrymi efektami farmakologicznymi i wyuczonymi reakcjami na opioidy. Z czasem zaburzenia te ustępują, powodując całkowite wyleczenie, z wyjątkiem przypadków, gdy doszło do uszkodzenia tkanek lub innych powikłań.

Intoksykacja zależy od rodzaju i dawki opioidu i stopnia tolerancji użytkownika. Ludzie często biorą narkotyki w ilości wymaganej do osiągnięcia pożądanego stopnia intoksykacji. Zachowanie wynikające ze stopnia intoksykacji jest zależne od czynników kulturowych i osobistych oczekiwań dotyczących działania leku.

Ostra intoksykacja to termin ICD-10 opisujący zatrucie o znaczeniu klinicznym (F11.0). Jej

powikłania mogą obejmować uraz, zachłyśnięcie się wymiocinami, majaczenie, śpiączkę i drgawki, w zależności od rodzaju przyjętej substancji i sposobu jej podawania.

### **Przedawkowanie opioidów**

Stosowanie opioidów w ilościach, które powodują ostre, niekorzystne skutki pod względem somatycznym lub psychicznym. Rozmyślne przedawkowanie jest powszechną metodą samobójstwa. Przedawkowania legalnych opioidów są częstsze niż przedawkowania nielegalnych opioidów. Przedawkowanie może powodować przemijające lub trwałe skutki lub zgon; śmiertelna dawka konkretnego opioidu różni się w zależności od osoby i okoliczności.

### **Zaburzenia związane z używaniem opioidów**

Grupa zaburzeń związanych z używaniem opioidów. ICD-10, sekcja F11.0-9 „Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania spowodowane używaniem opiatów” zawiera szeroki wykaz zaburzeń o różnej intensywności i postaci klinicznej wynikających z używania tej samej substancji opioidowej, bądź przepisywanej na receptę, bądź zdobywanej bez recepty. Stany kliniczne, które mogą wystąpić, obejmują ostre zatrucie, używanie szkodliwe, zespół uzależnienia, zespół (lub stan) abstynencyjny, zespół abstynencyjny z majaczeniem, zaburzenia psychotyczne, zaburzenia psychotyczne o opóźnionym występowaniu i zespół amnestyczny.

### **Opioidowy zespół abstynencyjny**

Z czasem morfina i jej analogi indukują tolerancję i zmiany neuroadaptacyjne, które powodują nawroty nadpobudliwości po odstawieniu leku. Zespół abstynencyjny składa się z: „głodu” opioidów, lęku, dysforii, ziewania, pocenia się, piloerekcji, łzawienia, wycieku z nosa, bezsenności, nudności lub wymiotów, biegunki, skurczów i bólów mięśniowych oraz gorączki. W przypadku krótko działających substancji, takich jak morfina lub heroina, objawy abstynencyjne mogą pojawić się w ciągu 8-12 godzin od zażycia ostatniej dawki narkotyku i osiągnąć szczyt po 48-72 godzinach, natomiast

ustąpić po 7-10 dniach. W przypadku narkotyków o dłuższym okresie działania, takich jak metadon, objawy abstynencyjne mogą wystąpić dopiero po 1-3 dniach od ostatniej dawki; szczyt objawów występuje między trzecim a ósmym dniem; objawy mogą utrzymywać się przez kilka tygodni, ale generalnie są łagodniejsze niż w przypadku odstawienia równoważnych dawek morfiny lub heroiny.

### **Interwencja psychospołeczna**

Każda interwencja niefarmakologiczna przeprowadzona w kontekście terapeutycznym na poziomie indywidualnym, rodzinnym lub grupowym. Interwencje psychospołeczne mogą obejmować zorganizowane profesjonalne interwencje (np. terapia poznawczo-behawioralna lub psychoterapia zorientowana na wgląd) lub interwencje nieprofesjonalne (np. grupy samopomocowe i niefarmakologiczne interwencje przeprowadzane przez tradycyjnych uzdrowicieli).

### **Substancja psychotropowa**

Substancje psychotropowe są substancjami naturalnymi, syntetycznymi lub innymi naturalnymi materiałami wymienionymi w załącznikach I, II, III lub IV do Konwencji dotyczącej substancji psychotropowych, 1971 (patrz wyżej). M.in. buprenorfina i benzodiazepiny należą do substancji psychotropowych.

### **Jednolita Konwencja dotycząca środków odurzających, 1961**

Jednolita Konwencja dotycząca środków odurzających z 1961 roku (zmieniona przez Protokół z 1972 roku) jest głównym międzynarodowym traktatem na temat kontroli narkotyków. Zastępując liczne poprzednie konwencje, ma ona na celu ograniczenie uprawy, produkcji, wytwarzania oraz stosowania środków odurzających do celów medycznych i naukowych przy jednoczesnym zapewnieniu ich dostępności do ww. celów. Konwencja wymienia liczne narkotyki i nakreśla obowiązki rządów w odniesieniu do produkcji, wytwarzania, dystrybucji i stosowania tych leków w różnych krajach. INCB, która przekazuje swoje sprawozdania do ECOSOC za pośrednictwem CND, odpowiada za

monitorowanie zgodności działalności rządów z postanowieniami tego traktatu. Metadon jest wymieniony w Jednolitej Konwencji dotyczącej środków odurzających z 1961 roku.

### **Tolerancja**

---

Zmniejszenie reakcji na dawkę substancji występujące przy dłuższym używaniu substancji. Jeżeli dana osoba wykazuje tolerancję substancji, potrzebne są zwiększone dawki, aby osiągnąć efekty powodowane początkowo przez dawki mniejsze. Zarówno czynniki fizjologiczne, jak i psychospołeczne mogą przyczyniać się do rozwoju tolerancji. Czynniki fizjologiczne to tolerancja metaboliczna i funkcjonalna. W przypadku tolerancji metabolicznej organizm może łatwiej eliminować daną substancję, ponieważ jest metabolizowana w zwiększonym tempie. W przypadku tolerancji funkcjonalnej ośrodkowy układ nerwowy jest mniej wrażliwy na substancję. Przykładem czynnika psychospołecznego przyczyniającego się do zwiększenia tolerancji jest tolerancja behawioralna, w której uczenie się lub zmiana ograniczeń środowiskowych zmieniają działanie leku. Ostra tolerancja odnosi się do szybkiego tymczasowego przystosowania się do działania substancji po podaniu pojedynczej dawki. Tolerancja odwrócona, znana również jako nadwrażliwość na bodźce, odnosi się do stanu, w którym reakcja na substancję zwiększa się w przypadku jej wielokrotnego stosowania. Tolerancja jest jednym z kryteriów zespołu uzależnienia.

### **Zespół abstynencyjny (zespół odstawienny, reakcja na odstawienie, stan odstawienia)**

---

Grupa objawów o zmiennych konfiguracjach i różnicowanym nasileniu występujących po odstawieniu lub zmniejszeniu używania substancji psychoaktywnych, które były stosowane wielokrotnie, zwykle przez dłuższy czas lub w dużych dawkach (ICD-10 kod F1x.3). Zespołowi abstynencyjnemu mogą towarzyszyć objawy zaburzeń fizjologicznych. Jest to jeden ze wskaźników zespołu uzależnienia i cecha psychofarmakologicznie definiująca uzależnienie.

Wystąpienie i przebieg zespołu abstynencyjnego są ograniczone w czasie i wiążą się z rodzajem substancji i dawką przyjętą bezpośrednio przed jej odstawieniem lub ograniczeniem używania. Zazwyczaj cechy zespołu abstynencyjnego są przeciwieństwem ostrego zatrucia.

Odstawieniu opioidów towarzyszy wyciek z nosa, łzawienie, bóle mięśni, dreszcze, piloerekcja oraz, po 24-48 godzinach, skurcze mięśni i brzucha. Po ustąpieniu objawów somatycznych pacjenci przejawiają zachowania mające na celu poszukiwanie narkotyków.

