

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**Farmaceutická fakulta Hradec Králové**

**Katedra farmakologie a toxikologie**

**Buprenorfin a jeho využití  
v léčbě drogových závislostí**

diplomová práce

Hradec Králové 2007

Fejfušová Kateřina

Děkuji Doc. PharmDr. Františku Štaudovi, Ph.D. za jeho odborné vedení diplomové práce a cenné rady. Dále bych chtěla poděkovat své babičce Haně Tlusté za pomoc při překladech z anglického jazyka.

## Obsah:

<b>1.</b>	<b>ÚVOD</b> .....	5
<b>2.</b>	<b>VYMEZENÍ POJMŮ</b> .....	8
<b>3.</b>	<b>ODBORNÁ ČÁST</b> .....	12
3.1.	OPIOIDY A OPIÁTY .....	12
3.2.	ZÁKLADNÍ INFORMACE O BUPRENORFINU .....	19
3.3.	CHEMICKÉ A FYZIKÁLNÍ VLASTNOSTI BUPRENORFINU HYDROCHLORIDU .....	21
3.4.	ZPŮSOBY PODÁNÍ BUPRENORFINU .....	22
3.5.	MECHANISMUS ÚČINKU BUPRENORFINU .....	25
3.6.	FARMAKOKINETIKA BUPRENORFINU .....	32
3.7.	INDIKACE BUPRENORFINU .....	34
3.7.1.	<i>Lidé závislí na opioidech a cíle léčby</i> .....	34
3.7.2.	<i>Detoxifikace</i> .....	34
3.7.3.	<i>Udržovací terapie</i> .....	35
3.8.	KONTRAINDIKACE BUPRENORFINU .....	36
3.9.	LÉKOVÉ INTERAKCE BUPRENORFINU .....	38
3.10.	VEDLEJŠÍ ÚČINKY BUPRENORFINU .....	39
3.11.	ABSTINENČNÍ SYNDROM U BUPRENORFINU .....	41
3.12.	ZNEUŽÍVÁNÍ BUPRENORFINU .....	43
3.13.	BUPRENORFIN V LÉČBĚ OPIOIDNÍ ZÁVISLOSTI .....	45
3.13.1.	<i>Dopady substituční léčby</i> .....	46
3.13.2.	<i>Typy substituční léčby</i> .....	47
3.13.2.1.	<i>Komplexní substituční léčba</i> .....	48
3.13.2.2.	<i>Základní substituční léčba</i> .....	48
3.13.2.3.	<i>Minimální substituční léčba</i> .....	48
3.13.3.	<i>Kontraindikace substituční léčby závislosti na opioidech</i> .....	49
3.13.3.1.	<i>Absolutní kontraindikace buprenorfinové léčby</i> .....	49
3.13.3.2.	<i>Relativní kontraindikace substituční léčby</i> .....	50
3.13.4.	<i>Udržovací substituční léčba versus detoxifikace</i> .....	51
3.13.5.	<i>Buprenorfin v detoxifikační a udržovací léčbě</i> .....	52

<b>4.</b>	<b>DISKUSE .....</b>	<b>57</b>
<b>5.</b>	<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>61</b>
<b>6.</b>	<b>POUŽITÁ LITERATURA.....</b>	<b>63</b>

# 1. Úvod

Velkým celosvětovým problémem dnešní doby je problematika zneužívání látek. Součástí této problematiky je i zneužívání léků. Příjemné účinky, které požití těchto léků vyvolávaly, zavedly příčinu jejich syntézy a byly zavedeny do praxe. Často však docházelo k jejich nadužívání. Výroba mnoha z nich musela být zrušena, popřípadě došlo k omezení jejich předepisování na základě mezinárodní úmluvy o omamných a psychotropních látkách. Jejich existence je přísně evidována a předepisovány mohou být jen na speciální lékařské předpisy pro návykové látky. Tato omezení vedla k znesnadnění legální dostupnosti těchto drog. Na ilegálním trhu se ale drogy stále běžně vyskytují. Zdá se, že se otázka zneužívání dostupných léků stále neuzavírá.

Jako nosné téma mé diplomové práce jsem si vybrala návykovou látku buprenorfin. Látku, která se používá při léčbě drogových závislostí. Ve své práci se věnuji jejímu využití, ale zároveň se zabývám i možnostmi jejího zneužití.

Problematikou léčby drogových závislostí jsem se začala zabývat již na střední škole. Můj otec pracoval jako ředitel Terapeutické komunity Mukařov pro léčbu drogových závislostí. V této komunitě se dobrovolně léčili lidé ve věku od 18 let. Často jsem s otcem diskutovala na téma „substituční léčba“, již on nebyl velkým příznivcem. V praxi se často setkával se zneužíváním těchto látek.

Cílem mé práce je shromáždit co nejvíce informací o využití buprenorfinu při léčbě drogových závislostí, ať už při léčbě substituční či při samotné detoxifikaci.

V úvodu jsem vymezila pojmy drogová závislost (toxikomanie), syndrom závislosti, léčba drogové závislosti a zneužívání návykových látek.

**Toxikomanie** (-mány-, řec.), toxicomania, drogová závislost – stav psychické i tělesné závislosti na psychoaktivních látkách (drogách), užívaných trvale (kontinuálně) se škodlivými důsledky jak pro jedince (toxikomana), tak pro společnost (1).

Toxikomanií definuje Světová zdravotnická organizace jako duševní i fyzický stav se změnami chování a reakcemi, které zahrnují nutkání užívat drogu pravidelně pro její účinky na psychiku a někdy také proto, aby nevznikl nepříjemný stav způsobený nepřítomností drogy v organizmu (2).

**Syndrom závislosti** je dle Mezinárodní klasifikace nemocí (MKD- 10) definován jako „seskupení behaviorálních, kognitivních a fyziologických fenoménů, které se vyvinou po opakovaném užívání psychoaktivní látky“. V typickém případě zahrnují silnou touhu získat látku, obtíže s kontrolou jejího užívání, trvalé užívání a upřednostňování užívání látky před jinými aktivitami a povinnostmi, zvýšenou tolerancí a někdy somatický odvykací stav (3).

### **Léčba drogové závislosti z obecného pohledu**

V léčbě je třeba jednak překonat psychickou vazbu na návykovou látku, jednak ulehčit překonání abstinčních příznaků. V obou případech je možno postupovat s hospitalizací nebo ambulantní léčbou; ústavní léčbě se dává přednost, ambulantní je méně úspěšná (4).

V léčbě drogových závislostí - tedy bio-psycho-sociálního onemocnění - je vždy důležitý komplexní postup zahrnující psychologický přístup, úpravu sociálního zázemí pacienta a eventuální farmakologický přístup (5).

### ***Obecné farmakologické postupy u léčby drogových závislostí jsou následující:***

- 1) Detoxikace - v případě předávkování drogy - život zachraňující postupy, eventuálně použití antidot, pokud jsou k dispozici ( např. naloxon je antagonistou opiátů).
- 2) Detoxifikace - velmi pomalé odstranění látky z těla, postupným snižováním dávek drogy tak, aby se pokud možno zabránilo příznakům z odnětí drogy.
- 3) Substituce - alternativou detoxifikace je náhrada drogy bezpečnější látkou tak, aby se zabránilo příznakům z odnětí drogy a tuto látku pak postupně také odebrat. Typickým příkladem substituce u opiátové závislosti je použití metadonu, dalším substitučním lékem u opiátové závislosti je buprenorfin.
- 4) Prevence relapsů - aplikace látky, která snižuje žádostivost, bažení po droze, včetně „anti-cravingových látek“ (5).

## **Zneužívání (abúzus) návykových látek**

Zneužívání návykových látek jinak také škodlivé užívání, je takový způsob užívání psychoaktivní látky, který má za následek poškození zdraví somatické ( např. infekce při nesterilní injekční aplikaci) nebo psychické (např. epizody deprese po těžké opilosti). Takto se posuzuje stav, kdy v průběhu dvanácti měsíců se alespoň po dobu jednoho měsíce projeví neschopnost plnit hlavní povinnosti v práci, ve škole nebo v domácnosti. Dále může jít o opakované užívání látek v situacích fyzicky nebezpečných (řízení automobilu), opakované právní problémy (trestné stíhání pro poruchy chování s abúzem související) soustavné nebo opakované sociální či interpersonální problémy (hádky, tělesné potyčky).

Trvalé zneužívání návykových látek ve vysokých dávkách zatěžuje organismus a může vyvolat závažná onemocnění, která často zkracují život (kouření cigaret, alkohol a jiné psychoaktivní látky). Chorobná závislost na látce a soustředění se na její získávání dále způsobí časem ztrátu zájmu o vlastní organismus, tělesnou hygienu, sníží se péče o vlastní zevnějšek, zanedbává se výživa a správná životospráva. Ztrácí se zájem o rodinu, práci a další pozitivní životní hodnoty, citový život se ochuzuje. Důsledkem bývají krize a rozvrat v rodině, problémy v zaměstnání, vedoucí někdy až ke ztrátě zaměstnání, sestup na společenském žebříčku a celkový úpadek osobnosti. V depresivních krizích hrozí sebevražedné pokusy. Důsledky toxikománie nejsou zanedbatelné ani pro společnost. Léčba postižených je dlouhodobá, nákladná, často málo úspěšná (4).

## 2. Vymezení pojmů

**Abstinence:** Zdržení se užívání alkoholu nebo jiných drog.

**Abstinenční příznaky:** Fyzické a psychické účinky, které se objevují při zásadním snížení nebo ukončení konzumace opiátu. Pokud uživatel abstinuje, dostavuje se tu nutková touha po užití; těchto příznaků se zbaví, pokud drogu znovu užije nebo pokud užije substituční látku (6).

**Agonista:** Látka, která působením na neuronový receptor vyvolává shodné reakce jako látka porovnávaná.

**Antagonista:** Látka, která působí proti účinkům jiné látky. Farmakologicky působí tak, že na neuronovém receptoru zabraňuje účinku jiné látky (agonisty), a tak vyvolává specifický somatický nebo behaviorální efekt zprostředkovaný původním receptorem (7).

**„Craving“:** Nutková touha, nebo pocit puzení – fyzická a psychická potřeba užít drogu, na níž je uživatel závislý (6).

**Detoxikace:** Smyslem detoxikace je zbavit organismus návykové látky. To se může dít buď bez použití léků nebo za farmakologické podpory cílené na překonání odvykacích příznaků (někdy se v takovém případě hovoří o detoxifikaci nebo medikované detoxikaci). Detoxikace i detoxifikace má připravit klienta na další léčbu. Dalším důvodem detoxikace může být také např. nebezpečnost sobě nebo okolí z důvodu duševní choroby a nutnost detoxikovat klienta po těžkém úrazu, při infekčním onemocnění nebo za jiných okolností vyžadujících abstinenci od návykové látky (např. v případě uvěznění nebo u závislých cizinců před návratem do jejich země).



**Droga:** Termín má mnoho významů. V Úmluvách OSN a v „Deklaraci snižování poptávky po drogách“ označuje látky podřízené mezinárodní kontrole. V medicíně odkazuje na některá léčiva užívaná pro předejití nebo vyléčení nemoci nebo pro zvýšení fyzické či psychické kondice. Ve farmakologii se termín vztahuje na některé chemické činitele, které upravují biochemické nebo fyziologické procesy ve tkáni nebo organismu. Často se pojmem „droga“ rozumí psychoaktivní látka a ještě častěji jde o synonymum pro drogy nezákonné. Kofein, tabák, alkohol a další látky, které jsou běžně užívány bez lékařského předpisu, jsou v jistém slova smyslu také drogy, protože jsou užívány primárně pro svůj psychoaktivní efekt.

**Drogová závislost:** Jako definici tohoto pojmu je možno použít výrok komise expertů Světové zdravotnické organizace, podle které jde o psychický a někdy i fyzický stav charakterizovaný změnami chování a dalšími reakcemi, které vždy zahrnují nutkání užívat drogu pravidelně pro její psychické účinky a dále také proto, aby se zabránilo vzniku nepřítomnosti drogy v organismu (4).

**Návyk:** Návykem na drogu nebo alkohol se rozumí opakované užívání psychoaktivní látky nebo látek v takovém množství, že uživatel se periodicky nebo chronicky intoxikuje, pociťuje nutkání k opakovanému užívání, má velké obtíže při snaze o přerušování užívání nebo o jeho ovlivnění (např. snížení dávek, prodloužení časových intervalů) a projevuje snahu získat psychoaktivní látku téměř jakýmkoliv způsobem. Typicky se vyskytuje tolerance a často i odvykací stav.

**Návyková látka:** Látky s vlastnostmi, které povzbuzují návykové nebo pravidelné užívání. Běžné synonymum rovněž pro látky, které mají schopnost vyvolávat závislost.

**Opioid:** Generický název užívaný pro alkaloidy z rostliny máku (*Papaver somniferum*), jejich syntetická analoga a látky produkované v lidském těle, které interagují se stejnými specifickými receptory v CNS i jinde v těle, se schopností tlumit bolest a vyvolávat pocit pohody – euforii. Alkaloidy opia a jejich syntetická analoga způsobují

ve vyšších dávkách také stupor (útlum vědomí) až koma (bezvědomí) a respirační depresi (útlum dechu).

**Opiát:** Generický název užívaný pro alkaloidy z rostlin máku (*Papaver somniferum*) se schopností navodit analgesii, euforii a ve větších dávkách stupor až kóma a respirační depresi. Termín opiát nezahrnuje syntetické opioidy, jakými jsou heroin nebo metadon (7).

**(Biologický) poločas:** Doba, během níž je polovina aktivních složek biologicky aktivní látky tělem vyloučena nebo inaktivována.

**Psychoaktivní látka:** Chemická látka s účinky na centrální nervový systém, která mění vnímání, vědomí, náladu a/nebo chování.

**Recidiva (relaps):** Návrat k užívání látky, který následuje po období abstinence.

**Substituční terapie:** Léčba závislosti na opiátech pomocí látky, která má podobné účinky jako droga, na níž je uživatel závislý (funguje jako agonista), a proto zabraňuje abstinčním příznakům a potlačuje nutkavou touhu po užití drogy.

**Tolerance:** Potřeba zvyšujících se dávek látky, aby byly zachovány její účinky.

**Udržovací terapie:** Typ léčby, který bere v úvahu chronickou povahu patologického stavu (závislosti) a jehož cílem je stabilizovat život pacienta při dlouhodobém poskytování stabilní dávky substituční látky.

**Závislost:** Psychická a/nebo fyzická potřeba drogy. Pokud k užití drogy nedojde, u uživatele se dostaví abstinční příznaky.

***Zneužívaná droga:*** Jakákoli látka, která mění náladu, hladinu vnímání nebo činnost mozku. Mezi tyto látky patří některé léky, alkohol, rozpouštědla a nelegální drogy (6).

## 3. Odborná část

### 3.1. Opioidy a opiáty

Název opium je odvozen z řeckého „opion“, což znamená maková šťáva. Nejstarší dochované zbytky makových semen a tobolek pochází ze švýcarských kolových staveb z období neolitu. Nálezy se morfologicky podobají máku štětinatému, který je považován za předka máku setého. Z té doby neexistují zprávy o tom, zda se tento mák pěstoval pouze pro olejnatá semena nebo také pro své omamné a bolest tišící vlastnosti. Historicky první zmínka o požívání šťávy z makovic se nachází ve starém sumerském textu (asi 4000 let př. n. l.).

V roce 1803 se podařilo německému lékaři Sertürnerovi izolovat z opia jeho hlavní alkaloid, který pro jeho vlastnosti pojmenoval po řeckém bohu spánku Morfeovi morfium .

Kolem přelomu 19. a 20. století nastala v Evropě 1. morfiiová vlna, ve 20. letech pak 2. morfiiová vlna.

