

MONOGRAFIE PRODUKTU

Terapie opiátové závislosti Suboxonem[®]


suboxone[®]
(buprenorphini hydrochloridum/
naloxoni hydrochloridum dihydricum)

> **Obsah**

Část 1 > Úvodní informace o Suboxonu® > **3**

Část 2 > Farmakologie a farmakokinetika Suboxonu® > **5**

Část 3 > Klinická bezpečnost a účinnost Suboxonu® > **11**

Část 4 > Pacienti na substituci Suboxonem® > **17**

Část 5 > Minimalizace rizik u léčby Suboxonem® > **23**

Část 6 > Zkušební testy > **31**

Část 7 > Literatura > **37**

Část 8 > Přílohy > **41**

Příloha 1 > Závislost na opiátech a abstinence > 41

Příloha 2 > Psychosociální terapie > 47

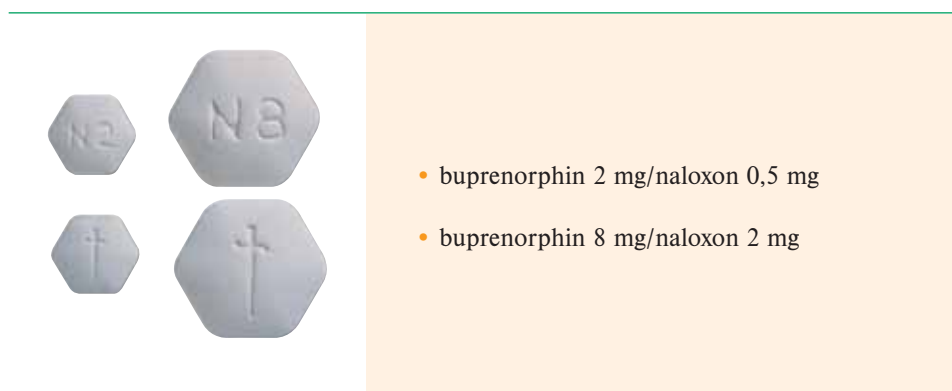
Příloha 3 > Přehledná schémata > 50

> Úvod

Suboxone® je sublingvální tableta, obsahující hydrochlorid buprenorfinu a naloxon (jako hydrochlorid dihydrát naloxonu) v poměru 4 : 1. Tablety jsou k dispozici ve dvou velikostech: buprenorfin 2 mg/naloxon 0,5 mg a buprenorfin 8 mg/naloxon 2 mg. Suboxone® je psychotropní látkou 3. skupiny dle klasifikačního schématu WHO.

> Úvod

> Informace pro zapamatování

OBRÁZEK 1.1 > DVĚ SCHVÁLENÉ VELIKOSTI SUBOXONU®

Suboxone® je indikován k léčbě závislosti na opiátech, v rámci bio-psychosociální terapie. Suboxone® byl vyvinut proto, aby poskytoval stejný účinek a bezpečnost jako Subutex® (buprenorfin HCl) při snížené možnosti jeho zneužití. Nižší potenciál zneužití dovoluje dřívější převedení na ambulantní léčbu, čímž se zvyšuje dostupnost terapie pro více pacientů. Pokud je Suboxone® správně užíván, má stejný účinek jako ekvivalentní dávka Subutexu®, protože naloxon, opiátový antagonist, má špatnou biologickou dostupnost, pokud je podáván sublingválně. Pokud je však zneužíván intravenózně, jak to dělají někteří pacienti závislí na opiátech, stává se antagonistický efekt naloxonu zjevný. Poměr buprenorfinu k naloxonu 4 : 1 obsahuje dostatek naloxonu, aby poskytl antagonistický efekt při intravenózním podávání, a přitom nesnižoval účinnost buprenorfinu, pokud je směs podávána sublingválně. [Mendelson 2003]

Substituční léčba se používá u dospělých a dospívajících nad 15 let, kteří souhlasili s léčbou opiátové závislosti [SPC].

K zapamatování

Suboxone® je nový lék pro terapii závislosti na opiátech, obsahující hydrochlorid buprenorfinu a hydrochlorid dihydrát naloxonu v jedné tabletě. Suboxone® byl vyvinut proto, aby poskytoval stejný účinek a bezpečnost jako Subutex®, při snížené možnosti zneužití buprenorfinu. Nižší potenciál zneužití dovoluje dřívější převedení na ambulantní léčbu, čímž se zvyšuje dostupnost terapie pro více pacientů.

> Buprenorfin: „Bezpečný strop“

Buprenorfin je částečný μ -opiátový agonista. Je také někdy nazýván smíšený agonista/antagonista kvůli své částečné aktivitě na μ -receptoru a antagonistické aktivitě na κ -receptoru. Zatímco aktivace receptoru u úplného agonisty, jako je heroin nebo metadon vede k maximálnímu uvolňování dopaminu, buprenorfin aktivuje stejný receptor v menší míře, a podněcuje k nižšímu uvolňování dopaminu. Kromě toho buprenorfin má vysokou afinitu k μ -receptoru, což mu umožňuje vytlačit většinu opiátů, které by okupovaly receptor (obr. 2.1).

- > Buprenorfin: „Bezpečný strop“
- > Antagonistická aktivita
- > Role Naloxonu
- > Farmakokinetika
- > Informace pro zapamatování

OBRÁZEK 2.1 > ÚČINKY PLNÝCH A ČÁSTEČNÝCH AGONISTŮ

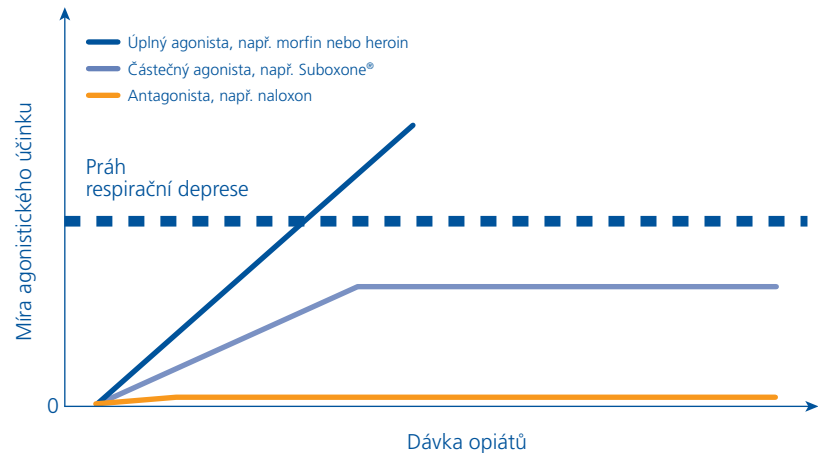


Srovnání účinků heroinu (vlevo) a částečného opiátového agonisty buprenorfinu (vpravo). Uvolňování dopaminu je u buprenorfinu sniženo i přes vysokou afinitu k μ -receptoru. Červená = receptor, žlutá = úplný agonista, zelená = buprenorfin

I když má buprenorfin vysokou afinitu k μ -receptoru, jeho vlastní aktivita je nízká. Proto tedy agonistické účinky buprenorfinu v závislosti na dávce dosahují maximum, na rozdíl od stejných účinků heroinu nebo jiných úplných opiátových agonistů, a nezvyšují se lineárně se stoupajícími dávkami drogy. Tento jev je znám jako „efekt stropu“.

[Johnson 2003] Jedním z jeho důsledků je fakt, že předávkování buprenorfinem daleko méně často způsobuje závažnou respirační insuficienci než předávkování úplným μ -opiátovým agonistou (viz obr. 2.2). [Johnson 2003] Tato charakteristická bezpečná vlastnost může být narušena současným zneužíváním látek, působících útlum dýchacího centra CNS, jako jsou benzodiazepiny, alkohol, nebo jiné opiáty, anebo pokud není buprenorfin užíván v souladu s preskripcí [SPC].

OBRÁZEK 2.2 > MOŽNOSTI RESPIRAČNÍ DEPRESE NA ZÁKLADĚ AKTIVITY OPIÁTOVÝCH RECEPTŮRŮ



Tento graf ukazuje stropní efekt Suboxonu® na respirační depresi. Jako částečný μ -opiátový agonista má Suboxon® menší tendenci ke způsobení závažné respirační deprese, než jeho plný agonista, např. heroin, který takovýto efekt nevykazuje. [Převzato od Law 2004]

> Antagonistická aktivita

V závislosti na vazebné afinitě obou komponent se částečný agonista může v přítomnosti plného *agonisty* chovat jako antagonistu. Jako částečný opiátový agonista má buprenorfin subjektivní efekt u závislých na opiátech, často popisovaný jako „normální pocit“.

V přítomnosti heroinu nebo jiného úplného agonisty vysoká vazebná afinita buprenorfinu umožňuje vytlačit agonistu z vazebného místa na μ -receptorech, což vede k menší aktivaci receptorů. To vede k poklesu uvolňování dopaminu a agonistického efektu, což může pacient pociťovat jako abstinenci příznaky. [CSAT 2004]

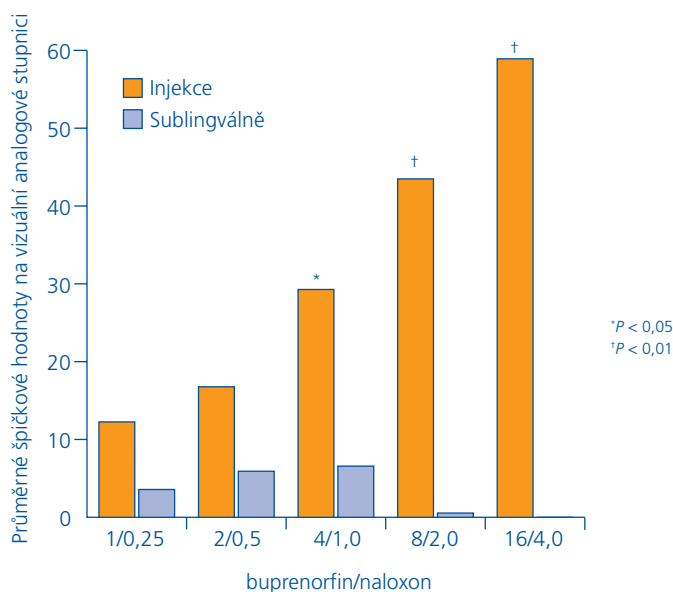
Tento abstinenci efekt lze zmírnit jednoduše tak, že se započítím terapie Suboxonem® vyčkáme do té doby, než je pacient připraven vzít si svou další dávku opiátů, tedy v okamžiku, kdy jsou již plně rozvinuty abstinenci příznaky. Takto je částečně agonistický účinek buprenorfinu pociťován spíše jako úleva od abstinenci příznaků, než jejich příčina.

Na κ -receptoru může antagonistická aktivita buprenorfinu pomoci podpořit příjemné pocity, protože aktivace κ -receptoru je spojena s některými negativními pocity při abstinenci, jako je deprese. [Vybrané otázky EMCDDA 3]

> Role naloxonu

Suboxone® byl navržen jako preparát, obsahující naloxon a buprenorfin, aby zabránil zneužívání buprenorfinu intravenózně. Naloxon je úplný antagonist na opiátových μ -receptorech. Jak jsme uvedli výše, naloxon vykazuje malý nebo žádný farmakologický účinek, pokud je užíván sublingválně nebo orálně pacienty s abstinenčními příznaky z odnětí opiátů; je to způsobeno jak nízkou sublingvální absorpcí, tak intenzivním primárním metabolismem. Pokud je však naloxon užíván pacienty závislými na opiátech parenterálně, urychluje nástup abstinenčních příznaků, což je pocíťováno jako nepříjemné a dysforické (obr. 2.3). [Stoller 2001] Přidáním naloxonu se můžeme vyhnout tomu, aby si někteří závislí navozovali euforii intravenózním užíváním buprenorfinu. Aplikace naloxonu nasálně může také urychlit nástup abstinenčních příznaků u závislých na opiátech, takže šňupání Suboxonu® může vést k podobnému efektu, jako naloxonu u uživatelů heroinu. [Loimer 1994]

OBRAZEK 2.3 > PRŮMĚRNÉ ŠPIČKOVÉ HODNOTY NA VAS (VIZUÁLNÍ ANALOGOVÉ STUPNICI) U SUBLINGVÁLNĚ A INJEKČNĚ PODÁVANÉHO BUPRENORFINU/NALOXONU U PACIENTŮ ZÁVISLÝCH NA OPIÁTECH



Průměrné špičkové hodnoty na VAS (vizuální analogové stupnici) pozorovaných „špatných účinků“ pro Suboxone® podávaný správně (sublingválně, modrý sloupec) a zneužívaný (injekčně, oranžový sloupec) u pacientů závislých na opiátech. [Stoller 2001]

Takže pokud má pacient plného opiátového agonistu, např. heroin, navázaného na receptory v okamžiku zneužívání, naloxonová komponenta vytlačí tento opiát z receptorů.

[Johnson 2003]

> Farmakokinetika

Absorpce/biologická dostupnost

Plazmatické hladiny buprenorfinu stoupají se sublingválním podáním Suboxonu®. Nejvyšší plazmatické koncentrace jsou dosaženy 90 minut po sublingválním užití. C_{max} a AUC buprenorfinu se zvyšují úměrně s dávkou, i když zvýšení bylo menší než úměrné dávce.

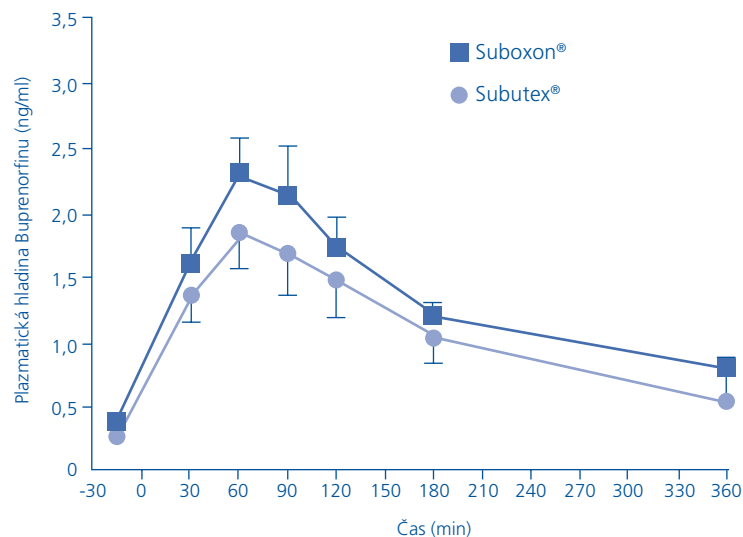
TABULKA 2.1 > FARMAKOKINETIKA SUBOXONU®

Pharmakokinetické hodnoty	Suboxon® 4 mg	Suboxon® 8 mg	Suboxon® 16 mg
C_{max} · ng/mL	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
AUC ₀₋₄₈ hodina · ng/mL	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Absorpce buprenorfinu je následována rychlou fází distribuce (poločas distribuce 2–5 hodin).