# Piśmiennictwo

1. Economic and Social Council (2004). ECOSOC resolution 2004/40, <http://www.un.org/docs/ecosoc/documents/2004/resolutions/eres2004-40.pdf> (accessed 1/2/2008).
2. United Nations Office on Drugs and Crime (2007). World Drug Report.
3. Hser YI, Hoffman V, Grella CE and Anglin MD (2001). A 33-year follow-up of narcotics addicts. *Archives of General Psychiatry*, 58(5):503-508.
4. Mark TL, Woody GE, Juday T and Kleber HD (2001). The economic costs of heroin addiction in the United States. *Drug Alcohol Dependence*, 61(2):195- 206.
5. UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) (2006). Report on the global AIDS epidemic. Geneva, Switzerland. <http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2006/> (Accessed 14 July 2008).
6. Piot P and Coll Seck AM (2001). International response to the HIV/AIDS epidemic: planning for success. *Bulletin of the World Health Organization*, 79(12):1106-1112.
7. World Health Organization (2004) WHO/UNODC/UNAIDS position paper. Substitution maintenance therapy in the management of opioid dependence and HIV/AIDS prevention. Geneva, WHO.
8. World Health Organization (2007). WHO Model List of Essential Medicines. Geneva, World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/medicines>.
9. World Health Organization (2004). Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. Geneva, WHO.
10. World Health Organization (1996). WHO Expert Committee on Drug Dependence. Geneva, Switzerland, 13th report, WHO technical report series 873. [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_873.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_873.pdf) (Accessed 9 July 2008)
11. World Health Organization (2006). Basic Principles for Treatment and Psychosocial Support of Drug Dependent People Living with HIV/AIDS. Geneva, WHO.
12. World Health Organization (2002). Guidelines for WHO Guidelines, Global Programme on Evidence for Health Policy. [http://libdoc.who.int/hq/2003/EIP\\_GPE\\_EQC\\_2003\\_1.pdf](http://libdoc.who.int/hq/2003/EIP_GPE_EQC_2003_1.pdf) (Accessed 9 July 2008).
13. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, Liberati A, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann H, Edejer TT, Vist GE and Williams JW, Jr. (2004). Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Services Research*, 4(1):38.
14. World Health Organization (2007). International Classification of Diseases, 10th edition (ICD-10). <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/> (Accessed 2008 9 July).
15. Volkow ND and Li TK (2004). Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry. *Nature Reviews. Neuroscience*, 5(12):963-970.
16. Ballantyne JC and LaForge KS (2007). Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *Pain*, 129(3):235-255.
17. Yaksh TL (1984). Multiple opioid receptor systems in brain and spinal cord: Part I. *European Journal of Anaesthesiology*, 1(2):171-199.
18. Yaksh TL (1984). Multiple opioid receptor systems in brain and spinal cord: Part 2. *European Journal of Anaesthesiology*, 1(3):201-243.
19. Bodnar RJ and Klein GE (2006). Endogenous opiates and behavior: 2005. *Peptides*, 27(12):3391-3478.
20. Johnson SW and North RA (1992). Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *Journal of Neuroscience*, 12(2):483-488.
21. Bonci A and Williams JT (1997). Increased probability of GABA release during withdrawal from morphine. *Journal of Neuroscience*, 17(2):796-803.
22. Cami J and Farre M (2003). Drug addiction. *New England Journal of Medicine*, 349(10):975-986.
23. Nestler EJ, Berhow MT and Brodtkin ES (1996). Molecular mechanisms of drug addiction: adaptations in signal transduction pathways. *Molecular Psychiatry*, 1(3):190-199.
24. Hyman SE and Malenka RC (2001). Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2(10):695- 703.
25. Williams JT, Christie MJ and Manzoni O (2001). Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiological Reviews*, 81(1):299-343.
26. Kieffer BL and Evans CJ (2002). Opioid tolerance-in search of the holy grail. *Cell*, 108(5):587-590.
27. US Census Bureau (2004). The AIDS Pandemic in the 21st Century. International Population Reports. Washington, DC, US Government Printing Office, WP/02-2.
28. Centers for Disease Control (1998). Mortality and Morbidity Weekly Report., 47(RR-19).
29. Hulse GK, English DR, Milne E and Holman CD (1999). The quantification of mortality resulting from the regular use of illicit opiates. *Addiction*, 94(2):221- 229.
30. Darke S and Ross J (2002). Suicide among heroin users: rates, risk factors and methods. *Addiction*, 97(11):1383-1394.
31. Vlahov D, Wang CL, Galai N, Baretta J, Mehta SH, Strathdee SA and Nelson KE (2004). Mortality risk among new onset injection drug users. *Addiction*, 99(8):946-954.
32. Goldstein A and Herrera J (1995). Heroin addicts and methadone treatment in Albuquerque: a 22-year follow-up. *Drug and Alcohol Dependence*, 40(2):139-150.
33. Bargagli AM, Sperati A, Davoli M, Forastiere F and Perucci CA (2001). Mortality among problem drug users in Rome: an 18-year follow-up study, 1980-97. *Addiction*, 96(10):1455-1463.
34. Stein MD, Mulvey KP, Plough A and Samet JH (1998). The functioning and well being of persons who seek treatment for drug and alcohol use. *J Subst Abuse*, 10(1):75-84.
35. Ross J, Teesson M, Darke S, Lynskey M, Ali R, Ritter A and Cooke R (2005). The characteristics of heroin users entering treatment: findings from the Australian treatment outcome study (ATOS). *Drug and Alcohol Review*, 24(5):411-418.
36. Collins DJ and Lapsley HM (1996). The social costs of drug abuse in Australia in 1988 and 1992. Canberra, Australia.
37. Xie X, Rehm J, Single E, Robson L and Paul J (1998). The economic costs of illicit drug use in Ontario, 1992. *electronic Health Economics letters*, 2(1):8-14.
38. Clark, N., Gospodarevskaya, E., Harris, A. & Ritter, A. Estimating the Cost of Heroin Use in Victoria. Report to the Premier's Drug Prevention Council. Melbourne: Department of Human Services 2003. Available online at URL: [http://www.druginfo.adf.org.au/hidden\\_articles/estimating\\_the\\_cost\\_of\\_heroin\\_1.html](http://www.druginfo.adf.org.au/hidden_articles/estimating_the_cost_of_heroin_1.html)39.
39. Darke S, Ross J, Mills KL, Williamson A, Havard A and Teesson M (2007). Patterns of sustained heroin abstinence amongst long-term, dependent heroin users: 36 months findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Addictive Behaviors*, 32(9):1897-1906.