V roce 1898 byl jako lék proti kašli představen polysyntetický derivát morfinu 3,6-diacetylmorfin (heroin). Heroin potlačoval abstinenční příznaky u morfinistů. Dnes je heroin považován za jednu z nejnebezpečnějších návykových látek vůbec. Drogovou závislost opiátového typu může vyvolat celá řada látek přírodního i syntetického původu (8).

Termín *opiáty* je všeobecně užíván v užším slova smyslu pro morfin, heroin, kodein a látky izolované z opia. Pojem *opioidy* se pak vztahuje ke všem přírodním a syntetickým substancím, které mají účinky podobné morfinu (9).

#### Rozdělení opioidů

Opioidy můžeme rozdělit následujícím způsobem:

- *Starší opioidy*

a) Přírodního původu : opium, tinktura opii, morfin, kodein, noscapin

b) Syntetické deriváty :

1. látky odvozené od morfinu: heroin, hydromorfon, oxymorfon, hydrokodon, oxykodon, dihydrokodein
2. látky odvozené od pethidinu: pethidin, anileridin, difenoxylát, fentanyl, loperamid, alphaprodin
3. další: pentazocin, butorfanol, nalbufin, naloxon, naltrexon, buprenorfin, megafon, propoxyfen, levopropoxyfen, dextromorfan, phenacetin

- *Novější opioidy:*

dextromoramid, dezocin, ketobemidon, meptazinol, nalmefen, pentamorfon, tilidin, tramadol.

### Způsoby aplikace

Nejčastější a nejrizikovější je aplikace nitrožilní. Méně rizikové způsoby jsou šňupání, kouření a inhalace z aluminiové folie. Záleží i na formě látky, např. hnědý heroin má zásaditou reakci a je vhodný ke kouření nebo inhalaci z aluminiové folie, bývá s příměsí strychninu. Nesnadno se rozpouští, proto při jeho přípravě k injekční aplikaci je potřeba přidat kyselinu. Bílý heroin-chlorid je určen k injekční aplikaci, event. šňupání (5).

### Osud v organismu

Většina opioidních analgetik se dobře vstřebává po subkutánním i intramuskulárním podání. Absorpce je dobrá i z nosní sliznice a ze zažívacího traktu. Po perorálním podání však podléhají velkému first pass efektu. Opioidní analgetika s hydroxylovými skupinami se obvykle metabolizují konjugací s kyselinou glukuronovou. Nejvyšší koncentrace opioidů se nachází v plicích, játrech, ledvinách a slezině. Ačkoliv v příčně pruhovaných svalech jsou koncentrace opioidů poměrně nízké, je svalstvo jejich hlavním rezervoárem vzhledem k velkému distribučnímu objemu. Po velkých, často opakovaných dávkách může docházet i k významné akumulaci v tukové tkáni.

Ve srovnání s jinými orgány jsou koncentrace opioidů v mozku poměrně nízké. Protože opioidní analgetika přestupují placentou, může jejich podání v porodnických indikacích vést k porodu dítěte s útlumem dýchání (9).

Opioidy se metabolizují z větší části na polární metabolity, které se snadno vylučují ledvinami. Tyto sloučeniny, které mají volné hydroxylové skupiny, se primárně konjugují s kyselinou glukuronovou.

Plasmatický poločas morfinu je asi 3 hodiny a délka trvání účinku je přibližně 4 až 5 hodin. Naproti tomu intrakraniální podání (250 µg) morfinu vyvolá analgézi na 24 hodin a více.

### Mechanismus účinku

Mechanismus účinku je dán vazbou látky na opioidní receptory, které se vyskytují v celém centrálním nervovém systému. Opioidní receptory rozeznáváme v několika subtypech:

- $\mu$  (mu receptory) - stimulace vyvolává analgetické působení, vede k euforii, sedaci, útlumu dechového centra. Jsou nejdůležitější pro vznik závislosti.
- $\delta$  (delta receptory) - jsou lokalizovány periferně a podílejí se na analgezi.
- $\kappa$  (kappa receptory) - podílejí se na analgezi na míšní úrovni, vedou k sedaci a dysforii.
- $\sigma$  (sigma receptory) - podílejí se na působení některých sympatomimetik a na dysforii způsobené opioidy (5).

Podle poměru afinity a vnitřní aktivity (síly aktivace receptoru) se opioidy dělí na několik skupin:

- **opioidní agonisté** - mají silnou afinitu i vnitřní aktivitu, vyvolávají typické účinky opiátů (morfin, kodein)
- **opioidní antagonisté** - mají silnou afinitu, ale nulovou vnitřní aktivitu, blokují tedy receptor a zabrání účinku jiného opioidu, proto se užívají jako lék při předávkování (naloxon)
- **částeční opioidní agonisté - antagonisté** - váží se na receptory, některé aktivují a jiné blokují (butorphanol, pentazocin)

- **částeční opioidní antagonisté (dualisté)** - mají pevnou vazbu na receptor, ale slabou vnitřní aktivitu (buprenorfin) (5).

Mechanismus účinku na buněčné úrovni – o mechanismu účinku na buněčné úrovni opioidů je známo, že obsazením opioidního receptoru agonisticky působícím opioidem se za prostřednictví G-proteinu buď zvýší permeabilita membrány presynaptického nervového zakončení pro  $K^+$ , nebo se sníží její permeabilita pro  $Ca^{2+}$ , takže se membrána obtížněji depolarizuje. To ztěžuje přenos vzruchu v synapsi (10).

### Somatické účinky opioidů

Somatické účinky (plně platí pouze pro opioidní agonisty, u částečných antagonistů je efekt modifikován především co do kvantity, u agonistů - antagonistů i co do kvality):

**Tlumí CNS** - opioidy potlačují percepční a lokalizační (vnímání a schopnost určení místa) bolesti i psychickou a emocionální složku bolesti, působí sedaci až ospalost a euforii. Způsobují depresi dýchacího centra, pokles citlivosti na dráždivý účinek acidosis a  $CO_2$ . Může dojít i k zástavě dechu, pak je nezbytné okamžitě zahájit řízené dýchání. Opioidy tlumí centrum pro kašel, dráždí zónu pro zvracení (může dojít ke vdechnutí žaludečního obsahu a aspirační pneumonii - velmi nebezpečný zápal plic). Opioidy vyvolávají miózu (stažení zornice do typické velikosti špendlíkové hlavičky), centrálně také hypertermii - pokles tělesné teploty.

**Krevní oběh** - zvětšení průsvitu cévního řečiště (vazodilatace), zpomalení srdeční akce (bradykardie), a tím pokles krevního tlaku (hypotenze). V toxických dávkách při hypoxii (nedostatek kyslíku a pokles parciálního tlaku v krvi) může dojít k obrně vegetativních center v mozku, která řídí srdeční akci, a k zástavě krevní cirkulace.

**Dýchání** - opioidy svým centrálním účinkem zpomalují dechovou frekvenci a snižují dechový objem. Změlčení dechu může být takové, že intoxikovaný bývá cyanotický (modrofialové zabarvení kůže způsobené nedostatečným okysličením červených krvinek). Snížená ventilace plic a pokles motility (pohyblivost) hladkého svalstva řasinkového epitelu (výstelka) bývá příčinou častých pneumonií (zápal plic).

Specifickým efektem je bronchokonstrikce (stažení dýchacích cest, u astmatiků může dojít k astmatickému záchvatu a k dušení).

**Trávicí trakt** - opioidy vyvolávají těžkou zácpu (útlum motility a vzestup napětí hladkého svalstva). Vzestup napětí Oddiho svěrače (svěrač při ústí žlučovodu do dvanácterníku) může vyvolat biliární koliku (žlučová kolika, zaklínění žlučového kamene ve žlučovodu - velmi bolestivé onemocnění).

**Urogenitální systém** - snížená produkce a retence (zadržení) moči pro vzestup napětí močového měchýře. Dochází také k vzestupu napětí dělohy a k poklesu motility řasinkového epitelu ve vejcovodech, a tím ke sterilitě. Kůže – svědění, typické je poškrabování se po celém těle, a to i v bezvědomí (11).

### Intoxikace

Při intoxikaci je v popředí sedace a příjemná euforie, která více než jiné účinky podléhá toleranci (tolerance znamená, že při opakovaném užití látky organismus "přivyká" na vysoké dávky a pro dosažení účinku, nebo normálního fungování, potřebuje vyšší dávku drogy). Opioidy ale mohou také vyvolat dysforii (rozlad), hlavně u žen. Obvykle bývá spojena s nevolností, zvracením a neschopností koncentrace.

Prvními příznaky akutní intoxikace jsou nevolnost, hučení v uších, pocit tepla v obličeji, svědění (slangově "mravenci"). Otrávený se poškrabuje po celém těle i v komatu, dýchání je povrchní, mióza, která v terminálním stadiu (stadium intoxikace, které bezprostředně předchází úmrtí; příčinou je mělké dýchání a nedostatečné okysličení krve) přechází v mydriázu (rozšíření zornice, v tomto případě je známkou těžké hypoxie CNS) a hyperreflexie (zvýšení všech somatických reflexů). Při chronickém užívání je nejvíce postižena oblast charakterových vlastností, intelekt bývá nepostižen. Dochází k etické degradaci individua. Závislý je líný, bez vůle, ztrácí libido a potenci, může být depresivní, pravidlem bývají děsivé pseudohalucinace při usínání. Častá bývá nespavost, únava a podrážděnost střídající se s apatií. Nezdravá životospráva vede k celkovému vyčerpání organismu a ke kachexii (chorobné celkové sešlosti z podvýživy). Často dochází k infekcím, které souvisejí s oslabením imunitního systému



a nesterilní injekční aplikací drogy. Koloběh opatřování si drogy a výše uvedené poruchy mohou vést k sebevraždě (11).

### Tolerance, závislost, abstinenční syndrom

Opioidy vyvolávají jak toleranci, tak i fyzickou a psychickou závislost. Nejnebezpečnější látkou z této skupiny je heroin (3).

Na většinu farmakologických účinků opiátů se rozvíjí tolerance. Ačkoli vývoj tolerance začíná již podáním první dávky opioidu, klinicky se tolerance obvykle manifestuje až po 2 – 3 týdnech častého podávání terapeutických dávek. Při užívání nadměrných dávek však může být tolerance detekována již během 12 - 24 hodin po podání morfinu.

Výrazná tolerance se obvykle vyvíjí na analgetické, euforizující účinky, na útlum dýchání, na antidiuretické, emetické a hypotenzní působení, ale nevzniká u miózy, křečových účinků a zácpy. Zkřížená tolerance se vyskytuje mezi látkami obsazujícími stejný receptor.

Opioidy vyvolávají euforii a netečnost k různým negativním podnětům a stresu. To vede k rozvoji psychické závislosti (4).

Přerušení podávání látky vede k rozvoji typického abstinenčního syndromu. Příznaky z odnětí opiátů začínají 8 -10 hodin po poslední dávce. Mnohé se podobají příznakům zvýšené aktivity sympatiku. Nejprve se objevuje slzení, zvýšená sekrece z nosu, zívání a pocení. Za 12 - 24 hodin po poslední dávce mohou postižení upadnout do spánku nepřinášejícího úlevu. S progredujícím syndromem nastupuje mydriáza, objevuje se neklid, zvýšená dráždivost, případně svalový třes. Pro anorexii je odmítána potrava. Příznaky vrcholí za 48 - 72 hodin slzením, intenzivním kýcháním, únavou a depresí. Klinický obraz připomíná rozvinutou virózu. Bývá přítomna horečka, nauzea, zvracení, průjem, hypertenze a tachykardie. Charakteristické jsou záchvaty zimnice střídající se s pocití horka a nadměrným pocením. Vzhled kůže má charakter „husí kůže“. Typické jsou kolikovitě bolesti břicha, bolesti svalů, zad a končetin. Nedostatek potravy a tekutin spolu s jejich zvýšenými ztrátami vede ke kolapsu. Ačkoliv časný abstinenční syndrom mívá dramatický průběh, neohrožuje postiženého bezprostředně na životě. Obvykle mizí do 7 - 10 dnů, i když návrat tělesných funkcí k normě bývá delší.

K terapii odvykacího syndromu se používá kombinace benzodiazepinu, spasmolytika a beta blokátoru; metadon; buprenorfin (4).

### Terapeutické využití

Morfin a ostatní opioidní analgetika lze terapeuticky použít k úlevě při těžké neustupující bolesti. Nitrožilně podaný morfin poskytuje výraznou úlevu při stavech dušnosti v průběhu plicního edému provázejícího levostranné srdeční selhání. Opioidní analgetika rovněž potlačují kašel. V posledních letech se však jejich použití v této indikaci opouští, protože bylo vyvinuto mnoho účinných syntetických sloučenin, které nejsou návykové. Opioidními analgetiky je možné zvládnout průjmy prakticky jakékoli příčiny. Jestliže však průjem vznikl jako projev střevní infekce, nesmí použití opioidů nahrazovat vhodnou chemoterapii. Pro sedativní, anxiolytické a analgetické účinky se opioidy včetně morfinu často používají před anestezií a chirurgickými výkony. Opioidy se také často podávají před operacemi jako doplňkové látky k jiným anestetikům nebo ve vysokých dávkách jako primární celková anestetika (9).

### Léčba

Při dlouhodobém užívání se jako léčebná metoda uplatňuje substituční léčba metadonem nebo buprenorphinem, která vede ke stabilizaci dlouhodobých uživatelů. Léčba odvykacího stavu může být při vysokých dávkách komplikovaná a je vhodné ji svěřit specializovanému pracovišti. Léčebným modelem často používaným i u nás je převedení závislého na jiný opiát (ethylmorfin, metadon, buprenorfin), který se postupně vysazuje snižováním dávek. Nástup odvykacího stavu záleží na užívané droze (poločas eliminace - doba, za kterou se vyloučí polovina množství látky přítomné v organismu), výši dávky a stavu organismu. U většiny nelegálně užívaných opiátů (např. heroinu) se první příznaky objeví během prvního dne (eliminační poločas je řádově v hodinách) a vrcholí 3. - 4. den. Po týdnu bývá z větší části odeznělý. Poruchy spánku přetrvávají ještě asi měsíc po ukončení užívání. Po celou dobu odvykání (resp. po vysazení opiátů) je nejvhodnější ponechat pacienta zcela bez medikace, případně se pokusit ovlivnit např. poruchy spánku režimovým opatřením a bylinnými preparáty (tím není myšlen odvar z makovic, ale např. meduňkový čaj) (11).

## 3.2. Základní informace o buprenorfinu

Buprenorfin byl syntetizován před 40 lety jako látka odvozená od tebainu, jednoho z chemicky neaktivnějších morfinových alkaloidů (12). Tebain je součástí opia. V klinické praxi je buprenorfin jako silné analgetikum (analgetikum-anodynum) používán téměř 30 let (13), později k detoxifikační a substituční léčbě při závislosti na opioidech (11). Před pěti lety byl buprenorfin uveden na světový trh ve formě transdermálního terapeutického systému – matrixové náplasti (14).

Buprenorfin je částečný agonista ( nízká intrinsická opioidní aktivita) s vysokou afinitou k opioidním *mu* - receptorům a antagonist *kappa* opioidních receptorů. Buprenorfin vytváří účinky podobné opiátům, brání abstinenci symptomům, snižuje bažení po droze a snižuje účinky jiných opiátů, aniž vytváří silnou euforii. Má dlouhou dobu působení a mírný profil abstinenci příznaků. Vedlejší účinky buprenorfinu jsou podobné jiným opioidům, avšak méně sedativní a s menší respirační depresí. Buprenorfin se dodává ve formě sublingválních tablet, které jsou rozpustné ve slinách a ve vodě, a tudíž je lze aplikovat také injekčně (15).

