

# LITERÁRNÍ PŘEHLED

červenec 2008



**Buprenorfin,  
buprenorfin/naloxon  
a substituční léčba opiátové závislosti**

 Schering-Plough

## OBSAH

Addiction. Prosinec 2007;102(12):1899-907. Epub 3. září 2007

**Randomizovaná studie účinnosti a nákladové efektivity sledovaného versus nesledovaného podávání buprenorfin-naloxonu u heroinové závislosti.**

Drug Alcohol Depend. 2008 Jul 1;96(1-2):183-6. Epub 18. dubna 2008

**Optimalizace výhod podávání nesledovaných dávek stabilním pacientům s udržovací léčbou ze závislosti na opiátech: Follow-up randomizované studie.**

Drug Alcohol Depend. 2008 Jul 1;96(1-2):69-78. Epub 19. března 2008.

**Léčba závislosti na opiátech buprenorfinem a methadonem během těhotenství: Porovnání růstu plodu a neonatálních výsledků ve dvou konsekutivních případových studiích.**

Ceska Gynekol. 2007 Aug;72(4):247-53.

**Účinek substituční terapie na porodní hmotnost novorozenců, jejich poporodní adaptaci, výživu a průběh novorozeneckého abstinčního příznaku.**

Ceska Gynekol. 2007 Oct;72(5):330-5.

**Socioekonomická data, průběh těhotenství a porodu u žen závislých na opiátech a žen se substituční léčbou.**

Drug Alcohol Depend. 2008 Jun 1;95(3):245-57. Epub 11. března 2008.

**Proveditelnost a výsledek substituční léčby pacientů závislých na heroinu ve specializovaných substitučních centrech a u poskytovatelů primární péče v Německu: Naturalistická studie na 2694 pacientech.**

Drug Alcohol Rev. 2008 Mar;27(2):197-9.

**Injekční užívání buprenorfinu v Melbourne, Austrálie – aktuální informace.**

Drug Alcohol Depend. 24. prosince 2007

**Observační studie použití buprenorphinu ve 32 italských centrech pro léčbu drogově závislých.**

J Sex Med. 18. prosince 2007

**Erektilní dysfunkce u mužů s udržovací léčbou metadonem a buprenorfinem.**

Drug Alcohol Depend. 14. prosince 2007 [Epub ahead of print]

**Erektilní dysfunkce u mužů užívajících heroin a prodávajících udržující léčbu metadonem a buprenorfinem.**

Addictive Disorders & Their Treatment. 6(3):137-143, září 2007.

**Sexuální dysfunkce u mužů závislých na opiátech: Komparativní studie heroinu, metadonu a buprenorfinu.**

J Subst Abuse Treat. 2007 Oct 12 [Epub ahead of print]

**Léčba buprenorfinem/naloxonem v primární péči souvisí s nižším rizikovým chováním pro přenos viru HIV.**

Drug Alcohol Depend. 2008 May 12. [Epub ahead of print]

**Buprenorfin v primární péči: Rizikové faktory pro léčebnou injekci a dopady pro klinický management.**

Eur Addict Res. 2007;13(4):207-15.

**Zneužívání buprenorfinu mezi uživateli heroinu a amfetaminu v Malmö, Švédsko: účel zneužívání a způsob podávání.**

J Opioid Manag. 2007 Nov-Dec;3(6):302-8.

**Užívání a zneužívání buprenorfinu v managementu závislosti na opiátech.**

Brain Behav Immun. 20. února 2008 [Epub ahead of print]

**Udržovací léčba buprenorfinem a metadonem zachovává u osob závislých na heroinu imunitní funkce.**

J Clin Psychopharmacol. 2007 Apr;27(2):188-92.

**Porovnání buprenorfinu a metadonu při léčbě abstinenčních příznaků osob závislých na opiátech: Možné výhody buprenorfinu při léčbě pacientů závislých na opiátech a benzodiazepinu?**

Arch Intern Med. 2007 Dec 10;167(22):2469-75.

**Účinky metadonu, levometadylu a buprenorfinu na QT-interval v randomizované studii.**

Addiction. Prosinec 2007;102(12):1899-907. Epub 3. září, 2007.

### **Randomizovaná studie účinnosti a nákladové efektivity sledovaného versus nesledovaného podávání buprenorfin-naloxonu u heroinové závislosti.**

*Bell J, Shanahan M, Mutch C, Rea F, Ryan A, Batey R, Dunlop A, Winstock A.  
The Langton Centre, Surry Hills, NSW, Austrálie. james.bell@iop.kcl.ac.uk*

**CÍLE:** Porovnat účinnost a nákladovou efektivitu sledovaného versus nesledovaného dávkování u pacientů, kteří hledají léčbu ze závislosti na heroinu.

**DESIGN:** Randomizovaná, kontrolovaná studie a analýza nákladové efektivity. Ustanovení specializovaných ambulantních center pro léčbu drogové závislosti v Austrálii.

**ÚČASTNÍCI:** Uživatelé heroinu hledající udržovací léčbu.

**INTERVENCE:** Účastníci byli náhodně přiřazeni do skupiny se sledovaným či nesledovaným podáváním léku na dobu 3 měsíců. Všechny subjekty dostávaly buprenorfin-naloxon a jednou týdně byli klinicky kontrolováni.

**MĚŘENÍ:** Primárně bylo měřeno pokračování v léčbě a užívání heroinu za 3 měsíce. Byly měřeny také náklady na léčbu (v australských dolarech AU\$) a byla porovnáována i nákladová efektivita. Sekundární výsledky zahrnovaly kvalitu života, psychologické symptomy a používání neopiátových léků.