Přidání naloxonu nemění signifikantně farmakokinetický profil buprenorfinu (obr. 2.4). Zatímco u sublingvální absorpce buprenorfinu byla zaznamenána široká variabilita mezi jednotlivými pacienty, variabilita u jednotlivého pacienta je nízká. Pokud je u určitého pacienta dosažena optimální dávka, lze předpokládat oboustrannou titraci.

OBRÁZEK 2.4 > ČASOVÝ PRŮBĚH PLAZMATICKÝCH HLADIN BUPRENORFINU PO PODÁNÍ TABLET SUBUTEXU® A SUBOXONU®



Rozdíl u obou křivek není signifikantní. [Strain 2004]

Naloxon neovlivňuje farmakokinetiku buprenorfinu. Po orálním užití je naloxon sotva detekovatelný v plazmě; po sublingválním podání Suboxonu® jsou koncentrace naloxonu v plazmě nízké a rychle klesají.

Metabolismus a eliminace

Buprenorfin je metabolizován játry N-dealkylací a glukuronidací prostřednictvím CYP3A4. Naloxon je primárně metabolizován glukuronidací.

Buprenorfin je primárně vylučován stolicí (70 %), zbytek je vylučován močí. Naloxon je primárně vylučován močí.

Dávkování u pacientů s mírným až značným poškozením jater je nutno klinicky titrovat. Pacienti s narušenou funkcí jater, např. s hepatitidou B nebo C, by měli být během terapie buprenorfinem sledováni pomocí jaterních testů. Metadon je znám tím, že ovlivňuje antiretrovirální terapii u HIV pozitivních, ale o interakci buprenorfinu s antiretrovirálními agens je známo velmi málo. V principu by inhibitory proteázy, které inhibují CYP3A4 mohly vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím buprenorfinu [SPC].

K zapamatování

Suboxone® je částečný opiátový μ -agonista. Je účinný při potlačování abstinčních příznaků u opiátů, zatímco jeho charakteristický efekt stropu umožňuje nízké riziko fatální respirační insuficience, která nastává u úplných agonistů. Jeho naloxonová komponenta neurychluje abstinční příznaky, pokud je Suboxone® podáván sublingválně. Pokud je však injikován, jeho naloxonová komponenta způsobuje abstinční příznaky u některých pacientů závislých na opiátech, protože vytlačí a nahradí každého úplného agonistu, např. heroin, navázaného na μ -receptory v době zneužití. Protože biologická dostupnost naloxonu intranasální cestou je výborná, naloxonová komponenta Suboxonu® může způsobovat abstinční příznaky, pokud je Suboxone® šňupán.

Bezpečnost a účinnost Suboxonu® je stejná jako u Subutexu®, a byla prokázána v klinických studiích. Zásadní studií bylo dvoufázové multicentrické sledování 326 pacientů, sloužící k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti Suboxonu® v ambulantní péči.

V první fázi byli pacienti náhodně rozděleni do tří skupin ve dvojité slepé studii s placebem, kdy jedna skupina dostávala denně po 4 týdny Suboxone® (buprenorfin 16 mg a naloxon 4 mg), druhá Subutex® (16 mg) a třetí placebo. Pacienti měli každý den vizitu a dostávalo se jim individuálního poradenství až 1 hodinu týdně.

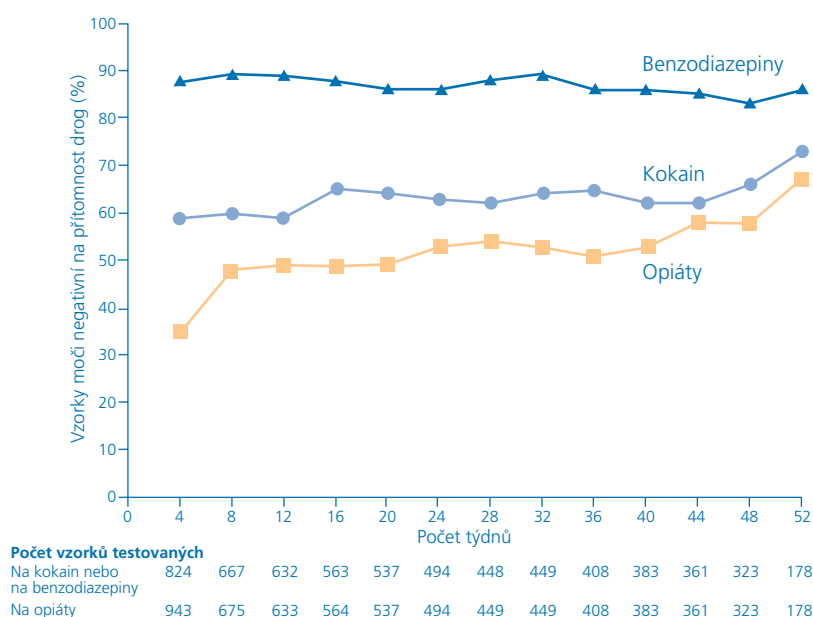
Poté následovala 48týdenní otevřená fáze, kdy pacienti dostávali až 10denní dávku Suboxonu® (až 24 mg/6 mg buprenorfinu/naloxonu denně). [Fudala 2003]

Celkově bylo po dobu fáze I. procento vzorků moči negativních na opiáty signifikantně vyšší u obou skupin pacientů dostávajících buprenorfin než u těch, kteří dostávali placebo, 17,8 % kteří dostávali Suboxone®, 20,7 % kteří dostávali samotný buprenorfin, a 5,8 % u placebo skupiny (P < 0,001).

Obr. 3.1 ukazuje procento vzorků moči negativních na opiáty, kokain a benzodiazepiny u léčených pacientů, když byly kombinovány údaje z obou fází studie.

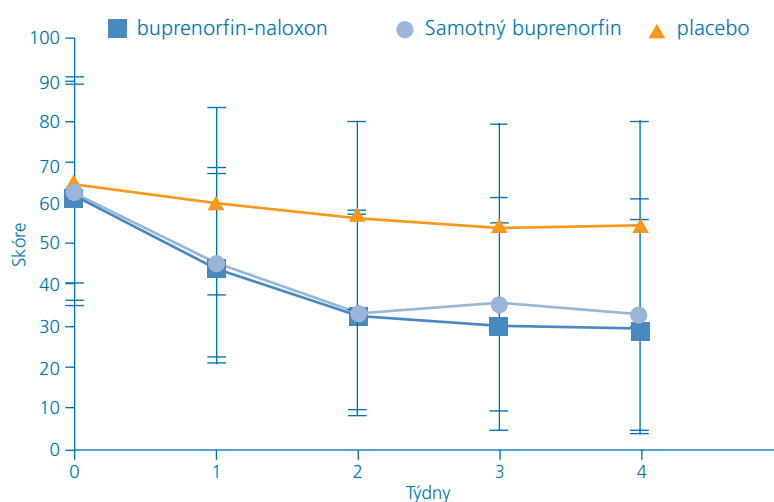
- > Suboxone® ve spojení s dalšími způsoby léčby
- > Informace pro zapamatování

OBRÁZEK 3.1 > PROCENTO VZORKŮ MOČI NEGATIVNÍCH NA OPIÁTY, KOKAIN A BENZODIAZEPINY U SUBJEKTŮ, KTERÉ DOSTÁVALY SUBOXONE® (52 TÝDNŮ)



Pacienti v buprenorfinových skupinách také uváděli signifikantně menší chuť na opiáty ve srovnání s těmi, kteří dostávali placebo (P < 0,001) (obr. 3.2). [Fudala 2003]

OBRÁZEK 3.2 > PRŮMĚRNÉ SKÓRE TOUHY PO OPIÁTECH



V každém ze 4 týdnů studie bylo průměrné skóre touhy po opiátech ve skupinách s kombinovanou terapií a s buprenorfinem signifikantně nižší než v placebo skupině ($P < 0,001$ pro obě srovnání v každém týdnu).

Nežádoucí účinky, které se vyskytly u minimálně 5 % pacientů jsou uvedeny v tab. 3.1. [Fudala 2003]

V průběhu studie nedošlo k žádnému úmrtí.

TABULKA 3.1 > NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY, KTERÉ UDÁVALO ALESPŮŇ 5 % ÚČASTNÍKŮ*

Nežádoucí účinky	buprenorfin a naloxon (N = 107)	samotný buprenorfin (N = 103)	placebo (N = 107)	P hodnota†
Bolest hlavy	39 (36,4)	30 (29,1)	24 (22,4)	0,08
Abstinenční syndrom	27 (25,2)	19 (18,4)	40 (37,4)	0,008
Bolest	24 (22,4)	19 (18,4)	20 (18,7)	0,74
Nespavost	15 (14,0)	22 (21,4)	17 (15,9)	0,37
Nausea	16 (15,0)	14 (13,6)	12 (11,2)	0,73
Pocení	15 (14,0)	13 (12,6)	11 (10,3)	0,70
Bolesti břicha	12 (11,2)	12 (11,7)	7 (6,5)	0,37
Rhinitis	5 (4,7)	10 (9,7)	14 (13,1)	0,09
Průjem	4 (3,7)	5 (4,9)	16 (15,0)	0,005
Infekce	6 (5,6)	12 (11,7)	7 (6,5)	0,24
Zimnice	8 (7,5)	8 (7,8)	8 (7,5)	1,0
Zácpa	13 (12,1)	8 (7,8)	3 (2,8)	0,03
Bolest zad	4 (3,7)	8 (7,8)	12 (11,2)	0,12
Vazodilatace nebo červenání	10 (9,3)	4 (3,9)	7 (6,5)	0,28
Zvracení	8 (7,5)	8 (7,8)	5 (4,7)	0,66
Slabost	7 (6,5)	5 (4,9)	7 (6,5)	0,87

* Údaje nedostupné u dvou subjektů v každé skupině.

† P hodnoty se vztahují na celkové srovnání tří skupin.

Autoři studie došli k závěru, že Suboxone® byl bezpečný a účinný při léčbě zneužívání opiátů a touhy po nich, pokud byl podáván ambulantně.

> Suboxone® ve spojení s dalšími způsoby léčby

Suboxone® je lék předepisovaný lékařem. Je známo, že výsledky dosažené pouhým podáváním medikace se významně zlepšily psychoterapií. Proto byly porovnány tři různé terapeutické postupy u 166 pacientů závislých na opiátech, kteří prošli úvodní a stabilizační fází terapie Suboxonem®. Pacienti byli náhodně rozděleni do 3 skupin:

- Standardní lékařská péče a podání medikace jednou týdně, pacient bral Suboxone® doma 6 dní v týdnu;
- Standardní lékařská péče a podání medikace třikrát týdně, pacient bral Suboxone® doma 4 dny v týdnu, ale ne víc, než 2 po sobě následující dny;
- Zvýšená lékařská péče a podávání medikace třikrát týdně.

Doba podávání pro všechny tři skupiny byla 24 týdnů. Standardní lékařská péče spočívala v jednom 20minutovém poradenském sezení týdně se sestrou primární péče, která neměla dřívější zkušenost s terapií závislosti, a používala informace poskytované příručkou.

Zvýšená ošetrovatelská péče spočívala v podobném poradenském sezení, ale v délce 45 minut, a pacienti se také asi na 20 minut měsíčně setkali s lékařem. [Fiellin 2006]

Terapeutický efekt byl podobný u pacientů, kteří dostávali Suboxone® jednou týdně ve srovnání s těmi, kteří dostávali medikaci třikrát týdně (tab. 3.2). Celkově průměrná udávaná frekvence užívání opiátů klesla z 5,3 dnů na začátku na asi 0,4 v udržovací fázi. Kolem 40 % vzorků moči bylo negativních na opiáty a asi 43 % pacientů v každé skupině zůstávalo ve studii po 24 týdnech. [Fiellin 2006]

TABULKA 3.2 > VÝSLEDKY U PACIENTŮ ZÁVISLÝCH NA OPIÁTECH, KTEŘÍ V PRIMÁRNÍ PÉČI DOSTÁVALI SUBOXONE®*

Výsledek	Standardní lékařská péče a podávání medikace jednou týdně (N=54)	Standardní lékařská péče a podávání medikace třikrát týdně (N=56)	Zvýšená lékařská péče a podávání medikace třikrát týdně (N=56)	P hodnota
Primární				
vzorky moči negativní na opiáty – %				0,82
Průměr	44	40	40	
95% CI	34–53	31–50	31–49	
maximální trvání nepřetržité abstinence od ilegálních opiátů				0,54
Průměr	6,7	5,7	5,5	
95% CI	5,0–8,3	4,0–7,3	3,8–7,0	
Sekundární				
ukončených dnů studie†				0,72
Průměr	120	115	126	
95% CI	105–134	101–128	112–141	
pacienti, kteří splňují kritéria ochranného transferu – počet (%)	6 (11)	5 (9)	2 (4)	0,32
vzorky moči negativní na kokain – %				0,79
Průměr	75,5	71,1	73,6	
95% CI	66,4–84,7	62,3–79,9	64,8–82,3	
skóre spokojenosti s terapií				0,04
Průměr	85,2	80,3	82,6	
95% CI	82,5–88,0	77,6–83,0	80,0–85,3	
počet dnů podávání buprenorfinu/naloxonu – %				0,87
Průměr	75	73	69	
95% CI	68–81	67–79	63–74	

* CI označuje spolehlivý interval.

† Dokončení studie bylo definováno jako nesplnění kritérií pro ochranný transfer, nevynechání medikace na víc než 7 dnů, nebo nevynechání tří a více poradenských sezení.

Tato studie ukázala, že podávání Suboxonu® jednou týdně s patřičným lékařským dohledem vedlo k abstinenci > 40 % po 6 měsících.

K zapamatování

Klinické studie ukázaly, že Suboxone® je stejně bezpečný a účinný jako Subutex® v terapii závislosti na opiátech. Zdá se, že jeho složení je velmi vhodné pro lékaře, kteří ambulantně léčí pacienty závislé na opiátech.