40. Maddux JF and Desmond DP (1992). Methadone maintenance and recovery from opioid dependence. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 18(1):63-74.
41. Flynn PM, Joe GW, Broome KM, Simpson DD and Brown BS (2003). Recovery from opioid addiction in DATOS. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 25(3):177-186.
42. Hser YI (2007). Predicting long-term stable recovery from heroin addiction: findings from a 33-year follow-up study. *Journal of Addictive Diseases*, 26(1):51-60.
43. Teesson M, Ross J, Darke S, Lynskey M, Ali R, Ritter A and Cooke R (2006). One year outcomes for heroin dependence: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Drug & Alcohol Dependence*, 83(2):174-180.
44. Gandhi DH, Jaffe JH, McNary S, Kavanagh GJ, Hayes M and Currens M (2003). Short-term outcomes after brief ambulatory opioid detoxification with buprenorphine in young heroin users. *Addiction*. 98(4):453-462.
45. Hser YI, Anglin MD and Fletcher B (1998). Comparative treatment effectiveness. Effects of program modality and client drug dependence history on drug use reduction. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 15(6):513-523.
46. Calsyn DA, Malcy JA and Saxon AJ (2006). Slow tapering from methadone maintenance in a program encouraging indefinite maintenance. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 30(2):159-163.
47. Lenne M, Lintzeris N, Breen C, Harris S, Hawken L, Mattick R and Ritter A (2001). Withdrawal from methadone maintenance treatment: prognosis and participant perspectives. *Australian & New Zealand Journal of Public Health*, 25(2):121-125.
48. Hiltunen AJ and Eklund C (2002). Withdrawal from methadone maintenance treatment. Reasons for not trying to quit methadone. *European Addiction Research*, 8(1):38-44.
49. World Health Organization (2006). Constitution of the World Health Organization. Geneva, Basic Documents, 45th edition, Supplement October 2006. [http://www.who.int/governance/eb/who\\_constitution\\_en.pdf](http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_en.pdf) (Accessed 9 July 2008).
50. World Health Organization (1986). [www.who.int/hpr/NPH/docs/ottawa\\_charter\\_hp.pdf](http://www.who.int/hpr/NPH/docs/ottawa_charter_hp.pdf) (accessed 12 December, 2008).
51. Hall WD, Ross JE, Lynskey MT, Law MG and Degenhardt LJ (2000). How many dependent heroin users are there in Australia? *Medical Journal of Australia*. 173(10):528-531.
52. World Health Organization (1993). WHO Expert Committee on Drug Dependence, Twenty-eighth Report. WHO Technical Report Series, No. 836.
53. Reilly D, Scantleton J and Didcott P (2002). Magistrates' Early Referral into Treatment (MERIT): preliminary findings of a 12-month court diversion trial for drug offenders. *Drug and Alcohol Review*. 21(4):393-396.
54. Fielding JE, Tye G, Ogawa PL, Imam IJ and Long AM (2002). Los Angeles County drug court programs: initial results. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 23(3):217-224.
55. Britton B (1994). The privatization of methadone maintenance; changes in risk behavior associated with cost related detoxification. *Addiction Research*, 2(2):171-181.
56. McCollister K and French M (2003). The relative contribution of outcome domains in the total economic benefit of addiction interventions: a review of first findings. *Addiction*. 98:1647-1659.
57. French M and Drummond M (2005). A research agenda for economic evaluation of substance abuse services. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 29:125-137.
58. French M and Martin R (1996). The Costs of Drug Abuse Consequences: A Summary of Research Findings. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 13(6):453-466.
59. Choi B, Robson L and Single E (1997). Estimating the economic costs of the abuse of tobacco, alcohol and illicit drugs: a review of methodologies and Canadian data sources. *Chronic Diseases in Canada*, 18(4):149-165.
60. Cartwright WS (2000). Cost-benefit analysis of drug treatment services: review of the literature. *Journal of Mental Health Policy and Economics*, 3:11-26.
61. Hall W, Doran C, Degenhardt L and Shepard D (2006). *Illicit Opioid Use*. In: Musgrove P, ed. Disease control priorities in developing countries. New York, Oxford University Press, 2, 907-932.
62. Simoens S, Ludbrook A, Matheson C and Bond C (2006). Pharmacoeconomics of community maintenance for opiate dependence: a review of evidence and methodology. *Drug and Alcohol Dependence*. 84(1):28-39.
63. Simoens S, Matheson C, Inkster K, Ludbrook A and Bond C (2002). The effectiveness of treatment for drug users: An international systematic review of the evidence. Edinburgh, Scottish Executive Drug Misuse Research Programme
64. World Health Organization (2008). Choosing Interventions that are Cost Effective: Cost-it. [http://www.who.int/choice/toolkit/cost\\_it/en/](http://www.who.int/choice/toolkit/cost_it/en/) (Accessed 2008 16 July).
65. Dole VP and Nyswander M (1965). A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. *Journal of the American Medical Association*, 193:80-84.
66. Dole V, Robinson J and Orraca J (1969). Methadone treatment of randomly selected criminal addicts. *New England Journal of Medicine*, 280:1372-1375.
67. Dole VP (1971). Methadone maintenance treatment for 25000 addicts. *Journal of the American Medical Association*, 215:1131-1134.
68. Lintzeris N, Ritter A, Panjari M, Clark N, Kutin J and Bammer G (2004). Implementing buprenorphine treatment in community settings in Australia: experiences from the Buprenorphine Implementation Trial. *American Journal of Addiction*. 13 Suppl 1:S29-41.
69. Alford DP, LaBelle CT, Richardson JM, O'Connell JJ, Hohl CA, Cheng DM and Samet JH (2007). Treating homeless opioid dependent patients with buprenorphine in an office-based setting. *Journal of General Internal Medicine*. 22(2):171-176.
70. Fiellin DA, O'Connor PG, Chawarski M, Pakes JP, Pantaloni MV and Schottenfeld RS (2001). Methadone maintenance in primary care: a randomized controlled trial. *Jama*. 286(14):1724-1731.
71. Bell J, Dru A, Fischer B, Levit S and Sarfraz MA (2002). Substitution therapy for heroin addiction. *Substance Use and Misuse*. 37(8-10):1149-1178.
72. Gibson AE, Doran CM, Bell JR, Ryan A and Lintzeris N (2003). A comparison of buprenorphine treatment in clinic and primary care settings: a randomised trial. *Medical Journal of Australia*. 179(1):38-42.
73. Vignau J, Boissonnas A, Tignol J, Millot Y and Mucchielli A (2003). [French nationwide survey of abstinence-oriented treatments in opiate-addicted patients. Results at 12 months]. *Annales de Médecine Interne (Paris)*. 154 Spec No 2:S23-32.
74. World Health Organization (2007). Health in prisons: A WHO guide to the essentials in prison health. <http://www.euro.who.int/document/e90174.pdf> (Accessed 09 July 2008).
75. United Nations General Assembly (1966). International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights. [http://www.unhcr.ch/html/menu3/b/a\\_ceschr.htm](http://www.unhcr.ch/html/menu3/b/a_ceschr.htm) (accessed 2008 1 March), resolution 2200A (XXI).
76. World Health Organization (2005). WHO Resource Book on Mental Health, Human Rights and Legislation. Geneva, WHO.
77. Kornor H and Waal H (2005). From opioid maintenance to abstinence: a literature review. *Drug and Alcohol Review*. 24(3):267-274.
78. Piper TM, Rudenstine S, Stancliff S, Sherman S, Nandi V, Clear A and Galea S (2007). Overdose prevention for injection drug users: lessons learned from naloxone training and distribution programs in New York City. *Harm Reduction Journal*. 4:3.
79. Seal KH, Thawley R, Gee L, Bamberger J, Kral AH, Ciccarone D, Downing M and Edlin BR (2005). Naloxone distribution and cardiopulmonary resuscitation training for injection drug users to prevent heroin overdose death: a pilot intervention study. *Journal of Urban Health*. 82(2):303-311.
80. Fry C, Dietze P and Crofts N (2000). Naloxone distribution: remembering hepatitis C transmission as an issue. *Addiction*. 95(12):1865-1866.
81. Wang H, He G, Li X, Yang A, Chen X, Fennie KP and Williams AB (2008). Self-Reported Adherence to Antiretroviral Treatment among HIV-Infected People in Central China. *AIDS Patient Care STDS*. 22(1): 71-80.
82. Smith-Rohrberg D, Mezger J, Walton M, Bruce RD and Altice FL (2006). Impact of enhanced services on virologic outcomes in a directly administered antiretroviral therapy trial for HIV-infected drug users. *Journal of the Acquired Immunodeficiency Syndrome*. 43 Suppl 1:S48-53.
83. Lucas GM, Gebo KA, Chaisson RE and Moore RD (2002). Longitudinal assessment of the effects of drug and alcohol abuse on HIV-1 treatment outcomes in an urban clinic. *Aids*. 16(5):767-774.
84. van Beek I (2007). Case study: accessible primary health care – a foundation to improve health outcomes for people who inject drugs. *International Journal of Drug Policy*. 18(4):329-332.
85. Krook AL, Stokka D, Heger B and Nygaard E (2007). Hepatitis C treatment of opioid dependants receiving maintenance treatment: results of a Norwegian pilot study. *European Addiction Research*. 13(4):216-221.