Byl široce užíván v mnoha zemích pro krátkodobou léčbu mírnění těžkých bolestí. Díky smíšenému působení se jeví buprenorfin jako bezpečný, co se týče rizika předávkování, a snad i pravděpodobně méně zábavný než čisté opiáty. Může také zaručit jednodušší rozvrh odvykání a jeho delší působení, může umožnit alternativní denní dávkování. Z výzkumu je zřejmé, že buprenorfin je přinejmenším stejně účinný jako metadon při substituční léčbě těch závislých na heroinu, kteří užívali nižší nebo středně vysoké dávky (16).

Do roku 2003 jej mohl předepisovat každý lékař, nyní je jeho předepisování kontrolovanější a předepisovat jej smějí jen někteří lékaři. Od roku 2003 se také masově začíná dostávat na černý trh (17).

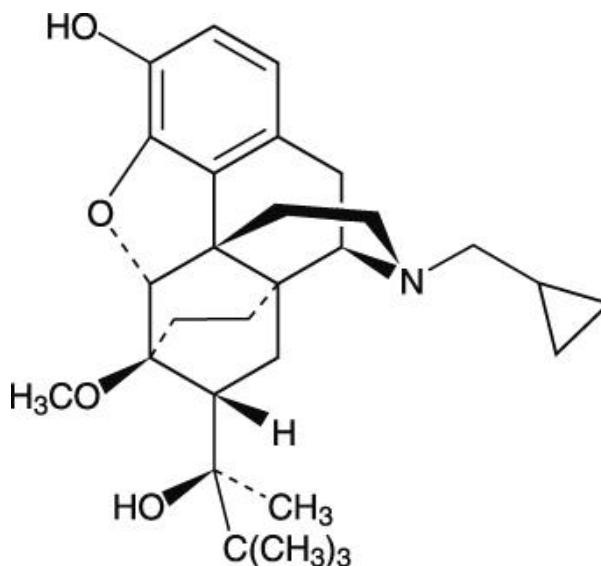
Tab.č.1 : Souhrn vlastností buprenorfinu (tabulka převzata ze zdroje č.18)

**Souhrn vlastností buprenorfinu :**

Parciálního opiátového agonisty s velkou afinitou k opiátovým receptorům

- Má účinky i vedlejší účinky podobné opiátům
- Předchází abstinenčním příznakům z vysazení drogy
- Snižuje touhu po droze (bažení)
- Snižuje účinky jiných opiátů
- Bezpečnější medikace ( např. při předávkování) než úplní opiátoví agonisté
- Dlouhodobý účinek
- Mírné symptomy po vysazení léku
- Sublingvální tablety, protože po orálním podání není účinný

### 3.3. Chemické a fyzikální vlastnosti buprenorfinu hydrochloridu



Obr.č.1 : Strukturní vzorec buprenorfinu hydrochloridu (obrázek převzat ze zdroje č.19)

Chemicky je buprenorfin *17-(cyclopropylmethyl)- $\alpha$ -(1,1-dimethylethyl)-4,5-epoxy-18,19-dihydro-3-hydroxy-6-methoxy- $\alpha$ -methyl-6,14-ethenomorphinan-7-methanol, hydrochloride [5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ (S)]* (20).

Molekulární vzorec je C<sub>29</sub>-H<sub>41</sub>-N-O<sub>4</sub>, HCl (21). Molární hmotnost je 504,1 (22).

Buprenorfin hydrochlorid je bílý prášek, slabě kyselý a s omezenou rozpustností ve vodě (19), rozpustný v alkoholu, prakticky nerozpustný v cyklohexanu, volně rozpustný v methylalkoholu (23).

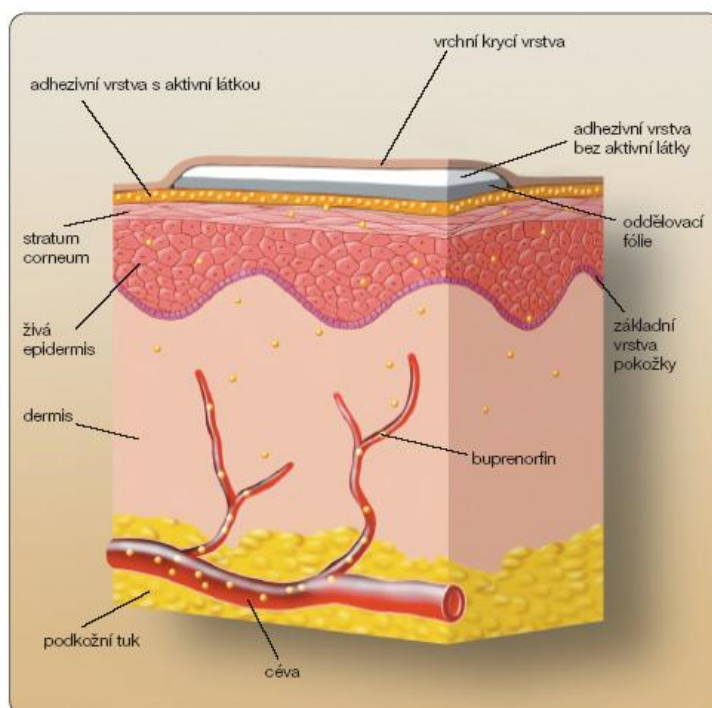
### 3.4. Způsoby podání buprenorfinu

Buprenorfin je k dispozici ve formě *sublingválních tablet* po 0,2 mg pro léčbu středně silné a silné akutní i chronické bolesti, případně pro premedikaci před bolestivými výkony; ve formě sublingválních tablet po 0,4, 2 a 8 mg pro odvykací léčbu závislosti na opioidech; ve formě *injekcí* po 1 ml (0,3 mg) pro nitrosvalové a nitrožilní podání k tlumení zejména akutní bolesti a k premedikaci, a nově ve formě náplastí s 20, 30 a 40 mg (35, 52,2 a 70 µg/h) pro *transdermální podání* k léčbě středně silné, a zejména silné chronické nádorové i nenádorové bolesti (24).

#### *Transdermální buprenorfin v klinické praxi*

Zavedení transdermální formy buprenorfinu znamenalo renesanci zájmu o tento opioid a jeho analgetický potenciál tak mohl být podstatně lépe využit (25).

Buprenorfin je v náplast'ové formě v matrixovém systému (obr. 2) na světovém trhu k dispozici od roku 2001, od roku 2003 pak v České republice ve formě náplastí s obsahem 20, 30 a 40 mg (s uvolňováním 35, 52,5 a 70 µg/hod) pro transdermální podání k léčbě středně silné a zejména silné chronické nádorové i nenádorové bolesti s garantovanou účinností po dobu 72 hodin (Transtec).



Obr.č.2: Buprenorfin v transdermálním matrixovém systému (obrázek převzat ze zdroje č.14)

Na trhu se objeví další nízkodávkovaná forma náplastového buprenorfinu umožňující dávkování 5, 10 nebo 20 µg/hod. Je určena pro mírnou až středně intenzivní chronickou bolest, přičemž trvání účinku jedné náplasti je 7 dní. Je indikován v případech chronické bolesti, kdy neopioidní analgetika neprokázala dostatečnou účinnost. U této formy jsou však v současnosti k dispozici jen omezené farmakokinetické údaje (25). Z evropských zemí je v klinické praxi zatím zaveden pouze ve Velké Británii.

Matrixová náplast použitá jako nosič pro buprenorfin je pokročilejším transdermálním systémem, než je náplast rezervoárového typu. V podstatě sestává ze tří vrstev, z nichž nejdůležitější je vlastní přilnavá vrstva (matrix) obsahující účinnou látku. Ze spodní strany k ní lpí snímatelná fólie, ze svrchní strany pak krycí vrstva. V matrix je účinná látka homogenně rozprostřena v přilnavé látce. Tato technologie umožňuje uvolňování buprenorfinu na základě koncentračního gradientu mezi náplastí a kůží. Poškození náplasti neovlivní kontrolované uvolňování aktivní substance, takže tato technologie umožňuje případné zmenšení náplasti odštížením tak, aby bylo možné podávat, zejména při počáteční titrační fázi, i menší dávku buprenorfinu. Snížení dávky bývá potřebné zejména u velmi mladých pacientů, seniorů, pacientů s nízkou tělesnou hmotností a rovněž u osob velmi vyčerpaných (25).

Transdermální buprenorfin výrazně rozšířil paletu možností neinvazivní dlouhodobé opioidní léčby u pacientů se závažnými bolestmi onkologického i neonkologického původu. Jeho vlastnosti umožňují v případě potřeby zapojení do režimu rotace opioidů. Transdermální forma buprenorfinu vedla k výrazné renesanci použití tohoto analgetika. Pětileté (v ČR tříleté) klinické zkušenosti s transdermálním buprenorfinem prokázaly jak kvalitní analgetickou účinnost, tak dobrou snášenlivost u široké škály pacientů i indikací (14).

#### **Přípravky obsahujících buprenorfin:**

Anorfin, Bupren, Buprenex, Buprex, Buprine, Finibron (FM), Magnogen (FM), Nopan, Norphin, Pentorel, Prefin (FM), Suboxone, Subutex, Temgesic, Temgesic (FM), Temgesic-nX (FM) (22)

*Subutex*® (buprenorfin hydrochlorid) je sublingvalní tableta a dodává se v silách v 0.4 mg, 2 mg and 8 mg.

*Suboxone*® (buprenorfin hydrochlorid a naloxon hydrochlorid) je rovněž sublingualní tableta a dodává se ve dvou formách dávkování: 2 mg buprenorfinu/0.5 mg naloxonu a 8 mg buprenorfinu/2mg naloxonu. Naloxon je opiátový antagonist s krátkodobým účinkem obvykle podávaný intravenózně v případě předávkování opioidy. Pokud je naloxon podán sublingválně, má malý nebo žádný účinek. Přidáním naloxonu k buprenorfinu se očekává, že se podaří zamezit odklonu od léčby a zneužívání, protože naloxon vyvolá u uživatelů opiátů nepříjemné vedlejší účinky, jestliže je aplikován nitrožilně.

Subutex® a Suboxone® léčí opiátovou závislost tím, že brání symptomům abstinence od heroinu a dalších opiátů (15).

V ČR jsou distribuovány pod firemními názvy Subutex, Temgesic, Buprenex a Suboxene (26).



### 3.5. Mechanismus účinku buprenorfinu

Mechanismus účinku je na několika úrovních v CNS, ale morfinové receptory byly zjištěny i v periférii (27).

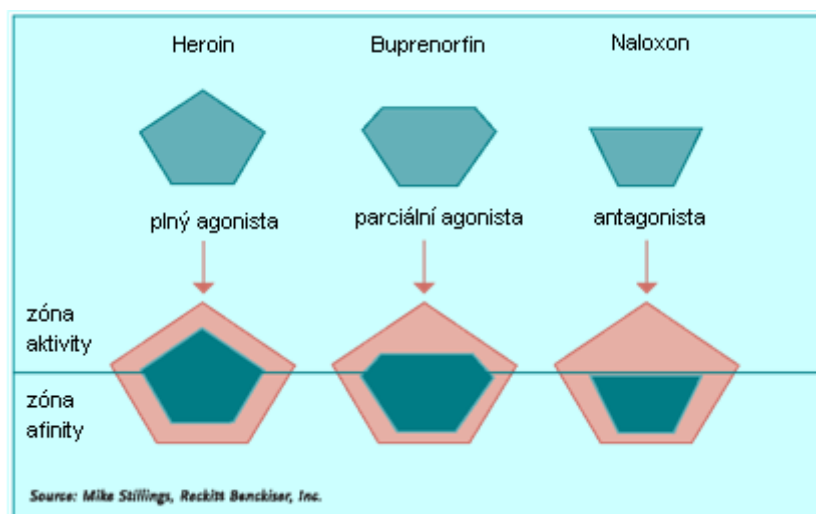
Buprenorfin je obecně popisován jako smíšený agonista-antagonista působící převážně jako parciální agonista na *mu*-opioidních receptorech, s jistým antagonistickým působením na *kappa*-receptorech (28). Je také slabý agonista *delta* receptorů. Má stejnou afinitu k *mu* i *kapa* receptorům, ale slabší afinitu k *delta* receptorům (13).

Křivka vazby buprenorfinu k subtypům opioidních receptorů má zvonovitý tvar (14).

Dříve se počítal mezi slabé opioidy hlavně pro předpokládaný stropový efekt, který se však jen málo liší od ostatních silných opioidů, tedy je tak vysoko, že pro terapeutické dávky je bezpředmětný (13).

Kvůli vyšší afinitě buprenorfinu k *mu*-receptorům ho nemohou plní agonisté nahradit, a proto nemohou působit na receptorech již obsazených buprenorfinem (29).

Buprenorfin aktivuje receptory jen částečně. Díky tomu je relativně bezpečný při předávkování (je malá pravděpodobnost zástavy dechu) a antagonizuje účinek látek, které receptory aktivují plně. Může proto vyvolat u jedinců, kteří jsou na velmi vysokých dávkách abstinenční syndrom. Může ale také působit jako antidotum při předávkování např. heroinem. Vyvolává také mnohem slabší tělesnou závislost, než výše zmiňovaní plní agonisté receptorů (30).

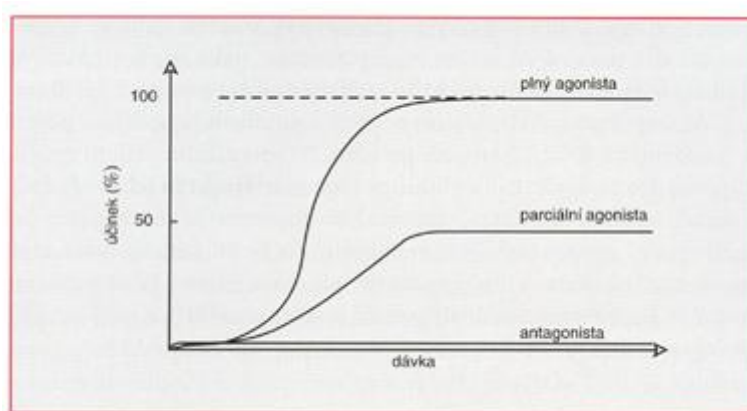


Obr.č.3: Účinky heroinu, buprenorfinu a naloxonu na *mu*-opioidních receptorech (obrázek převzat ze zdroje č.32)

Způsob vazby na opiodní receptory je pro mechanismus účinku klíčový. To proto, že: buprenorfin se váže na receptory velmi pevně, dokonce tak pevně, že vytlačí z vazby jiné látky, například heroin nebo methadon (30).

Buprenorfin navázaný na receptory se z vazby uvolňuje jen pomalu. To prodlužuje jeho účinek a činí z něj lék, který může být s výhodou použit při detoxifikaci a substituci při závislosti na opioidech (30).

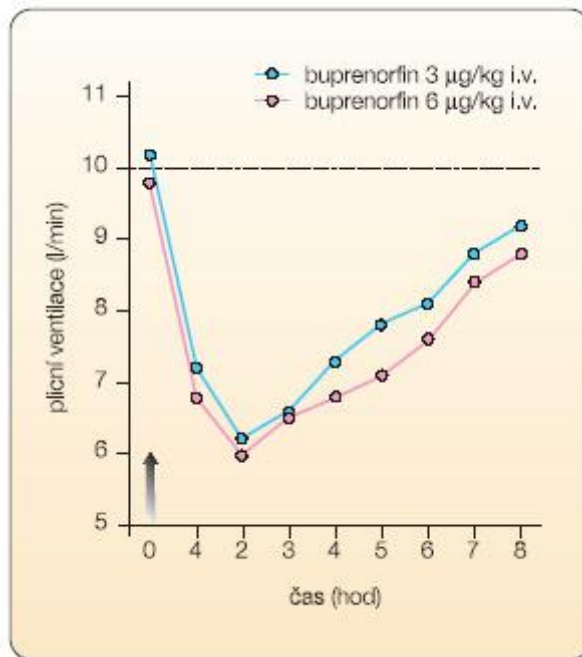
*Graf č.1 : Křivka koncentrace a účinku parciálního opiodního agonisty ve srovnání s plným agonistou a antagonistou (graf převzat ze zdroje č.33)*



**Mechanismus analgetického působení :** Buprenorfin hydrochlorid vykonává svůj analgetický účinek skrz vysokou afinitu vázat se na *mu* podskupině opiatových receptorů v centrálním nervovém systému. Ačkoliv buprenorfin může být klasifikován jako parciální agonista, za doporučených podmínek užívání se chová jako klasický *mu* agonista jako je například morfin. Neobvyklá vlastnost buprenorfinu pozorovaná při in vitro studiích je velmi pomalá rychlost disociace z receptorů (19).