> Principy a rizika terapie

Základní principy terapie drogové závislosti byly důkladně popsány; jsou sumarizovány v tab. 4.1. Psychosociální terapie a farmakoterapie tvoří dva pilíře terapie a často jsou spolu kombinovány, aby bylo dosaženo co nejlepších výsledků. Psychosociální terapie zahrnuje různé formy individuální nebo skupinové terapie a poradenství, sloužící k tomu, aby pomohly pacientům dokončit jejich farmakoterapii a vytvořit takové vzorce chování, které jim umožní trvalou abstinenci. Přehled přístupů k psychosociální terapii je v Příloze 2.

- > Farmakoterapie Suboxonem®
- > Udržování versus vysazení
- > Závislost na Suboxonu®
- > Informace pro zapamatování

TABULKA 4.1 > ZÁKLADNÍ PRINCIPY TERAPIE DROGOVÉ ZÁVISLOSTI [NIDA 1999]

- Terapie musí být k dispozici a musí být přístupná.
- Terapeutické intervence, prostředí a služby musí být přizpůsobeny pacientovým specifickým potřebám.
- Terapie by se také měla zaměřovat na faktory, přispívající k užívání drog, jako jsou jiné zdravotní, sociální, psychologické a právní problémy.
- Během terapie může pacient potřebovat další služby, např. zdravotnické, právnícké, sociální a pracovní-rehabilitační.
- Terapie by měla trvat přiměřeně dlouhou dobu. Většina pacientů vyžaduje přibližně 3 měsíce terapie na to, aby bylo patrné signifikantní zlepšení nebo pokrok. Je třeba podniknout opatření k tomu, aby pacienti zůstávali v terapii a neukončovali terapii předčasně.
- Behaviorální/poradenské terapie jsou zásadní součástí terapeutického procesu.
- Farmakologická terapie, zvláště v kombinaci s psychosociální terapií se osvědčila jako pomoc závislým na opiátových drogách, aby stabilizovali svůj život a snížili užívání drog.
- Pacienti se současnými duševními poruchami by měli být také léčeni na tyto poruchy.
- Medicínská detoxifikace musí být následována některým typem udržovací nebo stabilizační terapie, aby se zmírnily následky dlouhodobého užívání drog.
- Terapie nemusí být dobrovolná, aby byla účinná. Povinná terapie (nařízená zaměstnavatelem nebo trestním soudnictvím) může zlepšit procento vstupu do terapie, udržení se v terapii a jejího úspěchu.
- Pacienti by během terapie měli být sledováni, jestli dále neužívají drogy. Odměny za vzorky moči bez drog mohou pomoci zvýšit pacientovu spolupráci.
- Terapeutické programy by také měly zahrnovat terapii doprovodných infekcí, jako např. HIV a hepatitidy C.

> Farmakoterapie Suboxonem®

Terapii Suboxonem® lze rozdělit do čtyř fází: úvod, stabilizace, udržování a vysazení pod lékařským dohledem. Dohromady tvoří jeden terapeutický cyklus.

Fáze 1: Indukce

Cílem indukce je bezpečné a rychlé potlačení abstinenčních příznaků z odněti opiátů dostatečnými dávkami Suboxonu®; rychlé indukční procedury pomáhají udržet pacienty v terapii. [Doran 2005] Bez ohledu na to, zda pacient požil krátkodobě (např. heroin) nebo dlouhodobě (např. metadon) působící opiáty, pacienti nemohou začít s indukcí do Suboxonu®, dokud nepocítí slabé až mírné abstinenční příznaky. Indukce je dokončena, když pacient dostal terapeutickou dávku Suboxonu®.

Jak postupovat: Nezačínáte terapii Suboxonem®, dokud u pacienta nepozorujete slabé až mírné abstinenční příznaky opiátů. Přesvědčte se, že je pacient informován, než začnete terapii Suboxonem®.

Krátkodobě působící opiáty. Pacienti, kteří brali heroin nebo jiný krátkodobě působící opiát, by měli první dávku Suboxonu® vzít, až když se objeví abstinenční příznaky, ale ne později než 6 hodin po posledním užití drogy.

Dlouhodobě působící opiáty. Pacienti, převádění z metadonové terapie nebo užívající jiné dlouhodobě působící opiáty, by měli první dávku Suboxonu® vzít poté, co se objeví abstinenční příznaky, ale ne později než 24 hodin poté, co pacient naposledy užil metadon.

Dávka metadonu musí být snížena na maximum 30 mg/denně před započítím terapie Suboxonem® [SPC]. Převody z vyšších dávek metadonu byly také provedeny [DiPetta 2005], ale konzultace s jiným kolegou, který má zkušenost s převody při vyšších dávkách, může být užitečná. Pokud pacient pociťuje jakékoliv trvající abstinenční příznaky při převodu z metadonu na Suboxone®, lze bezpečně použít omezené množství pomocné neopiátové medikace (např. clonidin, loperamid, hypnotika, NSAID, atd.) na symptomatickou úlevu. Více informací o převádění pacientů z metadonu na Suboxone® viz odstavec *Změna terapií, Část 5 Změna terapie.*

TABULKA 4.2 > INDUKČNÍ DÁVKA SUBOXONU

Den 1.	Počáteční dávka	2–4 mg
	Další dávku 2–4 mg lze podat podle požadavků pacienta	2–4 mg
Den 2.	Titrování směrem nahoru v dávce po 2–8 mg podle požadavků pacienta	až na 24 mg
Od 3. dne	Pokračujeme v progresivním zvyšování dávky podle požadavků pacienta v dávce po 2–8 mg	až na 24 mg

Počáteční dávka. Doporučovaná počáteční dávka je jedna až dvě tablety Suboxonu®, podané sublingválně, což činí maximum 8 mg buprenorfinu první den. Maximální jednotlivá denní dávka buprenorfinu po prvním dnu je 24 mg. Jak prokázal jednoduchý klinický pokus, pacienti bezpečně začínali na dávce 8 mg buprenorfinu první den, druhý den se dostali na dávku 16 mg denně. [Fudala 2003] Bezpečnost a účinnost této počáteční dávky Suboxonu® byla potvrzena studii. [Amass 2004]

Tím nejdůležitějším, co může lékař udělat pro zajištění úspěšné indukční fáze, je rychlý úvod, přizpůsobení rytmu úvodu individuálním pacientovým potřebám a titrování dávek podle klinické reakce s častou kontrolou.

Uspíšení abstinčních příznaků. Stejně jako u Subutexu®, pokud je terapie Suboxonem® zahájena opířilí brzy po pacientově poslední dávce opiátů, může způsobit vznik abstinčních příznaků.

Toto uspíšení abstinčních příznaků nastává proto, že buprenorfin má vysokou afinitu na opiátové receptory a vytlačí všechny úplné opiátové agonisty z receptoru. Nižší vlastní aktivita Suboxonu® vede k redukci aktivity opiátu, což pacienti pociťují jako abstinční příznaky.

Jak jsme uvedli dříve, uspíšení abstinčních příznaků lze zabránit prostě tím, že vyčkáme s terapií Suboxonem®, dokud není pacient připraven vzít si svou další dávku opiátu a pociťuje nástup abstinčních příznaků. Tímto způsobem je částečný agonistický efekt buprenorfinu pociťován spíš jako úleva od abstinčních příznaků než jako jejich příčina.

Fáze 2: Stabilizace

Během stabilizace se pacientova dávka Suboxonu® „doladí“. Cílem je nalezení dávky, nutné k tomu, aby se pacient cítil dobře a zůstal v terapii. Stabilizace může trvat různě dlouho, od jednoho do několika týdnů.

Jak postupovat: Dávku Suboxonu® je třeba progresivně zvyšovat podle klinického efektu u jednotlivého pacienta a neměla by přesáhnout maximální dávku 24 mg. Dávkování je titrováno podle hodnocení klinického a psychologického stavu pacienta a mělo by probíhat v krocích po 2–8 mg [SPC].

Fáze 3: Udržovací fáze

Cílem udržovací fáze na Suboxonu® je prevence opiátových abstinčních příznaků, potlačení chuti na opiáty, pokles užívání opiátů aplikovaných pacientem a nasměrování k cílům rehabilitace u každého pacienta. Udržovací fáze může trvat měsíce až léta, i celý život, je to individuální.

Jak postupovat: Při zahájení terapie doporučujeme denní vydávání dávky buprenorfinu. Po stabilizaci lze spolehlivému pacientovi dát zásobu Suboxonu® postačující pro několikadenní terapii. Doporučuje se, aby bylo množství Suboxonu® omezené podle místních potřeb [SPC].

Menší než každodenní dávkování. Po dosažení uspokojivé stabilizace lze snížit frekvenci podávání Suboxonu® na podávání dvojnásobku individuálně titrované denní dávky každý druhý den. Například pacient stabilizovaný na denní dávku 8 mg může dostat 16 mg obden, ve dnech mezi tím nebere nic. Nicméně dávka podávaná v daný den by neměla překročit 24 mg. U některých pacientů po dosažení uspokojivé stabilizace frekvence dávkování Suboxonu® může klesnout až na třikrát týdně (např. v pondělí, středu a pátek). Dávka v pondělí a ve středu by měla být dvojnásobkem individuálně titrované denní dávky, a dávka v pátek by měla být trojnásobkem individuálně titrované denní dávky, s žádnou dávkou ve dnech mezi tím. Nicméně dávka podávaná v daný den by neměla překročit 24 mg. Pacientům vyžadujícím titrovanou denní dávku > 8 mg/denně nemusí tento rozvrh vyhovovat [SPC].

Tyto alternativní rozvrhy dávkování nesnižují účinnost, výsledky jsou přinejmenším rovnocenné výsledkům dosaženým ve standardním denním režimu. [Amass 2000, Amass 2001]

Fáze 4: Vysazení pod lékařským dohledem

V této fázi je dávka Suboxonu® snižována. Pacienti mohou přejít do této fáze rovnou ze stabilizace; nicméně je obvykle nabádáme k udržovací fázi, protože je to spojeno s větší pravděpodobností úspěchu terapie. [CSAT 2004, Kakko 2003] Při snižování dávky Suboxonu® jsou možné mírné abstinční příznaky. Pacienti se mohou kdykoliv rozhodnout přerušit vysazování a vrátit se k udržovací dávce.

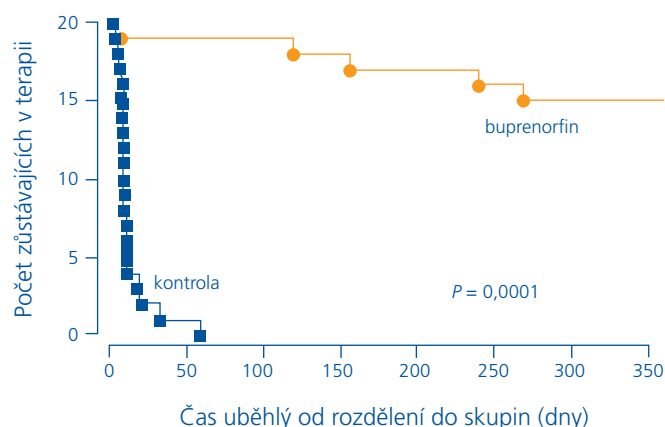
Jak postupovat: Dostupnost Suboxonu® v dávkování po 2 mg a 8 mg umožňuje klesající titraci dávkování; v některých příznivých případech lze terapii ukončit. U pacientů, kteří vyžadují nižší dávky buprenorfinu, lze použít Subutex® 0,4 mg v sublingválních tabletách. Pacienti by po ukončení měli být sledováni kvůli nebezpečí relapsu [SPC].

> Udržování versus vysazení

Jak jsme uvedli výše, udržovací terapie je často doporučována namísto vysazení, protože má větší pravděpodobnost úspěchu. Toto stanovisko dobře ilustruje studie se 40 osobami, závislými na opiátech, které byly náhodně rozděleny do dvou skupin, první užívající buprenorfin v dávce 16 mg/den po 12 měsíců (minimálně 6měsíční denní podávání se supervizí, s možností vzít si potom dávku doma), druhá s 6denním snižujícím se podáváním buprenorfinu, následované placebem (denní podávání pod dohledem). [Kakko 2003] Všichni pacienti, se účastnili kognitivně-behaviorální skupinové terapie a měli 1× týdně individuální poradenská sezení. Tříkrát týdně dávali vzorky moči. [Kakko 2003]

Po 1 roce 75 % z buprenorfinové skupiny zůstávalo v evidenci, ve srovnání s žádným pacientem v placebo skupině ($P = 0,0001$, viz obr. 4.1). Téměř 75 % vzorků moči z buprenorfinové skupiny bylo negativních, což svědčilo o nízkém výskytu užívání zakázaných drog. [Kakko 2003] Kromě toho autoři uváděli signifikantně nižší přežití u placebo pacientů, z nichž po dobu trvání studie zemřeli čtyři. V udržovací skupině nebyla žádná úmrtí (20 % proti 0 %, Coxova regrese $P = 0,015$). [Kakko 2003]

OBRÁZEK 4.1 > KAPLANOVA-MEIEROVA KŘIVKA PACIENTŮ, ZŮSTÁVAJÍCÍCH V TERAPII PO DOBU TRVÁNÍ STUDIE [KAKKO 2003]



čas (dny)	0	5	10	150	250	350	
počet rizikových	20	19	18	17	17	16	15
počet zůstávajících v terapii	20	1	0	0	0	0	0

> Závislost na Suboxonu®

Chronické podávání Suboxonu® vytváří fyzickou závislost opiátového typu. [Suboxone® Pharmacists' FAQ 2005] Nicméně fyzické abstinenci symptomy po vysazení jsou označovány za slabé až mírné, patrně proto, že buprenorfin je částečný μ -opioidní agonista, s menším euforizujícím efektem než heroin nebo jiný úplný agonista. Kromě toho se pomalu odpojuje od opiátových receptorů, čímž klesá intenzita a zpožďuje se nástup abstinenci příznaků.