86. Sylvestre DL and Clements BJ (2007). Adherence to hepatitis C treatment in recovering heroin users maintained on methadone. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 19(9):741-747.
87. Edlin BR, Kresina TF, Raymond DB, Carden MR, Gourevitch MN, Rich JD, Cheever LW and Cargill VA (2005). Overcoming barriers to prevention, care, and treatment of hepatitis C in illicit drug users. *Clinical Infectious Disease*. 40 Suppl 5:S276-285.
88. Umbrecht-Schneiter A, Ginn DH, Pabst KM and Bigelow GE (1994). Providing medical care to methadone clinic patients: referral vs on-site care. *American Journal of Public Health*. 84(2):207-210.
89. Weisner C, Mertens J, Parthasarathy S, Moore C and Lu Y (2001). Integrating primary medical care with addiction treatment: a randomized controlled trial. *Jama*. 286(14):1715-1723.
90. Willenbring ML and Olson DH (1999). A randomized trial of integrated outpatient treatment for medically ill alcoholic men. *Archives of Internal Medicine*. 159(16):1946-1952.
91. Scholten JN, Driver CR, Munsiff SS, Kaye K, Rubino MA, Gourevitch MN, Trim C, Amofa J, Seewald R, Highley E and Fujiwara PI (2003). Effectiveness of isoniazid treatment for latent tuberculosis infection among human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected injection drug users in methadone programs. *Clinical Infectious Disease*. 37(12):1686-1692.
92. Gourevitch MN, Selwyn PA, Davenny K, Buono D, Schoenbaum EE, Klein RS and Friedland GH (1993). Effects of HIV infection on the serologic manifestations and response to treatment of syphilis in intravenous drug users. *Annals of Internal Medicine*. 118(5):350-355.
93. O'Connor PG, Molde S, Henry S, Shockcor WT and Schottenfeld RS (1992). Human immunodeficiency virus infection in intravenous drug users: a model for primary care. *American Journal of Medicine*. 93(4):382-386.
94. Newman RG (1994). More on methadone treatment. *American Journal of Public Health*. 84(11):1854.
95. World Health Organization (2004). *Weekly Epidemiological Record*, 28(79):253-264.
96. Altice FL, Bruce RD, Walton MR and Buitrago MI (2005). Adherence to hepatitis B virus vaccination at syringe exchange sites. *Journal of Urban Health*. 82(1):151-161.
97. Christensen PB, Fisker N, Krarup HB, Liebert E, Jaroslavtsev N, Christensen K and Georgsen J (2004). Hepatitis B vaccination in prison with a 3-week schedule is more efficient than the standard 6-month schedule. *Vaccine*. 22(29-30):3897-3901.
98. Macdonald V, Dore GJ, Amin J and van Beek I (2007). Predictors of completion of a hepatitis B vaccination schedule in attendees at a primary health care centre. *Sex Health*. 4(1):27-30.
99. Okruhlica L and Klempova D (2002). Hodnocení programu vakcinace proti hepatitidě typu B u uživatelů drog v Bratislavě (Evaluation of a Hepatitis B Vaccination Programme among Drug Users in Bratislava). *Adiktologie*, 2:11-18.
100. Quaglio G, Talamini G, Lugoboni F, Lechi A, Venturini L, Jarlais D and Mezzelani P (2003). Compliance with hepatitis B vaccination in 1175 heroin users and risk factors associated with lack of vaccine response. *Addiction*. 97(12):1611-1613.
101. Mattos A, Gomes E, Tovo C, Alexandre C and Remião J (2004). Hepatitis B vaccine efficacy in patients with chronic liver disease by hepatitis C virus. *Arq Gastroenterol*. 41(3):180-184.
102. World Health Organization (2000). *Weekly Epidemiological Record*, 5(75):37-44.
103. World Health Organization (2008). WHO collaborative research project on drug dependence treatment and HIV/AIDS. [http://www.who.int/substance\\_abuse/activities/treatment\\_HIV/en/index.html](http://www.who.int/substance_abuse/activities/treatment_HIV/en/index.html) (Accessed 12 December 2008).
104. Williams JT, Christie MJ and Manzoni O (2001). Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiological Reviews*, 81(1):299-343.
105. Mattick RP, Breen C, Kimber J and Davoli M (in press). Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Systematic Review*.
106. Newman RG and Whitehill WB (1979). Double-blind comparison of methadone and placebo maintenance treatments of narcotic addicts in Hong Kong. *Lancet*. 2(8141):485-488.
107. Vanichseni S, Wongsuwan B, Choopanya K and Wongpanich K (1991). A controlled trial of methadone maintenance in a population of intravenous drug users in Bangkok: implications for prevention of HIV. *International Journal of Addiction*. 26(12):1313-1320.
108. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA and Bigelow GE (1993). Dose-response effects of methadone in the treatment of opioid dependence. *Annals of Internal Medicine*. 119(1):23-27.
109. Johnson RE, Eissenberg T, Stitzer ML, Strain EC, Liebson IA and Bigelow GE (1995). A placebo controlled clinical trial of buprenorphine as a treatment for opioid dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. 40(1):17-25.
110. Ling W, Charuvastra C, Collins JF, Batki S, Brown LS, Jr, Kintaudi P, Wesson DR, McNicholas L, Tusek DJ, Malkernek U, Renner JA, Jr, Santos E, Casadonte P, Fye C, Stine S, Wang RI and Segal D (1998). Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial. *Addiction*. 93(4):475-486.
111. Coplehorn JRM and Drummer OH (1999). Mortality associated with New South Wales methadone programs in 1994: lives lost and saved. *Medical Journal of Australia*. 170:104-109.
112. Lawrinson P, Ali R, Uchtenhagen A and Newcombe D (2009). The WHO Collaborative Study on Substitution Therapy of Opioid Dependence and HIV/AIDS. Geneva. [http://www.who.int/substance\\_abuse/en/index.html](http://www.who.int/substance_abuse/en/index.html).
113. Moore TJ, Ritter A and Caulkins JP (2007). The costs and consequences of three policy options for reducing heroin dependency. *Drug and Alcohol Review*. 26(4):369-378.
114. Zarkin GA, Dunlap LJ, Hicks KA and Mamo D (2005). Benefits and costs of methadone treatment: results from a lifetime simulation model. *Health Economics*. 14(11):1133-1150.
115. Barnett PG (1999). The cost-effectiveness of methadone maintenance as a health care intervention. *Addiction*. 94(4):479-488.
116. Hall WD, Doran CM, Degenhardt LJ and Shepard D (2006). Illicit Opiate Abuse. In: Department of Mental Health and Substance Abuse, ed. *Disease Control Priorities related to Mental, Neurological, Developmental and Substance Abuse Disorders*. Geneva, World Health Organization, 77-100.
117. Bell J, Digiusto E and Byth K (1992). Who should receive methadone maintenance? *British Journal of Addiction*. 87(5):689-694.
118. Mattick RP, Kimber J, Breen C and Davoli M (2004). Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Systematic Review*(3):CD002207.
119. Auriacombe M, Fatseas M, Dubernet J, Daulouede JP and Tignol J (2004). French field experience with buprenorphine. *American Journal of Addiction*. 13 Suppl 1:S17-28.
120. Auriacombe M, Franques P and Tignol J (2001). Deaths attributable to methadone vs buprenorphine in France. *Jama*. 285(1):45.
121. Kintz P (2002). A new series of 13 buprenorphine-related deaths. *Clinical Biochemistry*. 35(7):513-516.
122. Kintz P (2001). Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases. *Forensic Science International*. 121(1-2):65-69.
123. Anonymous (2006). Buprenorphine replacement therapy: a confirmed benefit. *Prescrire International*. 15(82):64-70.
124. Bargagli AM, Sperati A, Davoli M, Forastiere F and Perucci CA (2001). Mortality among problem drug users in Rome: an 18-year follow-up study, 1980-97. *Addiction*. 96(10):1455-1463.
125. Pettitjean S, Stohler R, Deglon JJ, Livoti S, Waldvogel D, Uehlinger C and Ladewig D (2001). Double-blind randomized trial of buprenorphine and methadone in opiate dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. 62(1):97-104.
126. Soyka M, Hock B, Kagerer S, Lehnert R, Limmer C and Kuefner H (2005). Less impairment on one portion of a driving-relevant psychomotor battery in buprenorphine-maintained than in methadone-maintained patients: results of a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 25(5):490-493.
127. Lenné M, Dietze P, Rumbold GR, Redman JR and Triggs TJ (2003). The effects of the opioid pharmacotherapies methadone, LAAM and buprenorphine, alone and in combination with alcohol, on simulated driving. *Drug and Alcohol Dependence*. 72(3):271-278.
128. Jenkinson RA, Clark NC, Fry CL and Dobbin M (2005). Buprenorphine diversion and injection in Melbourne, Australia: an emerging issue? *Addiction*. 100(2):197-205.
129. Fanoë S, Hvidt C, Ege P and Jensen GB (2007). Syncope and QT prolongation among patients treated with methadone for heroin dependence in the city of Copenhagen. *Heart*. 93(9):1051-5.
130. Anonymous (2005). Torsades de pointes with methadone. *Prescrire International*. 14(76):61-62.
131. Krantz MJ, Garcia JA and Mehler PS (2005). Effects of buprenorphine on cardiac repolarization in a patient with methadone-related torsades de pointes. *Pharmacotherapy*. 25(4):611-614.

