

Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. *WFSBP*) psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo bei su jomis susijusių sutrikimų biologinio gydymo rekomendacijos. Priklausomybė nuo opioidų

Spausdinama WFSBP, Taylor & Francis, Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos leidimu

Versta iš „The World Journal of Biological Psychiatry“. – 2011; 12, p. 160–187

Michael SOYKA^{1,2}, Henry R. KRANZLER³, Wim van den BRINK⁴, John KRYSTAL⁵, Hans-Jürgen MÖLLER¹, Siegfried KASPER⁶ ir Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. *WFSBP*) psichikos ir elgesio sutrikimų, vartojant psichoaktyvias medžiagas, gydymo rekomendacijų darbo grupė*

¹Ludwig-Maximilians universiteto Psichiatrijos departamentas, Munich, Vokietija

²Privati Meiringen ligoninė, Meiringen, Šveicarija

³Pensilvanijos universiteto Psichiatrijos departamentas, Filadelfija, PA, JAV

⁴Amsterdamo potraukių tyrimo institutas ir Amsterdamo universiteto Akademinio medicinos centro Psichiatrijos departamentas, Nyderlandai

⁵Jeilio universiteto medicinos mokyklos Psichiatrijos departamentas, Yale-New Haven ligoninė, New Haven, JAV

⁶Vienos medicinos universiteto Psichiatrijos ir psichoterapijos departamentas, Austrija

SANTRAUKA

Tikslai. Parengti įrodymais pagrįstas piktnaudžiavimo bei priklausomybės nuo opioidų praktines farmakologinio gydymo rekomendacijas.

Metodai. Rengdama šias rekomendacijas, Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. *WFSBP*) Tarptautinė darbo grupė metodiškai apžvelgė prieinamus įrodymus susijusius su priklausomybe nuo opioidų. Šių įrodymų pagrindu pasiektas konsensusas dėl klinikinio ir mokslinio požiūriu pagrįstų praktinių rekomendacijų, skirtų gydytojams, dirbantiems su suaugusiais nuo opioidų priklausomais pacientais. Duomenys šioms gairėms buvo renkami iš nacionalinių opioidų vartojimo sutrikimų gydymo rekomendacijų, taip pat iš metaanalizių, apžvalgų, publikuotų farmakologinio arba kitokio biologinio šių sutrikimų gydymo veiksmingumo randomizuotų klinikinių tyrimų. Publikacijos rastos MEDLINE duomenų bazėje ir „Cochrane“ bibliotekoje. Surinkta literatūra įvertinta pagal įrodymų patikimumą ir suskirstyta kategorijomis į šešis įrodymų lygmenis (A–F).

Rezultatai. Opioidinės abstinencijos gydymui įrodymais pagrįstas metadono, buprenorfino ar buprenorfino ir naloksono derinio bei klonidino ir lofeksidino, kaip antros eilės arba papildomų vaistų, veiksmingumas. Geriausiai ištyrinėtas ir veiksmingusias priklausomybės nuo opioidų palaikomasis gydymas metadonu ir buprenorfinu bei antros eilės medikamentais heroinu ir naltreksonu.

Išvados. Tai patikimais duomenimis bei įrodymais pagrįstos piktnaudžiavimo ir priklausomybės nuo opioidų gydymo rekomendacijos. Ši darbo grupės ataskaita pateikia įvairių

ABSTRACT

Objectives. To develop evidence-based practice guidelines for the pharmacological treatment of opioid abuse and dependence.

Methods. An international task force of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) developed these practice guidelines after a systematic review of the available evidence pertaining to the treatment of opioid dependence. On the basis of the evidence, the Task Force reached a consensus on practice recommendations, which are intended to be clinically and scientifically meaningful for physicians who treat adults with opioid dependence. The data used to develop these guidelines were extracted primarily from national treatment guidelines for opioid use disorders, as well as from meta-analyses, reviews, and publications of randomized clinical trials on the efficacy of pharmacological and other biological treatments for these disorders. Publications were identified by searching the MEDLINE database and the Cochrane Library. The literature was evaluated with respect to the strength of evidence for efficacy, which was categorized into one of six levels (A–F).