K zapamatování

Důležité je, abychom začali s podáváním Suboxonu® teprve poté, co začaly odeznívat účinky pacientovy poslední dávky opiátů; to vyžaduje minimálně 6hodinový interval u pacientů na krátkodobých opiátech a může se prodloužit na déle než 24 hodin u pacientů na dlouhodobě účinných opiátech nebo při přechodu ze substituce metadonem. Pacienti by měli být titrováni na cílovou udržovací dávku co nejdříve, protože rychlé úvodní procedury pomáhají udržet pacienty v terapii. Pacienti bezpečně začali na úrovni 8 mg buprenorfinu první den; dávka je titrována podle pacientova stavu denně po 2–8 mg až na maximální jednotlivou denní dávku 24 mg. Pokud je cílové dávky dosaženo, lze zavést režim dávkování každé 2 nebo 3 dny bez snížení účinku; lze také podat dávku, kterou si pacient vezme domů podle místních možností. Dlouhotrvající terapie je doporučována, ale vybraní pacienti si mohou zvolit úplné vysazení terapie pod dozorem lékaře. Tito pacienti se mohou kdykoliv vrátit do udržovací terapie.

> Zneužití/Krádež Suboxonu®

Krádež je nebezpečná tím, že uvádí buprenorfin na ilegální trh, a to buď prostřednictvím pacientů nebo osob, které získají lék okradením pacientů nebo lékáren. To může vést k novým závislým osobám, které užívají buprenorfin jako primární zneužívanou drogu s rizikem předávkování, šíření krví přenosných virových infekcí, respirační insuficience a poškození jater; riziko předávkování je zvláště akutní u těch, kteří současně zneužívají alkohol nebo jiné depresory CNS, jako jsou benzodiazepiny. Protože naloxon v kombinované tabletě urychluje náhlý nástup abstinčních příznaků u osob závislých na heroinu, metadonu, nebo jiném úplném agonistovi, Suboxone® bývá méně zneužíván k intravenóznímu užívání. Přesto jsou zprávy o zneužívání Subutexu® a Suboxonu®. V přehledu účastníků programu výměny jehel v Helsinkách byl buprenorfin nejčastěji užívanou čtvrtou drogou u 73 % respondentů. Více než 75 % užívalo buprenorfin k samoléčbě závislosti nebo abstinčních příznaků. Mnozí také zneužili Suboxone® v injekci, ale 80 % z nich udávalo „špatnou zkušenost.“ [Alho v tisku]

V případě, že je Suboxone® zneužíván injekčně, méně často nežli úplný agonista způsobuje závažnou respirační insuficienci díky efektu stropu buprenorfinu na respirační insuficienci.

V případech intravenózního zneužití jsou známy lokální reakce, někdy septické, a potenciálně závažná akutní hepatitida.

Suboxone® by měl být skladován na bezpečném místě, mimo dosah dětí. V případě podezření na požití dítětem by měla být zahájena intenzivní terapie podle pokynů v části *Léčba předávkování* na str. 25.

- > Poradenství
- > Léčba předávkování
- > Užívání Suboxonu® spolu s depresory CNS
- > Užívání Suboxonu® spolu s cytochrom P450-aktivními látkami
- > Užívání Suboxonu® u pacientů s poškozením jater
- > Snížené riziko hepatitidy, HIV
- > Těhotná pacientka
- > Změna terapie
- > Běžné vedlejší účinky
- > Informace pro zapamatování

TABULKA 5.1 > MINIMALIZACE RIZIKA U SUBOXONU®

- Dávkujte přiměřeně
- Zabezpečte pacientům přístup k poradenství
- Klinici by měli sledovat pacientův pokrok v terapii
 - Všechny závažné nežádoucí události by měly být hlášeny příslušné místní instituci
 - V souladu s místními předpisy by mělo být dovoleno pacientům brát si lék domů, pokud je zřejmá klinická stabilizace a pacientova spolupráce
 - Pokud máte podezření na krádež nebo zneužití, omezte braní léku domů
 - Lékař by měl spolu s pacientem revidovat plán léčby tak, aby pacienta povzbudil ke spolupráci
 - Při hodnocení spolupráce pacienta může být užitečný screening drog v moči
- Skladujte lék bezpečně
- Přesvědčte se, že pacienti ukládají svůj Suboxone® mimo dosah dětí
- V případě předávkování nebo podezření na požití dítětem zaveďte symptomatickou terapii respirační insuficience a standardní opatření intenzivní péče
- Užívejte opatrně u pacientů s poškozením jater
- Benzodiazepiny mohou být užívány vybranými pacienty léčenými Suboxonem®. Zneužití této kombinace však vedlo k smrti v důsledku respirační insuficience. Proto musí být individuální dávkování a musíme se vyhnout této kombinaci v případě rizika zneužití
- Neužívat těhotnými pacientkami a nedovolit kojení po období léčby
- Hlaste podezření na krádež místní protidrogové agentuře

Poddávkování může iniciovat zneužití

Riziko závažných nežádoucích účinků, jako je předávkování nebo nespolupráce pacienta je vyšší, pokud je pacient poddávkován Suboxonem® a pokouší se o samoléčbu abstinčních příznaků opiáty, alkoholem nebo jinými sedativy-hypnotiky, obzvláště benzodiazepiny. Fakticky jsou subterapeutické dávky Suboxonu® běžnou příčinou zneužívání. Proto se doporučuje dávkování individuálně titrovat na dostatečnou úroveň pro každého pacienta s udržovací léčbou, aby se předešlo abstinčním příznakům.

Tato přiměřená úroveň dávkování byla testována na sedmi dobrovolnících, závislých na heroinu. [Comer 2005] Účinky udržovací terapie sublingválními dávkami Suboxonu® 2/0,5, 8/2, a 32/8 mg byly měřeny ve srovnání s účinky intranasálně podávaného heroinu v dávkách 0, 12,5, 25, 50, a 100 mg. Během 6týdenního trvání testu byly subjekty napřed stabilizovány na dávce Suboxonu®, nutné k blokování výskytu abstinčních účinků, a pak jim byl nabídnut výběr mezi dávkou intranasálního heroinu nebo jeho peněžního ekvivalentu, 20 dolarové bankovky. Pacienti, kteří brali vyšší dávky Suboxonu® (32/8 mg a 8/2 mg) spíše přijali 20 dolarů než ti, kteří dostávali menší dávku.

Autoři pak zkoumali procento receptorů, které byly inaktivovány Suboxonem® na úrovni každé dávky. Analýza křivky reakce na dávku heroinu ukázala, že Suboxone® snížil podíl receptorů, podílejících se na agonistické interakci v závislosti na dávce. Po terapii dávkou 2/0,5 mg buprenorfinu/naloxonu 21 %-31 % populace receptorů zůstalo k dispozici pro agonistickou interakci; tento poměr klesl na 11 %-22 % po 8/2 dávce a 6 %-12 % po dávce 32/8, což ukazuje, že je třeba inaktivovat 80 %-90 % μ -receptorů, aby se signifikantně snížily účinky heroinu. [Comer 2005]

Pokud tedy máme u pacienta podezření na zneužití Suboxonu® nebo jej zjistíme, musí lékař vytvořit takový plán terapie, který ho povzbudí k dodržování předepsaného dávkování. Tento terapeutický plán by měl kombinovat přiměřené dávky Suboxone® a vhodné poradenství pro daného pacienta. Rozbory moči by také mohly fungovat jako metoda monitorující dodržování terapie.

> Poradenství

Jak jsme uvedli výše, psychosociální terapie hraje ústřední úlohu při motivování pacientů k zahájení a dodržování farmakologické terapie a v prevenci relapsu. Mnoho drogových terapeutických programů požaduje, aby se pacientům zároveň dostávalo vhodného psychosociálního poradenství jako jednoho ze dvou pilířů terapie. Přehled přístupů k psychosociální terapii je v Příloze 2.

> Léčba předávkování

V případě předávkování Suboxonem® je třeba zavést obecná podpůrná opatření, včetně pečlivého monitorování pacientova dechu a srdeční aktivity. Hlavním příznakem vyžadujícím intervenci je respirační insuficience, která může vést k zástavě dechu a ke smrti. Pokud pacient zvrací, je třeba zabránit aspiraci zvratků.

Dojde-li ke komplikacím, je třeba přikročit k symptomatické terapii respirační insuficience, a ke standardním opatřením intenzivní péče. Musí být zajištěna průchodnost dýchacích cest a asistovaná nebo řízená ventilace. Pacient musí být převezen tam, kde je k dispozici úplná resuscitační péče.

Použití nějakého opiátového antagonisty (tj. naloxonu) je doporučeno i přes slabší efekt, který může mít na zvrát respiračních symptomů buprenorfinu ve srovnání s účinkem na plně agonistické opiátové agens.

Dobu účinku Suboxonu® je třeba mít na paměti při stanovení délky terapie a lékařského dohledu, nutných k léčbě předávkování.

> Užití Suboxonu® spolu s látkami tlumícími CNS

Suboxone® nesmí být užíván s alkoholickými nápoji ani léky, obsahujícími alkohol, protože alkohol zvyšuje sedativní účinek buprenorfinu. Suboxone® může způsobit omámenost, závratě nebo změnu myšlení, zvlášť když je požit spolu s alkoholem.

Suboxone® je třeba užívat opatrně, pokud je podáván s látkami působícími útlum CNS, jinými opiátovými deriváty (např. metadonem, analgetiky a antitussiky), některými anti-depresivy, sedativně působícími antagonisty H₁-receptoru, barbituráty, anxiolytiky jinými než benzodiazepiny, neuroleptiky, clonidinem a příbuznými látkami – tyto kombinace zvyšují útlum CNS. Snížená hladina bdělosti může zvyšovat riziko při řízení nebo obsluze strojů.

Užití Suboxonu® s benzodiazepiny může vést ke smrti z respirační insuficience centrálního původu. Proto musí být dávkování přísně individuální, a této kombinaci je třeba se vyhnout, pokud existuje riziko zneužití.

Studie ukázaly, že benzodiazepin či diazepam může významně změnit reakci na opiátovou terapii metadonem nebo buprenorfinem. [Lintzeris 2006]

> Užití Suboxonu® s cytochrom P450-aktivními látkami

Studie interakce buprenorfinu s ketokonazolem, mohutným inhibítozem CYP3A4, vedly ke zvýšení C_{max} a AUC buprenorfinu (přibližně 70 % a 50 %) a v menším rozsahu i norbuprenorfinu. Pacienti užívající Suboxone® by měli být pečlivě sledováni a mohli by potřebovat snížení dávky, pokud je užívání kombinováno se silnými inhibitory CYP3A4 (např. inhibitory proteázy, jako je ritonavir, nelfinavir, nebo indinavir nebo azolové fungicidy, jako je ketokonazol nebo itraconazol). Doporučuje se, aby pacienti užívající Suboxone® byli pečlivě sledováni, pokud zároveň dostávají induktory (např. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin)

> Užití Suboxonu® u pacientů s poškozením jater

Vliv poškození jater na farmakokinetiku buprenorfinu a naloxonu není znám. Protože obě aktivní látky jsou extenzivně metabolizovány, očekáváme, že plazmatická hladina bude vyšší u pacientů se závažným poškozením jater. Není známo, jestli se to stejnou měrou týká obou aktivních látek.

Protože farmakokinetika Suboxonu® může být změněna u pacientů s jaterní insuficiencí, doporučujeme u pacientů s mírným až vážným poškozením jater nižší počáteční dávku a opatrnou titraci dávkování.

Případy akutní jaterní léze u pacientů, závislých na opiátech byly popsány v klinických studiích i ve zprávách o nežádoucích účincích. Spektrum abnormalit sahá od přechodného asymptomatického zvýšení jaterních transamináz až ke kazuistikám jaterního selhání, nekrózy jater, hepatorenálního syndromu a jaterní encefalopatie. V mnoha případech přítomnost preexistujících abnormalit jaterních enzymů, infekce virem hepatitidy B nebo hepatitidy C, současné užívání jiných potenciálně hepatotoxických léků, a pokračující užívání injekčních drog může indikovat abnormality nebo spoluúčast na jejich vzniku. Tyto faktory musí být vzaty do úvahy před předepsáním Suboxonu® a během terapie. Pokud máme podezření na jaterní komplikace, je nutné další biologické a etiologické vyšetření. Podle nálezu je třeba být opatrný při vysazení substituce kvůli abstinčním příznakům a návratu k užívání ilegálních drog. Pokud v terapii pokračujeme, je nutno pečlivě sledovat jaterní funkce.

V případech intravenózního zneužívání bylo referováno o případech potenciálně závažné akutní hepatitidy.

Před započítím terapie doporučujeme provést základní testy jaterních funkcí a zdokumentovat situaci ohledně případné přítomnosti virové hepatitidy. Pacienti pozitivní na virovou hepatitidu, kteří zároveň berou léky nebo mají jaterní dysfunkci, jsou vystaveni riziku rychlejšího poškození jater. Je doporučováno pravidelné sledování jaterních funkcí.

> Snížení rizika hepatitidy, HIV

Ambulantní terapie Suboxonem® může zvýšit dostupnost substituční terapie pro pacienty, kteří se nemusí hlásit na metadonové jednotky, může také usnadnit dostupnost terapie pro pacienty, kteří se nakazili virem jako je hepatitida C a HIV, může dokonce napomoci prevenci těchto nemocí, protože až 60 % nových případů HCV a 25 % nových případů HIV se objevuje u těch, kdo zneužívají injekční drogy. [Sullivan 2004] Ti, kdo pečují o pacienty s anamnézou užívání intravenózních drog, si musí být vědomi těchto nemocí a musí se snažit spojit vhodnou lékařskou péči s terapií zneužívání návykových látek.

> Těhotná pacientka

Suboxone® nesmí být podáván v těhotenství. Je však důležité, aby se těhotným pacientkám závislým na opiátech i v těhotenství dále dostávalo přiměřené lékařské péče. Pokud je předepisující lékař toho názoru, že je v těhotenství nutná terapie, může podle místních norem zvážit užití buprenorfinu (Subutex®) nebo metadonu [SPC].

V případech, že k těhotenství dojde v průběhu terapie Suboxonem®, je nutno pečlivě sledovat matku i nenarozené dítě, a převést ji na buprenorfin (Subutex®) nebo metadon, pokud je nutná další terapie.

Ženy užívající Suboxone® by neměly kojit. Kojení na Subutexu® nebo metadonu je bezpečné a přijatelné a je třeba jej zvážit podle místních norem.

> Změna terapií

Subutex®. Pacienti mohou být snadno převedeni ze Subutexu® na Suboxone®. Převedení lze snadno provést změnou příslušné odpovídající dávky; např. pacient, který bere 16 mg Subutexu® denně, by měl dostat 16/4 mg dávku Suboxonu®. [Johnson 2003]

Metadon. Pacienti mohou být převedeni z metadonu na Suboxone®. Převedení z metadonu na buprenorfin může být vhodné v těchto případech:

- vedlejší účinky metadonu nelze tolerovat
- pacient si přeje změnu, kterou čeká od substituce
- pacientovi se na metadonu nedařilo dobře

U pacientů, léčených ve specializovaných centrech je třeba převedení na buprenorfin koordinovat s tímto centrem. Pacient by měl být poučen o užívání sublingválních tablet a měl by dostat informaci o indukční léčbě.