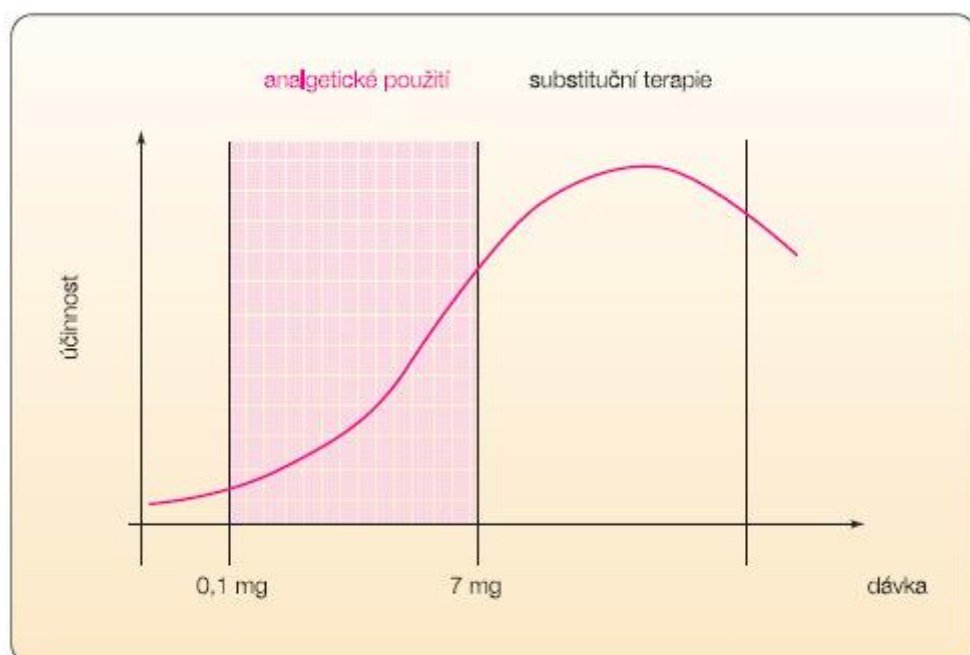
Buprenorfin navozuje analgezii v závislosti na dávce a je přibližně 25–50krát silnější než hmotnostně srovnatelná dávka morfinu, analgezie po buprenorfinu trvá déle. Dechový útlum se vyskytuje při použití buprenorfinu zřídka a ojedinele je klinicky významný (graf č.2) (14). Přesto je podávání buprenorfinu kontraindikováno u pacientů se závažnými dechovými poruchami. Stupeň dechové deprese je v rozmezí terapeutických dávek závislý na dávce a její vrchol nastupuje později a trvá déle než po podání ekvianalgetické dávky morfinu (13, 43).

Graf č.2. Ovlivnění plicní ventilace podáním různých dávek buprenorfinu (graf převzat ze zdroje č.31)



Zpočátku dochází se zvyšováním dávky k zesílení účinku, další zvyšování dávek však k větší intenzitě účinku nevede, případně účinek klesá. Analgetická odpověď u lidí v rozmezí akceptovatelného dávkování (0,1–10,0 mg/den) však nevykazuje oploštění křivky při rostoucích dávkách (graf č.3) (35, 36, 37).

Graf č.3 : Analgetická účinnost buprenorfinu v závislosti na dávce (graf převzat ze zdrojů č.35, 36, 37)



Analgetický účinek je výsledkem aktivity *mu*-receptorů. Vazba a disociace z receptorů OP3 je pomalá. Z těchto důvodů nastupují účinky buprenorfinu pozvolna a dlouho přetrvávají (38, 39). Početné studie u nemocných s nádorovou a pooperační bolestí prokázaly analgetický účinek buprenorfinu u střední až těžké bolesti při plazmatických hladinách 0,1–0,5 ng/ml (40).

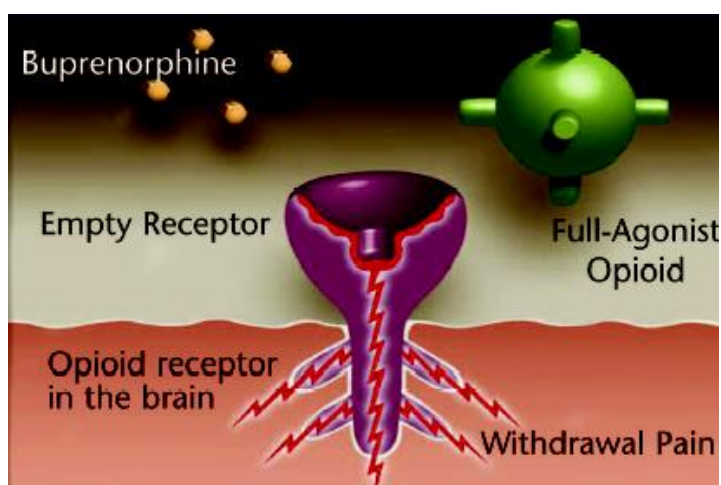
Po náhlém vysazení buprenorfinu se mohou vyskytnout příznaky z odnětí. Tyto příznaky dosahují vrcholu v průběhu 2 týdnů, ale jsou mírnější než příznaky z odnětí morfinu (13). Pomalý a méně intenzivní nástup syndromu z odnětí souvisí s pomalou disociací buprenorfinu z receptorů. Pravděpodobnost lékové závislosti i tolerance po krátkodobém i dlouhodobém podávání buprenorfinu je nižší než po jiných opioidech. Léčba buprenorfinem nevede k tzv. internalizaci opioidních receptorů (k jejich zmizení z buněčného povrchu), což snižuje pravděpodobnost rozvoje tolerance (41). Rovněž psychomimetické účinky buprenorfinu jsou nižší než u jiných opioidů (42).

Podobně jako ostatní opioidy způsobuje buprenorfin miózu zornic v závislosti na podané dávce, a to i při transdermálním podávání (44, 45).

Buprenorfin je znám také jako substituční lék při odvykání ze závislosti na drogách (Subutex) (34).

### ***Působení buprenorfinu (shrnutí)***

#### ***1.***

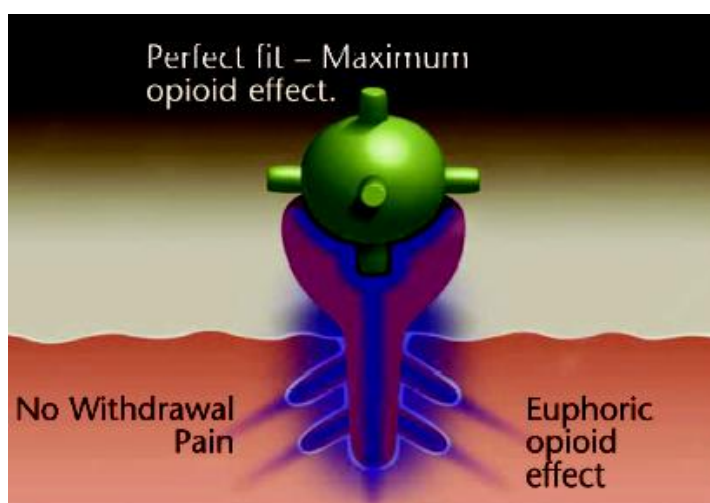


Obr. č. 4 : Působení buprenorfinu (obr. převzat ze zdroje č.46)

### ***Prázdný opioidní receptor – abstinenční symptomy.***

Při vzniku tolerance k opioidům se opioidní receptory stávají méně citlivými. Požadují více opioidů ke vzniku stejného účinku. Tělo již „fyzicky závislých“ uživatelů nemůže dále produkovat dostatek přirozených opioidů, aby udrželo krok se vzrůstajícími požadavky. Kdykoliv je aktivováno nedostatečné množství opioidních receptorů, tělo pociťuje bolest. To jsou abstinenční symptomy.

2.

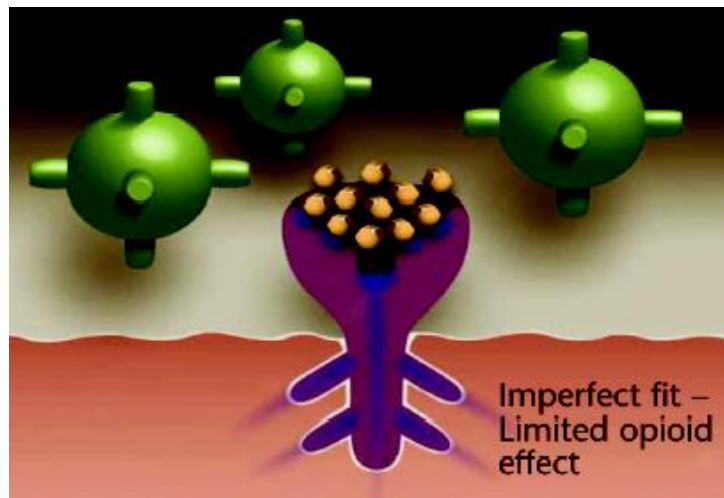


*Obr.č. 5: Působení buprenorfinu.(obr. převzat ze zdroje č.46)*

### ***Opioidní receptor uspokojený plným opioidním agonistou.***

Silný opioidní účinek heroínu a analgetik zastavují abstinenční symptomy na určitou časovou periodu (4- 24 hod). Zpočátku člověk může pociťit euforické účinky. Avšak při delším užívání se může rozvinout tolerance a fyzická závislost. Nyní namísto euforického účinku opioidy v první řadě zabraňují vzniku abstinenčních symptomů.

3.

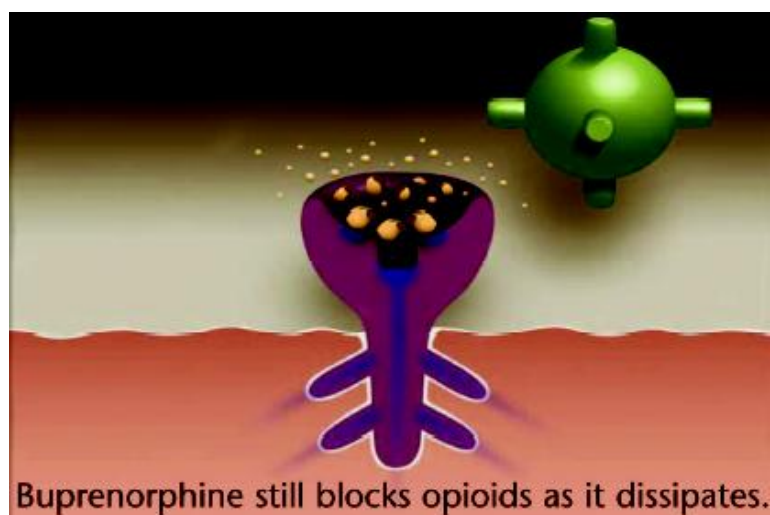


Obr.č.6: Působení buprenorfinu (obr.převzat ze zdroje č.46)

***Opioidy jsou nahrazeny a blokovány buprenorfinem.***

Buprenorfin soutěží s plnými opioidními agonisty o receptor. Jelikož má buprenorfin vyšší afinitu (silnější vazebné schopnosti), tak vyloučí nynější opioidy a blokuje ostatním připojení k receptoru. Jako parciální agonista má buprenorfin omezený opioidní účinek dostatečný k zastavení abstinčních symptomů, ale nedostačující ke vzniku silné euforie.

4.



Obr.č.7: Působení buprenorfinu (obr. převzat ze zdroje č.46)

*Časem (24-72 hod) se buprenorfin rozptyluje, ale stále působí omezeným opioidním účinkem (dostatečným k zabránění abstinenčních symptomů) a zabraňuje ostatním opioidům navázat se na opioidní receptory (46).*

### 3.6. Farmakokinetika buprenorfinu

Pro své výhodné fyzikálně-chemické vlastnosti se buprenorfin pohotově vstřebává z jakéhokoli kompartmentu, do něž je vpraven (14). Vysoká rozpustnost v tucích i ve vodě, nízká molekulární hmotnost a konfigurace molekuly usnadňují průnik do tkání jak při slizničním, tak při transdermálním i parenterálním podávání. Snadný průnik do tkání však může příležitostně přispívat k výskytu emetického a dalších centrálně nervových nežádoucích účinků již při nízkých plazmatických koncentracích (31).

Dobře se vstřebává sliznicí dutiny ústní, špatně z trávicí trubice, proto je v sublingvální formě; účinek nastupuje během 15–45 minut (47), maximální koncentraci v plazmě dosáhne po 90 minutách (22). Délka trvání účinnosti je 6–8 hodin (47).

Tab.č.2: Farmokokinetika buprenorfinu při sublingválním podání (tab.převzata ze zdroje č.48)

Počátek působení	10 až 30 minut
Absorbce	50 % (sublingvální rozpouštění)
Biodostupnost	31%
Eliminace t 1/2 (hodiny)	37 hodin
Eliminace	70 % stolice 20 až 30 % moč
Metabolismus	jaterní, N-dealkylace na norbuprenorfin a glukuronidace. (Norbuprenorfin má malou účinnost, ale má potenciální tlumivý účinek na dýchací systém)
Vazba na proteiny	96%
P450 metabolismus	CYP3A4 substrát

Pokud je brán perorálně, je špatně vstřebáván a zpravidla nemá žádné klinické účinky (49).



Buprenorfin rychle dosáhne maximální koncentrace v plazmě po intravenózním podání. Farmakologické účinky se objeví do 15 minut po intramuskulární aplikaci a přetrvávají 6 hodin nebo déle. Vrchol farmakologického účinku se dostaví do 1 hodiny. Při intravenózním použití se čas od počátku aplikace k vrcholu zkrátí (50).

Buprenorfin je z 96 % vázán na plazmatické bílkoviny. Eliminační poločas v plazmě může trvat 1,2 – 7,2 hodin, není zde vzájemný vztah mezi koncentrací v plazmě a analgetickými účinky (22).

Biologická dostupnost transdermálního buprenorfinu je přibližně 50%, což je srovnatelné s 50–60% dostupností po sublingválním podávání (40).

U výsledků transdermální aplikace při absorpci přes kůži se minimální efektivní koncentrace dostaví za 12 – 24 hodin a maximální koncentrace plazmy je po asi 60 hodinách (22).

Metabolizován je hlavně dvěma jaterními cestami; konjugací s kyselinou glukuronovou a N-dealkylací. Jaterní clearance je závislá na krevním průtoku játry (14). Metabolity jsou vyloučeny biliárním systémem, enterohepatální cirkulací buprenorfinu a jejich metabolity. Většina léku je vyloučena stolicí a močí (51). Ze střeva se mateřská látka i její metabolity vstřebávají zpět do těla, což vede ke zpomalení vylučování. Eliminační poločas, (tj. doba, za kterou se z organismu vyloučí nebo zmetabolizuje polovina látky přítomné v těle), je kolem 25 hodin (52).

Žlučová exkrece je při vylučování nejdůležitější, bez ohledu na způsob podání. U osob s poškozenými jaterními funkcemi nebo u pacientů léčených jinými preparáty snižujícími jaterní očišťovací schopnost může být účinnost buprenorfinu zvýšena nebo prodloužena (14).