**ZJIŠTĚNÍ:** Náhodně bylo vybráno a analyzováno celkem 119 subjektů. Po 3 měsících bylo udrženo v léčbě 33/58 (57 %) subjektů náhodně vybraných pro nesledovanou léčbu a 37/61 (61 %) pro sledovanou léčbu (log-rank  $\chi^2 = 0,04$ ,  $df = 1$ ,  $P = 0,84$ ). Intention-to-treat analýza odhalila, že se redukce počtu dní užívání heroinu v předchozím měsíci, za sledovanou dobu 3 měsíců, významně nelišila; 18,5 dní (95% CI: 21,8-15,3) a 22,0 dní (95% CI: 24,3-19,7) (Mann-Whitney  $U = 807,5$ ,  $P = 0,13$ ). Průměrné náklady na nesledovanou skupinu byly 1 663 AU\$ (95% CI 1308-2017) za léčebnou epizodu, což je podstatně méně, než průměrné náklady na sledovanou skupinu 2 138 AU\$ (95% CI 1713-2562).

**ZÁVĚRY:** Pokračování v léčbě a užívání heroinu se významně nelišilo mezi skupinami se sledovaným a nesledovaným dávkováním. Docházka pro sledované dávkování nebyla spojena s horším pokračováním v léčbě. Léčba s dobrým klinickým sledováním, avšak bez sledovaného dávkování, byla značně levnější, a tedy i značně nákladově efektivnější.

**Optimalizace výhod podávání nesledovaných dávek stabilním pacientům s udržovací léčbou ze závislosti na opiátech: Follow-up randomizované studie.**

*Bell JR, Ryan A, Mutch C, Batey R, Rea F.*

*The Langton Centre, 591 South Dowling Street, Surry Hills, NSW 2010, Austrálie; National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, Sydney, NSW 2031 Austrálie.*

**VÝCHODISKA:** Registrace kombinace buprenorphine/naloxone, léku vytvořeného ke snížení rizika diverze, vedla některé australské úřady, že povolily léčbu stabilních pacientů závislých na opiátech, bez přímého sledování podávaných dávek.

**CÍL:** Porovnat dva přístupy: (1) Iniciační léčby se sledovaným dávkováním, pak umožnit pacientům, kteří vykazují stabilitu, přejít na nesledované dávkování; nebo: (2) Iniciační léčby s nesledovaným dávkováním, pak umožnit pacientům, kteří se nestabilizují, přejít na léčbu se sledovaným dávkováním.

**METODY:** Tato studie vyplývá s RCT porovnávající účinnost léčby se sledovaným a nesledovaným dávkováním za dobu 3 měsíce. V závěru RCT byli klinicky „stabilní“ pacienti zařazeni do léčby bez sledovaného dávkování, kdežto ti, kteří nevykazovali stabilitu, byli zařazeni do sledovaného dávkování. Subjekty byly sledovány další 3 měsíce. Primárním cílem bylo pokračování v léčbě.

**VÝSLEDKY:** Ze 119 náhodně vybraných subjektů bylo po 3 měsících 70 udrženo v léčbě. Čtyřicet pět stabilních subjektů bylo zařazeno do léčby s nesledovaným dávkováním, 25 se sledovaným dávkováním. U nestabilních subjektů přiřazených do sledovaného dávkování se pak zvýšila pravděpodobnost, že přestanou s léčbou (OR 2,14, 95% CI 1,09-4,19). Objevil se nevýznamný trend, že osoby iniciované se sledovaným dávkováním, více pokračovaly v léčbě během alokační fáze; po 6 měsících pokračovalo v léčbě 13 subjektů (22 %) z původní nesledované skupiny a 22 (34 %) ze sledované skupiny ( $\chi^2(2)=2,10$ , 1df,  $p=0,15$ ).

**ZÁVĚRY:** Odstoupení od nesledovaného dávkování vedlo ke značnému oslabení léčby. Pokud by přístup k nesledovanému dávkování měl být omezen na stabilní pacienty, vypadá jako lepší iniciovat dávkování se sledováním a umožnit nesledované dávky osobám, které se úspěšně stabilizují, než iniciovat s nesledovanými dávkami a převádět nestabilní pacienty na sledované dávkování.

Drug Alcohol Depend. 2008 Jul 1;96(1-2):69-78. Epub 19. března 2008.

**Léčba závislosti na opiátech buprenorfinem a methadonem během těhotenství: Porovnání růstu plodu a neonatálních výsledků ve dvou konsekutivních případových studiích.**

*Kakko J, Heilig M, Sarman I.*

*Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institute, Stockholm, Švédsko.*

**CÍL:** Porovnat účinky buprenorfinu a methadonu na plod během udržovací léčby těhotných subjektů závislých na heroinu.

**RÁMEC A OKOLNOSTI:** Populační porovnání konsekutivních, prospektivně sledovaných těhotenství vystavených buprenorphinu v kraji Stockholm, Švédsko, a retrospektivně analyzovaných konsekutivních těhotenství vystavených metadonu.

**ÚČASTNÍCI:** Všech 47 těhotenství u celkem 39 žen závislých na opiátech, s udržovací léčbou buprenorphinem v letech 2001-2006, a všech 35 těhotenství vystavených methadonu (26 žen) v letech 1982-2006, v kraji Stockholm.

**MĚŘENÍ:** Nitroděložní růst, porodní výsledek, malformace, neonatální adaptace, abstinenční příznaky a dětská úmrtnost.

**ZJIŠTĚNÍ:** Těhotenství vystavená buprenorfinu vedla ke 47 živým porodům bez komplikací (2krát dvojčata), 1 porod mrtvého dítěte (pro který nebylo nalezeno vysvětlení) a 1 potrat. Porodní hmotnost dětí byla normální. Novorozenecký abstinenční syndrom (NAS) se vyskytl v 19 případech (40,4 %), většinou v malé intenzitě, a pouze 7 případů (14,9 %) potřebovalo odvykací léčbu. V porovnání s 35 dětmi narozenými po nitroděložní expozici methadonu ve stejné nemocnici od roku 1982 (77,8 % z nich vykazovalo NAS a 52,8 % potřebovalo odvykací léčbu), měla léčba buprenorfinem značné výhody: porodní hmotnost byla vyšší díky delším těhotenstvím. Výskyt různě intenzivního syndromu NAS, i v případech, kdy byla nutná léčba podáváním léků, byl nižší, zatímco hospitalizace byla kratší. Když léčba buprenorfinem byla zahájena před početím, byl různě intenzivní syndrom NAS méně častý než u subjektů, u nichž léčba začala po početí (7/27, 26 %; 12/20, 60 %).