132. Baker JR, Best AM, Pade PA and McCance-Katz EF (2006). Effect of buprenorphine and antiretroviral agents on the QT interval in opioid-dependent patients. *Annals of Pharmacotherapy*. 40(3):392-396.
133. Dyer KR and White JM (1997). Patterns of symptom complaints in methadone maintenance patients. *Addiction*. 92(11):1445-1455.
134. Caplehorn JR, Bell J, Kleinbaum DG and GebSKI VJ (1993). Methadone dose and heroin use during maintenance treatment. *Addiction*. 88(1):119-124.
135. D'ippoliti D, Davoli M, Perucci CA, Pasqualini F and Bargagli AM (1998). Retention in treatment of heroin users in Italy: The role of treatment type and of methadone maintenance dosage. *Drug and Alcohol Dependence*. 52(2):167-171.
136. Maxwell S and Shinderman M (1999). Optimizing response to methadone maintenance treatment: use of higher- dose methadone. *Journal of Psychoactive Drugs*. 31(2):95-102.
137. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA and Bigelow GE (1993). Methadone dose and treatment outcome. *Drug and Alcohol Dependence*. 33(2):105-117.
138. Hartel DM, Schoenbaum EE, Selwyn PA, Kline J, Davenny K, Klein RS and Friedland GH (1995). Heroin use during methadone maintenance treatment: the importance of methadone dose and cocaine use. *American Journal of Public Health*. 85(1):83-88.
139. Gerra G, Ferri M, Polidori E, Santoro G, Zaimovic A and Sternieri E (2003). Long-term methadone maintenance effectiveness: psychosocial and pharmacological variables. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 25(1):1-8.
140. Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E and Lemma P (2003). Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database Systematic Review*. (3):CD002208.
141. Kosten TR, Schottenfeld R, Ziedonis D and Falcioni J (1993). Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 181(6):358-364.
142. Ahmadi J (2003). Methadone versus buprenorphine maintenance for the treatment of heroin-dependent outpatients. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 24(3):217-220.
143. Schottenfeld RS, Pakes JR, Oliveto A, Ziedonis D and Kosten TR (1997). Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse [see comments]. *Archives of General Psychiatry*. 54(8):713-720.
144. Montoya ID, Gorelick DA, Preston KL, Schroeder JR, Umbricht A, Cheskin LJ, Lange WR, Contoreggi C, Johnson RE and Fudala PJ (2004). Randomized trial of buprenorphine for treatment of concurrent opiate and cocaine dependence. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 75(1):34-48.
145. Walsh SL, Preston KL, Bigelow GE and Stitzer ML (1995). Acute administration of buprenorphine in humans: partial agonist and blockade effects. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 274(1):361-372.
146. Comer SD, Collins ED and Fischman MW (2001). Buprenorphine sublingual tablets: effects on IV heroin self- administration by humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 154(1):28-37.
147. Greenwald MK, Johanson CE and Schuster CR (1999). Opioid reinforcement in heroin-dependent volunteers during outpatient buprenorphine maintenance. *Drug and Alcohol Dependence*. 56(3):191-203.
148. Greenwald MK, Schuh KJ, Hopper JA, Schuster CR and Johanson CE (2002). Effects of buprenorphine sublingual tablet maintenance on opioid drug- seeking behavior by humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 160(4):344-352.
149. Schottenfeld RS, Pakes J, Zidenois D and Kosten TR (1993). Buprenorphine: Dose-related effects on cocaine and opioid use in cocaine-abusing opioid dependent humans. *Biological Psychiatry*. 34:66-74.
150. Strain EC, Walsh SL and Bigelow GE (2002). Blockade of hydromorphone effects by buprenorphine/naloxone and buprenorphine. *Psychopharmacology (Berl)*. 159(2):161-166.
151. Winstock AR, Lea T and Sheridan J (2008). Prevalence of diversion and injection of methadone and buprenorphine among clients receiving opioid treatment at community pharmacies in New South Wales, Australia. *International Journal of Drug Policy*. 19(6):450-8.
152. Vlahov D, O'Driscoll P, Mehta SH, Ompad DC, Gern R, Galai N and Kirk GD (2007). Risk factors for methadone outside treatment programs: implications for HIV treatment among injection drug users. *Addiction*. 102(5):771-777.
153. Shields LB, Hunsaker Iii JC, Corey TS, Ward MK and Stewart D (2007). Methadone toxicity fatalities: a review of medical examiner cases in a large metropolitan area. *Journal of Forensic Science*. 52(6):1389-1395.
154. Gunderson EW and Fiellin DA (2008). Office-Based Maintenance Treatment of Opioid Dependence : How Does it Compare With Traditional Approaches? *CNS Drugs*, 22(2):99-111.
155. Kraft MK, Rothbard AB, Hadley TR, McLellan AT and Asch DA (1997). Are supplementary services provided during methadone maintenance really cost- effective? *American Journal of Psychiatry*. 154(9):1214-1219.
156. McLellan AT, Arndt IO, Metzger DS, Woody GE and O'Brien CP (1993). The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. *Jama*. 269(15):1953-1959.
157. Avants SK, Margolin A, Sindelar JL, Rounsaville BJ, Schottenfeld R, Stine S, Cooney NL, Rosenheck RA, Li SH and Kosten TR (1999). Day treatment versus enhanced standard methadone services for opioid-dependent patients: a comparison of clinical efficacy and cost. *American Journal of Psychiatry*. 156(1):27-33.
158. Shanahan MD, Doran CM, Digiusto E, Bell J, Lintzeris N, White J, Ali R, Saunders JB, Mattick RP and Gilmour S (2006). A cost-effectiveness analysis of heroin detoxification methods in the Australian National Evaluation of Pharmacotherapies for Opioid Dependence (NEPOD). *Addictive Behaviors*. 31(3):371-387.
159. Gowing L, Ali R and White J (2004). Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Systematic Review*. (4):CD002025.
160. Gowing L, Ali R and White J (2006). Opioid antagonists with minimal sedation for opioid withdrawal. *Cochrane Database Systematic Review*. (1):CD002021.
161. Gowing L, Ali R and White J (2006). Opioid antagonists under heavy sedation or anaesthesia for opioid withdrawal. *Cochrane Database Systematic Review*. (2):CD002022.
162. McGregor C, Ali R, White JM, Thomas P and Gowing L (2002). A comparison of antagonist-precipitated withdrawal under anesthesia to standard inpatient withdrawal as a precursor to maintenance naltrexone treatment in heroin users: outcomes at 6 and 12 months. *Drug and Alcohol Dependence*. 68(1):5-14.
163. Collins ED, Kleber HD, Whittington RA and Heitler NE (2005). Anesthesia-assisted vs buprenorphine- or clonidine-assisted heroin detoxification and naltrexone induction: a randomized trial. *Jama*. 294(8):903-913.
164. Seoane A, Carrasco G, Cabre L, Puiggros A, Hernandez E, Alvarez M, Costa J, Molina R and Sobrepere G (1997). Efficacy and safety of two new methods of rapid intravenous detoxification in heroin addicts previously treated without success [published erratum appears in *Br J Psychiatry* 1997 Dec;171:588]. *British Journal of Psychiatry*. 171:340-345.
165. De Jong CA, Laheij RJ and Krabbe PF (2005). General anaesthesia does not improve outcome in opioid antagonist detoxification treatment: a randomized controlled trial. *Addiction*. 100(2):206-215.
166. Hamilton RJ, Olmedo RE, Shah S, Hung OL, Howland MA, Perrone J, Nelson LS, Lewin NL and Hoffman RS (2002). Complications of ultrarapid opioid detoxification with subcutaneous naltrexone pellets. *Academic Emergency Medicine*. 9(1):63-68.
167. Kaye AD, Gevirtz C, Bosscher HA, Duke JB, Frost EA, Richards TA and Fields AM (2003). Ultrarapid opiate detoxification: a review. *Canadian Journal of Anaesthesiology*. 50(7):663-671.
168. Day E, Ison J and Strang J (2005). Inpatient versus other settings for detoxification for opioid dependence. *Cochrane Database Systematic Review*. (2):CD004580.
169. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M and Mayet S (2004). Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database Systematic Review*.(4):CD005031.
170. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U and Verster A (2006). Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database Systematic Review*.(1):CD001333.
171. Carroll KM, Ball SA, Nich C, O'Connor PG, Eagan DA, Frankforter TL, Triffleman EG, Shi J and Rounsaville BJ (2001). Targeting behavioral therapies to enhance naltrexone treatment of opioid dependence: efficacy of contingency management and significant other involvement. *Archives of General Psychiatry*. 58(8):755-761.
172. Tucker T, Ritter A, Maher C and Jackson H (2004). A randomized control trial of group counseling in a naltrexone treatment program. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 27(4):277-288.

173. Fals-Stewart W and O'Farrell TJ (2003). Behavioral family counseling and naltrexone for male opioid-dependent patients. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 71(3):432-442.
174. Magura S, Blankertz L, Madison EM, Friedman E and Gomez A (2007). An innovative job placement model for unemployed methadone patients: a randomized clinical trial. *Substance Use and Misuse*. 42(5):811-828.
175. Silverman K, Svikis D, Robles E, Stitzer ML and Bigelow GE (2001). A reinforcement-based therapeutic workplace for the treatment of drug abuse: six-month abstinence outcomes. *Experimental Clinical Psychopharmacology*. 9(1):14-23.
176. Platt JJ and Metzger D (1985). The role of employment in the rehabilitation of heroin addicts. *NIDA Research Monograph*. 58:111-121.
177. Katz A (1986). Fellowship, Helping and Healing: The Re-Emergence of Self-Help Groups. *Nonprofit and Voluntary Sector Quarterly*. 15(2):4-13.
178. van Dorp EL, Yassen A and Dahan A (2007). Naloxone treatment in opioid addiction: the risks and benefits. *Expert Opinion in Drug Safety*. 6(2):125-132.
179. Robins LN (1984). The natural history of adolescent drug use. *American Journal of Public Health*. 74(7):656-657.
180. Bruner AB and Fishman M (1998). Adolescents and illicit drug use. *Jama*. 280(7):597-598.
181. Marsch LA, Bickel WK, Badger GJ, Stothart ME, Quesnel KJ, Stanger C and Brooklyn J (2005). Comparison of pharmacological treatments for opioid-dependent adolescents: a randomized controlled trial. *Archives of General Psychiatry*. 62(10):1157-1164.
182. Sells SB and Simpson DD (1979). On the effectiveness of treatment for drug abuse: evidence from the DARP research programme in the United States. *Bulletin on Narcotics*. 31(1):1-11.
183. Nelson-Zupko L, Dore MM, Kauffman E and Kaltenbach K (1996). Women in recovery: Their perceptions of treatment effectiveness. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 13(1):51-59.
184. Ahmadi J and Bahrani N (2002). Buprenorphine treatment of opium-dependent outpatients seeking treatment in Iran. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 23(4):415-417.
185. Ahmadi J, Babaee-Beigi M, Alishahi M, Maany I and Hidari T (2004). Twelve-month maintenance treatment of opium-dependent patients. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 26(1):363-366.
186. Cicero TJ, Inciardi JA and Munoz A (2005). Trends in abuse of Oxycontin and other opioid analgesics in the United States: 2002-2004. *J Pain*. 6(10):662-672.
187. Chang G, Chen L and Mao J (2007). Opioid tolerance and hyperalgesia. *Medical Clinics of North America*. 91(2):199-211.
188. Gunne LM and Gronbladh L (1981). The Swedish methadone maintenance program: a controlled study. *Drug and Alcohol Dependence*. 7(3):249-256.
189. Yancovitz S (1991). A randomised trial of an interim methadone maintenance clinic. *American Journal of Public Health*. 81:1185-1191.
190. Appel PW, Joseph H and Richman BL (2000). Causes and rates of death among methadone maintenance patients before and after the onset of the HIV/AIDS epidemic. *Mt Sinai Journal of Medicine*. 67(5-6):444-451.
191. Brugal MT, Domingo-Salvany A, Puig R, Barrio G, Garcia de Olalla P and de la Fuente L (2005). Evaluating the impact of methadone maintenance programmes on mortality due to overdose and aids in a cohort of heroin users in Spain. *Addiction*. 100(7):981-989.
192. Coplehorn JR, Dalton MS, Cluff MC and Petrenas AM (1994). Retention in methadone maintenance and heroin addicts' risk of death. *Addiction*. 89(2):203-209.
193. Davoli M, Bargagli AM, Perucci CA, Schifano P, Belleudi V, Hickman M, Salamina G, Diecidue R, Vigna-Taglianti F and Faggiano F (2007). Risk of fatal overdose during and after specialist drug treatment: the VEdeTTE study, a national multi-site prospective cohort study. *Addiction*. 102(12):1954-1959.
194. Fugelstad A, Agren G and Romelsjo A (1998). Changes in mortality, arrests, and hospitalizations in nonvoluntarily treated heroin addicts in relation to methadone treatment. *Substance Use and Misuse*. 33(14):2803-2817.
195. Buster MC, van Brussel GH and van den Brink W (2002). An increase in overdose mortality during the first 2 weeks after entering or re-entering methadone treatment in Amsterdam. *Addiction*. 97(8):993-1001.
196. van Ameijden EJ, Langendam MW and Coutinho RA (1999). Dose-effect relationship between overdose mortality and prescribed methadone dosage in low-threshold maintenance programs. *Addictive Behaviors*. 24(4):559-563.
197. Bargagli A, Davoli M, Minozzi S, Vecchi S and Perucci C (2007). A Systematic Review of Observational Studies on Treatment of Opioid Dependence. Geneva, Switzerland, background document prepared for 3rd meeting of Technical Development Group (TDG) for the WHO Guidelines for Psychosocially Assisted Pharmacotherapy of Opioid Dependence, 17-21 September. [http://www.who.int/substance\\_abuse/activities/observational\\_studies\\_treatment.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/activities/observational_studies_treatment.pdf) (Accessed 09 July 2008).
198. Metzger DS, Woody GE, McLellan AT, O'Brien CP, Druley P, Navaline H, DePhilippis D, Stolley P and Abrutyn E (1993). Human immunodeficiency virus seroconversion among intravenous drug users in- and out-of-treatment: an 18-month prospective follow-up. *Journal of the Acquired Immunodeficiency Syndrome*. 6(9):1049-1056.
199. Dolan KA, Shearer J, MacDonald M, Mattick RP, Hall W and Wodak AD (2003). A randomised controlled trial of methadone maintenance treatment versus wait list control in an Australian prison system. *Drug and Alcohol Dependence*. 72(1):59-65.
200. Stark K, Muller R, Bienze U and Guggenmoos-Holzmann I (1996). Methadone maintenance treatment and HIV risk-taking behaviour among injecting drug users in Berlin. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 50(5):534-537.
201. Thiede H, Hagan H and Murrill CS (2000). Methadone treatment and HIV and hepatitis B and C risk reduction among injectors in the Seattle area. *Journal of Urban Health*. 77(3):331-345.
202. Moss AR, Vranizan K, Gorter R, Bacchetti P, Watters J and Osmond D (1994). HIV seroconversion in intravenous drug users in San Francisco, 1985-1990. *Aids*, 8(2):223-231.
203. Gowing L, Farrell M, Bornemann R and Ali R (2004). Substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *Cochrane Database Systematic Review*.(4).
204. Ahmadi J (2003). Methadone versus buprenorphine maintenance for the treatment of heroin-dependent outpatients. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 24(3):217-220.
205. Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, Walsh SL, Stitzer ML and Bigelow GE (2000). A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *New England Journal of Medicine*. 343(18):1290-1297.
206. Kristensen O, Espegren O, Asland R, Jakobsen E, Lie O and Seiler S (2005). [Buprenorphine and methadone to opiate addicts--a randomized trial]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening*. 125(2):148-151.
207. Mattick RP, Breen C, Kimber J and Davoli M (2003). Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Systematic Review*.(2):CD002209.
208. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA and Bigelow GE (1994). Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *American Journal of Psychiatry*. 151(7):1025-1030.
209. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA and Bigelow GE (1994). Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid-dependent cocaine users. *Psychopharmacology (Berl)*. 116(4):401-406.
210. Fischer G, Jagsch R, Eder H, Gombas W, Etzersdorfer P, Schmidl-Mohl K, Schatten C, Weninger M and Aschauer HN (1999). Comparison of methadone and slow-release morphine maintenance in pregnant addicts. *Addiction*. 94(2):231-239.
211. Ling W, Charuvastra C, Kaim SC and Klett CJ (1976). Methadyl acetate and methadone as maintenance treatments for heroin addicts. A veterans administration cooperative study. *Archives of General Psychiatry*. 33(6):709-720.
212. Preston KL, Umbricht A and Epstein DH (2000). Methadone dose increase and abstinence reinforcement for treatment of continued heroin use during methadone maintenance. *Archives of General Psychiatry*. 57(4):395-404.
213. Goldstein A and Judson BA (1973). Proceedings: Efficacy and side effects of three widely different methadone doses. Proceedings of the National Conference on Methadone Treatment. 1:21-44.
214. Strain EC, Bigelow GE, Liebson IA and Stitzer ML (1999). Moderate- vs high-dose methadone in the treatment of opioid dependence: a randomized trial. *Jama*. 281(11):1000-1005.
215. Bearn J, Gossop M and Strang J (1996). Randomised double-blind comparison of lofexidine and methadone in the in-patient treatment of opiate withdrawal. *Drug and Alcohol Dependence*. 43(1-2):87-91.

