

Disertační práce

EXTRAMEDICÍNSKÉ (ZNE)UŽÍVÁNÍ BUPRENORFINU V GRUZII A EFEKTIVNÍ LÉČEBNÁ INTERVENCE

Autor: David Otiašvili, M.D.

Oponent: Doc. MUDr. PhDr. Kamil Kalina, CSc.

Nemedicínské užívání substitučního preparátu Subutex® (buprenorfin) představuje v naší zemi i v zemi autora významný problém. Práce gruzínského kolegy je ve značné míře přínosná i pro Českou republiku.

Cíle práce a jejich opodstatnění

Cílem disertační práce je (1) popsat rozsah nemedicínské užívání buprenorfinu v Gruzii, charakteristiky uživatelů a jejich motivaci k vyhledávání a užívání buprenorfinu z černého trhu, (2) vyvinout a pilotně otestovat léčebnou intervenci, jež by byla specifitější a efektivnější než v Gruzii existující prostá detoxifikace a/nebo intervence typu snižování škod (harm reduction).

Kontext a význam cílů objasňuje první část práce, v níž autor zevrubně představuje drogovou situaci v Gruzii.

Z toho, co uvádí, je zjevné, že se situace v Gruzii (částečně v důsledku geopolitických a historických determinant) liší od poměrů v ČR v několika zásadních aspektech:¹ (1) z nezákonných či nelegálně získávaných zneužívaných látek s vysokým potenciálem pro závislost absolutně dominují opiáty, na rozdíl od převažující dominance metamfetaminu v ČR; (2) počet injekčních uživatelů drog je v přepočtu na populaci více než dvojnásobný ve srovnání s ČR, (3) více než 50% případů HIV/AIDS tvoří injekční uživatelé drog, na rozdíl od 1% uváděného v ČR, (4) služby harm reduction včetně programů výměny/distribuce injekčního náčiní jsou sice na vzestupu, ale zdaleka ne dostatečně rozvinuté, zatímco v ČR pokrývají prakticky celé území, (4) abstinčně orientovaná léčba je málo dostupná a nepřilíš vydatná, zatímco dostupnost a komplexnost v ČR převyšuje standard velmi vyspělých zemí. (5) cca 50% léčbu vyhledávajících uživatelů opiátů v Gruzii tvoří uživatelé nelegálního buprenorfinu, který (podobně jako v ČR) proniknul na drogovou scénu; v ČR je to cca 30%, ale při absolutní dominanci problémového užívání opiátů v Gruzii

¹ Údaje za ČR viz Mravčík, V., a kol. (2013). Výroční zpráva o stavu ve věcech drog za rok 2012, Praha: Národní monitorovací středisko/Úřad vlády ČR.

(na rozdíl od ČR, jak bylo výše uvedeno), to představuje daleko závažnější medicínský i veřejnozdravotnický problém (tím neříkám, že v ČR to problém není).

Při daném profilu drogové situace v Gruzii je důraz na zavádění substituční léčby u závislých na opiátech principiální a srozumitelnou politikou rozvoje služeb pro problémové uživatele drog a drogově závislé. Cíle, které si autor ve své práci vytknul, se týkají zásadních medicínských a veřejnozdravotnických problémů v jeho zemi.

Deskriptivní studie

Tato část práce si kládla za cíl popsat rozsah nemedicínského užívání buprenorfinu v Gruzii, charakteristiky uživatelů a jejich motivaci k vyhledávání a užívání buprenorfinu z černého trhu.

Injekčním uživatelům drog byl distribuován sebehodnotící dotazník pokrývající sociodemografické charakteristiky, užívání drog a jeho motivaci, a rizikové chování při užívání. Respondenti (celkem 500) byli vybíráni metodou nenáhodného vyčerpávajícího výběru z klientů nízkoprahových programů výměny injekčního náčiní ve čtyřech gruzínských městech. Anglický překlad dotazníku je uvedený v příloze práce. I když autor píše, že se snažil dotazník maximálně zjednodušit, pro klientelu nízkoprahových programů se nezdá být zcela nenáročný; míra návratnosti (80%) a použitelnosti (76%) je z tohoto hlediska více než uspokojivá.

Deskriptivní studie prokázala postavení Subutexu jako nejrozšířenější injekční drogy co do celoživotní prevalence (95,5 % účastníků studie) a co do prevalence užití v posledním měsíci (75 %).

Významnou výzkumnou otázkou deskriptivní studie byla motivace uživatelů k užívání buprenorfinu. Odpovědi jsou zajímavé. Celkem 48 % klientů jej užilo s cílem více méně automedikačním, tj. s cílem zvládnout abstinenční příznaky nebo s cílem přestat užívat jiné opioidy. Přibližně stejný podíl vzorku však užil buprenorfin spíše kvůli euforizujícímu účinku, který by neměl patřit ke klinicko-farmakologickým efektům této látky (může to být přičteno placebo efektu a/nebo nitrožilnímu použití). Byli to většinou ti, pro něž byl buprenorfin primární opiátovou drogou. Pouze 4% respondentů motivovala dostupnost buprenorfinu. Nutno podotknout, že buprenorfin v Gruzii není legálně dosažitelný.