**ZÁVĚRY:** Údaje z tohoto nerandomizovaného porovnání ukazují, že buprenorfin může nabídnout přednosti pro léčbu závislosti na opiátech během těhotenství.

## **Účinek substituční terapie na porodní hmotnost novorozenců, jejich poporodní adaptaci, výživu a průběh novorozeneckého abstinenčního příznaku.**

*Vavrinková B, Binder T.*

*Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha.*

**CÍL:** Vyhodnocení vlivu substituční léčby na porodní hmotnost novorozence, jeho poporodní adaptaci a průběh novorozeneckého abstinenčního příznaku.

**RÁMEC STUDIE:** Tříletá prospektivní studie.

**MÍSTO:** Gynekologicko-porodnická klinika fakultní nemocnice a 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha.

**METODY:** Tato prospektivní studie byla provedena v letech 2005-2007. Do studie byly zahrnuty těhotné ženy závislé na heroinu a těhotné ženy, které prodělávaly substituční léčbu metadonem a buprenorfinem. Během 3 let jsme u 47 žen závislých na heroinu a 60 žen prodávajících substituční léčbu prováděli prenatální screening. Z tohoto počtu bylo 36 těhotných žen léčeno metadonem a 24 buprenorfinem. Jednotlivé skupiny byly porovnávány pomocí testu Kruskal-Wallis ANOVA. Korelace dichotomických proměnných byla vyhodnocena pomocí longitudinálního modelu. Výpočty byly provedeny pomocí statistického softwaru NCSS 2002 (Number Cruncher Statistical Systems, Kaysville, UT, USA).

**VÝSLEDKY:** Statisticky byla porodní hmotnost novorozenců značně nižší ve skupině žen závislých na heroinu, než u skupiny se substituční léčbou buprenorfinem  $p < 0,01$  a skupiny se substituční léčbou metadonem  $p < 0,05$ . Sledovali jsme změny v placentě – statisticky nejvyšší počet změn byl zaznamenán u uživatelk heroínu, a to jak oproti uživatelkám metadonu ( $p < 0,01$ ) tak uživatelkám buprenorfinu ( $p < 0,001$ ). Nejvyšší statisticky významný počet novorozenců se symptomy IUGR se narodil ženám závislým na heroinu. Nejvyšší Apgar skóre bylo při všech třech vyhodnoceních zjištěno u uživatelk buprenorfinu a nejnižší u žen se substituční léčbou metadonem.

**ZÁVĚR:** Substituční terapie nabízí těhotným ženám možnost sociální stabilizace, adaptace a adekvátní předporodní péče. Vzhledem ke skutečnosti, že substituce metadonem prodlužuje novorozenecký abstinenční syndrom, nedávno jsme zaměřili pozornost na substituci buprenorfinem, která je z tohoto pohledu šetrnější.

## **Socioekonomická data, průběh těhotenství a porodu u žen závislých na opiátech a žen se substituční léčbou.**

*Vavrinková B, Binder T.*

*Gynekologicko-porodnická klinika 2, LF UK a FN Motol, Praha.*

**CÍL:** Mapování socioekonomického zázemí těhotných žen závislých na opiátech a žen prodávajících substituční léčbu. Určení účinku substituce na průběh těhotenství a porod u drogově závislých těhotných žen.

**RÁMEC STUDIE:** Tříletá prospektivní studie.

**MÍSTO:** Gynekologicko-porodnická klinika fakultní nemocnice a 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha.

**METODY:** V průběhu 3 let jsme prováděli prenatalní screening u 47 žen závislých na heroinu a 60 žen prodávajících substituční terapii. Z tohoto počtu bylo 36 těhotných žen substituováno metadonem a 24 buprenorfinem. U všech žen byly zjišťovány socioekonomické indikátory, trvání těhotenství, přírůstek hmotnosti během těhotenství, počet návštěv v prenatalním centru, komplikace související s intravenózní aplikací drog a způsob porodu. Jednotlivé skupiny byly porovnány pomocí testu Kruskal-Wallis ANOVA. Korelace dichotomických proměnných byla vyhodnocena pomocí longitudinálního modelu. Výpočty byly provedeny pomocí statistického softwaru NCSS 2002.

**VÝSLEDKY:** Statisticky vzato je věk žen závislých na heroinu značně nižší než žen, které prodávají substituční léčbu. Nezaměstnanost byla statisticky významně vyšší ve skupině, která užívala heroin, v porovnání k oběma skupinám žen, které prodávaly substituční terapii ( $p < 0,001$ ). Prenatální centrum navštěvovaly všechny ženy léčené buprenorfinem, 14 z 44 žen závislých na heroinu a 32 z 36 žen léčených metadonem. Statisticky nebyl při porovnání trvání těhotenství žen závislých na heroinu a žen se substituční léčbou buprenorfinem či metadonem zjištěn žádný významný rozdíl. Hmotnostní přírůstek během těhotenství byl statisticky významně vyšší u uživatelék buprenorfinu oproti uživatelkám heroinu ( $p < 0,01$ ) a také uživatelkám metadonu ( $p < 0,05$ ).

**ZÁVĚR:** Klientky v substitučním programu, stabilizované z dlouhodobého hlediska, často začínají pracovat, dokončí své vzdělání a mohou být zapojeny do běžných společenských aktivit. U těchto žen je těhotenství také častěji chtěné a plánované. V důsledku toho mají odpovědný přístup k prenatalní péči.

Drug Alcohol Depend. 2008 Jun 1;95(3):245-57. Epub 11. března 2008.