216. Howells C, Allen S, Gupta J, Stillwell G, Marsden J and Farrell M (2002). Prison based detoxification for opioid dependence: a randomised double blind controlled trial of lofexidine and methadone. *Drug and Alcohol Dependence*. 67(2):169-176.
217. Kleber HD, Riordan CE, Rounsaville B, Kosten T, Charney D, Gaspari J, Hogan I and O'Connor C (1985). Clonidine in outpatient detoxification from methadone maintenance. *Archives of General Psychiatry*. 42(4):391-394.
218. San L, Cami J, Peri JM, Mata R and Porta M (1990). Efficacy of clonidine, guanfacine and methadone in the rapid detoxification of heroin addicts: a controlled clinical trial. *British Journal of Addiction*. 85(1):141-147.
219. San L, Fernandez T, Cami J and Gossop M (1994). Efficacy of methadone versus methadone and guanfacine in the detoxification of heroin-addicted patients. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 11(5):463-469.
220. Umbrecht A, Hoover DR, Tucker MJ, Leslie JM, Chaisson RE and Preston KL (2003). Opioid detoxification with buprenorphine, clonidine, or methadone in hospitalized heroin-dependent patients with HIV infection. *Drug and Alcohol Dependence*. 69(3):263-272.
221. Washton AM and Resnick RB (1981). Clonidine vs. methadone for opiate detoxification: double-blind outpatient trials. *NIDA Research Monograph*. 34:89-94.
222. Gowing L, Farrell M, Ali R and White J (2004). Alpha2 adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Systematic Review*. (4):CD002024. ASHP.
223. Seifert J, Metzner C, Paetzold W, Borsutzky M, Passie T, Rollnik J, Wiese B, Emrich HM and Schneider U (2002). Detoxification of opiate addicts with multiple drug abuse: a comparison of buprenorphine vs. methadone. *Pharmacopsychiatry*, 35(5):159-164.
224. Amato L, Davoli M, Ferri M and Ali R (2004). Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Systematic Review*. (4):CD003409.
225. Cheskin LJ, Fudala PJ and Johnson RE (1994). A controlled comparison of buprenorphine and clonidine for acute detoxification from opioids. *Drug and Alcohol Dependence*. 36(2):115-121.
226. Ling W, Amass L, Shoptaw S, Annon JJ, Hillhouse M, Babcock D, Brigham G, Harrer J, Reid M, Muir J, Buchan B, Orr D, Woody G, Krejci J and Ziedonis D (2005). A multi-center randomized trial of buprenorphine-naloxone versus clonidine for opioid detoxification: findings from the National Institute on Drug Abuse Clinical Trials Network. *Addiction*. 100(8):1090-1100.
227. Nigam AK, Ray R and Tripathi BM (1993). Buprenorphine in opiate withdrawal: a comparison with clonidine. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 10(4):391-394.
228. Fingerhood MI, Thompson MR and Jasinski DR (2001). A Comparison of Clonidine and Buprenorphine in the Outpatient Treatment of Opiate Withdrawal. *Substance Abuse*. 22(3):193-199.
229. Janiri L, Mannelli P, Persico AM, Serretti A and Tempesta E (1994). Opiate detoxification of methadone maintenance patients using lefetamine, clonidine and buprenorphine. *Drug and Alcohol Dependence*. 36(2):139-145.
230. Lintzeris N, Bell J, Bammer G, Jolley DJ and Rushworth L (2002). A randomized controlled trial of buprenorphine in the management of short-term ambulatory heroin withdrawal. *Addiction*. 97(11):1395-1404.
231. O'Connor PG, Carroll KM, Shi JM, Schottenfeld RS, Kosten TR and Rounsaville BJ (1997). Three methods of opioid detoxification in a primary care setting. A randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 127(7):526-530.
232. Beswick T, Best D, Bearn J, Gossop M, Rees S and Strang J (2003). The effectiveness of combined naloxone/lofexidine in opiate detoxification: results from a double-blind randomized and placebo-controlled trial. *American Journal of Addiction*. 12(4):295-305.
233. Gerra G, Marcato A, Caccavari R, Fontanesi B, Delsignore R, Fertonani G, Avanzini P, Rustichelli P and Passeri M (1995). Clonidine and opiate receptor antagonists in the treatment of heroin addiction. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 12(1):35-41.
234. Gerra G, Zaimovic A, Rustichelli P, Fontanesi B, Zambelli U, Timpano M, Bocchi C and Delsignore R (2000). Rapid opiate detoxification in outpatient treatment: relationship with naltrexone compliance. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 18(2):185-191.
235. Bearn J, Bennett J, Martin T, Gossop M and Strang J (2001). The impact of naloxone/lofexidine combination treatment on the opiate withdrawal syndrome. *Addiction Biology*. 6(2):147-156.
236. Buntwal N, Bearn J, Gossop M and Strang J (2000). Naltrexone and lofexidine combination treatment compared with conventional lofexidine treatment for in-patient opiate detoxification. *Drug and Alcohol Dependence*. 59(2):183-188.
237. O'Connor PG, Waugh ME, Carroll KM, Rounsaville BJ, Diagkogiannis IA and Schottenfeld RS (1995). Primary care-based ambulatory opioid detoxification: the results of a clinical trial. *Journal of General Internal Medicine*. 10(5):255-260.
238. Wilson BK, Elms RR and Thomson CP (1975). Outpatient vs hospital methadone detoxification: an experimental comparison. *International Journal of Addiction*. 10(1):13-21.
239. Curran S and Savage C (1976). Patient response to naltrexone: issues of acceptance, treatment effects, and frequency of administration. *NIDA Research Monograph*. (9):67-69.
240. Krupitsky EM, Zvartau EE, Masalov DV, Tsoi MV, Burakov AM, Egorova VY, Didenko TY, Romanova TN, Ivanova EB, Bepalov AY, Verbitskaya EV, Neznanov NG, Grinenko AY, O'Brien CP and Woody GE (2004). Naltrexone for heroin dependence treatment in St. Petersburg, Russia. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 26(4):285-294.
241. Lerner A, Sigal M, Bacalu A, Shiff R, Burganski I and Gelkopf M (1992). A naltrexone double blind placebo controlled study in Israel. *Israeli Journal of Psychiatry and Related Sciences*. 29(1):36-43.
242. San L, Pomarol G, Peri JM, Olle JM and Cami J (1991). Follow-up after a six-month maintenance period on naltrexone versus placebo in heroin addicts. *British Journal of Addiction*. 86(8):983-990.
243. Shufman EN, Porat S, Witztum E, Gandacu D, Bar-Hamburger R and Ginath Y (1994). The efficacy of naltrexone in preventing reabuse of heroin after detoxification. *Biological Psychiatry*. 35(12):935-945.
244. Guo S, Jiang Z and Wu Y (2001). Efficacy of naltrexone Hydrochloride for preventing relapse among opiate-dependent patients after detoxication. *Hong Kong Journal of Psychiatry*. 11(4):2-8.
245. Cornish JW, Metzger D, Woody GE, Wilson D, McLellan AT, Vandergrift B and O'Brien CP (1997). Naltrexone pharmacotherapy for opioid dependent federal probationers. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 14(6):529-534.
246. Rawson RA, Glazer M, Callahan EJ and Liberman RP (1979). Naltrexone and behavior therapy for heroin addiction. *NIDA Research Monograph*. (25):26-43.
247. Abrahms JL (1979). A cognitive-behavioral versus nondirective group treatment program for opioid-addicted persons: an adjunct to methadone maintenance. *International Journal of Addiction*. 14(4):503-511.
248. Khatami M, Woody G, O'Brien C and Mintz J (1982). Biofeedback treatment of narcotic addiction: a double-blind study. *Drug and Alcohol Dependence*. 9(2):111-117.
249. Milby JB, Garrett C, English C, Fritschi O and Clarke C (1978). Take-home methadone: contingency effects on drug-seeking and productivity of narcotic addicts. *Addictive Behaviors*. 3(3-4):215-220.
250. Rounsaville BJ, Glazer W, Wilber CH, Weissman MM and Kleber HD (1983). Short-term interpersonal psychotherapy in methadone-maintained opiate addicts. *Archives of General Psychiatry*. 40(6):629-636.
251. Stitzer ML, Iguchi MY and Felch LJ (1992). Contingent take-home incentive: effects on drug use of methadone maintenance patients. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 60(6):927-934.
252. Thornton PI, Igleheart HC and Silverman LH (1987). Subliminal stimulation of symbiotic fantasies as an aid in the treatment of drug abusers. *International Journal of Addiction*. 22(8):751-765.
253. Woody GE, McLellan AT, Luborsky L and O'Brien CP (1995). Psychotherapy in community methadone programs: a validation study. *American Journal of Psychiatry*. 152(9):1302-1308.
254. Abbott PJ, Weller SB, Delaney HD and Moore BA (1998). Community reinforcement approach in the treatment of opiate addicts. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 24(1):17-30.
255. Iguchi MY, Belding MA, Morral AR, Lamb RJ and Husband SD (1997). Reinforcing operants other than abstinence in drug abuse treatment: an effective alternative for reducing drug use. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 65(3):421-428.
256. Woody GE, Luborsky L, McLellan AT, O'Brien CP, Beck AT, Blaine J, Herman I and Hole A (1983). Psychotherapy for opiate addicts. Does it help? *Archives of General Psychiatry*. 40(6):639-645.
257. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M and Mayet S (2004). Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Systematic Review*. (4):CD004147.