První dávku Suboxonu® by měl vzít, když se objeví abstinенční příznaky, ale ne dříve, než 24 hodin po posledním užití metadonu.

Dávka metadonu musí být snížena na maximálně 30 mg/den před začátkem terapie Suboxonem® [SPC]. Převody z vyšších dávek metadonu byly také provedeny [DiPetta 2005], ale konzultace s jiným kolegou, který má zkušenost s převody při vyšších dávkách, může být užitečná. Pokud pacient pociťuje jakékoliv trvající abstinенční příznaky během

převodu z metadonu na Suboxone®, lze bezpečně použít omezené množství pomocné neopiátové medikace (např. clonidin, loperamid, hypnotika, NSAID, atd.) na symptomatickou úlevu.

> **Běžné vedlejší účinky**

Nejběžnější nežádoucí účinky spojené s terapií, udávané v klinických studiích se Suboxonem® byly ty, které jsou spojovány s abstinenčními symptomy (např. bolest břicha, průjem, svalové bolesti, úzkost, pocení) [SPC].

V základní klinické studii o Suboxonu® 342 ze 472 pacientů (72,5 %) udávalo nežádoucí reakce související s terapií. Tyto reakce jsou shrnuty v tab. 5.2 podle systémů a orgánů a frekvence (velice běžné [$> 1/10$], běžné [$> 1/100$, $< 1/10$], neobvyklé [$> 1/1,000$ až $\leq 1/100$]).

V rámci každé skupiny jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Klinici by měli všechny závažné nežádoucí účinky spojené s terapií Suboxonem® hlásit SÚKLu.

TABULKA 5.2 > NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY SOUVISEJÍCÍ S TERAPIÍ, HLÁŠENÉ V PIVOTNÍ KLINICKÉ STUDII SE SUBOXONEM® (≥ 0,1 % PACIENTŮ LÉČENÝCH SUBOXONEM) [SPC]

Systém orgán třída	Frekvence		
	Velice běžné	Běžné	Neobvyklé
Infekce a nákazy		Infekční	Vaginitida
Poruchy krevního a lymfatického systému			Anémie, trombocytopenie, leukopenie, lymfadenopatie, leukocytózy
Poruchy imunitního systému			Alergické reakce
Metabolické poruchy a poruchy výživy		Periferní edém, pokles hmotnosti	Hyperglykemie, hyperlipidemie, hypoglykémie
Psychiatrické poruchy		Úzkost, nervozita, deprese, pokles libida, abnormální myšlenky	Drogová závislost, amnézie, hostilita, poruchy řeči, depersonalizace, abnormální sny, apatie, euforie
Poruchy nervového systému	Nespavost	Nespavost, ospalost, závrať, parestézie, hypertonie	Křeče, agitovanost, třes, hyperkinéza
Poruchy zraku		Poruchy slzení, amblyopie	Mióza, konjunktivitida
Srdeční potíže			Infarkt myokardu, angina pectoris, palpitace, tachykardie, bradykardie
Cévní potíže		Vazodilatace, hypertenze, migréna	Hypotenze, návaly tepla
Dýchací, hrudní a brániční potíže		Rhinitida, faryngitida, zvýšený kašel	Dyspnoe, astma, zívání
Gastrointestinální potíže	Zácpa, nauzea	Zvracení, dyspepsie, průjem, anorexie, plynatost	Ulcerativní stomatitida, zbarvení jazyka
Hepatobiliární potíže		Abnormální jaterní funkce	

TABLE 5.2 > NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY SOUVISEJÍCÍ S TERAPIÍ (POKRAČOVÁNÍ)

Systém orgán třída	Frekvence		
	Velice běžné	Běžné	Neobvyklé
Zevní potíže a podkožní tkáně	Pocení	Vyrážky, svědění, kopřivka	Exfoliativní dermatitida, akné, kožní uzlíky, alopecie, suchá kůže
Poruchy muskulo- skeletální, pojivové tkáně a kostí		Artralgie, myalgie, křeče v nohou	Artritis
Ledvinové a močové potíže		Albuminurie, abnormality v moči	Hematurie, ledvinový kámen, zvýšený kreatinin, infekce močových cest, dysurie, zadržování moči
Potíže s rozmnožo- vacím systémem a prsy			Impotence, amenorea, abnormální ejakulace, menoragie, metroragie
Celkové potíže	Abstinenční syndrom, bolest hlavy	Astenie, horečka, chřip- kový syndrom, nevolnost, náhodný úraz, zimnice, bolest na prsou, bolest břicha, bolest zad, bolest	
Úraz, otrava a komunikační potíže			Hypotermie

K zapamatování

I přes přidání naloxonové komponenty bylo dokumentováno zneužívání Suboxonu®. Společným faktorem spojeným se zneužíváním Suboxonu® je subterapeutické dávkování. Pacienti by měli obdržet dostatečnou dávku, aby se potlačily abstinenční symptomy a touha. Suboxone® je nutno užívat s velkou opatrností u pacientů, kteří užívají látky tlumící CNS, jako jsou benzodiazepiny, protože kombinované zneužití obou agens může vést k závažné respirační insuficienci a hluboké depresi CNS. Suboxone® nesmí užívat těhotné pacientky a ženy, užívající terapii Suboxonem® nesmí kojit.

1. Terapie závislosti na opiátech

- a. Nejúčinnější je farmakoterapie
- b. Nejúčinnější je psychologické poradenství
- c. Nejúčinnější je kombinace farmakoterapie a psychoterapie
- d. Je nejrychlejší pouze s využitím farmakoterapie

2. Buprenorfin je:

- a. Plný agonista
- b. Částečný antagonist
- c. Částečný agonista
- d. Úplný antagonist

3. Naloxon je:

- a. Plný agonista
- b. Částečný antagonist
- c. Částečný agonista
- d. Úplný antagonist

4. Heroin je:

- a. Plný agonista
- b. Částečný antagonist
- c. Částečný agonista
- d. Úplný antagonist

5. Při terapii Suboxonem® jsou cíle _____ fáze zabránit abstinčním symptomům opiátů, potlačit touhu po opiátech a silně snížit užívání opiátů podávaných pacientem.

- a. indukční
- b. stabilizační
- c. udržovací
- d. vysazení

6. Vhodná dávka opiátového agonisty pro dlouhodobou udržovací terapii je určena ve které fázi farmakoterapie?

- a. indukční
- b. stabilizační
- c. udržovací
- d. vysazení

7. Co se stane, když někdo užije Suboxone® sublingválně?

- a. nic
- b. abstinенční příznaky opiátů jsou zeslabeny souběžně působícími účinky naloxonu
- c. abstinенční příznaky opiátů jsou zesíleny oslabením účinků naloxonu
- d. abstinенční příznaky opiátů jsou zeslabeny s nulovým účinkem naloxonu

8. Co se stane, když osoba závislá na opiátech užije Suboxone® intravenózně?

- a. nic
- b. abstinенční příznaky opiátů jsou zesíleny souběžně působícími účinky naloxonu
- c. abstinенční příznaky opiátů jsou zesíleny oslabením účinků naloxonu
- d. abstinенční příznaky opiátů jsou zeslabeny s nulovým účinkem naloxonu

9. Pokud pacient užívá opiáty intravenózně, je u něj větší riziko:

- a. hepatitidy
- b. HIV
- c. ani jednoho
- d. obou

10. Který z následujících preparátů je vhodnější pro úvod?

- a. Subutex®
- b. Suboxone®
- c. naloxone
- d. A nebo B

11. Který z následujících preparátů je vhodnější pro udržovací terapii?

- a. Subutex®
- b. naloxone
- c. Suboxone®
- d. každý z uvedených

12. Který z následujících agens může vzájemně působit se Suboxonem®?

- a. Phenytoin
- b. Indinavir
- c. Ketokonazol
- d. všechny uvedené

13. Suboxone® obsahuje buprenorfin a naloxon v pevném poměru:

- a. 1 : 4
- b. 4 : 1
- c. 8 : 1
- d. 1 : 8

14. Maximální denní dávka buprenorfinu jako Suboxonu® je:

- a. 4 mg
- b. 16 mg
- c. 24 mg
- d. 8 mg

15. Pokud pacientka užívá buprenorfin v těhotenství, je třeba vyvinout maximální úsilí, aby se udělalo všechno kromě:

- a. zabránění abstinčním příznakům u plodu
- b. zabránění abstinčním příznakům u matky
- c. povzbuzení ke snížení dávky
- d. povzbuzení k pravidelnému a přiměřenému dávkování

16. V pivotalní suboxonové studii byl nejběžnějším vedlejším účinkem ve skupině se Suboxonem®:

- a. bolest hlavy
- b. abstinční syndrom
- c. nauzea
- d. nespavost

17. V pivotalní suboxonové studii byl nejběžnějším vedlejším účinkem ve skupině placebo:

- a. bolest hlavy
- b. abstinční syndrom
- c. nauzea
- d. nespavost

18. Co neplatí o naloxonu?

- a. má dobrou orální biologickou dostupnost
- b. je to opiátový antagonist
- c. doba jeho působení je 1 až 4 hodiny
- d. okamžitě odvrací respiračně-tlumivé účinky úplného opiátového agonisty

19. Fyzické abstinční symptomy po vysazení Suboxonu® jsou:

- a. závažné, protože buprenorfin je úplný opiátový agonista
- b. slabé až mírné, protože buprenorfin je částečný μ -opiátový agonista
- c. neexistují, protože jeho maximální (stropový efekt) je menší, než u úplného μ -opiátového agonistu
- d. slabé až mírné, protože buprenorfin se rychle odpojuje od opiátových receptorů

20. Benzodiazepiny je nutno u pacientů, užívajících Suboxon® užívat opatrně, protože:

- a. může dojít k závažné respirační insuficienci
- b. benzodiazepiny mohou být návykové
- c. tyto agens mohou způsobit závažný útlum CNS
- d. platí vše uvedené

21. Suboxone® může být podáván:

- a. v lékařově ordinaci
- b. ve dvojnásobné dávce každý druhý den
- c. 3 dny v týdnu (3 dny v ordinaci, zbytek týdne doma)
- d. platí vše uvedené

22. Před převedením pacienta z metadonu na buprenorfin je nutno dávku metadonu:

- a. snížit na 30 mg/den
- b. snížit na < 30 mg/den
- c. okamžitě vysadit
- d. udržet na stávající úrovni

23. Které z následujících tvrzení je pravdivé:

- a. Suboxone® je indikován pro užívání v těhotenství
- b. nebyly hlášeny případy zneužití Suboxonu®
- c. správná lékařská péče může umožnit pacientům užívat Suboxon® jen jednou týdně
- d. pacienti se nemohou stát závislými na Suboxonu®

24. Které z následujících tvrzení je nepravdivé:

- a. ženy užívající Suboxone® by neměly kojit
- b. ambulantní podávání Suboxonu® může snížit riziko nákazy HCV
- c. poddávkování Suboxonem® lze spojovat se zneužíváním
- d. 60 % pacientů po injekčním užití Suboxonu® udávalo „špatnou zkušenost“

25. V případě předávkování Suboxonem® by nemělo být prováděno:

- a. monitorování srdečních a dýchacích funkcí
- b. symptomatická léčba respirační insuficience
- c. užití opiátového antagonisty
- d. nic z uvedeného

Alho H, Sinclair D, Vuori E, Holopainen A. Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug Alcohol Depend.* [v tisku].

Amass L, Kamien JB, Mikulich SK. Efficacy of daily and alternate-day dosing regimens with the combination buprenorphine-naloxone tablet. *Drug Alcohol Depend.* 2000;58:143–152.

Amass L, Kamien JB, Mikulich SK. Thrice-weekly supervised dosing with the combination buprenorphine-naloxone tablet is preferred to daily supervised dosing by opioid-dependent humans. *Drug Alcohol Depend.* 2001;61:173–181.

Amass L, Ling W, Freese TE, et al. Bringing buprenorphine-naloxone detoxification to community treatment providers: the NIDA Clinical Trials Network field experience. *Am J Addict.* 2004;13(suppl 1):S42–S66.

American Academy of Pain Medicine, American Pain Society, American Society of Addiction Medicine. Definitions related to the use of opioids for the treatment of pain. 2001. Available at: www.ampainsoc.org. Accessed November 4, 2006.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth Edition. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.

Azrin N. Toward a solution: a critique. *J Applied Behav Analysis.* 1978;11:175.

Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwits M, eds. Drug use and dependence. In: *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. 18th ed. Whitehouse Station, NJ; Merck Research Laboratories; 2006:1683–1700.

Bond C, LaForge KS, Tian M, et al. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:9608–9613.

Camí J, Farré M. Mechanisms of disease: drug addiction. *N Engl J Med.* 2003;349:975–986.

Center for Substance Abuse Treatment (CSAT). *Clinical Guidelines for the Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Addiction*. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 40. DHHS Publication No. (SMA) 04–3939. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2004.

Comer SD, Walker EA, Collins ED. Buprenorphine/naloxone reduces the reinforcing and subjective effects of heroin in heroin-dependent volunteers. *Psychopharmacology.* 2005;181:664–675.