**Proveditelnost a výsledek substituční léčby pacientů závislých na heroinu ve specializovaných substitučních centrech a u poskytovatelů primární péče v Německu: Naturalistická studie na 2694 pacientech.**

*Wittchen HU, Apelt SM, Soyka M, Gastpar M, Backmund M, Gölz J, Kraus MR, Tretter F, Schäfer M, Siegert J, Scherbaum N, Rehm J, Bühringer G.*

*Institute of Clinical Psychology and Psychotherapy, Technische Universität Dresden, Chemnitzstrasse 46, 01187 Drážďany, Německo.*

**POZADÍ:** V mnoha zemích jsou buprenorfin a metadon licencovány pro udržovací léčbu (MT) závislosti na opiátech. Existuje sice mnoho krátkodobých studií, ale málo je známo o dlouhodobých (12 měsíců) účincích těchto přípravků v různých prostředích, tj. u poskytovatelů primární péče (PMC) a ve specializovaných substitučních střediscích (SSC).

**CÍLE:** Popsat dobu 12 měsíců, pokud jde o: (1) Úmrtnost, pokračování v léčbě a abstinenci; (2) změny v průvodním užívání drog, somatickém a mentálním zdraví; a (3) prozkoumat rozdíly mezi různými typy prostředků u poskytovatelů péče.

**METODY:** 12měsíční prospektivní průběžná naturalistická studie se čtyřmi vyhodnocovanými vlnami v převládajícím vzorku udržovaných pacientů N=2694, pocházejících od národně reprezentativního vzorku substitučních lékařů N=223.

**VÝSLEDKY:** Míra pokračování v léčbě po 12 měsících byla 75 %; úmrtnost byla 1,1 %. 4,1% pacientů se během sledované doby stalo „abstinenty“. 7 % bylo předáno k léčbě závislosti bez léků. Průvodní užívání drog kleslo a tělesné zdraví se zlepšilo. Nebyla zaznamenána žádná významná zlepšení v mentálním zdraví a kvalitě života. Když se vzala v úvahu počáteční závažnost, malá centra PMC vykazovala lepší retenci v léčbě, abstinenci a nižší průvodní užívání drog.

**ZÁVĚR:** Studie podtrhuje celkovou 12měsíční efektivitu různých forem agonistů MT. Zjištění odhalují poměrně vysoké procento pokračování v léčbě, nízkou úmrtnost a zlepšení za 12 měsíců ve většině oblastech, kromě mentálního zdraví a kvality života. Centra PMC se jeví jako další dobrá možnost, jak zlepšit přístup k MT.

**Injekční užívání buprenorfinu v Melbourne, Austrálie – aktuální informace.**

*Aitken CK, Higgs PG, Hellard ME.*

*Macfarlane Burnet Institute for Medical Research and Public Health, Melbourne, Victoria, Austrálie.*

**CÍL:** Prozkoumat šíření a souvislosti injekčního užívání buprenorfinu mezi drogově závislými z terénu, kteří aplikují injekce.

**RÁMEC STUDIE:** Křížová data z prospektivní průběžné statistické skupiny.

**MÍSTO:** Město Melbourne, Austrálie.

**SUBJEKTY:** Současní uživatelé injekčních drog (IDU).

**HLAVNÍ MĚŘENÉ VÝSLEDKY:** Nejvyšší užívání injekcí buprenorfinu, asociace s místem, buprenorfin jako předepsaná farmakoterapie, markry infekce virem hepatitidy C (HCV) a riziková chování pro HCV.

**VÝSLEDKY:** Více než 10 % z 316 účastníků studie sdělilo, že buprenorfin je lék, který si injekčně podávají nejčastěji, a 32 % si v době před interview injekčně podávalo buprenorfin alespoň jednou za 3 měsíce. Primární injekce buprenorfinu byla značně pravděpodobnější u uživatelů IDU z jednoho z našich tří výzkumných oblastí, a u těch, kteří dostali předepsaný buprenorfin pro léčbu závislosti na opiátech. S injekcemi buprenorfinu souvisela také frekvence sdílení použité jehly, ne však expozice viru HCV.

**ZÁVĚRY:** Injekce buprenorfinu se ujala u některých IDU skupin ve Viktorii. Tato praktika přináší závažná zdravotní rizika, včetně určité mikrobiologické kontaminace buprenorfinu během diverze. Třebaže lze provést opatření k omezení výskytu injekčního užívání buprenorfinu a souvisejících škod, alternativní opatření k omezení škody by uživatelům IDU přinesla injektovatelná farmakoterapie.

### **Observační studie použití buprenorfinu ve 32 italských centrech pro léčbu drogově závislých.**

*Leonardi C, Hanna N, Laurenzi P, Fagetti R; I.D.A.C. Group.*

*District Unit for the Prevention and Treatment of Drug Dependence and Alcoholism, Drug Addiction Centre D/XI-ASL Rome C, Via Appia Antica, 220, 00178 Řím, Itálie.*

**CÍL:** Prozkoumat, jak se buprenorfin v současnosti v Itálii používá, a současně stanovit osvědčené postupy, které by sloužily jako vodítko pro lékaře při optimalizaci bezpečnosti a účinnosti této léčby.

**RÁMEC STUDIE:** Retrospektivní, observační studie zaměřená na více center.

**ÚČASTNÍCI:** Celkem 979 pacientů závislých na opiátech, ze 32 center zahrnujících zahájení 1122 léčení.

**ZJIŠTĚNÍ:** V době trvání studie 33,4 % pacientů propadlo znovu závislosti během indukční fáze. Nižší indukční dávky vedly ke značně vyšší recidivě (51,2 % těch, kdo dostali 2 mg, oproti 20,6 % těch, kdo dostali 10 mg buprenorfinu). Více než 89 % pacientů, kteří dostali 16 mg buprenorfinu během indukční fáze úspěšně přešlo na udržovací léčbu. Procento moči pozitivní na drogu také za čas kleslo při léčbě pomocí buprenorfinu (moč pozitivní na kokain klesla z počátečních 25,8 % na 0% za 24 měsíců). Psychosociální podpora doplňující farmakoterapii buprenorfinem dále snížila riziko recidivy a souvisela s nižší touhou pro heroinu. Pokračování v léčbě bylo zvýšeno podáváním buprenorfinu méně než jednou denně.