Norbuprenorfin je aktivní metabolit, který je méně účinný, ale má potenciální tlumivý účinek na dýchací systém (53).

Buprenorfin prochází do mateřského mléka matek užívajících vysoké dávky sublingválního buprenorfinu, proto není matkám léčeným buprenorfinem kojení doporučováno (54).

## 3.7. Indikace buprenorfinu

Buprenorfin v různých lékových formách se používá k tlumení chronické nádorové i nenádorové bolesti. Buprenorfin má analgetickou účinnost ekvivalentní jiným silným opioidům a ve srovnání s jinými opioidy příznivější profil nežádoucích účinků (55).

Intenzitou svého účinku překonává slabé opioidy typu kodeinu, dihydrokodeinu a dextropropoxyfenu a dosahuje účinnosti silných opioidů typu morfinu a fentanylů. Buprenorfin je zařazován jako opioid pro třetí stupeň analgetického žebříčku (tedy silný opioid) dle WHO. Některé práce podporují důležitou roli buprenorfinu v léčbě neuropatické bolesti (56).

*Použití u léčby opioidní závislosti :*

### **3.7.1. Lidé závislí na opioidech a cíle léčby**

Léčba buprenorfinem je indikována pro ty, kteří jsou závislí na opioidech, včetně těch s HIV/AIDS, a těch, kteří mají prodlouženou periodu běžného užívání opioidů, dále pro řízení opioidního vysazení (detoxifikace) nebo substituční udržovací léčbu. Cílem substituční udržovací léčby buprenorfinem je snížit nebo odstranit užívání zakázaných opioidů, zlepšit zdraví a „kvalitu života“ léčících se pacientů; usnadnit sociální rehabilitaci; zabránit šíření krví přenosných nemocí včetně HIV/AIDS spojených s injekčním podáním opioidů; usnadnit léčbu a péči o uživatele opioidů žijících s HIV/AIDS (včetně těch, kteří jsou na antiretrovirové terapii); snížit riziko úmrtí; a snížit riziko zločinů spojených s užíváním opioidů (57).

### **3.7.2. Detoxifikace**

Užívání buprenorfinu při detoxifikaci a při řízení opioidního vysazení je důležitým aspektem užívání léku. Cílem detoxifikační léčby je zajistit, že vysazení opioidů je dokončeno bezpečně a s minimálním dyskomfortem.

Buprenorfin způsobuje mírnější abstinenci syndrom než metadon a je více účinný než sympatomimetické léky jako je klonidin a benzodiazepiny při detoxifikaci po užívání heroinu (57).

### **3.7.3. Udržovací terapie**

Udržovací léčba buprenorfinem je důležitou komponentou celé strategie vedoucí k zvládnutí opioidní závislosti. Vede k prevenci rozšíření HIV/AIDS mezi injekčními uživateli skrze redukci užívání zakázaných drog, vysokého rizika injekčního podání a sexuálního chování.

Udržovací neboli substituční léčba buprenorfinem by měla být poskytnuta pouze lidem, kteří prošli klinickými kritérii pro opioidní závislosti. Předpisy v některých zemích stanovují, že pacient musí být starší 18-ti let, musí být schopný dát informovaný souhlas k zahájení léčby, a současně prokázat totožnost (57).

### 3.8. Kontraindikace buprenorfinu

Buprenorfin hydrochlorid se nesmí podávat pacientům při přecitlivělosti na toto léčivo (19).

Podávání přípravků s obsahem buprenorfinu při závislosti na opioidech, při užívání jiných látek tlumících CNS, alkoholu a inhibitorů MAO a u manifestní poruchy dýchání vyžaduje zvýšenou opatrnost (58). Buprenorfin hydrochlorid může být s opatrností užíván u pacientů s omezenými respiračními funkcemi (např. chronická obstrukční plicní nemoc, cor pulmonale, snížený plicní objem, hypoxie, hyperkapnie, nebo již existující útlum respiračního systému) (19). Opatrnosti je rovněž třeba u pacientů užívajících léky s respiračním tlumivým účinkem. U pacientů s takovými rizikovými faktory by měla být dávka snížena přibližně na polovinu (58).

U pacientů, kteří berou buprenorfin hydrochlorid v přítomnosti jiných narkotických analgetik, celkových anestetik, antihistaminik, benzodiazepinů, fenothiazidů, dalších transkvilizerů, sedativa/hypnotika, nebo jiných látek tlumících CNS (včetně alkoholu), může dojít ke zvýšení útlumu CNS. Pokud je zvažována kombinovaná terapie, je velmi důležité dávky jednoho nebo obou léků snížit (19).

S opatrností je třeba podávat přípravek pacientům starším nebo oslabeným a pacientům s těžkým poškozením funkce ledvin, s myxedémem nebo hypotyreózou, s adrenální insuficiencí (Adisonovou chorobou), pacientům s depresí CNS nebo kómatem, toxickou psychózou, s hypertrofií prostaty nebo s uretrálním zúžením, s otravou alkoholem, s deliriem tremens nebo kyfoskoliózou.

Buprenorfin hydrochlorid, jako ostatní účinná analgetika, může sám o sobě zvýšit tlak cerebrospinální tekutiny a může se se zvýšenou opatrností používat při zranění hlavy, intrakraniálních lézích a jiných situacích, kdy může být cerebrospinální tlak zvýšen (19).

Buprenorfin může poškodit mentální a fyzické schopnosti požadované pro činnosti potenciálně nebezpečné jako je řízení auta nebo ovládání strojů. Proto může být buprenorfin hydrochlorid s opatrností podán ambulantním pacientům, kteří by měli být varováni, aby se vyhnuli tomuto nebezpečí (19).

Byly hlášeny závažné případy akutního poškození jater v souvislosti s nesprávným užíváním, zvláště intravenózní cestou (podání do žíly) a při vysoké dávce (59).

Užívání přípravku v průběhu těhotenství a v období kojení se nedoporučuje (58).

Výsledky experimentálních studií dokazují, že množství buprenorphinu vylučované do mateřského mléka je velmi nízké a u člověka pravděpodobně nedosahuje klinické významnosti z hlediska kojeného dítěte (58).

### 3.9. Lékové interakce buprenorfinu

Lékové interakce běžné u ostatních účinných opioidních analgetik se také mohou projevit u buprenorfinu (19). Útlum respiračního systému a potenciální smrt je spojena s kombinací buprenorfinu s jinými *látkami tlumícími CNS* jako je alkohol a benzodiazepiny. Mnoho úmrtí se vyskytlo u pacientů zneužívajících užívání buprenorfinu a benzodiazepinů parenterální cestou (53).

Ačkoliv přesné informace nejsou v současné době k dispozici, varovným příkladem je použití buprenorfinu hydrochloridu v kombinaci s *MAO inhibitory*. Existují záznamy o respiračním a kardiovaskulárním kolapsu u pacientů, kteří přijali terapeutickou dávku diazepamů a buprenorfinu.

Buprenorfin je metabolizován na norbuprenorfin cytochromem CYP 3A4 (60).

**CYP 3A4 inhibitory** : Jelikož metabolismus buprenorfinu je zprostředkován CYP3A4 izoenzymem, společné užívání léků, které inhibují CYP3A4 aktivitu, může vést ke snížení clearance buprenorfinu. Ti pacienti, kteří současně užívají inhibitory s CYP3A4 jako jsou makrolidová antibiotika (např. erytromycin), azolová antimykotika (např. ketokonazol) a inhibitory proteázy (např. ritanovir) s buprenorfinem, musí být pečlivě monitorováni a dávky upravovány.

**CYP3A4 induktory** : Induktory cytochromu P450, jako je rifampicin, karbamazepin a fenytoin indukují metabolismus, a tak mohou způsobit nárůst clearance buprenorfinu. Doporučuje se zvýšená opatrnost při užívání buprenorfinu u pacientů užívajících tuto medikaci a pokud je nezbytně nutné, zvážit úpravu dávek (19).

Léčba buprenorfinem by se neměla kombinovat s *opioidními antagonisty* (např. naltrexon) (61).

V terapeutických dávkách buprenorfin nesnižuje analgetickou účinnost standardních dávek opioidních agonistů. Tyto agonisty lze aplikovat ve standardních dávkách již před skončením účinnosti buprenorfinu, aniž by se tím snížily jeho analgetické účinky (14).

### 3.10. Vedlejší účinky buprenorfinu

Buprenorfin může způsobit typicky opioidní účinky jako je sedace, nauzea, svědění a zácpa, ale ve vysokých dávkách může způsobit abstinenci příznaky jako je pocení, příznaky podobné chřipce, abdominální bolest, nespavost a náladovost u pacientů závislých na opioidech (49).

Následující vedlejší účinky se objevily u méně než 1 % pacientů.

- *Účinky na CNS:* zmatenost, rozmazané vidění, euforie, slabost/únava, sucho v ústech, nervozita, deprese, nezřetelná řeč, parestézie
- *Kardiovaskulární účinky:* hypertenze, tachykardie, bradykardie
- *Gastrointestinální účinky:* zácpa
- *Respirační účinky:* dyspnea, cyanóza
- *Dermatologické účinky:* svědění
- *Oftalmologické účinky:* diplopie, zrakové abnormality
- *Smíšené účinky:* vedlejší reakce po injekci, retence moči, blouznění, návaly/teplo, mrazení/chladno, zvonění v uších, záněty spojivek, Wenkebachův blok a psychózy
- *Ostatní účinky* objevující se *zřídka* jsou: neklid, halucinace, depersonalizace, kóma, dyspepsie, flatulence, apnea, vyrážka, amblyopie, třes a pobledlost
- Následující reakce se vyskytují *velmi zřídka*: snížení apetitu, dysforie/rozrušení, průjem, kopřivka, křeče/nedostatek svalové koordinace
- *Alergické reakce:* Případy akutní nebo chronické hypersenzitivity buprenorfinu byly zaznamenány jak u klinických studií, tak i postmarketingových zkušeností buprenorfinu nebo jiných buprenorfin - obsahujících produktů. Nejčastější příznaky a symptomy jsou vyrážky, kopřivky a svědění. Dále byly zaznamenány i případy bronchospazmu, angioneurotického edému a anafylaktického šoku (19).

U transdermálních náplastí byly zaznamenány místní reakce jako je vyrážka, erythema a svědění. Vyskytují se i ojedinělé případy zpožděné alergické reakce se známkami zánětu. V těchto případech by náplasti měly být odstraněny.

Léčba vedlejších účinků je stejná jako u ostatních opioidních analgetik (22).



### 3.11. Abstinenční syndrom u buprenorfinu

**Abstinenční syndrom (odvykací syndrom, syndrom z odnětí drogy)** - je stav následující po vysazení látky (dávky drogy), která byla opakovaně nebo dlouhodobě užívána. Tento stav je projevem porušení nové rovnováhy v těle, které se přizpůsobilo adaptačními mechanismy přítomnosti drogy a bývá provázen nepříjemnými často i závažnými abstinenčními příznaky. Mezi abstinenčními příznaky lze často postihnout rysy, které se projevují prakticky opačnými efekty, než byly původní účinky drogy, což vyplývá ze směru vytvořených adaptačních mechanismů, které vedly proti účinku drogy (5).

Abstinenční příznaky mohou být zpočátku nenápadné - zívání, pocení, sekrece z nosu, slzení. Další již není možno ignorovat - třesavka, neklid, dysforie, střídání pocitu tepla a chladu, nevolnost, zvracení, průjem nebo zácpa, poruchy spánku. Náhlé přerušování dlouhodobého užívání nejnebezpečnějších návykových látek (opiátů, barbiturátů) může způsobit stav ohrožující život - pokles krevního tlaku až kolaps, svalové křeče, delirium (4).

Doba, po kterou se tvoří a vyvíjí abstinenční syndrom, závisí na typu drogy (4).

Rychlost nástupu abstinenčního syndromu a závažnost jeho projevů souvisí s farmakokinetickými vlastnostmi látky, zejména s jejím poločasem. U látek s krátkým poločasem (několik hodin) se stav rozvíjí rychle a příznaky jsou vystupňované. U látek s dlouhým poločasem (desítky hodin) je nástup pomalý (s latencí i několik dní), příznaky jsou méně výrazné, trvání abstinenčního syndromu je delší. Průběh závisí i na dávkách, které byly podávány před vysazením (4).

Užívání buprenorfinu může vyvolat opioidní abstinenční syndrom. Ačkoliv je mnoho proměnlivých reakcí na buprenorfin, vyvolaný abstinenční syndrom je mírnější než antagonisty vyvolaný abstinenční syndrom, a intervence je požadována jen vzácně.

V kontrolovaných studiích, kde byl buprenorfin podán jedincům psychicky závislým na opioidech, byl vyvolaný abstinenční syndrom jak mírnější intenzity, tak jednodušeji tolerován (62).

*Abstinenční příznaky :*

- Dysforické nálady
- Nausea nebo zvracení
- Svalové bolesti/křeče
- Slzení
- Zvýšená sekrece z nosu
- Dilatace zornice
- Pocení
- Zvýšené ochlupení
- Průjem
- Zívání
- Mírná horečka
- Nespavost
- Craving (bažení po droze)
- Úzkost / podrážděnost (63)

### 3.12. Zneužívání buprenorfinu

Užívání léků mimo rámec léčby je společensky závažný a někdy i podceňovaný jev.

Mnoho mladých lidí, kteří mají sklon k abúzu ostatních drog, přitahují léky s psychoaktivními účinky. K získání potřebného typu a množství těchto látek používají nejrůznější nezákonné postupy – krádeže v lékárnách, falšování lékařských předpisů apod. Často se obracejí na ilegální trh (64).

Epidemiologické studie a laboratorní studie ukázaly, že buprenorfin je zneužitelný (51). První náznaky svědčí o tom, že ke zneužití buprenorfinu dochází jen v několika zemích a jinde není běžné. Jsou hlášeny určité důkazy, které dávají do souvislosti zneužití buprenorfinu s konkrétními populacemi nebo věkovými skupinami nebo se pokoušejí určit jasně odlišitelné skupiny osob zneužívajících buprenorfin. I když jsou úmrtí v důsledku zneužití buprenorfinu velmi vzácná, vědecká literatura a některé evropské země několik úmrtí uvádějí (68).

Bylo zaznamenáno, že zneužívání buprenorfinu se vyskytuje u sublinguálního i intranasálního podání (61), sublingvální forma může být zneužita rozdrcením a injekčním podáním tablet. V porovnání s plnými opioidními agonisty je nevýhoda zneužívání buprenorfinu relativně nízká, a to díky parciálním agonistickým efektům drogy na *mu*-receptoru (69).

Pro jeho vlastnost opioidního agonisty se uvádí, že injekční aplikace buprenorfinu vyvolá euforii, tj. typický účinek podobný opioidům. Existují důkazy, že někteří pacienti, kteří dostávají dávky s sebou domů, si aplikují lék nitrožilně. Několik studií z Francie, kde má léčba buprenorfinem nejdelší historii a je nejdostupnější, zmiňuje praxi injekční aplikace buprenorfinu, a to jak u léčených, tak neléčených osob (70).

S injekční aplikací buprenorfinu je spojeno několik rizik :

- injekční aplikace použitými jehlami a stříkačkami je spojena s infekčními chorobami, zejména HIV a hepatitidou, a systémovými bakteriálními a mykotickými infekcemi;
- buprenorfin se vyrábí v lékové formě sublingválních tablet. Vedle obecného rizika při injekční aplikaci rozdrcených tablet s nerozpustnými složkami není jasné, jaké má tato praxe farmakodynamické účinky, vedle souvisejících euforických účinků opiátu (rush effects);
- pokud je buprenorfin zneužíván v kombinaci s dalšími psychotropními látkami, zejména alkoholem a benzodiazepiny, zvyšuje se riziko předávkování

Mezi prostředky jak zabránit odklonu od léčebného použití nebo injekční aplikaci vlastní dávky buprenorfinu patří:

- Podávání léku pod dohledem
- Suboxone - Přidáním naloxonu k buprenorfinu se očekává, že se podaří zamezit odklonu od léčby zneužívání, protože naloxon vyvolává u uživatelů opiátů nepříjemné vedlejší účinky, jestliže je aplikován nitrožilně (15).
- Tento problém by pronikavě zlepšilo vzdělávání lékařů, kteří buprenorfin předepisují (67).