258. Bickel WK, Amass L, Higgins ST, Badger GJ and Esch RA (1997). Effects of adding behavioral treatment to opioid detoxification with buprenorphine. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 65(5):803-810.
259. Higgins ST, Stitzer ML, Bigelow GE and Liebson IA (1984). Contingent methadone dose increases as a method for reducing illicit opiate use in detoxification patients. *NIDA Research Monograph*. 55:178-184.
260. McCaul ME, Stitzer ML, Bigelow GE and Liebson IA (1984). Contingency management interventions: effects on treatment outcome during methadone detoxification. *Journal of Applied Behavioral Analysis*. 17(1):35-43.
261. Rawson RA, Mann AJ, Tennant FS, Jr. and Clabough D (1983). Efficacy of psychotherapeutic counselling during 21-day ambulatory heroin detoxification. *NIDA Research Monograph*. 43:310-314.
262. Robles E, Stitzer ML, Strain EC, Bigelow GE and Silverman K (2002). Voucher-based reinforcement of opiate abstinence during methadone detoxification. *Drug and Alcohol Dependence*. 65(2):179-189.
263. Yandoli D, Eisler I, Robbins C, Mulleady G and Dare C (2002). A comparative study of family therapy in the treatment of opiate users in a London drug clinic. *The Association for Family Therapy and Systemic Practice*. 24(4):402-422.
264. Dawe S, Powell J, Richards D, Gossop M, Marks I, Strang J and Gray JA (1993). Does post-withdrawal cue exposure improve outcome in opiate addiction? A controlled trial. *Addiction*. 88(9):1233-1245.
265. Gruber K, Chutuape MA and Stitzer ML (2000). Reinforcement-based intensive outpatient treatment for inner city opiate abusers: a short-term evaluation. *Drug and Alcohol Dependence*. 57(3):211-223.
266. Katz EC, Chutuape MA, Jones HE and Stitzer ML (2002). Voucher reinforcement for heroin and cocaine abstinence in an outpatient drug-free program. *Experimental Clinical Psychopharmacology*. 10(2):136-143.
267. Chiang CN and Hawks RL (2003). Pharmacokinetics of the combination tablet of buprenorphine and naloxone. *Drug and Alcohol Dependence*. 70(2 Suppl):S39-47.
268. Mendelson J, Jones RT, Fernandez I, Welm S, Melby AK and Baggott MJ (1996). Buprenorphine and naloxone interactions in opiate-dependent volunteers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 60(1):105-114.
269. Comer SD, Walker EA and Collins ED (2005). Buprenorphine/naloxone reduces the reinforcing and subjective effects of heroin in heroin-dependent volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 181(4):664-675.
270. Stoller KB, Bigelow GE, Walsh SL and Strain EC (2001). Effects of buprenorphine/naloxone in opioid-dependent humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 154(3):230-242.
271. Strain EC, Stoller K, Walsh SL and Bigelow GE (2000). Effects of buprenorphine versus buprenorphine/naloxone tablets in non-dependent opioid abusers. *Psychopharmacology (Berl)*. 148(4):374-383.
272. Harris DS, Jones RT, Welm S, Upton RA, Lin E and Mendelson J (2000). Buprenorphine and naloxone co-administration in opiate-dependent patients stabilized on sublingual buprenorphine. *Drug and Alcohol Dependence*. 61(1):85-94.
273. Kim S, Wagner HN, Jr., Villemagne VL, Kao PF, Dannals RF, Ravert HT, Joh T, Dixon RB and Civelek AC (1997). Longer occupancy of opioid receptors by nalmefene compared to naloxone as measured in vivo by a dual-detector system. *Journal of Nuclear Medicine*. 38(11):1726-1731.
274. Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (2008). Drugs that Prolong the QT Interval and/or Induce Torsades de Pointes Ventricular Arrhythmia. <http://www.qtdrugs.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm> (Accessed 2008 July 16).
275. Eap CB, Buclin T and Baumann P (2002). Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clinical Pharmacokinetics*. 41(14):1153-1193.
276. Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D and Sheffels P (2004). Role of hepatic and intestinal cytochrome P450 3A and 2B6 in the metabolism, disposition, and mitotic effects of methadone. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 76(3):250-269.
277. Lugo RA, Satterfield KL and Kern SE (2005). Pharmacokinetics of methadone. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*. 19(4):13-24.
278. Eap CB, Buclin T and Baumann P (2002). Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clinical Pharmacokinetics*. 41(14):1153-1193.
279. Benmebarek M, Devaud C, Gex-Fabry M, Powell Goly K, Brogli C, Baumann P, Gravier B and Eap CB (2004). Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the enantiomers of methadone. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 76(1):55-63.
280. Crettol S, Deglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Gothuey I, Hammig R, Monnat M, Huttemann H, Baumann P and Eap CB (2005). Methadone enantiomer plasma levels, CYP2B6, CYP2C19, and CYP2C9 genotypes, and response to treatment. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 78(6):593-604.
281. Crettol S, Deglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Hammig R, Gothuey I, Monnat M and Eap CB (2006). ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 80(6):668-681.
282. American Society of Health System Pharmacists (2006). *American Hospital Formulary Service Drug Information*
283. Wang JS and DeVane CL (2003). Involvement of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6 in the metabolism of (R)- and (S)-methadone in vitro. *Drug Metabolism and Disposition*. 31(6):742-747.
284. World Health Organization (in press). *Chronic HIV Care with ARV Therapy and Prevention including IDU/HIV Co-management: Interim Guidelines for Health Workers at Health Centre or Clinic at District Hospital Outpatient. Integrated Management of Adolescent and Adult Illness*. Geneva, WHO.
285. World Health Organization (2006). *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach - 2006 rev. Geneva, WHO*.
286. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (2008). *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
287. Ferri M, Davoli M and Perucci CA (2003). Heroin maintenance for chronic heroin dependents. *Cochrane Database Systematic Review*. (4):CD003410.
288. Broomhead A, Kerr R, Tester W, O'Meara P, Maccarrone C, Bowles R and Hodsman P (1997). Comparison of a once-a-day sustained-release morphine formulation with standard oral morphine treatment for cancer pain. *Journal of Pain Symptom Management*. 14(2):63-73.
289. Gourlay GK, Cherry DA, Onley MM, Tordoff SG, Conn DA, Hood GM and Plummer JL (1997). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of twenty-four-hourly Kapanol compared to twelve-hourly MS Contin in the treatment of severe cancer pain. *Pain*. 69(3):295-302.
290. Gourlay GK (1998). Sustained relief of chronic pain. *Pharmacokinetics of sustained release morphine*. *Clinical Pharmacokinetics*. 35(3):173-190.
291. Mitchell TB, White JM, Somogyi AA and Bochner F (2004). Slow-release oral morphine versus methadone: a crossover comparison of patient outcomes and acceptability as maintenance pharmacotherapies for opioid dependence. *Addiction*. 99(8):940-945.
292. Mitchell TB, White JM, Somogyi AA and Bochner F (2003). Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone and slow-release oral morphine for maintenance treatment of opioid dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. 72(1):85-94.
293. Eder H, Jagsch R, Kraigher D, Primorac A, Ebner N and Fischer G (2005). Comparative study of the effectiveness of slow-release morphine and methadone for opioid maintenance therapy. *Addiction*. 100(8):1101-1109.
294. Clark N, Lintzeris N, Gijsbers A, Whelan G, Dunlop A, Ritter A and Ling W (2002). LAAM maintenance vs methadone maintenance for heroin dependence. *Cochrane Database Systematic Review*. (2):CD002210.
295. Longshore D, Annon J, Anglin MD and Rawson RA (2005). Levo-alpha-acetylmethadol (LAAM) versus methadone: treatment retention and opiate use. *Addiction*. 100(8):1131-1139.
296. Deamer RL, Wilson DR, Clark DS and Prichard JG (2001). Torsades de pointes associated with high dose levomethadyl acetate (ORLAAM). *Journal of Addictive Diseases*. 20(4):7-14.
297. Kang J, Chen XL, Wang H and Rampe D (2003). Interactions of the narcotic l-alpha-acetylmethadol with human cardiac K+ channels. *European Journal of Pharmacology*. 458(1-2):25-29.
298. Cazorla C, Grenier de Cardenal D, Schuhmacher H, Thomas L, Wack A, May T and Rabaud C (2005). Infectious complications and misuse of high-dose buprenorphine. *Presse Médicale*. 34(10):719-724.
299. Vidal-Trecan G, Varescon I, Nabet N and Boissonnas A (2003). Intravenous use of prescribed sublingual buprenorphine tablets by drug users receiving maintenance therapy in France. *Drug and Alcohol Dependence*. 69(2):175-181.