**ZÁVĚRY:** Vyšší indukční dávky buprenorfinu značně snížily recidivu a zvýšily procento pacientů, kteří došli k udržovací léčbě. Psychosociální podpora a/nebo dávkování nižší než jednou denně také přispěly k pozitivním výsledkům léčby.

## **Erektivní dysfunkce u mužů s udržovací léčbou metadonem a buprenorfinem.**

*Hallinan R, Byrne A, Agho K, McMahon C, Tynan P, Attia J.  
The Byrne Surgery, Redfern, Sydney, NSW, Austrálie.*

**ÚVOD:** Použití opiátů/narkotik je spojováno s hypoaktivní sexuální touhou a erektilní a orgasmickou dysfunkcí.

**CÍL:** Určit prevalenci a zjistit etiologii sexuální dysfunkce u mužů, u nichž probíhá udržovací léčba metadonem nebo buprenorfinem (MMT, BMT).

**Hlavní měřené výsledky.** Mezinárodní index erektilní funkce (IIEF), hormonální testy, Beckův dotazník deprese.

**METODY:** Celkem 103 mužů (průměrný věk 37,6 +/- 7,9) na MMT (N = 84) nebo BMT (N = 19) bylo hodnoceno pomocí IIEF, hormonálních testů, Beckova dotazníku deprese, indexu tělesné hmotnosti (BMI), demografických ukazatelů a měření užívání jiných látek.

**VÝSLEDKY:** Průměrná celková skóre IIEF pro muže s partnerkou byla nižší pro MMT (50,4 +/- 18,2; N = 53) než u referenčních skupin (61,4 +/- 16,8; N = 415; P < 0,0001) nebo BMT (61,4 +/- 7,0; N = 14; P = 0,048). Mezi muži s partnerkou léčenými pomocí MMT, mělo 53 % erektilní dysfunkci (ED) oproti 24 % z referenčních skupin; 26 % mělo mírnou až závažnou ED, 12,1 % ve věku pod 40 a 40,0 % ve věku přesahujícím 40 let. Při regresní analýze souvisely deprese, vyšší věk a méně celkového testosteronu s nižším IIEF a EF; multivariační analýza neodhalila žádné významné souvislosti mezi IIEF či EF a volným testosteronem, dávkou narkotika, marihuanou a jiných použitých látek, virové hepatitidy nebo BMI. Celkový testosteron vysvětluje variaci 16% IIEF a 15% EF. Muži bez sexuálních partnerek mají nižší skóre DEC (Desire and Erection Confidence) a méně nedávné sexuální aktivity, což předpokládá potenciálně vysoké převládání sexuální dysfunkce v této skupině.

**ZÁVĚR:** U mužů léčených pomocí MMT, ne však pomocí BMT, je vysoký výskyt ED, což souvisí s hypogonadismem a depresí. Lékaři by měli provádět screening na sexuální dysfunkci u mužů, kteří prodělávají substituční léčbu ze závislosti. Budoucí studie sexuální dysfunkce mužů léčených narkotiky by měly zkoumat potenciální přínosy snížení dávek, náhrady androgenu, léčby deprese a volby narkotika.

## **Erektivní dysfunkce u mužů užívajících heroin a prodávajících udržující léčbu metadonem a buprenorfinem.**

*Quaglio G, Lugoboni F, Pattaro C, Melara B; G.I.C.S., Mezzelani P, Des Jarlais DC. Medical Service for Addictive Disorders, Department of Internal Medicine, University of Verona, Itálie.*

Erektivní dysfunkce (ED) je u lidí léčených ze závislosti na heroinu běžná. Účelem studie je prozkoumat četnost ED u pacientů prodávajících udržovací léčbu metadonem a buprenorfinem a zjistit činitele související s ED.

Pacienti – ze 7 center v Itálii – absolvovali: (i) Strukturované interview o socio-demografických vlastnostech, užívání drog a sexuálním chování; (ii) test IIEF-15, tj. test sexuální funkce; (iii) test Zung ke zjištění deprese. Do studie bylo zapojeno 201 mužů: 42 % mělo udržovací léčbu metadonem, 58 % buprenorfinem.

Celkem 58 % z nich nemělo žádnou ED, 24 % mělo mírnou až střední ED a 18% závažnou ED. V univarietní analýze měli pacienti s buprenorfinem nižší ED než pacienti s metadonem ( $p=0.0135$ ). Subjekty žijící s partnerem měli nižší ED než jiní ( $p=0,0018$ ). Subjekty s vyšší depresí měli vyšší ED ( $p<0,001$ ). Heterosexuální pacienti měli nižší ED než homosexuální/bisexuální pacienti ( $p=0,0427$ ), a užívání heroinu partnerem souviselo s vyšší ED ( $p=0,0078$ ). Významné univarietní prediktory byly zadány do kumulativního modelu. Život se sexuálním partnerem byl spojen z nižší pravděpodobností ED, kdežto deprese, partner s drogovou minulostí a neexistence stálého partnera souvisely s vyšší pravděpodobností ED.

Významná souvislost mezi léčbou a ED, která byla zjištěna v univarietní analýze (u pacientů s buprenorfinem méně ED než u pacientů s metadonem), nebyla potvrzena v multivarietní analýze. S ED, která je důležitým problémem mnoha mužů léčených metadonem a buprenorfinem, souvisely psychologické i sociální faktory.