Nejčastější takzvanou tvrdou drogou užívanou v Česku je přípravek Subutex. Vyplývá to z Výroční zprávy o stavu ve věcech drog v ČR v roce 2005 (65).

Podle odhadů Sananimu nyní zneužívá Subutex kvůli jeho dostupnosti a nízké ceně na černém trhu až polovina klientů (66). Buprenorfin ve formě Subutexu je podle dostupných dat v České republice nitrožilně zneužíván a pro řadu uživatelů se stal základní drogou (67).

### 3.13. Buprenorfin v léčbě opioidní závislosti

Substituční léčba je standardním léčebným postupem, který svou charakteristikou patří do postupů harm reduction (minimalizace zdravotních a sociálních rizik). Jedná se o časově neomezenou udržovací terapii, která odkládá splnění konečného cíle, tj. trvalé a důsledné abstinence, na dobu, kdy bude pacient objektivně i subjektivně schopen abstinенčně orientovanou léčbu podstoupit. Do té doby chce udržet a zlepšit pacientův somatický a psychický stav.

Substituční léčba je metodou první volby pro pacienty, kteří nejsou schopni přijmout terapeutické metody, jejichž primárním cílem je abstinence od návykových látek.

Nástrojem této léčby je podávání substituční látky jiným než nitrožilním způsobem, a to v množstvích, která efektivně potlačují pacientovy odvykací příznaky a umožňují všestranně zlepšit kvalitu jeho života (71). Podstatnou složkou substituční terapie je resocializace klienta, přeorientování se na životní styl únosný pro společnost a klienta samotného (72).

Vyplývající rizika přenosu AIDS, hepatitid (žloutenek) jsou jasná (72).

Doba jejího trvání může být velmi různá. Je to od několika týdnů, měsíců či let, kdy je léčba zaměřena na časově ohraničený přechod mezi užíváním drog a abstinencí u uživatelů drog, v průběhu substituční léčby dochází ke stabilizaci zdravotního stavu, sociální situace klienta a klient postupně snižuje dávky substituční látky až k úplnému vysazení. Doba substituční léčby závisí na individuální situaci klienta a stanoví se na základě podmínek zařízení, ve kterém substituční léčba probíhá. Někdy, zvláště v případě uživatelů drog s velmi dlouhou dobou užívání drog, kdy se nepředpokládá taková změna životního stylu a motivace k abstinenci, může být substituce časově neomezená. Substituční léčba má být provázena psychoterapií, sociálním poradenstvím, což napomáhá klientovi se postupně zapojit do běžného života, řešit své osobní problémy, sociální situaci (73).

V Evropě má substituční léčba dlouhou a pestrou historii; postupné změny v medicínském náhledu a příslušné legislativě vyústily ve změny ve způsobech, jimiž je poskytována. Většina evropských zemí v současnosti poskytuje některou z forem substituční léčby. Procento uživatelů závislých na opiátech, kteří jsou léčeni substitucí v současnosti, se liší zemí od země i v rámci jednotlivých regionů. Částečně to závisí

na rozsahu a historii problému v dané zemi, a částečně také na politické vůli poskytovat tuto léčbu v masivnějším měřítku.

Většina zemí – zejména Španělsko, Francie a některé země Střední a Východní Evropy – zažila v oblasti poskytování substituční léčby rychlý vývoj. Impulsem pro její rozšíření byla ve většině případů reakce na epidemii HIV/AIDS mezi uživateli drog a také rostoucí množství důkazů o ohromující účinnosti substituční terapie jak v prevenci HIV, tak i v samotné léčbě závislosti na opiátech (74).

V *České republice* má substituční léčba poměrně dlouhou tradici. Existují dobře zdokumentované případy závislosti na podomácku připravovaném opiátu „braun“, které byly léčeny tzv. „divokou substitucí“ – tedy předepisováním léku s nízkým potenciálem ovlivnit pacientovo vědomí, ale schopné obsadit opiátové receptory a tak potlačit abstinenci příznaky (75).

Počet klientů substituční léčby neodpovídá stavu ve vyspělých zemích. Při existujícím odhadu 15 000 problémových uživatelů opiátů v České republice by cílovým stavem mělo být nejméně 2,5 - 5 tisíc pacientů substituční léčby.

Na počátku roku 2001 byl Státním Ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) registrován léčebný přípravek Subutex®, obsahující buprenorfin (75).

### **3.13.1. Dopady substituční léčby**

Léčba závislostí na opiátech pro ty pacienty, kteří nejsou schopni nebo ochotni plně abstinovat. Podáváním substituční látky z rukou lékaře se sleduje několik cílů:

- snížení rizik, plynoucích z injekčního užívání (metadon i další náhražkové látky se užívají v roztocích ústy a tedy není riziko nákazy AIDS, záněty jater, syfilidou apod.)
- odstranění nutnosti obstarávat si prostředky na drogy trestnou činností (krádežemi, loupežemi)
- snížení euforie (rauše), který znemožňuje uživatelům opiátů normální komunikaci s okolím

- pravidelný styk uživatele drog se sociální pracovníci a lékařem (musí si náhražkovou drogu osobně vyzvedávat) a tedy šanci pozitivně uživatele ovlivňovat k abstinenci, nalezení práce atd.
- snížení rizik, jež díky pohybu uživatele opiátů na černém trhu nese celá společnost (76)
- udržení nebo zlepšení psychického a somatického stavu
- zlepšení rodinných a sociálních vztahů
- příprava pro zavedení léčebného režimu, vedoucího k detoxifikaci a trvalé abstinenci (71)
- zkrátit trvání období zneužívání drog
- zlepšit zapojení do jiného typu léčby
- snížit pravděpodobnost budoucí recidivy zneužívání drog (6)

### **3.13.2. Typy substituční léčby**

Substituční léčba je prováděna ve specializovaných zařízeních akreditovaných pro substituční programy. Do doby zavedení akreditačního systému je tímto zařízením zdravotnické zařízení, které bylo smluvně pověřeno Ministerstvem zdravotnictví k realizaci substitučního programu.

#### ***3.13.2.1. Komplexní substituční léčba (ve specializovaných zařízeních s plným spektrem služeb pro závislé na návykových látkách)***

Poskytování (podávání pod dozorem, vydávání a/nebo předepisování) substituční látky a služby podle „Základní substituční léčby“ jsou rozšířeny o další služby nebo na ně navazují služby, poskytované v rámci zařízení:

- terapie somatických a psychických poruch,
- skupinová psychoterapie,

- individuální psychoterapie,
- rodinná terapie,
- pracovní terapie,
- následná péče (after care),
- vzdělávání o aspektech užívání návykových látek,
- osobní poradenství,
- pracovní poradenství,
- profesní vzdělávání atd.,
- ústavní/rehabilitační pobyty.

Komplexní cílené programy péče o závislé na opioidech, kteří jsou schopni tyto služby efektivně využívat.

#### ***3.13.2.2. Základní substituční léčba (ve specializovaných zařízeních se standardním spektrem služeb pro závislé na návykových látkách)***

Poskytování (podávání pod dozorem nebo předepisování) substituční látky je doplněno dalšími službami, zejména adekvátní somatickou léčbou, psychoterapií, psychosociálním servisem.

Nejčastější forma substituční léčby, a to především v případech, kdy pacient není schopen či ochoten využít služeb komplexní substituční léčby nebo není místně dostupná komplexní substituční léčba.

#### ***3.13.2.3. Minimální substituční léčba (ve zdravotnických zařízeních s jinou specializací)***

Omezuje se na poskytování (podávání pod dozorem nebo předepisování) substituční látky bez další terapie nebo poradenství.



### **3.13.2.3.1 Krátkodobá**

Výjimečná forma substituční léčby, indikovaná především v emergentních stavech:

- akutní stavy pacientů jiných typů substituční léčby,
- plánované diagnostické nebo terapeutické výkony pacientů jiných typů substituční léčby,
- cesty mimo trvalé bydliště (rekreační, rehabilitační, pracovní).

### **3.13.2.3.2 Dlouhodobá (udržovací)**

Spíše výjimečná forma terapie; následuje vždy až po komplexní nebo základní substituční léčbě. Indikuje ji specializované zařízení, které o pacienta dosud pečovalo, se souhlasem zařízení, které má dlouhodobou minimální substituční léčbu poskytovat, a se souhlasem pacienta. Podmínkou jsou pravidelná hodnocení pacientova stavu specializovaným zařízením.

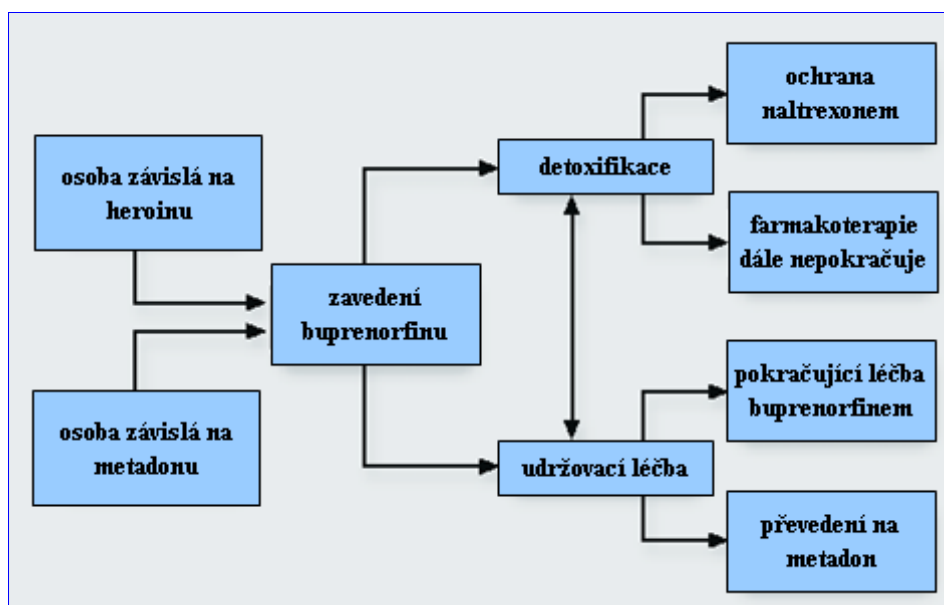
## **3.13.3. Kontraindikace substituční léčby závislosti na opioidech**

### **3.13.3.1. Absolutní kontraindikace buprenorfinové léčby**

- převažující závislost jiného než opioidového typu
- věk nižší než 15 let
- akutní intoxikace alkoholem
- závažná jaterní onemocnění
- léčba inhibitory MAO a období 14ti dnů po jejím ukončení
- závažná respirační insuficience

### 3.13.3.2. Relativní kontraindikace substituční léčby

- zneužívání substitučního programu v anamnéze (např. prodej substituční látky na nelegálním trhu, distribuce návykových látek klientům substitučního programu v jeho prostorách nebo blízkém okolí).
- kombinované závislosti (např. heroin a benzodiazepiny). Zde může být podávání metadonu (neplatí pro buprenorfin) riskantní; jeho interakce s jinými návykovými látkami (především tlumícími CNS, a to včetně alkoholu) zvyšuje riziko letální intoxikace,
- neschopnost přestat užívat návykové látky navzdory dostatečně vysoké dávce substituční látky,
- blízké uvěznění (není-li ve vězení dostupný substituční program, ve kterém by mohl klient pokračovat),
- těžší jaterní poškození (71)



Obr.č.8:Cesty buprenorfinové léčby (obr. převzat ze zdroje č.77)

### **3.13.4. Udržovací substituční léčba versus detoxifikace**

**Udržovací léčba** je vhodná pro pacienty, kteří chtějí přestat užívat zakázané opioidy, ale v současnosti nejsou schopni dosáhnout abstinence od všech opioidů. Předepisování efektivních dávek je dlouhodobé a přizpůsobené každému pacientovi. Cílem je minimalizace sociálních a zdravotních rizik a stabilizace životního stylu.

**Detoxifikace** se může použít u pacientů, kteří se chtějí detoxifikovat od všech opioidů (77).

Po samotné detoxifikaci je relaps naprosto běžný, a proto detoxifikace sama o sobě jen zřídka tvoří adekvátní léčbu látkové závislosti. Prostá detoxifikace nebo zastavení užívání opioidů jsou často nedostatečné: je nezbytný terapeutický proces. Detoxifikace je však prvním krokem pro mnoho forem dlouhodobější léčby orientované na abstinenci (78).

#### *Důvody detoxifikace*

Terapeut, který navrhne klientovi detoxifikaci, by měl vědět, proč to dělá. K častým důvodům detoxifikace patří následující okolnosti:

- nebezpečnost pacienta sobě nebo okolí z důvodu intoxikace nebo odvykacího stavu
- snaha připravit klienta na nějakou další formu odvykací léčby
- diferenciální diagnostika; může se jednat o nejasný stav a je třeba rozhodnout, zda se jedná o intoxikaci, toxickou psychózu nebo jinou duševní chorobu. V tomto směru může být velmi prospěšné toxikologické vyšetření.
- u klienta např. po těžkém úrazu nebo jiné komplikace týkající se jeho tělesného zdraví je potřebná léčba v nemocničním prostředí, což vyžaduje zvládnutí odvykacího stavu
- snaha snížit toleranci vůči droze, po detoxifikaci klesá tolerance vůči droze (79)

**Detoxifikační jednotky** jsou určeny k zvládnutí odvykacích stavů a intoxikací návykovou látkou, které nevyžadují intenzivní péči v jiném zařízení ( např. na jednotce

intenzivní péče nebo ARO, tj. anesteziologicko – resuscitačním oddělení). Detoxifikační jednotky jsou určeny především těm klientům, u nichž by nebyla bezpečná detoxifikace v domácím prostředí. Detoxifikace v domácím prostředí se u nás ovšem neprovádí zdaleka tak často jako v jiných zemích, což více či méně úspěšně kompenzují právě detoxifikační jednotky (79).

*Detoxifikace* je obecně vnímána jako jedna z etap celého procesu, a ne jako samostatný léčebný postup a v každém případě by měla být podporována psychosociálními intervencemi. Dále nedávné výzkumy ukázaly vysokou úmrtnost mezi detoxifikovanými osobami (80, 81).

V praxi někteří kliničtí pracovníci používají buprenorfin raději pro detoxifikaci, protože pro udržovací léčbu se jim zdá drahý (18).

### **3.13.5. Buprenorfin v detoxifikační a udržovací léčbě**

Farmakologie a bezpečnostní profil buprenorfinu z něj dělá atraktivní léčbu pro pacienty závislé na opioidech a stejně tak i pro lékařské profesionály, kteří je léčí (29).

Zavedení buprenorfinu pro léčbu závislosti na opiátech je popsáno v 15 původních členských státech EU, stejně jako jeho rozšíření v těchto zemích a též rozšíření do nových členských států (68).

Buprenorfin je parciální agonista na *mu* receptorech a je široce používán v mnoha zemích pro léčbu akutní bolesti. Jeho použití v léčbě závislosti na opioidech se objevuje až v poslední době, ačkoliv o tomto jeho potenciálu se ví už od konce 70.let (39). Existuje několik výhod, proč se buprenorfin začal jevit jako potenciálně využitelný v terapii závislosti na opioidech. Léčba má velmi dobré rozpětí bezpečnosti (37), a jeho efekt parciálního agonisty brání smrtelnému útlumu dýchacího systému, který je spojen s požitím jiných plných opioidních agonistů (82).