Results. There is an excellent evidence base supporting the efficacy of methadone and buprenorphine or the combination of buprenorphine and naloxone for the treatment of opioid withdrawal, with clonidine and lofexidine as secondary or adjunctive medications. Opioid maintenance with methadone and buprenorphine is the best-studied and most effective treatment for opioid dependence, with heroin and naltrexone as second-line medications. Conclusions. There is enough high quality data to formulate evidence-based guidelines for the treatment of opioid abuse and dependence. This

Adresas susirašinėti: Michael Soyka, MD, Private Hospital Meiringen, PO Box 612, 3860 Meiringen, Switzerland. Tel: 41 339 728295. Fax: 41 339 728291. E-mail: Michael.Soyka@privatklinik-meiringen.ch

*Henry R. Kranzler (Pirmininkas; JAV), Mats Berglund (ko-pirmininkas; Švedija), Anne Lingford-Hughes (ko-pirmininkas; JK), Michael Soyka (Sekretorius; Šveicarija), Hans-Jürgen Möller (WFSBP Mokslo publikacijų komiteto pirmininkas, Vokietija), Edgard Belfort (Venesuela), Ihn-Geun Choi (Korėja), Richard Frey (Austrija), Markus Gastpar (Vokietija), David A. Gorelick (JAV), Gerardo M. Heinze (Meksika), Victor Hesselbrock (JAV), Thomas Kosten (JAV), Phillipe Leheret (Belgija), Michel Lejoyeux (Prancūzija), Walter Ling (JAV), Carlos Mendoza (Peru), Michael Musalek (Austrija), Toshikazu Saito (Japonija), Manit Srisurapanont (Tailandas), Hiroshi Ujike (Japonija), Ulrich Wittchen (Vokietija).

medikamentų, ypač opioidinių receptorių agonistų, tokių kaip, metadono arba buprenorfino veiksmingumo įrodymus, gydant piktnaudžiavimą bei priklausomybę nuo opioidų. Šie vaistai yra labai svarbūs klinikinėje praktikoje.

Raktiniai žodžiai: priklausomybė nuo opioidų, buprenorfinas, klonidinas, heroinas, lofeksidinas, metadonas, naloksonas, palaikomasis gydymas.

task force report provides evidence for the efficacy of a number of medications to treat opioid abuse and dependence, particularly the opioid agonists methadone or buprenorphine. These medications have great relevance for clinical practice.

Key words: Opioid dependence, buprenorphine, clonidine, heroin, lofexidine, methadone, naloxone, naltrexone, maintenance treatment

Pratarmė ir interesų atskleidimas

Šios praktinės biologinio, daugiausia farmakologinio, priklausomybės nuo opioidų gydymo gairės buvo parengtos Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. *WFSBP*) Tarptautinės darbo grupės. Jų rengimo nerėmė jokia komercinė organizacija. Šios gydymo rekomendacijos buvo rengiamos psichiatrų ir psichoterapeutų aktyviai užsiimančių klinikinė praktika bei dalyvaujančių moksliniuose tyrimuose arba kitose akademinėse veiklose. Darbo grupės nariai buvo parinkti atsižvelgiant į jų skirtingą patyrimą. Tikėtina, kad, imdamiesi tokios veiklos, kai kurių darbo grupių nariai gavo pajamas, savo praktikoje gydydami ligonius taip, kaip aptarta šiose gairėse (žr. autorių informacijos atskleidimą straipsnio pabaigoje). Kai kurie vaistai, rekomenduojami šiose gairėse, registruoti ne visose šalyse, be to atskirose šalyse gali skirtis ir patvirtintos vaistų dozės.