Respondenti udávali relativně nízké dávky a nízkou frekvenci užívání (průměrně 1-2 mg 6x měsíčně, tj. 1-2 x týdně), což je hluboko pod terapeutickým dávkováním.

Autor to zdůvodňuje vysokou cenou látky na černém trhu (dražší než heroin) a dospívá k závěru, že respondenti používali buprenorfin spíše k automedikacím cílům, což není zcela konzistentní s prezentovanými daty. Respondenti vedle buprenorfinu užívali pochopitelně další látky, zřejmě dle aktuální dostupnosti (jiné opiáty, léčiva apod.). Neočekávaným a zajímavým vedlejším zjištěním deskriptivní studie bylo velké zastoupení stimulantů z domácí výroby (metamfetamin a podobné látky vyráběné z derivátů efedrinu).

Metodologie deskriptivní studie je adekvátní cíli, výsledky jsou pečlivě a důvěryhodně zpracovány a v práci přesvědčivě prezentovány. Autor sám kriticky diskutuje její výstupy a limity. Rozsáhlý soubor dat, který zde byl shromážděný, vybízí k dalším interpretacím a k návrhům na další výzkumné studie.

Intervenční studie

Intervenční studie probíhala pouze v Tbilisi, v zařízení s odpovídajícím personálním a komplementárním vybavením. V této studii bylo 80 injekčních uživatelů buprenorfinu rozděleno náhodným výběrem do dvou skupin. Ve skupině 1 („kontrolní“) byla prováděna substituční léčba metadonem, který je v Gruzii pro substituci běžně používán, skupina 2 („intervenční“) byla léčena preparátem Suboxone®, (buprenorfin-naloxon), který v Gruzii dosud nebyl zaveden pro standardní léčbu.

Cílem intervenční studie bylo vyvinout a pilotně otestovat léčebnou intervenci, jež by byla specifitější a efektivnější než v Gruzii existující prostá detoxifikace a/nebo intervence typu snižování škod (harm reduction). Jak vyplývá z takto formulovaného cíle i z výzkumných hypotéz, cílem nebylo srovnání účinku těchto dvou substitučních látek. Výzkumné hypotézy naopak předpokládají, že žádoucí účinek na snížení rizikového chování bude v obou skupinách obdobný, což se nakonec potvrdilo. Vzhledem k tomu, že substituce metadonem není v Gruzii neznámá, lze soudit, že design studie mohl mj. směřovat k akceptování preparátu Suboxone® pro standardní a bezpečnou substituční léčbu.

Intervenční studie trvala 12 týdnů. Denní dávky substitučních preparátů odpovídaly léčebným standardům, byly však spíše v nižším pásmu obvyklého dávkování (autor to vysvětluje zvykem gruzínské klientely na nižší dávky, účastníci studie však obvykle nepřerušili užívání jiných nelegálních či nelegálně získávaných látek).

Program zahrnoval vedle podávání substitučního preparátu také individuální poradenství a skupinovou terapii. Byla stanovena pravidla pro účast a užívání alkoholu. Užívání jiných drog než podávaných preparátů bylo pouze sledováno bez dalších důsledků, což je adekvátní vzhledem k cílům a zaměření intervenční studie jako pilotního projektu.

Autor precizně popisuje způsob výběru a indikační kritéria a dále podrobně představuje multidimenzionální a frakcionovaný způsob hodnocení, který zahrnoval rizikové chování, uživatelské vzorce, akceptaci programu, zdravotní a duševní stav apod. Za účast v časově náročnějších formách hodnocení dostávali klienti určitou finanční odměnu, program jako celek jim byl poskytován bezplatně. Studie zahrnovala i katamnestické sledování ve 20. týdnu.

Výsledky: z 80 klientů přijatých do programu dokončilo program v trvání 12 týdnů celkem 68 osob (85%), což je sice o 5% méně, než předpokládaly výzkumné hypotézy, ale v daném časovém intervalu a pro daný typ programu představuje velmi uspokojivou míru retence. Důvody vypadnutí z programu u 12 přijatých klientů uvádí tabulka 9 na str. 63; pouze 5 klientů bylo vyřazeno z administrativních důvodů. U klientů, kteří program dokončili, došlo k výraznému snížení injekčního užívání opioidů a dalších nelegálních drog, k redukci cravingu a k redukci či naprostému vymizení vysoce rizikových způsobů injekčního užívání. Výsledky v metadonové a suboxonové skupině se v těchto parametrech prakticky nelišily.