Buprenorfin lze použít jak k *detoxifikaci* pacientů, tak k *udržovací* léčbě. Při procesu detoxifikace vhodné snížení dávky pomůže pacientovi minimalizovat abstinenci příznaky. Pro svou silnou a dlouhotrvající vazbu na opiátové receptory může být v zásadě dávka snížena dokonce velmi rychle (80, 83, 84).

### ***Cílová populace***

Léčba buprenorfinem je indikována pro ty, kteří jsou závislí na opioidech a může být užitá v substituci jako udržovací léčba nebo pro detoxifikaci a řízení odstranění opioidů. Cílová populace pro léčbu buprenorfinem zahrnuje i lidi závislé na opioidech s HIV/AIDS. Největší skupinou přijímající buprenorfin jako léčbu závislosti na opioidech jsou osoby závislé na heroinu. Většina z nich jsou osoby injekčně užívající heroin, menší skupina užívá heroin kouřením či šňupáním, avšak v několika zemích, jako je např. Nizozemsko, většinu tvoří ti, kteří si drogu neaplikují injekčně (57).

Ideální kandidáti na léčbu opioidních závislostí buprenorfinem jsou :

- ti, kteří byli objektivně diagnostikováni jako závislí na opioidech
- ti, kteří jsou ochotni podstoupit bezpečnostní opatření při léčbě
- ti, u nichž se předpokládá dodržení pravidel léčby
- ti, kteří nejsou kontraindikováni k léčbě
- ti, kteří souhlasí s léčbou buprenorfinem po zjištění všech možností léčby.

Udržovací léčba buprenorfinem má 3 fáze : *indukce, stabilizace a fáze odstranění.*

a) Fáze *indukce* je medicínsky monitorované spuštění léčby buprenorfinem (85). Indukce léčby buprenorfinem (obvyklé trvání přibližně 1 týden), první fáze léčby, zahrnuje pomoc pacientovi zahájit proces změny z opioidů, které zneužívali, na buprenorfin. Cílem této fáze je nalézt minimální dávky buprenorfinu, při kterých pacient přeruší nebo výrazně sníží užívání ostatních opioidů a neprojevují se žádné symptomy z vysazení, minimální nebo žádné vedlejší účinky a žádné nekontrolovatelné bažení po zneužívané droze (29). Pokud pacient není v časném stádiu abstinčních příznaků, např. pokud on či ona mají jiné opioidy v krevním oběhu, pak dávka buprenorfinu může vyvolat akutní abstinční příznaky (85). Pacienti by měli být informováni, aby se vyvarovali řízení vozidel a provozu jiných strojů, dokud nejsou důvěrně obeznámeni s účinky buprenorfinu (29).

Principy bezpečné fáze *indukce* jsou:

- Zpoždění první dávky buprenorfinu, dokud se u pacienta projevují příznaky z vysazení opioidů ( to obvykle znamená nejméně 8 hodin po poslední dávce heroinu, nebo od 24 - 48 hodin po posledním užití metadonu)
- Zahájení s úvodní dávkou mezi 4-8 mg buprenorfinu
- Zvyšování buprenorfinové dávky v následujících dnech, nebo později ve stejný den, pokud je dostupné vybavení, a podle klinické odpovědi
- Rychlá titrace buprenorfinových dávek v následujících dnech podle klinických výsledků od 2 do 4 mg (ačkoliv zvyšování dávky až k 8 mg je obecně bezpečné)
- Zajištění častých posudků pacienta a kontrola spotřeby tam, kde je to dostupné
- Poskytnutí úplného vysvětlení pacientovi a jeho partnerovi/pečovateli, pokud je to vhodné, podporované i psanými informacemi obsahujícími: vlastnosti léku, mechanismus účinku, fáze indukce a možné vedlejší účinky a poskytnutí prospektů
- Seznámení pacienta s tím, že některým lidem trvá i několik dní, než se ustálí jejich léčba

Přechod z heroinu nebo nízkých dávek metadonu (30 mg a méně) na buprenorfin je obvykle dosáhnout s minimálními komplikacemi, ačkoliv neklid, nespavost, bolest hlavy, průjem nebo jiné mírné symptomy, podobné symptomům z vysazení opioidů, nejsou neobvyklé v prvních 1-3 dnech (77).

- b) Fáze indukce je dokončena a fáze *stabilizace* (obvyklé trvání přibližně 1 až 2 měsíce) začala, když se u pacientů neprojevují symptomy z vysazení, vyskytují se minimální nebo žádné vedlejší účinky a žádné nekontrolovatelné bažení po opioidních agonistech. Jako u každé farmakoterapie, cílem léčby buprenorfinem je léčení minimálními dávkami léku potřebnými k ovlivnění cílových příznaků, symptomů, požadovaných přínosů, a laboratorních indexů, zatímco se minimalizují vedlejší účinky. Přizpůsobování dávek může být nezbytné během časně stabilizace a častý kontakt s pacienty zvyšuje pravděpodobnost compliance (29).

Je nutné, aby optimální udržovací dávka byla přizpůsobena podle reakcí pacienta na buprenorfin. Reakce lidí se podstatně liší podle následujících faktorů:

- Rychlost absorpce a metabolismu buprenorfinu
- Úrovně opioidní neuroadaptace a závislosti
- Projevy vedlejších účinků
- Pokračující užívání jiných drog

Tyto variace potřebuje klinický lékař k titraci dávek buprenorfinu k optimalizaci léčebných plánů (51).

c) Fáze *odstranění* léku je dosažena, když si pacient vede dobře na pevné dávce buprenorfinu (buprenexu) (85). Nejdelsí fáze, kdy je pacient na buprenorfinu, je období udržovací. Toto období může být neomezené (29). Pokud pacient nejeví známky abstinenční příznaků z vysazení opioidů, je dávka buprenorfinu pacientovi snižována, dokud není plně osvobozen od drog (85). Pozornost se musí věnovat psychosociálním a rodinným záležitostem, které byly odhaleny v průběhu léčby. Další záležitosti, které by měly být neustále monitorovány, jsou bažení po opioidech (craving) a zabránění relapsu (29).

Substituční terapie obecně neznamená konec fyzické závislosti, ale umožňuje lidem žít zdravý život s legálním a stabilizujícím lékem namísto nelegální a nebezpečné látky, typu pouličního heroinu. Přestože někteří lidé postupem času přestanou svou substituční látku potřebovat, většina pacientů potřebuje její podávání po dlouhou dobu (6).

I když byla účinnost substituční opiátové terapie přesvědčivě prokázána, stojíme před důležitými úkoly:

- Zvýšit ekonomickou efektivitu (využívání investovaných prostředků) a přitom zachovat a zlepšit kvalitu léčebné péče
- Zvýšit dostupnost terapeutických služeb a rozšířit jejich výběr

- Zajistit vyšší objem finančních prostředků pro léčbu závislosti na opiátech a zkoordinovat tyto služby s dalšími nezbytnými sociálními službami a lékařskou péčí (6).



## 4. Diskuse

Buprenorfin je vysoce účinná látka, jejímiž indikacemi jsou silné bolesti nádorového i nenádorového původu a v poslední době nachází uplatnění především v terapii opioidní závislosti. Pro velmi dobré klinické výsledky se stal buprenorfin velmi oblíbeným a používaným léčivem v detoxifikační i udržovací substituční terapii opioidní závislosti, ať už při péči v léčebných zařízeních různého charakteru či při péči ambulantní.

Buprenorfin je léčivo s velkým potenciálem zneužití. Preskripce je vázána na tzv. "opiátové" recepty, přesto nebývá vzácným jevem, že si pacient získá své léky od několika lékařů najednou. Následně vzkvétá obchodování s lékem na černém trhu a z legálního léčiva se rázem stává zneužívaná droga. Léčivo s minimálním rizikem předávkování se díky změně způsobu aplikace ze sublingválního na injekční stává stejně nebezpečné jako užívání heroínu.

Problémy zneužívání buprenorfinu a vzniku závislosti jsou problémem globálním.

Závislost na opiátech existuje ve všech zemích Evropy a způsobuje problémy nejen jednotlivým pacientům a jejich rodinám, ale celé společnosti. Závislost na opiátech také značně přispívá k chudobě, kriminalitě, rozpadu rodin a významně se podílí na výdajích státní správy na místní i celostátní úrovni.

Je vědecky dokázáno, že substituční terapie dokáže snížit kriminalitu, počet infekčních onemocnění a úmrtí ve spojení s drogami a že rovněž zlepšuje fyzický, sociální a psychický stav pacientů.

Přestože se v Evropě substituční terapie v posledních několika letech masivně rozšířila, je ještě nutno se vypořádat s několika problémy. Patří mezi ně:

- **Nedostatečná kontrola kvality:** je třeba monitorovat nebo hodnotit jednotlivé programy, aby se zlepšila kvalita a zlepšila ekonomická výnosnost terapie
- **Omezená dostupnost:** většina závislých na opiátech se v současné době neléčí, a to buď proto, že substituční léčba není dostupná, nebo protože v současnosti dostupná substituční léčba neodpovídá potřebám pacienta

- **Politika:** přestože ve prospěch substituční léčby mluví vědecké důkazy, při rozhodování místo nich často dostávají přednost ideologické a politické zájmy
- **Neschopnost dosáhnout konsensu:** dosud neexistuje jednotná shoda o povaze závislosti jako takové ani o hodnotě substituční léčby (6).

V jednotlivých evropských zemích existují značné rozdíly v tom, kdo může předepisovat substituční léčbu v závislosti na opioidech. V zemích jako je Dánsko, Finsko, Řecko, Itálie, Portugalsko, Španělsko a Švédsko je substituční terapie poskytována centrálně ve specializovaných programech s jen malou účastí primární péče a praktických lékařů. Naproti tomu v Rakousku, Belgii, Francii, Německu, Lucembursku, Nizozemí a Velké Británii je substituční léčba méně centralizovaná a léčbu poskytují praktičtí lékaři i specializovaná centra (6).

Při léčbě osob se závislostí na opioidech je velice důležitá úloha primární péče a praktických lékařů. To, zda se do ní mohou zapojit, se v jednotlivých zemích liší a závisí to na uspořádání systému zdravotní péče. Je mnoho důvodů, proč by zapojení být měli – od terapeutických (větší flexibilita, sociální kontext, menší stigmatizace atd.) až po logistické (normalizace léčby drogové závislosti, lze léčit více lidí) (15).

Když byl buprenorfin poprvé zaveden, mělo se za to, že se jedná o lék pro detoxifikaci. Údaje z výzkumu i klinické zkušenosti dokázaly, že buprenorfin skutečně lze použít v procesu detoxifikace, avšak že může velmi dobře hrát významnou roli také v udržovací léčbě (15). Původně ovšem byly od buprenorfinu, tak jako od všech dříve objevených látek (např. heroinu či metadonu) s podobnými účinky, vkládány naděje, že se jedná o nenávykovou látku účinnou v boji proti bolesti. Tak tomu ovšem není (86).

I když důkazy a klinické zkušenosti jsou v případě buprenorfinu mnohem menší než u metadonu, dosavadní výzkum směřuje k závěru, že buprenorfin je účinným lékem v léčbě závislosti na opioidech. Dosud přetrvává mnoho mýtů a pověr o různých lécích používaných při léčbě závislosti na opioidech. To platí také o buprenorfinu. Některé z těchto mýtů vycházejí z nedostatku dostupných důkazů, jiné pramení z nedostatečných informací nebo nevhodného použití léku pacientem anebo poskytovatelem léčby (15).

Buprenorfin se ukázal jako bezpečný lék, efektivní při udržování pacientů v léčbě a prevenci užívání nelegálních opiátů, i když ne efektivnější než metadon. Třebaže toto tvrzení není podloženo objektivními důkazy, pacienti i lékaři uvádějí, že abstinční příznaky se mohou rychleji vyřešit u buprenorfinu než u metadonu. Jestliže by bylo možné snížit cenu buprenorfinu, zvláště v podmínkách s menšími zdroji, byl by to velký krok k vytvoření situace, kdy se pacienti a poskytovatelé léčby mohou mezi léky svobodně rozhodnout. To je základním předpokladem pro efektivní řešení škod způsobovaných drogami.

Buprenorfin je lék určený k sublingvální aplikaci. Jeho rozpuštění trvá určitou dobu, takže je třeba více času personálu, je-li nezbytné podávání pod dohledem. Důležitou vlastností buprenorfinu je to, že může být podáván obden nebo dokonce jen třikrát týdně. To je výhodné, protože pacienti mohou docházet méně často, a přesto i nadále berou lék pod dohledem.

Buprenorfin je možné zneužívat. Údaje potvrzují, že buprenorfin je někdy aplikován injekčně, když pacient dostane dávku s sebou domů nebo si ji opatří na černém trhu. Injekční aplikace buprenorfinu vyvolává mírný euforický efekt a je riskantní, pokud je aplikována použitými jehlami/stříkačkami a nebo pokud je aplikována v kombinaci s užitím alkoholu anebo benzodiazepinů.

Studie nákladů a přínosů vesměs ukazují, že zajištění léčby heroinové závislosti je mnohem efektivnější než neposkytnutí léčby nebo než trestněprávní intervence. Buprenorfin se tedy vyplatí. Avšak ve většině zemí je metadon mnohem levnější než buprenorfin. V západních zemích tvoří největší část rozpočtu personální náklady, což znamená, že volba metadonu nebo buprenorfinu má jen minimální dopad na celkové náklady léčby. V tranzitních ekonomikách a rozvojových zemích, které disponují menšími zdroji, jsou náklady na personál relativně nízké a náklady na léky tvoří relativně velkou část rozpočtu. V takových podmínkách se rozdíl v ceně metadonu a buprenorfinu stává velmi významným faktorem. Je důležité, aby poskytovatelé služeb a pacienti měli možnost svobodné volby, když se rozhodují, který lék bude nejlepší. Někdy jsou důvodem k nasazení buprenorfinu jen na krátkodobou léčbu náklady na lék spíše než jeho farmakologické vlastnosti (15).

Vedle metadonu je Subutex jedinou legální náhražkou nelegálních opiátů v České republice.

Subutex je v České republice od roku 2003 předepisován jen na zvláštní opiátové recepty, tzv. modré recepty (podle označení receptu modrým pruhem). Předepisování Subutexu a dalších podobných látek upravuje zákon č. 223/2003 sbírky. “Modré recepty“ slouží k větší kontrole zacházení s těmito látkami.

Subutex nehradí, ani částečně, žádná zdravotní pojišťovna – Ministerstvo zdravotnictví pouze poskytuje dotace některým odborným zařízením, která poskytují substituční léčbu vybraným skupinám klientů, zejména matkám, těhotným, nebo jinak extrémně rizikovým a sociálně slabým osobám.

Přesto, že je Subutex zneužíván ilegálně, má jeho rozšíření mezi uživateli opiátů pozitivní důsledky v oblasti zdravotní i sociální. Jednak je o mnoho levnější než heroin, takže uživatelé, kteří se většinou živí nějakou z forem trestné nebo ilegální činnosti, páchají mnohem méně majetkoprávních i jiných trestných činů, jednak se jedná narozdíl od heroinu distribuovaného na černém trhu o chemicky čistou látku, což snižuje zdravotní rizika užívání. Další výhodou je nízká pravděpodobnost předávkování touto látkou, což značně snižuje mortalitu uživatelů opiátů (86).

Během posledních dvou desetiletí se nashromáždily důkazy o tom, že udržovací léčba buprenorfinem podporuje i zlepšování prevence HIV/AIDS, její léčby i péče (57).

## 5. Závěr

Cílem této diplomové práce bylo shromáždit co nejvíce informací o buprenorfinu a jeho využití při léčbě drogových závislostí. Tyto poznatky jsem čerpala z různých zdrojů. Nejvíce aktuálních informací jsem získala z internetu, dále pak z odborných publikací s drogovou problematikou.