### **Sexuální dysfunkce u mužů závislých na opiátech: Komparativní studie heroínu, metadonu a buprenorfinu.**

*Al-Gommer, Omar MRCPsych \*; George, Sanju MRCPsych +; Haque, Sayeed BSc (Hons), MSc, PhD ++; Moselhy, Hamdy MD, MSc, DCP, MRCPsych [S]; Saravanappa, Tharakeshwari MBBS [//]*

**Cíl:** Cílem této studie bylo porovnat sexuální dysfunkce u mužů závislých na heroínu a těch, kteří se léčí ze závislosti na opiátech pomocí metadonu nebo buprenorfinu.

**METODY:** Bylo zapojeno 91 pacientů (30 na heroínu, 33 na metadonu a 28 na buprenorfinu) z ambulantních pacientů, kteří navštěvují komunitní protidrogový tým v Birminghamu, UK. Účastníkům byl předložen „Loyola University Clinic-special history sheet for men“ (Speciální formulář pro muže), aby vyhodnotili sexuální funkci (samohodnocení), a stupnice Brief Psychiatric Rating Scale (Krátká psychiatrická hodnotící stupnice) byla použita pro psychopatologické hodnocení.

**VÝSLEDKY:** Tito pacienti uváděli širokou škálu sexuální dysfunkce (n=90): nízkou sexuální touhu (n=38; 41,8%), ztrátu sexuální fantazie (n=17; 18,7%), ztrátu ranní erekce (n=25; 27,5%), předčasnou ejakulaci (n=54; 59,3%) a ejakulaci s měkkým penisem (n=67; 73,6%). Méně pacientů na buprenorfinu (oproti těm, kteří užívali heroín a metadon) uvádělo ztrátu sexuální fantazie, ztrátu sexuální touhy, ztrátu erekce při pohybu, předčasnou ejakulaci (vše  $P < 0,05$ ).

**ZÁVĚRY:** Výsledky této studie ukazují, že sexuální dysfunkce jsou běžné u mužů užívajících opiáty a že buprenorfin je významně lepší než metadon či heroín v tom, že jsou tyto vedlejší účinky méně pravděpodobné. Ke stanovení patopsychologických a léčebných dopadů těchto zjištění je potřebný další výzkum. Z klinické perspektivy je nesmírně důležité, aby pacienti zneužívající opiáty a ti, kteří jsou léčeni metadonem nebo buprenorfinem, byli rutinně dotazováni na své sexuální funkce, a aby v případě potřeby byla provedena odpovídající vyšetření a naplánována léčba.

### **Léčba buprenorfinem/naloxonem v primární péči souvisí s nižším rizikovým chováním pro přenos viru HIV.**

*Sullivan LE, Moore BA, Chawarski MC, Pantalon MV, Barry D, O'connor PG, Schottenfeld RS, Fiellin DA.*

*Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA.*

Užívání metadonu snižuje riziko přenosu viru HIV, ale účinky užívání buprenorfinu/naloxonu v primární péči v souvislosti s virem HIV nejsou známe.

Účelem této studie bylo zjistit, zda podávání buprenorfinu/naloxonu v primární péči bylo spojeno se snížením rizikového chování pro přenos viru HIV.

Provedli jsme průběžnou analýzu 166 osob závislých na opioidech (129 mužů a 37 žen), které dostaly buprenorfin/naloxon na klinice poskytující primární péči. Porovnali jsme situaci na začátku a pak po 12 a 24 týdnech, tj. riziková chování související s HIV celkově, související s drogami a související se sexem, přičemž jsme použili ARI (AIDS/HIV Risk Inventory).

Léčba buprenorfinem/naloxonem souvisela s významným snížením celkového ARI skóre a ARI skóre souvisejícího s drogami od počátku až do 12. a 24. týdne. Intravenózní používání drog za poslední 3 měsíce uvedlo 37 %, 12 % a 7 % pacientů, tj. na začátku, po 12 a po 24 týdnech ( $p < ,001$ ). Sex v době, kdy pacient nebo partner byl „v rauši“, uvedlo 64 %, 13 % a 15 % pacientů na začátku, po 12 a po 24 týdnech ( $p < ,001$ ). Nedůsledné používání kondomu při sexu se stálým partnerem bylo vysoké už na počátku a během času se neměnilo.

Došli jsme k závěru, že léčba buprenorfinem/naloxonem už v primární péči souvisí s nižším rizikem přenosu HIV v souvislosti s drogami, ale měla by být další snaha o řešení rizik sexuálního přenosu HIV, pokud existují.

**Buprenorfin v primární péči: Rizikové faktory pro léčebnou injekci a dopady pro klinický management.**

*Roux P, Villes V, Blanche J, Bry D, Spire B, Feroni I, Carrieri MP.*

*Inserm, U912 Economic & Social Sciences, Health Systems & Societies, Marseille, Francie; IRD, Aix Marseille Université, Faculté de Médecine, UMR-S912, Marseille, France; Southeastern Health Regional Observatory (ORS-PACA), Marseille, Francie.*

**CÍLE:** Ačkoli zavedení podávání buprenorfinu v ordinaci pomáhá od roku 1995 brzdit epidemii HIV, vznikaly obavy ohledně intravenózního užívání buprenorfinu dokonce i u pacientů podstupujících substituční léčbu. Cílem této studie je zjistit, jaké činitele jsou prediktivní pro injekci buprenorfinu u pacientů, kteří ho dostávají v ordinaci.

**RÁMEC A MÍSTO STUDIE:** Subazur je průzkum složený ze dvou průběžných hodnocení 111 stabilizovaných pacientů, kteří dostávají buprenorfine v ordinacích v jihovýchodní Francii.

**MĚŘENÍ:** Pacienti byli při zahajování studie a po 6 měsících dotazováni telefonem na sociální charakteristiky, návykové chování, zkušenosti z léčby, předávkování a sebevražedné úmysly či pokusy. Ke zjištění faktorů souvisejících s injekcí buprenorfinu byla u každého interview použita logistická regrese založená na zobecněných odhadních rovnicích (GEE).