ĮVADAS

Opioidų, tame tarpe ir heroino, nemedicininis vartojimas yra labai svarbi bendruomenės sveikatos problema, kurios paplitimas tarp 15-64 metų amžiaus žmonių visame pasaulyje siekia 0,4 proc. (Jungtinių Tautų narkotikų ir nusikalstamumo tarnyba, 2006). Europoje probleminio opioidų vartojimo paplitimo vidurkis 15-64 metų grupėje siekia apytikriai 3,6-4,4 atvejo/1000 gyventojų (EMCDDA, 2010). Tai maždaug 1,35 milijono žmonių. Žmonių, bent vieną kartą savo gyvenime vartojusių heroiną Jungtinėse Amerikos Valstijose skaičius siekia apie 3,7 milijono, o šiuo metu nuo heroino priklausomų priskaičiuojama 750000–1000000 (Kleber ir kt., 2007). Metinės JAV Nacionalinės narkotikų vartojimo ir sveikatos apžvalgos duomenimis, 2009 m. neteisėto vartojimo paplitimas tarp 12 metų arba vyresnio amžiaus žmonių buvo 8,7 proc. (2008: 8,0 proc.), iš jų 200000 yra heroino vartotojų (www.samsha.gov). Piktnaudžiavimas ir priklausomybė nuo opioidų ne visada yra pasekmė pramoginio (t. y. susijusio su laisvalaikio leidimu) vartojimo, individo socialinės aplinkos bei gyvenimo būdo. Naujausi duomenys rodo, kad priklausomybės nuo opioidų paplitimas tarp asmenų, kenčiančių nuo lėtinio nevėžinio skausmo yra toks pat aukštas ir siekia 26 proc. (Boscarino ir kt., 2010). Nemedicininis opioidų vartojimas dažnai susijęs su daugybe socialinių ir sveikatos problemų, įskaitant nusikalstamumą, smurtą, savižudybes, priešlaikines mirtis nuo perdozavimo, ŽIV, hepatitą C, tuberkuliozę ar kitas infekcijas (Goldstein ir Herrera, 1995; Hulse ir kt., 1999; Darke ir Ross, 2002). Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) apskaičiavo, kad opioidų vartojimo žala siekia 11,2 milijono dėl negalios apsunktintų gyvenimo metų (DALY; PSO, 2004).

Nuo opioidų priklausomų žmonių grupių ilgalaikiai tyrimai rodo, kad ilgalaikis susilaikymas nuo vartojimo nėra dažnas, o mirties rizika yra didelė (Hulse ir kt., 1999; Hser ir kt., 2001; Termorshuizen ir kt., 2005; Degenhardt ir kt.,

2010). Dažniausiai piktnaudžiuojama heroinu, tačiau dažnai netinkamai vartojami ir kiti opioidai, tokie kaip, hidromorfonas, morfinas, oksikodonas, kodeinas ir propoksifenas (Boscarino ir kt., 2010; SAMSHA, 2010). Piktnaudžiavimo potencialą turi ir medicininis agonistų, tokių kaip metadonas ir buprenorfinas vartojimas priklausomybei nuo opioidų gydyti. Narkotikai, kuriais piktnaudžiuojama, iš esmės skiriasi tarp šalių. Pavyzdžiui, piktnaudžiavimas receptiniais opioidais, tokiais kaip oksikodonas ir kt. didesnis Jungtinėse Amerikos Valstijose didesnis nei Europoje (Spiller ir kt., 2009; Manchikanti ir kt., 2010; Strassels, 2010).