Při zpracování tohoto tématu jsem se rovněž zabývala i možnostmi zneužívání buprenorfinu, zvláště pak v průběhu substituční léčby u osob drogově závislých na opiátech.

Názory odborníků i veřejnosti na tuto problematiku nejsou jednotné.

Vyhodnotila jsem všechny klady i zápory využívání buprenorfinu při substituční léčbě a dospěla jsem k tomuto závěru:

- + Substituční léčba je výhodná především pro celou společnost. Snižuje výdaje státu na léčbu drogově závislých, nedochází k velkému nárůstu infekčních onemocnění způsobených injekční aplikací. Snižuje kriminalitu i počet úmrtí narkomanů.
- + Substituční léčba je vhodným řešením pro pacienty, kteří přistupují k léčbě zodpovědně s cílem zlepšit svůj fyzický, sociální i psychický stav. Tato léčba jim umožní žít kvalitní život s legálním a stabilizujícím lékem.
- – Substituční léčba bývá však často zneužívána pacienty, kteří v této léčbě vidí snadno dostupnou a cenově výhodnější alternativu opiátů, menší riziko předávkování a nebo také zisk z nelegálního prodeje. Subutex zakoupený na černém trhu není lék, je to jen droga s menší mírou rizika, pokud není podán injekčně. Často ale bývá zaměňován způsob aplikace (sublingvální tablety se drcením a rozpouštěním připravují k injekční aplikaci). Při injekčním užití jsou rizika srovnatelná s injekčním užíváním jakékoliv jiné drogy.

Domnívám se, že je možné předejít zneužívání této látky :

- poskytováním substituční látky a její podávání pod dozorem . Ideálním stavem by měla být léčba doprovázená i dalšími službami, zejména psychoterapií, terapií somatických poruch a psychosociálním servisem.
- používáním léku Suboxon místo dnes nejužívanějšího Subutexu, protože přidáním opiátového antagonisty naloxonu k buprenorfinu se sníží riziko zneužívání. Naloxon totiž způsobí u uživatelů opiátu nepříjemné účinky při nitrožilním podání .

Můj názor na tuto problematiku je jen pouhou kapkou v moři. Aktivní řešení musí vzejít především od předních zdravotnických odborníků zabývajících se drogovou problematikou, pomocí nichž by se současný stav mohl zlepšovat.

## 6. Použitá literatura

1. Kolektiv autorů : Ilustrovaný encyklopedický slovník III.díl (Pro/Ž).Československá akademie věd, Academia , 1982, str.613.
2. Višňovský P.: Farmakologie do kapsy. Praha, Maxdorf, 1998, 349 s.
3. Lincová D.,Farghali H.: Základní a aplikovaná farmakologie. Praha, Galén, 601 s.
4. Fendrich Z.: Farmakologie pro farmaceuty I. Praha, Karolinum, 2002, 207 s.
5. Kalina K., Adameček D., Bartošíková I., Bayer D., Bém P.: Drogy a drogové závislosti 1. Úřad vlády České Republiky, 2003, 319 s.
6. Verster A., Buning E.: Informace pro tvůrce drogové politiky o účinnosti substituční léčby závislosti na opiátech. Praha,Úřad vlády České Republiky, 2003
7. [http://www.drogy-info.cz/index.php/info/glosar\\_pojmu/](http://www.drogy-info.cz/index.php/info/glosar_pojmu/), 03/2007
8. Višňovský P., Bečková I.: Bludný kruh toxikománií. Hradec Králové, E.I.A., 1998, 114 s.
9. Bečková I., Višňovský P.: Farmakologie drogových závislostí. Praha, Karolinum, 1999, 112 s.
10. Lüllmann H., Mohr K., Wehling M.: Farmakologie a toxikologie. Praha, Galén a Karolinum, 2002, 601 s.
11. <http://www.drogovaporadna.cz/rubrika.php?rubrika=4#2> , 02/2007
12. Bentley KW, Hardy DG, Meek B.: Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine-thebaine group. II. Alcohols derived from 6, 14-endoetheno- and 6, 14-endoethenotetrahydro-thebaine. J Am Chem Soc 1967; 89: str.3273–3280
13. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS.: Buprenorphine: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs 1979; 17:str.81–119.
14. <http://www.remedia.cz/clanek.php?unit=2842&parent=100001&action=67>, 02/2007
15. Verster A., Buning E.: Buprenorfin - rozbor kritických otázek. Praha, Úřad vlády České republiky, 2007

16. <http://www.drogy-info.cz/index.php/content/search?SearchText=buprenorfin&x=16&y=4> , 02/2007
17. <http://cs.wikipedia.org/wiki/Buprenorfin> , 01/2007
18. Verster A., Buning E.: Buprenorphine - Critical questions examined. Quest for Quality BV, 2005
19. <http://www.drugs.com/pro/buprenorphine-injection.html>, 12/2006
20. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/20732lbl.pdf> , 02/2007
21. [http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND\\_PR/Main/SBK/3/PFPUI/EY129WY1QMnrUK/ND\\_PG/PRIH/CS/855542/ND\\_T/HCS/ND\\_P/Main/DUPLICATIONSHIELDSYNC/ED24D3/ND\\_B/HCS/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/3311/ContentSetId/51/SearchTerm/buprenorphine%20/SearchOption/BeginWith](http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_PR/Main/SBK/3/PFPUI/EY129WY1QMnrUK/ND_PG/PRIH/CS/855542/ND_T/HCS/ND_P/Main/DUPLICATIONSHIELDSYNC/ED24D3/ND_B/HCS/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/3311/ContentSetId/51/SearchTerm/buprenorphine%20/SearchOption/BeginWith) , 11/2006
22. [http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND\\_PR/Main/SBK/1/PFPUI/EY129WY1QMmihx/ND\\_PG/PRIH/CS/F035A4/ND\\_T/HCS/ND\\_P/Main/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5DBAA1/ND\\_B/HCS/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/6209-w/ContentSetId/30/SearchTerm/buprenorphine/SearchOption/BeginWith](http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_PR/Main/SBK/1/PFPUI/EY129WY1QMmihx/ND_PG/PRIH/CS/F035A4/ND_T/HCS/ND_P/Main/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5DBAA1/ND_B/HCS/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/6209-w/ContentSetId/30/SearchTerm/buprenorphine/SearchOption/BeginWith) , 11/2006
23. Evropský lékopis 5.vydání , 2004
24. <http://www.remedia.cz/archiv-cisel.php?cislo=53&parent=100>, 03/2007
25. Sittl R.: Transdermal buprenorphine in clinical practice. In: Budd K, Raffa RB. : Buprenorphine – The Unique Opioid Analgesic. Pharmacology and Clinical Application. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2005, str.92–101.
26. <http://toxicology.emtrading.cz/modules.php?name=News&file=article&sid=84> , 03/2007
27. McQuay HJ.: Opioid use in chronic pain. Acta Anaesthesiol Scand 1997; 41: str.175–183.
28. Bovill JG.: Which potent opioid? Important criteria for selection. Drugs 1987; 33: str.520-30.
29. McNicholas L.: Clinical guidelines for the use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction. U.S.Department of health and human services, 2004



30. <http://www.drogovaporadna.cz/rubrika.php?rubrika=58> , 01/2007
31. Dahan A.: Opioid-induced respiratory effects: new data on buprenorphine. Palliative Medicine 2006; 20:str. 3–8.
32. Jones HE: Practical considerations for the clinical use of buprenorphine , Johns Hopkins University school of medicine, 2004
33. Subutex, Buprenorfin - Bezpečná a účinná substituční léčba závislosti na opioidech. Schering-Plough Central East AG, 2000
34. Böhme K.: Buprenorphine in transdermal therapeutic system - a new option. Clin. Rheumatol, 2002, str.13-16.
35. Böhme K., Likar R.: Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS), in the treatment of patients with chronic pain. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. The Pain Clinic 2003; 15: str.193–202.
36. Budd K.: High dose buprenorphine for postoperative analgesia. Anaesthesia 1981; 36: str.900–903.
37. Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML.: Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. Clin Pharmacol Ther 1994; 55: str.569–580.
38. Cowan A., Lewis JW, MacFarlane IR.: Agonist and antagonist properties of buprenorphine, a new antinociceptive agent. Br J Pharmacol 1977; 60: str.537–545.
39. Jasinski DR, Pevnick JS, Griffith JD.: Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine: a potential agent for treating narcotic addiction. Arch Gen Psychiatry 1978; 35: str.501–516.
40. Evans HC, Easthope SE.: Transdermal buprenorphine. Drugs 2003; 63: str.1999 – 2010.
41. Zaki PA, Keith DE, Brine GA.: Ligand-induced changes in surface - opioid receptor number: relationship to G protein activation? J Pharmacol Exp Ther 2000; 292: str.1127–1134.
42. Hovell BC.: Comparison of buprenorphine, pethidine and pentazocine for the relief of pain after operation. Anaesthesia 1977; 49: str.913.

43. Baster TJ, Gibbs JM, Richardson T.: The respiratory effects of buprenorphine. N Z Med J 1976; 84: str.325.
44. Terlinden R.: Pupillometry data as pharmacodynamic parameter from a pharmacokinetic study on single application of buprenorphine transdermal system (TDS). Aachen, Grünenthal GmbH, 2000.
45. Terlinden R, Stadler T.: Pharmacokinetic study on single application of buprenorphine transdermal system (TDS). Aachen, Grünenthal GmbH, 2000.
46. [www.naabt.org/collateral/How\\_Bupe\\_Works.pdf](http://www.naabt.org/collateral/How_Bupe_Works.pdf) , 03/2007
47. Herndon CM, Kalauokalani DA, Cunningham AJ.: Anticipating and treating opioid-associated adverse effects. Expert opin.drug saf. 2003; 2 (3): str.305–319
48. DiPaula B.: Buprenorfin (Subutex), Buprenorfin/Naloxone(Suboxone).Statewide Pharmacy and Therapeutics Committee, 2003
49. <http://medletter.com/html/archives2003.htm> , 01/2007
50. <http://www.drugs.com/mtm/buprenorphine.html> , 01/2007
51. Lintzeris N., Clark N., Muhleisen P., Ritter A., Ali R., Bell J., Gowing L., Hawkin L., Henry S., Mattick R., Monheit B., Newton I., Quigley A., Whicker S., White J.: Clinical guidelines: Buprenorphine treatment of heroin dependence, 2001
52. <http://www.drogy.estranky.cz/clanky/narkotika/Subutex> , 03/2007
53. Johnson RE, Strain EC, Amass L.: Buprenorpine:how to use it right. Drug and Alcohol Dependence 2003, 70; str.59-s77
54. AISLP - Transtec: souhrn údajů o přípravku. Datum poslední revize 29. 3. 2006.
55. Bach V., Kamp-Jensen M., Jensen NH, Eriksen J.: Buprenorphine and sustained release morphine – effect and side-effects in chronic use. The Pain Clinic 1991; 4: str.87–93.
56. McCormack K.: Signal transduction in neuropathic pain, with special emphasis on the analgesic role of opioids – Part II: Moving basic science towards a new pharmacotherapy. Pain Reviews 1999; 6:str. 99–131.
57. Proposal for the inclusion of buprenorphine in the WHO model list of essential medicines. Department of mental health and substance abuse, Management of Substance Abuse, 2004

58. AISLP - Tamgesic: příbalové informace, Datum poslední revize 14.4. 2004
59. AISLP - Subutex: příbalová informace, Datum poslední revize 14.12.2005
60. [http://www.rxlist.com/cgi/generic/suboxone\\_ad.htm](http://www.rxlist.com/cgi/generic/suboxone_ad.htm) ,02/2007
61. [http://www.naabt.org/education/pharmacology\\_of\\_buprenorphine.cfm](http://www.naabt.org/education/pharmacology_of_buprenorphine.cfm) ,03/2007
62. Strain EC, Preston KL, Liebson IA, Bigelow GE.: Buprenorphine effects in methadone-maintained volunteers: Effects at two hours after methadone. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1995; 272(2):str.628-638.
63. <http://buprenorphine.samhsa.gov/about.html> , 01/2007
64. Nožina M.: Svět drog v Čechách. Praha, KLP, 1997, 348s.
65. <http://drogy.doktorka.cz/nejvice-uzivanou-> , 04/2007
66. <http://drogy.doktorka.cz/subutex-nova-droga/>, 04/2007
67. Nešpor K., Csémy L.: Zneužívání buprenorfinu se stává v České republice problémem. Časopis lékařů českých, 2006;145(1): str.59-60.
68. <http://ar2005.emcdda.europa.eu/cs/page080-cs.html> , 03/2007
69. Lofton AL.: Buprenorphine. Maryland Poison Center, Toxalert 2003;20(3)
70. Auriacombe M., Fatseas M., Dubemet J., Dalouedem JP, Tignol J.: French field experience with buprenorphine. Am J Addict. 2004; 13(1):str.17-28.
71. [http://www.drogy-info.cz/index.php/pomoc\\_a\\_podpora/substitucni\\_lecba/standard\\_substitucni\\_lecby](http://www.drogy-info.cz/index.php/pomoc_a_podpora/substitucni_lecba/standard_substitucni_lecby) , 03/2007
72. <http://dropin.cz/metadonovasubstituce.shtml> , 03/2007
73. <http://www.drogovaporadna.cz/rubrika.php?rubrika=49> , 02/2007
74. Farrel M., Howes S., Verster AD, Davoli M.: Reviewing current practice in drug substitution treatment in europe. EMCDD project 1999
75. [http://www.drogy-info.cz/index.php/pomoc\\_a\\_podpora/substitucni\\_lecba/substitucni\\_lecba](http://www.drogy-info.cz/index.php/pomoc_a_podpora/substitucni_lecba/substitucni_lecba) , 02/2007
76. [http://www.drogy-info.cz/index.php/info/ilegalni\\_drogy/opiaty/opiaty\\_a\\_substitucni\\_lecba](http://www.drogy-info.cz/index.php/info/ilegalni_drogy/opiaty/opiaty_a_substitucni_lecba) , 02/2007

77. Ford Ch., Morton S., Lintzeris N., Bury J., Gerada C.: Guidance for the use of buprenorphine for the treatment of opioid dependence in primary care. Royal College of General practitioners, 2004
78. WHO Joint Position Paper Substitution maintenance therapy in the management of opioid dependence and HIV/AIDS prevention. position paper/World Health Organization, United Nations Office on Drug and Crime, 2004 UNAIDS. ISBN 92 4 1 561 15 3 (NLM classification: WM 284)
79. Kalina K, Adameček D., Bartošíková I., Bayer D., Bém P.: Drogy a drogové závislosti 2. Úřad vlády České republiky, 2003, 338s.
80. Ford C.: Guidance for the use of methadone for the treatment of opioid dependence in primary care. Royal College of General Practitioners, Forthcoming, 2005
81. Strang J., McCambridge J., Best D., Beswick T., Bearn J., Rees S., Gosson M.: Loss of tolerance and overdose mortality after inpatient opiate detoxification: follow up study. BMJ 2003, 326: str.959-60.
82. Umbricht D., Javitt D., Novak G.: Effects of clozapine on auditory event-related potentials in schizophrenia. Biol.Psychiatry 1998;44:str.716-25.
83. Lintzeris N., Ford C.: NTA: Buprenorphine Evidence to Practice Briefing ( to be published) Forthcoming, 2005
84. Gowing L., Farrel M., Bornemann R., Ali R.: Substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art. No.: CD004145.pub2. DOI: 10.1002/14651858. CD004145.pub2.
85. <http://www.drug-rehabilitation.com/> , 03/2007
86. <http://www.re-start.cz/cz/tiskove-centrum/pro-verejnost/nejcastejsi-otazky/> ,04/2007