**ZJIŠTĚNÍ:** Z celkem 111 pacientů (32% žen, průměrný věk 38 let), 36 pacientů uvádělo ve 40 interview injekci buprenorfinu poté, co zahájili léčbu. Podle doby od první injekce měli pacienti, kteří vnímali svou předepsanou dávku jako nedostatečnou (OR=2,6 95% CI[1,2-5,7]), a ti, kteří uváděli historii sebevražedných úmyslů či pokusů (OR=2,7 95% CI[1,1-7,0]), přibližně třikrát vyšší riziko injekčního použití buprenorfinu.

**ZÁVĚRY:** Při primární péči je nesmírně důležité poskytnout adekvátní péči vzhledem ke drogové závislosti a k psychiatrickým poruchám. Podobně jako užívání heroinu během léčby metadonem by i injekce buprenorfinu měla být považována spíše za reakci na neadekvátní léčbu než prostě za „zneužití“. Přehodnocení efektivity léčby možným zvýšením dávky nebo přechodem na metadon by mohlo potenciálně snížit diverzi a zajistit další pokračování OST.

Eur Addict Res. 2007;13(4):207-15.

**Zneužívání buprenorfinu mezi uživateli heroinu a amfetaminu v Malmö, Švédsko: účel zneužívání a způsob podávání.**

*Hakansson A, Medvedeo A, Andersson M, Berglund M.*

*Department of Clinical Alcohol Research, Lund University, Lund, Švédsko.  
anders\_c.hakansson@med.lu.se*

Zneužívání injekčně podávaného buprenorfinu uživateli drog bylo hodnoceno v průzkumu 350 injekčních narkomanů, uživatelů amfetaminu (57 %) nebo heroinu (42 %). 89 % uživatelů heroinu a 24 % uživatelů amfetaminu uvedlo, že někdy v uplynulém roce užívali buprenorfin.

Většina uživatelů uváděla, že jej získali nelegálně. Z ilegálních uživatelů uvádělo 87 % uživatelů heroinu, že buprenorfin užívali z důvodu vynechání drogy nebo samodetoxifikace, a 11 % pro dosažení euforie.

Vyhledávání euforie bylo častější u uživatelů amfetaminu (62 %,  $p < 0,001$ ). Intravenózní zneužívání uvádělo 43 % ilegálních uživatelů a 29 % uvádělo „šňupání“.

Jednoduchá aplikace pod jazyk byla častější mezi uživateli heroinu než u uživatelů amfetaminu (46 versus 20 %,  $p < 0,05$ ) a méně běžná mezi pacienty, kteří uváděli vyhledávání euforie (20 oproti 46 %,  $p < 0,05$ ).

### **Užívání a zneužívání buprenorfinu v managementu závislosti na opiátech.**

*Cicero TJ, Surratt HL, Inciardi J.*

*Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA.*

Buprenorfin byl schválen v roce 2004 pro léčbu zneužívání opiátů a závislosti na nich, a to ve speciálně vyškolených a certifikovaných ordinacích. V době schválení byly obavy ze strany úřadů, že po očekávaném širokém užívání přípravku nastane jeho rozsáhlé zneužívání vysoce rizikovými pacienty, pro které je přípravek určen.

Autoři chtěli vyhodnotit tento potenciál zneužití, a tak oslovili více než 1000 osob, které vyhledaly léčbu ze závislosti na opiátech získaných na předpis, ze 100 nezávislých programů (tj. hrazených pacientem nebo pojišťovnou) pro léčbu drogové závislosti po celé zemi, aby zjistili, zda za posledních 30 dní zneužili buprenorfin k tomu, aby se dostali do euforie.

Výsledky ukazují, že existuje časově závislý nárůst v počtu osob užívajících buprenorfin k dosažení euforie, až 30-35 % osob, které vyplnily formulář v druhé čtvrtině roku 2006. V té době to bylo ekvivalentem zneužívání metadonu – obě tato zneužívání však byla značně nižší než u hydrokodonu a oxykodonu. Pak se počet osob, které užívaly buprenorfin k dosažení euforie snižoval téměř lineárně na méně než 20 % z těch, kdo vyplnili dotazník v druhé polovině roku 2007, což je značně nižší než u metadonu, oxykodonu a hydrokodonu.

Nejpravděpodobnější interpretací těchto dat je to, že populace zneužívající více látek, pro kterou je buprenorfin určen, experimentovala po určitou dobu s tímto přípravkem, aby zjistila jeho schopnost měnit náladu, ale jeho užívání pak kleslo, protože jeho schopnost vyvolávat euforii je nedostatečná.

Tento závěr navíc podporuje také skutečnost, že užívání buprenorfinu jako primární drogy je velmi neobvyklé (<3 procent z celkového vzorku). Výsledky tedy ukazují, že je nepravděpodobné, že by zneužívání buprenorfinu někdy dosáhlo epidemických rozměrů, čehož se bály některé regulační skupiny, a že jeho užívání v opiové detoxifikaci a substituci by mělo pokračovat.

### **Udržovací léčba buprenorfinem a metadonem zachovává u osob závislých na heroinu imunitní funkce.**

*Sacerdote P, Franchi S, Gerra G, Leccese V, Panerai AE, Somaini L.  
Department of Pharmacology, University of Milano, via Vanvitelli 32, 20129 Milán, Itálie.*

Závislost na opiátech ovlivňuje mnoho fyziologických funkcí včetně imunitních reakcí.

Cílem této studie bylo prozkoumat funkce imunitního systému u pacientů závislých na heroinu, kterým byla poskytnuta udržovací léčba metadonem nebo buprenorfinem, oproti neléčeným osobám závislým na heroinu a zdravým osobám.