- Di Petta G, Leonardi C. Buprenorphine high-dose, broad spectrum, long-term treatment: a new clinical approach to opiate alkaloid dependency. *Heroin Add & Rel Clin Probl.* 2005;7:21-26.
- Doran C, Holmes J, Ladewig D, Ling W. Buprenorphine induction and stabilisation in the treatment of opiate dependence. *Heroin Add & Rel Clin Probl.* 2005;7:7-18.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Annual Report 2005: Selected Issues. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2005.
- Fiellin DA, Pantalon MV, Chawarski MC, et al. Counseling plus buprenorphine-naloxone maintenance therapy for opioid dependence. *N Engl J Med.* 2006;355:365-374.
- Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, et al. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *N Engl J Med.* 2003;349:949-958.
- Higgins ST, Bedney AJ, Bickel WK, Foerg FE, Donham R, Badger GJ. Incentives improve outcome in outpatient behavioral treatment of cocaine dependence. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51:568-576.
- Johnson RE, Strain EC, Amass L. Buprenorphine: how to use it right. *Drug Alcohol Depend.* 2003;70(2 Suppl):S59-S77.
- Kakko J, Svanborg KD, Kreek MJ, Heilig M. 1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361:662-668.
- Kosten TR, George TP. The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. *Sci Pract Perspect.* 2002;1:13-20.
- Law FD, Myles JS, Daghli MRC, Nutt DJ. The clinical use of buprenorphine in opiate addiction: evidence and practice. *Acta Neuropsychiatrica.* 2004;16:246-274.
- Lintzeris N, Mitchell TB, Bond A, Nestor L, Strang J. Interactions on mixing diazepam with methadone or buprenorphine in maintenance patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26:274-283.
- Loimer N, Hofmann P, Chaudhry HR. Nasal administration of naloxone is as effective as the intravenous route in opiate addicts. *Int J Addict.* 1994;29:819-827.
- Mac Donald D, Obert JL. A new combination treatment for opiate dependence: office based buprenorphine and matrix relapse prevention education. 2003. K dispozici na: <http://www.counselormagazine.com/pfv.asp?aid=april03NewCombination.htm>.
- Marlatt GA. Cue exposure and relapse prevention in the treatment of addictive behaviors. *Addict Behav.* 1990;15:395-399.

Martino S, Carroll K, Kostas D, Perkins J, Rounsaville B. Dual Diagnosis Motivational Interviewing: a modification of Motivational Interviewing for substance-abusing patients with psychotic disorders. *J Subst Abuse Treat.* 2002;23:297–308.

Mendelson J, Jones RT. Clinical and pharmacological evaluation of buprenorphine and naloxone combinations: why the 4 : 1 ratio for treatment? *Drug Alcohol Depend.* 2003;70:S29–S37.

National Institute on Drug Abuse. Treatment Approaches for Drug Addiction. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1999. Available at: <http://www.nida.gov/Infofacts/treatmeth.html>. Accessed October 19, 2006.

O'Brien CP. Drug addiction and drug abuse. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ninth Edition. New York: McGraw-Hill; 1996.

Rawson RA, Shoptaw SJ, Obert JL, et al. An intensive outpatient approach for cocaine abuse treatment: the matrix model. *J Subst Abuse Treat.* 1995;12:117–127.

Stoller KB, Bigelow GE, Walsh SL, Strain EC. Effects of buprenorphine/naloxone in opioid-dependent humans. *Psychopharmacology.* 2001;154:230–242.

Strain EC, Moody DE, Stoller KB, Walsh SL, Bigelow GE. Relative bioavailability of different buprenorphine formulations under chronic dosing conditions. *Drug Alcohol Depend.* 2004;74:37–43.

Shrnutí produktových vlastností Suboxonu.

Suboxone® Pharmacists' Frequently Asked Questions. K dispozici na: www.Suboxone.com/hcp/pharmacists/pharmacists_faqs.aspx#50. Accessed October 27, 2006.

Sullivan LE, Fiellin DA. Hepatitis C and HIV infections: implications for clinical care in injection drug users. *Am J Addict.* 2004;13:1–20.

Příloha 1 > Závislost na opiátech a abstinence

> Závislost na opiátech

Závislost na opiátech je definována ve čtvrtém vydání *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)* jako maladaptivní vzorec užívání substancí, vedoucí ke klinicky signifikantnímu poškození nebo tísní. Tento vzorec se projevuje minimálně třemi z následujících kritérií, která se objevují v období dvanácti měsíců:

- Tolerancí, definovanou jako potřeba markantně zvýšeného množství substance k dosažení požadovaného účinku, nebo jako markantně snížený účinek při pokračujícím užívání stejného množství substance;
- Odnětí, projevující se buď charakteristickými abstinenciálními symptomy pro danou substance anebo úlevou od abstinenciálních symptomů po podání opiátů;
- Užívání substance ve větším množství nebo po delší dobu, než bylo zamýšleno;
- Neúspěšnou snahou snížit nebo omezit užívání substance;
- Značnou dobou, trávenou sháněním substance, jejím užíváním nebo zotavením po užití;
- Důležité sociální, profesionální nebo rekreační aktivity jsou vynechány nebo redukovány kvůli užívání substance.

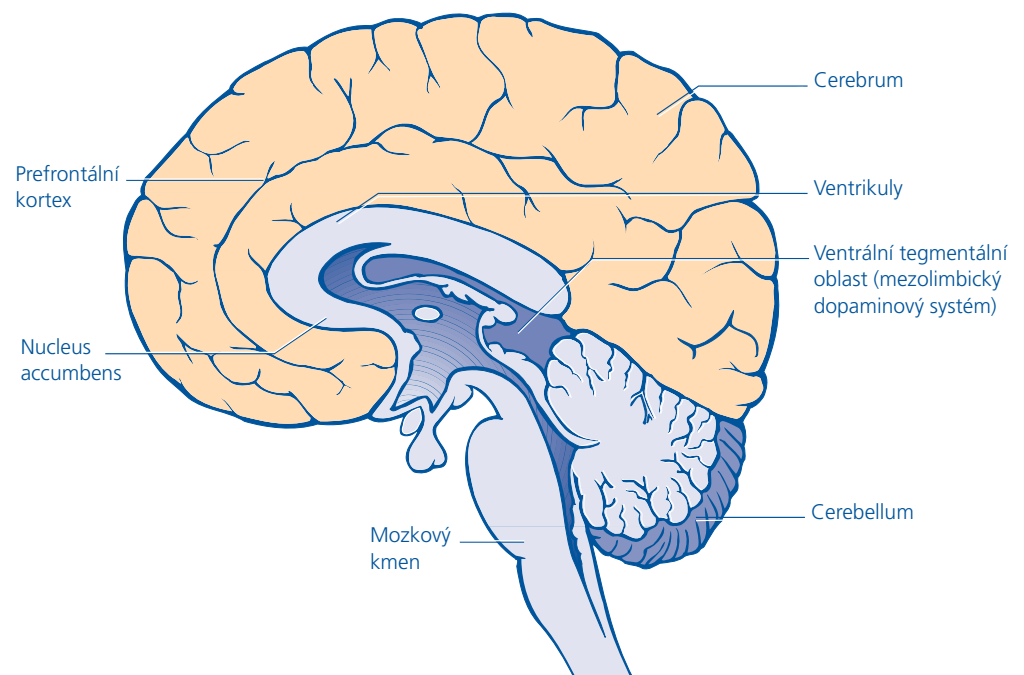
Závislost na substancí bychom neměli zaměňovat s fyzickou závislostí, ke které může dojít i při terapeutickém užívání drogy. Fyzická závislost je stav, který se rozvíjí jako výsledek adaptivních reakcí na opakované užití drogy – je to také přirozená reakce těla na opakované podání drogy. Je definována jako „stav adaptace, který se projevuje drogově specifickým abstinenciálním syndromem, který může způsobit náhlé vysazení, rychlé snížení dávky, klesající hladina drogy v krvi, a/nebo podání antagonisty.“ [AAPM 2001] DSM-IV vyžaduje, aby kliník specifikoval závislost na substancí s fyziologickou nebo fyzickou závislostí (projevující se přítomností tolerance nebo odnětí) nebo bez ní v každém diagnostickém hodnocení.

> Opiátové receptory

Opiátové receptory, které mohou vázat jak endogenní, tak syntetické opiáty, nacházíme v různých oblastech CNS, ale koncentrovány jsou zejména v následujících oblastech:

- Talamus, mozkový kmen a mícha – součástí dráhy signálů bolesti
- Ventrální tegmentální oblast, nucleus accumbens a prefrontální kortex – součástí dráhy „odměny“
- Amygdala – oblast mozku ovlivňující stavy vzrušení a emoce

OBRÁZEK A1.A > UMÍSTĚNÍ MOZKOVÝCH STRUKTUR ÚČASTNÍCÍCH SE DRÁHY ODMĚNY



V současnosti je známo pět subtypů opiátových receptorů: μ (mí), κ (kappa), δ (delta), σ (sigma), a ϵ (epsilon). Tyto subtypy receptorů mají specifické rozmístění v CNS. μ -receptory se nacházejí v talamu a v oblastech mozkového kmene, zatímco κ -receptory nacházíme především v míše. δ -receptory nacházíme především v limbickém systému a jsou spojovány s analgetickými a stimulačními účinky opiátových drog. Receptory σ a ϵ nebyly důkladněji zkoumány.

Přirozenými ligandy pro μ , κ a δ receptory jsou endogenní opiátové peptidy – endorfiny, dynorfiny a enkefaliny. Tyto peptidy produkované v CNS mají množství funkcí, z nichž nejdůležitější je analgezie při intenzivní fyzické aktivitě, traumatu nebo v situacích „bojů nebo útek“, při kterých pocíťování bolesti může být překážkou přežití.

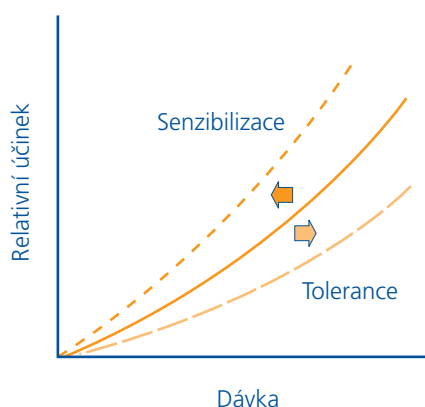
> Mechanizmy intoxikace opiáty

Intoxikace opiáty začíná tehdy, když exogenní opiáty vstoupí do oběhu buď po orálním nebo intranasálním podání nebo po parenterální injekci. Jsou poté dopraveny do mozku, kde se naváží na μ -opiátové receptory, hlavní cílovou oblast pro morfin, metadon, fentanyl, heroin, a další agens. [Kosten 2002] Ať už jsou opiáty dodány přirozeně nebo úmyslně, jejich navázání na μ -receptory stimuluje uvolňování dopaminu do nucleus accumbens – oblastí mozku účastníci se motivace a odměny. U osoby užívající opiáty je nadměrně zvýšená aktivita dopaminu v nucleus accumbens zpočátku spojována s euforií a dalšími příjemnými pocity, charakteristickými pro intoxikaci opiáty. [Kosten 2002, Camí 2003] Tato opakovaná uměle navozená stimulace exogenními opiáty vede k desenzibilizaci μ -receptorů. Proto jsou nutné stále vyšší dávky opiátů ke stimulaci receptorů k uvolňování dostatečného množství dopaminu pro vytvoření intoxikačního efektu. Klinická pozorování ukázala, že jednotlivci mají rozdílnou citlivost k opiátům, což by ukazovalo na možnou variabilitu v bílkovině a genu receptoru. [Bond 1998] Takže někteří jednotlivci mohou být geneticky predisponováni k závislosti na opiátech.

> Rozsah tolerance

Jak jsme diskutovali výše, tolerance je biologický jev, při kterém je snížena reakce na drogu po opakovaném užití. Tolerance je, když jsou nutné stále vyšší a vyšší dávky k tomu, aby navodily stejný účinek, který byl zpočátku získán nižší dávkou. [O'Brien 1996] Na obr. A1.B je rozvoj tolerance ilustrován změnou křivky dávka–reakce doprava. Stále vyšší dávky jsou nutné k tomu, aby navodily podobnou reakci. [O'Brien 1996]

OBRÁZEK A1.B > TOLERANCE POSOUVÁ KŘIVKU DÁVKA–REAKCE DOPRAVA

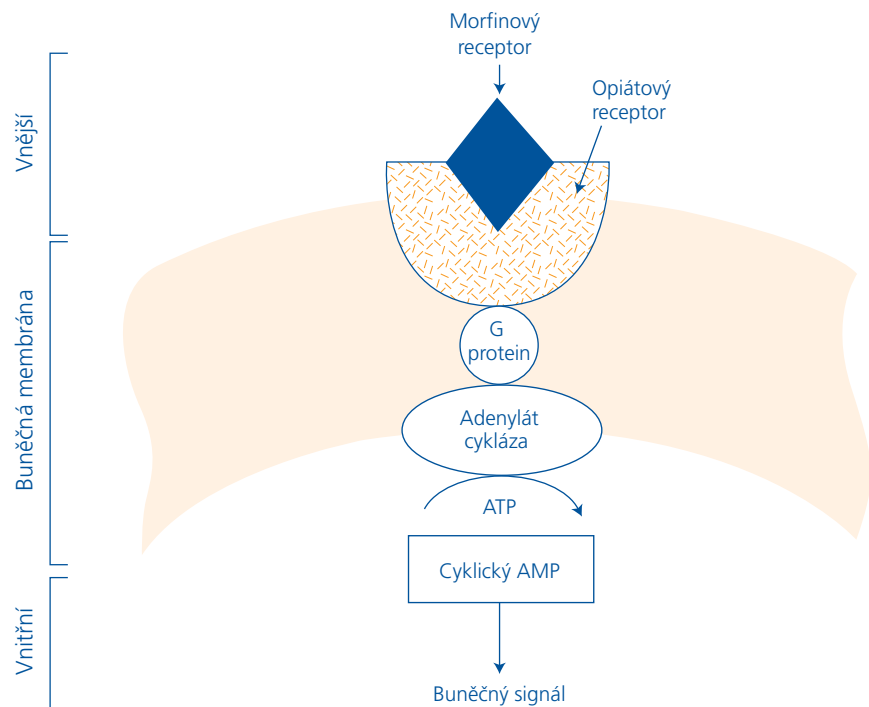


Převzato z: O'Brien CP. Drug addiction and drug abuse. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ninth Edition. New York: McGraw-Hill; 1996.

Tolerance k určitým účinkům drogy se může vytvořit rychleji, než tolerance k jiným účinkům. Například uživatelé heroinu si mohou rychle vytvořit toleranci k euforickým účinkům opiátů. Tolerance k účinkům heroinu na gastrointestinální motilitu, respirační deprese a krevní tlak se však rozvíjí pomaleji. Z tohoto důvodu může být předávkování heroinem osudné. Uživatel heroinu si může aplikovat intravenózně velké dávky drogy, které nepovedou k euforii (díky toleranci), ale mohou způsobit osudnou respirační deprese. [O'Brien 1996]

Farmakodynamická tolerance je způsobena adaptivními změnami, které probíhají na úrovni receptoru, proto je reakce na drogu snížena. Například změny hustoty receptoru nebo schopnost receptoru napojit se na dráhy vedení signálu způsobené drogou, mohou vést ke snížené reakci na drogu. [O'Brien 1996] Vysoce návykovou povahu opiátů můžeme vysvětlit změnami adenylát cyklázy na vedení signálu.