OPIOIDINĖ SISTEMA

Endogeninė opioidinė sistema dalyvauja įvairiose smegenų funkcijose, įskaitant emocijų ir skausmo reguliavimą (Koob ir Le Moal, 2010). Opioidiniai receptoriai dažniausiai išsidėstę frontalinėje ir prefrontalinėje smegenų srityse, taip pat limbinėje sistemoje, ypač *ventral striatum* ir, vartojant ligandus, tokius kaip, carfentanilis ir diprenorfinas, gali būti matomi atliekant pozitronų emisijos tomografiją (PET) (Greenwald ir kt., 2007; Valotassou ir kt., 2008). Opioidinė sistema susijusi su kitomis neuromediatorinėmis sistemomis ir moduliuoja dopamino išsiskyrimą limbinėje sistemoje (Koob ir Le Moal, 2006). Yra trys opioidinių receptorių tipai ir visi jie susiję su priklausomybės rizika: miu, kapa ir delta. Dauguma opioidų yra miu receptorių agonistai. Miu opioidiniai receptoriai susiję su skausmo malšinimu, euforija, kvėpavimo slopinimu ir vyzdžių susiaurėjimu. Kapa opioidiniai receptoriai susiję su skausmo malšinimu, disforija, diureze ir didele piktnaudžiavimo narkotikais rizika (Wee ir Koob, 2010). Delta opioidiniai receptoriai susiję su skausmo malšinimu (Koob ir Le Moal 2006).

Receptorių funkcijų skirtumai gali turėti įtakos polinkiumi piktnaudžiauti opioidais (Bond ir kt., 1998; Ikeda ir kt., 2005; Somogyi ir kt., 2007). Nustatyta apie 100 miu opioidinių receptorių genų variantų (Lotsch ir Geisslinger, 2005; Somogyi ir kt., 2007). Daugiausia ištirtas vieno nukleotido polimorfizmas (VNP), A118G, tai 40 pozicijoje asparagino pakeitimas aspartatu (Asn40Asp) (Bond ir kt., 1998). Nors kai kurie tyrimai nustatė Asn40Asp VNP ryšį su priklausomybės nuo opioidų rizika, metaanalizė parodė, kad šie duomenys nėra vienereikšmiški ir statistiškai patikimi (Arias ir kt. 2006; Glatt ir kt., 2007). Genomo tyrimais, tokiais kaip, genomo asociaciniai tyrimai kol kas nenustatė klinikinės opioidinių receptorių genų reikšmės. Gali būti, kad asmenims, turintiems CYP2D6 geno variacijos įtakotą greitą metabolizmą, yra mažesnė priklausomybės nuo opioidų rizika (Haile ir kt., 2008). Priešingai, dėl OPRM1 Asp40 alelio CYP2B6 geno variacijos nulemta lėto metabolizmo, esant benzodiazepininės intoksikacijos fonui, yra didesnė mirtinos intoksikacijos metadonu rizika (Bunten ir kt., 2010). Miu opioidinių receptorių genų funkcinų variantų, kaip moderatorių, įtaka,

opiodų vartojimui nėra aiški, todėl farmakogenomika pagrįstas gydymas netikslingas (Bond ir kt., 1998; Ikeda ir kt., 2005; Somogyi ir kt., 2007). Įtakos gali turėti ir kai kurie kiti genai: p-glikoproteino genas (ABCB1) arba dopamino D2 receptoriaus genas (DRD2) (Crettol ir kt. 2008, Yuferov ir kt., 2010).

METODAI

Šios gydymo rekomendacijos skirtos gydytojams diagnozuoti ir gydyti opiodų vartojimo sukeltus sutrikimus. Nors gairės pagrįstos publikuotais įrodymais, tik gydantis gydytojas, atsižvelgdamas individualiai į kiekvieną pacientą, priima galutinį sprendimą, įvertindamas būseną bei parinkdamas gydymą. Šios gydymo rekomendacijos nenurodo medicininės priežiūros standarto ir neužtikrina palankių klinikinių rezultatų. Pirminis jų tikslas – įvertinti farmakologinių priemonių įtaką gydant suaugusiųjų opiodų vartojimo sukeltus sutrikimus. Kadangi šis gydymas nėra izoliuotas, trumpai apžvelgiamos specifinės psichosocialinės, psichoterapinės bei kitų pagalbos būdų galimybės.