Byly studovány čtyři skupiny: skupina A obsahovala devět subjektů závislých na heroinu, které stále užívaly injekčně heroin; skupiny B a C se skládaly ze 12 pacientů, kteří byli dříve závislí na heroinu, byli léčeni metadonem (průměrná dávka 58 $\pm$ 12,7 mg/den) nebo buprenorfinem (průměrná dávka 9,3 $\pm$ 2,3 mg/den) po dobu nejméně 6 měsíců; skupina D se skládala z 15 zdravých osob, které pohlavím a věkem byly srovnatelné s pacienty. U všech pacientů i zdravých osob byla vyhodnocována lymfoproliferace a to, jak periferní mononukleární buněčné kultury produkují cytokiny Th1 IL-2 a IFN-gamma, cytokin Th2 IL-4 a pro-inflamatorní cytokin TNF-alfa.

Lymfoproliferace PHA byla nižší u neléčených osob závislých na heroinu než u zdravých osob, kdežto u pacientů léčených metadonem a buprenorfinem byla normální. Pozměněná rovnováha Th1/Th2, charakterizovaná nižšími hladinami IL-4, IFN-gamma a TNF-alfa, ale normálními hladinami IL-2, byla zjištěna u neléčených subjektů závislých na heroinu, kdežto u skupin léčených methadonem a buprenorfinem byla rovnováha Th1/Th2 dobře uchována.

Tato zjištění naznačují, že abnormality imunitního systému u pacientů závislých na heroinu lze kontrolovanou léčbou metadonem a buprenorfinem obnovit na téměř normální hodnoty.

J Clin Psychopharmacol. 2007 Apr;27(2):188-92.

**Porovnání buprenorfinu a metadonu při léčbě abstinenčních příznaků osob závislých na opiátech: Možné výhody buprenorfinu při léčbě pacientů závislých na opiátech a benzodiazepinu?**

*Reed LJ, Glasper A, de Wet CJ, Bearn J, Gossop M.*

*Wickham Park House, South London & Maudsley NHS Trust, Bethlem Royal Hospital, Monks Orchard, Beckenham, Kent.*

Tato studie je předběžným výzkumem ke zjištění účinnosti buprenorfinu a metadonu při detoxifikační léčbě po zneužívání opiátů.

Vzorek se skládal ze 123 zneuživatelů, kteří byli závislí pouze na opiátech nebo kteří byli závislí současně na opiátech a na benzodiazepinech. Do studie byli zahrnuti uživatelé drogy, kteří byli závislí na metadonu v dávkách až do 70 mg. Detoxifikace probíhala na specializovaném pracovišti pro léčbu hospitalizovaných pacientů z drogové závislosti. Závažnost abstinenčních příznaků byla hodnocena každý den pomocí stupnice SOWS (Short Opiate Withdrawal Scale). Bylo hodnoceno omezení závažnosti abstinenčních příznaků, pokračování v léčbě a dokončení léčby.

Detoxifikace buprenorfinem souvisela s méně závažnými abstinenčními příznaky u osob závislých na opiátech než v případě metadonu. Pacienti závislí na opiátech/benzodiazepinech uváděli méně závažné abstinenční příznaky při léčbě buprenorfinem než při léčbě metadonem; a když byli léčeni buprenorfinem, také s vyšší pravděpodobností dokončovali detoxifikaci.

## Účinky metadonu, levometadylu a buprenorfinu na QT-interval v randomizované studii.

Wedam EF, Bigelow GE, Johnson RE, Nuzzo PA, Haigney MC.

Division of Cardiology, Department of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, A3060, USUHS, 4301 Jones Bridge Rd, Bethesda, MD 20814. mhaigney@usuhs.edu.

**VÝCHODISKA:** Levometadylacetát, metadon hydrochlorid a buprenorfin hydrochlorid jsou stejně efektivní léčebné přípravky při závislosti na opiátech. In vitro, každý z nich blokuje kanál související s lidským genem hERG (ether-a-go-go-related gene) a představuje riziko pro prodloužení QT intervalu. Abychom mohli porovnat účinky 3 známých blokátorů kanálu souvisejícího s genem hERG na korigovaný QT (QTc), provedli jsme randomizovanou, kontrolovanou studii u subjektů závislých na opiátech.

**METODY:** Analyzovali jsme 12 vodičové elektrokardiogramy shromážděné na začátku studie a pak každé 4 týdny, od 165 účastníků závislých na opiátech, v 17 týdenní randomizované, dvojité zaslepené studii ekvivalentních dávek levometadylu, metadonu a buprenorfinu v hlavním referenčním centru. Analýzy byly omezeny na 154 pacientů s normální základní linií QTc = (QT/ radiální R-R), kteří měli alespoň 1 následný elektrokardiogram během léčby. Pacienti byly náhodně vybráni pro léčbu levometadylem, metadonem nebo buprenorfinem. Předem specifikované cíle byly QTc vyšší než 470 milisekund u mužů (nebo >490 milisekund u žen), nebo nárůst od základní linie na QTc vyšší než 60 milisekund.

**VÝSLEDKY:** Základní QTc byl u všech 3 skupin podobný. U levometadylové a metadonové skupiny se s výrazně vyšší pravděpodobností objevilo QTc vyšší než 470 nebo 490 milisekund (28 % u levometadylové skupiny, 23 % u metadonové skupiny a 0% u buprenorfinové skupiny;  $P < 0,001$ ) nebo zvýšení od základní linky QTc vyšší než o 60 milisekund (21 % u levometadylové skupiny [OR 15,8; 95% CI 3,7-67,1] a 12 % u metadonové skupiny [OR 8,4; 95% CI 1,9-36,4]) oproti buprenorfinové skupině (2 % subjektů;  $P < 0,001$ ). U subjektů, jejichž dávkování levometadylem nebo metadonem zůstalo stálé alespoň 8 týdnů, se QTc v průběhu času nadále progresivně zvyšovalo ( $P = 0,08$  u levometadylové skupiny,  $P = 0,01$  u methadonové skupiny).

**ZÁVĚR:** Buprenorfin je asociován s nižším prodloužením QTc intervalu než levometadyl nebo metadon a může být bezpečnou alternativou.