OBRÁZEK A1.C > ÚČINEK OPIÁTŮ NA AKTIVITU ADENYLÁT CYKLÁZY



Mechanismus tolerance a fyzické závislosti na užívání opiátů je založen na buněčných adaptivních reakcích, které nastávají při opakovaném podávání opiátů. Tato adaptivní reakce je spojena se změnami v systémech druhého nosiče, souvisejícími s přílivem Ca^{2+} , inhibicí adenylát cyklázy a syntézou G-proteinu. Opiátová vazba způsobuje inhibici cAMP buněčné signální dráhy; chronickým užíváním opiátů dochází k buněčné adaptivní reakci, což způsobuje deregulaci v adenylát cykláze, a tím také hladin cAMP. Když jsou opiáty potom vysazeny a inhibice cAMP je uvolněna, zvýšené koncentrace adenylát cyklázy vedou k nadprodukcii cAMP, která je spojena s dysforií, nauseou, zvracením a myalgií, klasickými symptomy odnětí opiátů.

Skříženou tolerancí nazýváme jev, při kterém tolerance k jedné droze v dané třídě vede k toleranci vůči jiným drogám se stejnou strukturou a mechanismem. [O'Brien 1996] Například uživatelé heroinu jsou také tolerantní k jiným opiátovým drogám. Skřížená tolerance u uživatelů heroinu umožňuje detoxifikaci prostřednictvím jiných opiátových drog. Při detoxifikaci je ilegální droga nahrazena předepsáním legální, zákonem tolerované opiátové medikace a dávky jsou postupně snižovány, až je pacient odstaven od předepsané drogy.

> Opiátová abstinence

Jak jsme zmínili, opakované užívání opiátu způsobuje, že μ -receptory se stávají desenzibilizovanými nebo tolerantními – první známka fyzické závislosti – a vyšší dávky opiátu jsou nutné k navození zamýšleného účinku. [Kosten 2002] Chronické užívání zvyšujících se dávek zesiluje tuto fyzickou závislost a mění mozek tak, že ten funguje více či méně normálně, když jsou opiáty přítomny, a abnormálně pokud nejsou přítomny. [Kosten 2002] Základní vlastností fyzické závislosti je objevení se opiátově specifických abstinčních symptomů, pokud poklesne hladina opiátů v krvi a posléze i v CNS.

Pokles koncentrace opiátů v mozku ukazuje, že když molekuly opiátů opouštějí μ -receptory nejsou nahrazeny molekulami jiných opiátů. Zvyšující se počet neobsazených μ -receptorů odpovídá celkovému poklesu aktivity nedostatkem opiátů. Tento pokles aktivity, navozený nedostatkem opiátů naruší neurobiologickou rovnováhu, která se mezitím přizpůsobila chronickému užívání exogenních opiátů. [Kosten 2002, Camí 2003] Nejvýraznějším faktem je, že mozek produkuje ve zvýšené míře norepinefrin, neurotransmitter související se vzrušením a s regulací krevního tlaku, spánku a nálady, což pacient vnímá jako klinické symptomy odnětí opiátů. [Kosten 2002, Camí 2003] Tehdy se také může objevit touha po opiátech, i když taková touha se často vyskytuje nezávisle na opiátovém abstinčním syndromu. Další neurochemické dysbalance, jako např. nízké hladiny dopaminu, jsou také považovány za součást opiátového abstinčního syndromu. [Camí 2003]

Opiátový abstinční syndrom je nepříjemný a dysforický. Znamky a symptomy opiátového abstinčního syndromu zahrnují zívání, pocení, slzení, výtok z nosu, neklid, nespavost, rozšířené zornice, husí kůže, zimnice, tachykardii, hypertenzi, nauseu/zvracení, křeče v břiše, průjem a svalové bolesti. [Beers 2006] Protože tyto abstinční symptomy jsou nepříjemné, jedinec se snaží vyhledat další opiáty, které by mu pomohly cítit se lépe. Toto vyhledávání drogy je nazýváno závislostí.

K zapamatování

Opiáty, pokud jsou užívány často, narušují normální fungování mozku a vytvářejí umělý systém odměňování, který jedinec vnímá jako euforii. Protože se mozek přizpůsobí užívaným opiátům, schopnost jedince pociťovat euforii klesá, pokud neužívá víc a víc opiátů. Výsledkem je fyzická závislost na opiátech s následným vzorcem chování vyhledávání drog, který je obecně znám jako závislost.

Příloha 2 > Psychosociální terapie

Psychosociální terapie může hrát ústřední roli při motivování pacientů začít a zůstat ve farmakologické terapii a v prevenci relapsu. Mnoho terapeutických programů pro uživatele drog dokonce vyžaduje, aby součástí léčby bylo psychosociální poradenství.

> Prevence relapsu

Jednou z největších překážek při terapii drogové závislosti je vysoký výskyt relapsů, a to i po dlouhé době abstinence. K prevenci relapsu slouží kognitivně-behaviorální terapie, která učí pacienta strategiím, pomáhajícím udržovat abstinenci. Některé z těchto strategií zahrnují rozpoznání touhy po droze, rozpoznání vysoce rizikových situací a rozvíjení schopnosti je zvládnout, nebo se jim vyhnout. Prevence relapsu se zaměřuje na situace z „reálného života“, se kterými se pacient může setkat, stejně jako na vhodné reakce. [Marlatt 1990]

> Individualizované drogové poradenství

Tento přístup se zaměřuje přímo na omezení nebo zanechání užívání drog; důraz je kladen na krátkodobé behaviorální cíle. Poradenství se také může zaměřit na jiné oblasti pacientova života, jako je zaměstnání a rodinné nebo sociální vztahy. Pomáhá pacientům rozvíjet schopnosti a nástroje na dosažení a udržení abstinence. Tento přístup také povzbuzuje k účasti na 12fázovém programu svépomoci a zahrnuje doporučení pro další potřebné služby. Studie ukázaly, že pacienti, kterým se kromě farmakologické udržovací terapie dostalo i poradenství, více omezili užívání opiátů, než pacienti, kteří obdrželi pouze farmakologickou terapii. [NIDA 1999]

> Terapie posilování motivace

Tento poradenský přístup se snaží motivovat pacienta k tomu, aby započal změnu chování tím, že mu pomáhá vyřešit nejistoty ohledně zanechání drog a započetí terapie. Zahrnuje počáteční sezení, následované 2 až 4 individuálními terapeutickými sezeními s terapeutem. Sezení se zaměřují na takové otázky, jako je motivace ke změně a zvládnání strategií pro vysoce rizikové situace. Sledují se také změny, ke kterým již došlo. Cílem tohoto přístupu je navodit rychlé a vnitřně motivované změny u pacientů, místo aby byli vedeni procesem uzdravení krok za krokem. [Martino 2002]

> **Podpůrná expresivní psychoterapie**

Tento přístup je časově omezenou cílenou psychoterapií, která pomáhá pacientovi prozkoumat roli drog v jeho problematických pocitech a chování, a jak vyřešit tyto problémy bez drog. Byl vytvořen primárně pro závislé na heroinu nebo kokainu a má dvě hlavní součásti: podpůrné techniky, které pacientovi pomáhají k tomu, aby se cítil dobře při rozhovoru o svých osobních zkušenostech, a expresivní techniky, které pomáhají pacientovi rozpoznat a řešit problémy v mezilidských vztazích. Podpůrná expresivní psychoterapie se ukázala být zvláště užitečná při zlepšování výsledků pacientů v metadonové terapii, kteří měli současně psychiatrické problémy. [NIDA 1999]

> **Matricový model**

Matricový model je ucelený terapeutický přístup, založený na dalších vyzkoušených terapeutických přístupech, jako je prevence relapsu, rodinné a skupinové terapie, poučení o drogách a účast ve svépomocných programech. Tento přístup angažuje pacienta v terapii a pomáhá mu prostřednictvím různých částí dosáhnout abstinence. Například pacient dostane informaci o principech závislosti a relapsu, poradenství od zkušeného terapeuta, informaci o svépomocných programech a je pomocí vyšetření moči sledován na užívání drog. Počítá se také s informováním pacientovy rodiny a jejím zahrnutím do terapie. Tento přístup zdůrazňuje pozitivní vztah mezi pacientem a terapeutem, aby byl pacient motivován zůstat v terapii. K tomuto účelu by měl být vztah mezi pacientem a terapeutem realistický, povzbuzující a nekonfrontační. Více projektů ukázalo, že matricový model může vést ke statisticky významnému omezení užívání drog a alkoholu a vysoce rizikového sexuálního chování, spojeného s šířením HIV, jakož i zlepšením v jiných oblastech. [Rawson 1995]

Tuto ucelenou psychosociální terapii lze také rozšířit, aby zahrnovala i farmakoterapii. Studie ukázaly, že farmakologická terapie Suboxonem®, kombinovaná s ambulantní terapií podle matricového modelu, byla účinnější při udržení pacientů v terapii a snížení užívání opiátů než Suboxone® kombinovaný s poradenstvím v lékářově ordinaci nebo na metadonové klinice. [Mac Donald 2003]

> Komunitní povzbuzující přístup

Komunitní povzbuzující přístup je intenzivní 24týdenní program, vytvořený původně pro terapii závislosti na kokainu. Směřuje k tomu, aby pacienti abstinovali od drog dost dlouho na to, aby se naučili novým zručnostem, které jim pomohou udržet abstinenci.

Poradenství se zaměřuje na zlepšení rodinných vztahů, učí zručnostem, které minimalizují užívání drog, poskytuje profesionální poradenství a rozvíjí nové rekreační aktivity a sociální síť. Několikrát týdně se provádějí testy moči, aby se potvrdila abstinence od drog; za vzorky moči bez drog dostávají klienti jako odměnu poukazy, které si mohou vyměnit za maloobchodní zboží, přičemž hodnota poukazů stoupá s délkou abstinence. Tento přístup byl s úspěchem použit při detoxikaci ambulantně léčených dospělých, závislých na opiátech. [Azrin 1978]

Podobným přístupem je povzbuzující terapie, založená na poukazech, které mohou být vyměněny za zboží a služby pokaždé, když jsou vzorky moči bez drog. [Higgins 1994]

K zapamatování

Byla vytvořena široká paleta psychoterapeutických intervencí na pomoc pacientům, aby dodržovali svůj terapeutický režim. Všechny pacienty je třeba povzbuzovat k tomu, aby si našli přístup, který je pro ně nejúspěšnější.

Příloha 3 > Přehledná schémata

Následující listy byly navrženy pro snadné fotokopírování

Jak začít terapii Suboxonem®

- Než začnete s terapií Suboxonem®, všimněte si, jestli má pacient slabé až mírné opiátové abstinenční příznaky
 - Minimálně 6 hodin po poslední dávce krátce účinkujících opiátů
 - Minimálně 24 hodin po poslední dávce dlouho účinkujících opiátů
- U pacientů přecházejících z metadonové terapie
 - Dávka metadonu musí být snížena na maximálně 30 mg/den před nasazením Suboxonu® [SPC]
 - Přechody z vyšších dávek metadonu se také uskutečnily (konzultujte podle potřeby se zkušeným kolegou)
- Začněte na úrovni 8 mg buprenorfinu první den v jedné nebo rozdělených dávkách [Fudala 2003, Amass 2004]
- Dávka Suboxonu® se musí progresivně zvyšovat podle klinického účinku u jednotlivých pacientů
 - Denní dávka nesmí překročit 24 mg
 - Dávkování je titrováno podle úpravy pacientova somatického a psychického stavu, a mělo by probíhat v krocích po 2–8 mg [SPC]

SUBOXONE® INDUKČNÍ SCHEMA

Den 1.	Počáteční dávka	2–4 mg
	Další dávku podáváme podle pacientových požadavků	2–4 mg
Den 2.	Titrujeme směrem nahoru v krocích po 2–8 mg podle pacientových požadavků	až na 24 mg
Od 3. dne	Pokračujeme v progresivním zvyšování dávky podle pacientových požadavků v krocích po 2–8 mg	až na 24 mg

Strategie předcházení zneužívání buprenorfinu

- Dávkujte přiměřeně
- Zabezpečte pacientovi přístup k poradenství
- Klinici by měli sledovat pokroky pacienta v terapii
 - Všechny závažné nežádoucí události by měly být hlášeny SÚKLu
 - V souladu s místními předpisy by mělo být dovoleno pacientům brát si lék domů, pokud je zjevná klinická stabilizace a pacientova spolupráce
 - Pokud máte podezření na krádež nebo zneužití:
 - Omezte braní léku domů
 - Lékař by měl spolu s pacientem revidovat plán léčby tak, aby pacienta povzbudil ke spolupráci
 - Při hodnocení spolupráce pacienta může být užitečné sledování drog v moči
- Skladujte lék bezpečně
- Přesvědčte se, že pacienti ukládají svůj Suboxone® mimo dosah dětí
- V případě předávkování nebo podezření na požití dítětem zaveďte symptomatickou terapii respirační insuficience a standardní opatření intenzivní péče
- Dávkujte opatrně u pacientů s poškozením jater
- Benzodiazepiny mohou být kombinovány u vybraných pacientů léčených Suboxonem®. Zneužití této kombinace však vedlo ke smrti v důsledku respirační insuficience. Proto musí být omezeno dávkování a musíme se vyhnout této kombinaci v případě rizika zneužití
- Neužívat těhotnými pacientkami a nedovolit kojení během užívání
- Hlaste podezření na krádež místní protidrogové agentuře

Různé scénáře při terapii Suboxonem®

SCÉNÁŘ Č. 1

Pacient si dříve píchal heroin, a teď trpí lehkými abstinenčními příznaky. Užívá Suboxone® sublingválně, jak bylo doporučeno.

> Výsledek

- Buprenorfin v Suboxonu® je schopen vázat se na neobsazené receptory, a působit léčebný efekt u tohoto pacienta.
- Pacient najde úlevu od svých abstinenčních symptomů.
- Protože Suboxone® byl užit sublingválně, naloxon nemá vlastní účinek. Neoslabuje efekt buprenorfinu. Nemá blokující efekt na budoucí užívání opiátů.

SCÉNÁŘ Č. 2

Pacient je stabilizován na Subutexu®, a přešel na terapii Suboxonem® při stejné dávce, kterou užívá sublingválně, jak bylo doporučeno.

> Výsledek

- Buprenorfin v terapii Suboxonem® účinkuje stejně, jako buprenorfin v Subutexu®.
- Pacient zůstává stabilizován v terapii.
- Protože pacient užil Suboxone® sublingválně, jak bylo doporučeno, naloxon nemá žádný účinek.