Velmi zajímavé jsou výsledky katamnestického hodnocení ve 20. týdnu. Předpokládalo se, že po skončení programu pacienti mohou pokračovat ve třech typech následných programů: (1) snižování dávek až k vysazení během tří týdnů, (2) běžný program metadonové substituce, (3) běžná bezdrogová rezidenční léčba. Katamnestického hodnocení ve 20. týdnu se účastnilo 66 osob (= pouze 2 klienti vypadli ze sledování - viz tabulka 9 na str. 63), z nich 37 docházelo do běžného programu metadonové substituce (více v původní metadonové skupině než ve skupině, která užívala Suboxone®). Práce neuvádí, co se dělo s těmi ostatními. Data z katamnestického hodnocení jsou prezentována v tabulce 10 na str. 67; údaje svědčí proto, že zlepšení rizikového chování přetrvávalo. Z grafu 10 na str. 66 však vyplývá, že po skončení dvanáctitýdenního intervenčního programu opět dochází ke zvýšení cravingu.

Studie ukazuje, že injekční uživatelé nelegálního buprenorfinu mohou být účinně zapojeni do substitučního programu s metadonem a buprenorfin-naloxonem, vytrvat v něm a mít z něj prospěch ve smyslu snížení rizikového užívání a rizikových či nelegálních uživatelských vzorců. Robustní vědecké založení přesvědčivě dokládá, že zvýšená dostupnost substitučních programů může být účinným veřejnozdravotnickým přístupem ke snižování rizikového nemedicínského užívání buprenorfinu, což je výstup, který sám autor vzhledem, k situaci v Gruzii pokládá za zásadní.

Metodologie intervenční studie je adekvátní cíli. Autor pečlivě zpracovává a přesvědčivě prezentuje výsledky, které jsou relevantní pro jeho záměr. Je zjevné, že studie shromáždila obrovské množství údajů, které v dané práci zpracovány být nemohly a budou jistě dále analyzovány. O něco podrobnější komentář ke katamnestickému hodnocení však přece jen v práci chybí. Rovněž autokritická diskuse k výstupům a limitům práce by si zasluhovala prohloubení.

Studie zároveň naznačuje (což bylo možné očekávat), že substituční program v délce 12 týdnů není dostatečný a mohou existovat určité bariéry (v systému služeb nebo ekonomické), které ztěžují pokračování v léčbě a udržení léčebných výsledků. Na druhé straně je třeba zvažovat faktory, které nemedicínské a/nebo injekční užívání buprenorfinu nepřímo podporují. Autor práce substituci buprenorfinem nezavrhuje, upozorňuje však, že její dostupnost musí být v rovnováze s její kontrolou – což je problém, který se v ČR zatím nepodařilo vyřešit.

Etické hledisko

V deskriptivní studii nalezneme odstavec, v němž se autor specificky zabývá naplněním etických požadavků. To lze přijmout bez výhrad. Obdobné jasné vyjádření však u intervenční studie chybí. V oddílu na str. 60 a dalších se autor věnuje bezpečí lidských subjektů, diskutuje rizika, která by ve studii mohla nastat, a uvádí způsob jejich prevence. Uvádí též „consenting procedure“ (str. 62) směřující k prověření, že účastník studie je s ní důkladně obeznámený a rozumí jí. Je škoda, že tento desetibodový dotazník není přeložen do angličtiny a uveden mezi přílohami, protože etická citlivost léčebné studie s časovým omezením je mimořádně významná a musí být náležitě ošetřena.

Závěr posudku

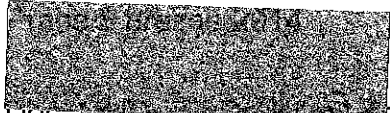
Autor, přední gruzínský odborník v oblasti drogových závislostí, v předkládané disertační práci plně osvědčil schopnost systematické vědecké práce na vysoké úrovni, se smysluplnými a odborně i společensky významnými cíli. Práce staví na úctyhodně rozsáhlé, několik let shromažďované literární rešerši z adekvátních zdrojů. Její výstupy jsou podnětné pro další rozvoj vědního oboru a mají i bezprostřední praktický význam, což není zcela obvyklé a zaslouží si ocenění.

Disertační práce prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

Práci jednoznačně doporučuji k obhajobě.

Případné otázky k obhajobě:

- 1) Může autor uvést podrobnosti o „consenting procedure“ (str. 62) a položky 10.bodového dotazníku, o němž se tam zmiňuje?
- 2) Může autor uvést podrobnější údaje z katamnestického hodnocení? V jakých následných programech byli zapojeno 29 klientů, kteří se nezapojili do programu metadonové substituce? Byly následné programy (včetně metadonové substituce) placené?



Doc. MUDr. PhDr. ... kalina, CSc.
Klinika adiktologie 1. LF a VFN
Univerzita Karlova v Praze
Apolinářská 4, 128 00 Praha 2
kalina@adiktologie.cz
www.adiktologie.cz
Tel: 224965064, Fax: 224923077
Mobil 731249809