Šios gydymo rekomendacijos parengtos pasiekus susitarimą tarp autorių ir WFSBP psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo bei susijusių sutrikimų darbo grupės, kurią sudaro 22 tarptautiniai ekspertai. Visų ekspertų prašyta pateikti komentarus prieš publikuojant rekomendacijas. Didelė dalis literatūros gauta MEDLINE duomenų bazėje ir „Cochrane“ bibliotekoje (iki 2010 m. sausio), papildant kitais šaltiniais, tokiais kaip publikuotos apžvalgos. Nagrinėjant literatūrą, rasti įrodymai buvo apibendrinti ir suskirstyti pagal jų jautrumą (Shekelle, 1999). Be to, buvo peržiūrėta didelė dalis nacionalinių ir tarptautinių gydymo rekomendacijų (Lingford-Hughes ir kt., 2004; Van den Brink ir Haasen, 2006; Connock ir kt., 2007; Kleber ir kt., 2007; NHS NICE Klinikinės rekomendacijos Nr. 51, 52, NICE 2007 (A, B lygis); Meili ir kt., 2008; Chou ir kt., 2009; Fareed ir kt., 2010; Nicholis ir kt., 2010; Perron ir kt., 2010).

Siekiant pastovumo ir darbo grupės nuomone, tinkamo įrodymų reitingavimo, šioms rekomendacijoms buvo pritaikyta įrodymų kategorijų hierarchija, naudota neseniai publikuotose „Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. WFSBP) „Nerimo, obsesinio-kompulsinio ir potrauminio streso sutrikimų farmakologinio gydymo rekomendacijose“ (Bandelow ir kt., 2008) ir „Ūminės manijos gydymo rekomendacijose“ (Grunze ir kt., 2009) (1 lentelė). Visos priklausomybės nuo opiodų gydymo rekomendacijos, WFSBP psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo sutrikimų darbo grupės įvertintos ir aptartos atsižvelgiant į veiksmingumą, saugumą, toleravimą, pritaikomumą įrodymų patikimumą ir suskirstytos į kategorijas (2 lentelė). Reikėtų pažymėti, kad rekomendacijos skirstytos veiksmingumo, saugumo, toleravimo, pritaikomumo įrodymų lygmeniu, nepriklausomai nuo gydymo reikalingumo.

GYDymo TIKSLAI IR SUSIJUSIOS STRATEGIJOS

Yra keletas opiodų vartojimo bei priklausomybės nuo jų gydymo bendrųjų tikslų. Jie trumpai aptariami šiose rekomendacijose, labiau akcentuojant biologinį gydymą. Vis dažniau taikomas pakaitinis gydymas agonistais sąlygojo piktnaudžiaujančiųjų opiodais mirtingumo rodiklių mažėjimą, tačiau intoksikacija ir perdozavimas ir toliau sąlygoja didžiąją

dalį su opiodais susijusių mirčių (Soyka ir kt., 2008) (A lygis); Degenhardt ir kt., 2010). Taigi, ir toliau turi būti siekiama mažinti sergamumą ir mirtingumą nuo intoksikacijos opiodais ir perdozavimo, šias pastangas sustiprinant reabilitacinėmis priemonėmis. Yra du visuotinai pripažinti nuo opiodų priklausomų pacientų pirminio gydymo tikslai (Van den Brink ir Haasen ir kt., 2006):

- A. Visiškas susilaikymas nuo visų opiodų ir kitų narkotikų. Tai gali būti pasiekta taikant gydymą opiodinių receptorių antagonistais, pvz., naltreksonu.
- B. Reikšmingas opiodų ir kitų narkotikų vartojimo sumažinimas. Tai gali būti pasiekta taikant palaikomąjį gydymą, vartojant opiodinių receptorių agonistus, pvz., metadoną arba buprenorfiną.