SCÉNÁŘ Č. 3

Opiátové receptory nezávislé osoby jsou neobsazené. Dostane Suboxone® a užije jej sublingválně.

> Výsledek

- Pacient pocítí určitý euforický účinek, závislý na požitém množství léku. Protože je však buprenorfin částečný agonista, dojde ke stropovému efektu, a euforie se oploští.
- Pokud tento člověk nikdy předtím neužil opiát, může zvracet.
- Buprenorfin v Suboxonu® může způsobit fyzickou závislost při delším užívání.
- Protože tato osoba užila Suboxone® sublingválně, naloxon nemá vlastní účinek. Neoslabuje efekt buprenorfinu.

SCÉNÁŘ Č. 4

Pacientka dodržuje svůj režim Suboxonu®. V době kdy je stabilizována na Suboxonu® si píchla heroin.

> Výsledek

- Pacientka může pociťovat slabou euforii anebo žádný účinek.
- Pokud je pacientka na správné dávce Suboxonu®, 80 %–90 % jejích opiátových receptorů bude obsazeno buprenorfinem. V tomto případě nebude mít heroin žádný účinek.
- Pokud je pacientka na suboptimální dávce Suboxonu®, heroin se naváže na neobsazené receptory, a pacientka bude pociťovat mírnou euforii.
- Protože pacientka je stabilizována a užívá Suboxone® sublingválně, jak bylo doporučeno, naloxon nemá vlastní účinek. Neoslabuje efekt buprenorfinu. Neblokuje heroin.

SCÉNÁŘ Č. 5

Pacientka je stabilizována na Suboxonu®. Píchne si jednu 8 mg/2 mg tabletu Suboxonu®.

> Výsledek

- Pacientka může pociťovat nějaký euforický účinek, pokud vůbec něco.
- Pokud byl pacientce předepsán Suboxone® a bere správnou dávku, injekce nebude mít žádný efekt. Je to proto, že buprenorfin z terapeutické dávky sublingválního Suboxonu® bude navázán na 80 %–90 % jejích opiátových receptorů.
- Pokud je pacientka na suboptimální dávce Suboxonu®, užívaného sublingválně, injikovaný buprenorfin se naváže na neobsazené receptory a pacientka může pociťovat určitou euforii. Ale protože je buprenorfin částečný agonista, dojde ke stropovému efektu, a euforie se oploští.
- Protože pacientka je stabilizována na Suboxonu®, naloxon v tomto případě nebude mít klinický efekt. Je to dáno vysokou vazací afinitou buprenorfinu k opiátovým receptorům.

SCÉNÁŘ Č. 6

Pacient je stabilizován na metadonové substituční terapii. Píchne si Suboxone®.

> Výsledek

- Protože metadon, stejně jako heroin, je úplný agonista, bude se cítit velmi špatně.
- Pacient bude pociťovat silné abstinенční symptomy.
- Buprenorfin i naloxon zaútočí na receptory a vytěsní z nich metadon.
- Dlouhý plazmatický poločas metadonu (až 36 hodin) znamená, že jeho nepřátelská interakce s buprenorfinem potrvá u pacienta déle, než kdyby opiátem na receptorech byl heroin.
- Protože zneužil Suboxone® v injekci, naloxon bude plně aktivní, rychle přejde k receptorům, a vytěsní metadon.

SCÉNÁŘ Č. 7

Pacient je pravidelný uživatel heroínu. Užívá Suboxone® sublingválně za několik hodin poté, co si injikuje heroin.

> Výsledek

- Bude mu opravdu velmi špatně
- Buprenorfin má vysokou vazací afinitu. Vytěsní heroin z receptorů.
- Protože pacient užil Suboxone® sublingválně, naloxon nemá žádný vlastní účinek. Neoslabuje efekt buprenorfinu. Neblokuje heroin.

SCÉNÁŘ Č. 8

Pacientka je pravidelnou uživatelkou heroínu. Píchne si Suboxone®.

> Výsledek

- Pacientka zažije plně rozvinutý antagonistický efekt. Bude jí opravdu špatně.
- Protože Suboxone® byl zneužit (injikován), buprenorfin i naloxon zaútočí na heroin na receptorech, a vytěsní jej. Pacientka bude mít silné abstinенční příznaky.
- V tomto případě bude naloxon plně aktivní, rychle přejde na receptory a vytěsní heroin.

Klíč ke zkušebním testům

1. c. Nejlépe je dosažen použitím kombinace farmakoterapie a psychoterapie.
2. c. Částečný agonista
3. d. Plný antagonist
4. a. Plný agonista
5. c. Udržování
6. b. Stabilizace
7. d. Opiátový abstinenci syndrom se oslabí díky žádnému účinku naloxonu
8. b. Opiátový abstinenci syndrom zesílí se souběžným účinkem naloxonu
9. d. Obě (Hepatitida a HIV)
10. d. A (Subutex®) nebo B (Suboxone®)
11. c. Suboxone®
12. d. Všechny uvedené (Penytoin, Indinavir, Ketokonazole)
13. b. 4 : 1
14. c. 24 mg
15. c. Povzbudí ke snížení dávky
16. a. Bolest hlavy
17. b. Abstinenci syndrom
18. a. Má dobrou orální biologickou dostupnost
19. b. Slabé až mírné, protože buprenorfin je částečný μ -opiátový agonista
20. d. Platí všechno (může dojít k závažné respirační depresi, benzodiazepiny mohou být návykové, tyto agens mohou způsobit závažnou depresi CNS)
21. d. Platí všechno. [V lékařově ordinaci, jako dvojnásobná dávka každý druhý den, 3 dny v týdnu (3 dny v ordinaci, ve zbylých dnech doma)]
22. b. Snížená na < 30 mg/den
23. c. Správná lékařská péče může pacientům dovolit terapii Suboxonem® pouze jednou týdně
24. d. 60 % pacientů, kteří si píchali Suboxone®, udává „špatnou zkušenost“
25. d. Nic z toho

SUBOXONE®**Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvální tablety, Suboxone 8 mg/2 mg sublingvální tablety**

Složení: Léčivé látky: Suboxone 2 mg/0,5 mg: buprenorfinum 2 mg (jako buprenorphini hydrochloridum) a naloxonum 0,5 mg (jako naloxoni hydrochloridum dihydricum). Suboxone 8 mg/2 mg: buprenorfinum 8 mg (jako buprenorphini hydrochloridum) a naloxonum 2 mg (jako naloxoni hydrochloridum dihydricum). Pomocné látky: monohydrát laktosy, mannitol, kukuřičný škrob, povidon 40, kyselina citronová, dihydrát citrónanu sodného, magnesium-stearát, draselná sůl acesulfamu, přírodní citronové a lipové aroma. **Indikace:** Substituční léčba závislosti na opioidech v rámci lékařské, sociální a psychologické péče. Účelem složky naloxon je zabránit nesprávnému intravenóznímu použití. Léčba je určena pro užití u dospělých a dospívajících nad 15 let, kteří souhlasili s léčbou závislosti. **Dávkování:** Léčba musí být prováděna pod dohledem lékaře, který má zkušenosti v léčbě závislosti na opioidech/návyku na opioidy. Přípravek Suboxone se aplikuje pod jazyk, dokud se nerozpustí, což obvykle trvá 5 až 10 minut. Dávka se skládá ze sublingválních tablet přípravku Suboxone 2 mg/0,5 mg a Suboxone 8 mg/2 mg, které mohou být užívány všechny najednou nebo ve dvou rozdělených dávkách; druhá dávka se užívá ihned po rozpuštění první dávky. Dospělí: Před zahájením léčby je doporučeno provedení výchozích jaterních testů a dokumentace stavu virové hepatitidy. U pacientů, kteří mají pozitivní výsledky na virovou hepatitidu, při současném užívání léčivých přípravků a/nebo při stávající poruše funkce jater, je zvýšené riziko urychlení poškození jater. Je doporučeno pravidelné sledování funkce jater. Zahájení léčby: Doporučená zahajovací dávka je jedna až dvě tablety přípravku Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvální tablety. Další dávka jedna až dvě tablety přípravku Suboxone 2 mg/0,5 mg může být podána první den v závislosti na individuálních požadavcích pacienta. Osoby závislé na opioidech, které neprodělaly abstinenci syndrom: při zahájení léčby by měla být první dávka přípravku Suboxone užitá tehdy, když se objeví známky abstinenci syndromu, ale ne méně než 6 hodin po posledním požití dávky opioidu (např. heroin; krátkodobě působící opioidy). Osoby užívající methadon: před zahájením léčby přípravkem Suboxone musí být dávka methadonu snížena na maximálně 30 mg/den. První dávka přípravku Suboxone by měla být užitá, když se objeví známky abstinenci syndromu, ale ne méně než 24 hodin po posledním užití methadonu. Buprenorfin může u pacientů závislých na methadonu uspíšit abstinenci syndrom. Úprava dávkování a udržovací dávka: Dávka by měla být progresivně zvyšována podle klinického účinku u jednotlivého pacienta a neměla by překročit maximální jednotlivou denní dávku 24 mg. Dávka se titruje podle opakovaného hodnocení klinického a psychologického stavu pacienta a titrace by měla být prováděna v krocích po 2–8 mg. V počátcích léčby se doporučuje denní přidělování buprenorfinu. Po stabilizaci je pak možno dát spolehlivému pacientovi množství přípravku Suboxone postačující pro několik dnů léčby. Doporučuje se, aby množství přípravku Suboxone bylo omezeno na 7 dnů nebo podle lokálních požadavků. Nižší než denní dávkování: Po dosažení uspokojivé stabilizace může být frekvence podávání přípravku Suboxone snížena na dvojnásobnou individuálně titrovanou denní dávku podávanou obden. Redukce dávky a ukončení léčby: Po dosažení uspokojivé stabilizace a pokud pacient souhlasí, může být dávka postupně redukována na nižší udržovací dávku; v některých příznivých případech může být léčba přerušena. Po ukončení léčby by měli být pacienti sledováni vzhledem k potenciálnímu riziku relapsu. Použití v pediatrii: Podávání přípravku Suboxone dětem do 15 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje. **Kontraindikace:** Přípravek Suboxone je kontraindikovaný v následujících případech: hypersensitivita na buprenorfin, naloxon nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, závažná respirační insuficience, závažná jaterní insuficience, akutní alkoholismus nebo *delirium tremens*. **Upozornění:** Pacienti by měli být během převádění z buprenorfinu nebo methadonu na přípravek Suboxone pečlivě sledováni, protože byly hlášeny příznaky abstinenci syndromu. Respirační deprese: Bylo hlášeno několik případů úmrtí v důsledku respirační deprese, zejména při podání v kombinaci s benzodiazepiny nebo pokud nebyl buprenorfin užíván tak, jak je předepsáno. Úmrtí byla hlášena v souvislosti se současným podáváním buprenorfinu a dalších tlumících látek jako je alkohol nebo jiné opioidy. Hepa-titida a poruchy jaterních funkcí: Byly hlášeny případy akutního poškození jater u osob závislých na opioidech v klinických studiích a v postmarketingových hlášeních o nežádoucích účincích. Sportovce je nutno upozornit na to, že tento léčivý přípravek může vyvolat pozitivní reakci na „antidopingové testy.“ Jako u jiných opioidů je vyžadována opatrnost u pacientů užívajících buprenorfin a majících poranění hlavy, zvýšený nitrolební tlak, hypotenzi, hypertrofii prostaty nebo stenózu uretry. Tento přípravek by se měl užívat s opatrností u pacientů s: astmatem nebo respirační insuficiencí; renální insuficiencí, jaterní insuficiencí. Inhibitory enzymu CYP3A4 mohou zvýšit koncentrace buprenorfinu. Současné užívání inhibitorů monaminoxidázy (IMAO) může na základě zkušeností s morfinem vyvolat zvýšení účinků opioidů. Pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí galaktózy, deficitem Lapp laktázy nebo malabsorpcí glukózy-galaktózy by tento přípravek neměli užívat. Těhotenství: Ke konci těhotenství mohou vysoké dávky buprenorfinu indukovat útlum dýchání u novorozence i po krátké době podávání. Dlouhodobé podávání buprenorfinu během posledních tří měsíců těhotenství může vyvolat abstinenci syndrom u novorozence. Během těhotenství by neměl být přípravek Suboxone podáván. Pokud je podle názoru lékaře léčba nutná, může být použití buprenorfinu zváženo podle lokální preskripční informace. Kojení by mělo být v průběhu léčby přípravkem Suboxone přerušeno. **Interakce:** Přípravek Suboxone by neměl být užíván společně s alkoholem. Přípravek Suboxone by měl být užíván s opatrností, je-li podáván společně s benzodiazepiny, ostatními léky s tlumícími účinky na centrální nervový systém, inhibitory CYP3A4 a induktory CYP3A4. **Nežádoucí účinky:** Mezi nejčastější nežádoucí účinky ve vztahu k léčbě, které byly hlášeny během klinických studií s přípravkem Suboxone, patřily ty, které souvisely s abstinenci příznaky (např. bolest břicha, průjem, bolesti svalů, úzkost, pocení). Nežádoucí účinky hlášené v pivotní klinické studii s výskytem velmi časté (> 1/10) byly nespavost, zácpa, nevolnost, pocení, abstinenci syndrom, bolest hlavy, s výskytem časté (> 1/100 < 1/10): infekce, periferní edém, snížení tělesné hmotnosti, úzkost, nervozita, deprese, snížení libida, abnormální myšlení, somnolence, závratě, parestézie, hypertonie, porucha tvorby slz, amblyopie, vazodilatace, hypertenze, migréna, rinitida, faryngitida, zhoršení kašle, zvracení, dyspepsie, průjem, anorexie, nadýmání, abnormální jaterní funkce, vyrážka, svědění, kopřivka, artralgie, myalgie, křeče v nohách, albuminurie, abnormality moči, astenie, horečka, chřipkový „flu-like“ syndrom, malátnost, nahodilé úrazy, zimnice, bolest na hrudi, bolest břicha, bolest zad, bolest. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 7 tablet, 28 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** SP Europe, Rue de Stalle, 73, B-1180 Bruxelles, Belgie. **Registrační čísla:** EU/1/06/359/001, EU/1/06/359/002 – Suboxone 2 mg/0,5 mg, EU/1/06/359/003, EU/1/06/359/004 - Suboxone 8 mg/2 mg. **Datum poslední revize textu:** 26. září 2006. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Úhrada nebyla stanovena.