300. Obadia Y, Perrin V, Feroni I, Vlahov D and Moatti JP (2001). Injecting misuse of buprenorphine among French drug users. *Addiction*. 96(2):267-272.
301. Lavelle TL, Hammersley R and Forsyth A (1991). The use of buprenorphine and temazepam by drug injectors. *Journal of Addictive Diseases*. 10(3):5-14.
302. Robinson GM, Dukes PD, Robinson BJ, Cooke RR and Mahoney GN (1993). The misuse of buprenorphine and a buprenorphine-naloxone combination in Wellington, New Zealand. *Drug and Alcohol Dependence*. 33(1):81-86.
303. Alho H, Sinclair D, Vuori E and Holopainen A (2007). Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug and Alcohol Dependence*. 88(1):75-78.
304. Comer SD and Collins ED (2002). Self-administration of intravenous buprenorphine and the buprenorphine/naloxone combination by recently detoxified heroin abusers. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 303(2):695-703.
305. Fudala PJ, Yu E, Macfadden W, Boardman C and Chiang CN (1998). Effects of buprenorphine and naloxone in morphine-stabilized opioid addicts. *Drug and Alcohol Dependence*. 50(1):1-8.
306. Kakko J, Gronbladh L, Svanborg KD, von Wachenfeldt J, Ruck C, Rawlings B, Nilsson LH and Heilig M (2007). A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence: a randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*. 164(5):797-803.
307. Fiellin DA, Pantalon MV, Chawarski MC, Moore BA, Sullivan LE, O'Connor PG and Schottenfeld RS (2006). Counseling plus buprenorphine-naloxone maintenance therapy for opioid dependence. *New England Journal of Medicine*. 355(4):365-374.
308. Amass L, Kamien JB and Mikulich SK (2001). Thrice-weekly supervised dosing with the combination buprenorphine-naloxone tablet is preferred to daily supervised dosing by opioid-dependent humans. *Drug and Alcohol Dependence*. 61(2):173-181.
309. Amass L, Kamien JB and Mikulich SK (2000). Efficacy of daily and alternate-day dosing regimens with the combination buprenorphine-naloxone tablet. *Drug and Alcohol Dependence*. 58(1-2):143-152.
310. Comer SD, Sullivan MA and Hulse GK (2007). Sustained-release naltrexone: novel treatment for opioid dependence. *Expert opinion on Investigative Drugs*. 16(8):1285-1294.
311. Sullivan MA, Garawi F, Bisaga A, Comer SD, Carpenter K, Raby WN, Anen SJ, Brooks AC, Jiang H, Akerle E and Nunes EV (2007). Management of relapse in naltrexone maintenance for heroin dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. 91(2-3):289-92.
312. Sullivan MA, Vosburg SK and Comer SD (2006). Depot naltrexone: antagonism of the reinforcing, subjective, and physiological effects of heroin. *Psychopharmacology (Berl)*. 189(1):37-46.
313. Comer SD, Sullivan MA, Yu E, Rothenberg JL, Kleber HD, Kampman K, Dackis C and O'Brien CP (2006). Injectable, sustained-release naltrexone for the treatment of opioid dependence: a randomized, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*. 63(2):210-218.
314. Comer SD, Collins ED, Kleber HD, Nuwayser ES, Kerrigan JH and Fischman MW (2002). Depot naltrexone: long-lasting antagonism of the effects of heroin in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 159(4):351-360.
315. Hulse GK, Tait RJ, Comer SD, Sullivan MA, Jacobs IG and Arnold-Reed D (2005). Reducing hospital presentations for opioid overdose in patients treated with sustained release naltrexone implants. *Drug and Alcohol Dependence*. 79(3):351-357.
316. Colquhoun R, Tan DY and Hull S (2005). A comparison of oral and implant naltrexone outcomes at 12 months. *Journal of Opioid Management*. 1(5):249-256.
317. Waal H, Frogopsahl G, Olsen L, Christophersen AS and Morland J (2006). Naltrexone implants – duration, tolerability and clinical usefulness. A pilot study. *European Addiction Research*. 12(3):138-144.
318. Foster J, Brewer C and Steele T (2003). Naltrexone implants can completely prevent early (1-month) relapse after opiate detoxification: a pilot study of two cohorts totalling 101 patients with a note on naltrexone blood levels. *Addiction Biology*. 8(2):211-217.
319. Anton B and Leff P (2006). A novel bivalent morphine/heroin vaccine that prevents relapse to heroin addiction in rodents. *Vaccine*. 24(16):3232-3240.
320. Kosten T and Owens SM (2005). Immunotherapy for the treatment of drug abuse. *Pharmacology and Therapeutics*. 108(1):76-85.
321. United Nations (1961). Single Convention on Narcotic Drugs 1961, As amended by the 1972 Protocol amending the Single Convention on Narcotic Drugs, 1961. [http://www.incb.org/pdf/e/conv/convention\\_1961\\_en.pdf](http://www.incb.org/pdf/e/conv/convention_1961_en.pdf) (Accessed 16 July 08).
322. United Nations Office on Drugs and Crime (1971). The Convention on Psychotropic Substances. [http://www.unodc.org/pdf/convention\\_1971\\_en.pdf](http://www.unodc.org/pdf/convention_1971_en.pdf) (Accessed 16 July 08).
323. World Health Organization (1996). Cancer Pain Relief with a Guide to Opioid Availability. <http://www.painpolicy.wisc.edu/publicat/cprguid.htm> (Accessed 14 July 2008).
324. International Narcotics Control Board (1989). Demand for and supply of opiates for medical and scientific needs. New York, United Nations.
325. Handelsman L, Cochrane KJ, Aronson MJ, Ness R, Rubinstein KJ and Kanof PD (1987). Two new rating scales for opiate withdrawal. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 13(3):293-308.
326. Wesson DR and Ling W (2003). The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). *Journal of Psychoactive Drugs*. 35(2):253-259.
327. Finnegan L (1980). *Drug Dependence in Pregnancy*. London, Castle House Publications .