Antriniai opiodų vartojimo gydymo tikslai apima geresnę psichosocialinę integraciją; gretutinių somatinių ir psichikos sutrikimų, tokių kaip, depresija, bipolinis sutrikimas, lėtinis skausmas gydymą; ŽIV, hepatito C ir kitų užkrečiamųjų ligų prevenciją (vengiant intraveninių narkotikų vartojimo ir dalijimosi adatomis). Norstarpasmenų, turinčių psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo sutrikimų ypač tarp priklausomų nuo opiodų, ilgalaikis susilaikymas nuo psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo nėra labai dažnas (Berglund ir kt., 2003), tačiau jis nėra ir toks retas kaip daugelio manymu (Hser ir kt., 2001; Dutra ir kt., 2008).

Daugelis gydytojų pagrindiniais tikslais laiko detoksikaciją ir į abstinenciją orientuotą gydymą, tačiau detoksikacija neturėtų būti įprastai siūloma asmenims, kuriems nustatomos medicininėmis indikacijomis skubiajai pagalbai, t. y. esantiems skubiosios pagalbos skyriuose, policijos areštiniuose arba panašiose sąlygose. Esant tokioms aplinkybėms, pagrindinis tikslas turėtų būti opiodų abstinencijos simptomų gydymas, perduodant tomis sąlygomis įmanomai ir reikalingai tolesnei pagalbai (NICE gydymo rekomendacijos Nr. 52, NHS NICE, 2007 (A lygis). Be to, nuo opiodų priklausomos nėščiosios turėtų būti detoksikuojamos tik išimtinėmis aplinkybėmis (pvz., sunkūs gretutiniai somatiniai arba psichikos sutrikimai) ir labai atsargiai.

„Cochrane“ apžvalgos (Amato ir kt., 2008) duomenimis opiodų detoksikacijai psichosocialinio ir farmakologinio gydymo derinys yra veiksmingesnis nei vien tik farmakoterapija. Berglund ir kt. (2003), atlikę mokslinę metaanalizę padarė išvadą, kad perauklėjimo intervencija ir psichoterapija opiodų vartojimo atkryčio prevencijai buvo veiksmingesnės lyginant su medikamentais gydyta kontroline grupe. Nustatytas veiksmingumas buvo vidutinis, tuo tarpu medikamentinės palaikomojo gydymo priemonės minėtiems kriterijams jokio poveikio neturėjo.

Opiodų vartojimo ir priklausomybės nuo opiodų gydymo tikslai:

1. Krizių intervencija, nukreipta į pagalbą perdozavimo atveju.
2. Stabilus susilaikymas nuo visų legalių ir nelegalių opiodų agonistų (į abstinenciją orientuotas gydymas) taikant šias priemones:
 - 2a. Motyvacijos sveikti įvertinimas ir stiprinimas.
 - 2b. Detoksikacija.
 - 2c. Atkryčio prevencija.
3. Visų nelegalių opiodų agonistų vartojimo mažinimas arba nutraukimas ir sveikatos bei socialinio funkcionavimo

1 lentelė. Įrodymų kategorija ir rekomendacijų klasė (RK 3)

Įrodymų kategorija	Aprašymas
A	<p>Įrodyta kontroliuojamaisiais tyrimais Remiasi: dviem arba daugiau dvigubai aklaais paralelinių grupių, atsitiktinių imčių kontroliuojamaisiais tyrimais (RKT), pranašesniais už placebo (arba psichoterapijos tyrimo atveju pranašesnis už psichologinį placebo tyrimo su adekvačiu aklumu) <i>ir</i> vienu arba daugiau teigiamu RKT, kuris rodo pranašumą arba jam prilygstamą veiksmingumą, palyginus su nustatytu lyginamuoju gydymu trijų tyrimų su placebo kontroliuojamąja grupe arba pakankamos statistinės galios neinferioriniame tyrime (reikalingas, jei toks standartinis gydymas yra). Esant neigiamiems tyrimams (tyrimai, kurių metu neįrodytas pranašumas prieš placebo arba nepakankami lyginant su referenciniu gydymu), jie turi būti atsverti bent dviejų teigiamų tyrimų arba metaanalize visų tyrimų, kurie rodo pranašumą prieš placebo ir neinferioriskumą su nustatytu lyginamuoju gydymu. Tyrimai turi atitikti metodinius standartus. Sprendimas yra pagrįstas pirminių veiksmingumo vertinimu.</p>
B	<p>Riboti teigiami įrodymai paremti kontroliuojamaisiais tyrimais Remiasi: vienu arba daugiau RKT, rodančiais pranašumą prieš placebo (arba psichoterapijos tyrimų atveju pranašumą prieš psichologinį placebo) <i>arba</i> atsitiktinės atrankos kontroliuojamaisiais lyginamaisiais su standartiniu gydymu be placebo tyrimais, kai tiriamųjų imtis pakankama neinferioriniam tyrimui <i>ir</i> Esant neigiamiems tyrimams (tyrimai, kurių metu neįrodyta pranašumo prieš placebo arba nepakankami lyginant su referenciniu gydymu), jie turi būti atsverti bent vieno teigiamo tyrimo arba metaanalize visų tyrimų, kurie rodo pranašumą prieš placebo arba dar bent vienu atsitiktinės atrankos kontroliuojamuoju lyginamuoju tyrimu, rodančiu neinferioriskumą su nustatytu lyginamuoju gydymu.</p>
C	<p>Nekontroliuojamųjų tyrimų įrodymai arba atvejų aprašymai ir ekspertų nuomonės</p>
C1	<p><i>Nekontroliuojamieji tyrimai</i> Remiasi: vienu arba daugiau teigiamu natūralistiniu atviru tyrimu (bent su penkiais vertinamais pacientais) <i>arba</i> palyginimas su nuorodiniu vaistu, kai tiriamųjų imtis pakankama neinferioriniam tyrimui <i>ir</i> nėra neigiamų kontroliuojamųjų tyrimų.</p>
C2	<p>Atvejų aprašymai remiasi: vienu arba daugiau teigiamų atvejų aprašymu <i>ir</i> nėra neigiamų kontroliuojamųjų tyrimų.</p>
C3	<p>Remiasi šios srities ekspertų nuomone arba klinicine patirtimi.</p>
D	<p>Nepastovūs rezultatai Teigiami RKT yra nusverti maždaug tokio paties skaičiaus neigiamų tyrimų</p>
E	<p>Neigiami įrodymai Dauguma RKT tyrimų rodo mažesnę veiksmingumą nei placebo (arba psichoterapijos tyrimų atveju psichologiniu placebo pranašumą) arba blogesnę už lyginamojo gydymo poveikį</p>
F	<p>Įrodymų trūkumas Nėra tinkamų tyrimų, įrodančių veiksmingumą arba neveiksmingumą</p>
Rekomendacijų klasės	<p>Pagrįstos:</p>
1	A kategorijos įrodymai <i>ir</i> tinkamas rizikos ir naudos santykis
2	A kategorijos įrodymai <i>ir</i> vidutinis rizikos ir naudos santykis
3	B kategorijos įrodymai
4	C kategorijos įrodymai
5	D kategorijos įrodymai

2 lentelė. Priklausomybės nuo opioidų įrodymų kategorija ir rekomendacijų klasės (RK)

Medikamentas	Įrodymų kategorija, rekomendacijų klasė (RK), tipinė rekomenduojama medikamento paros dozė suaugusiajam
<i>Piktnaudžiavimas ir priklausomybė</i>	
Metadonas	A 1 40–100 mg
Buprenorfinas	A 1 4–6 mg
Buprenorfinas ir naloksonas	A 1 4–16 mg
Naltreksonas	B 3 50 mg
Heroinas	B 3 200–600 mg
<i>Nutraukimas</i>	
Metadonas	A 1 40–100 mg, pradinė
Buprenorfinas	A 1 4–16 mg, pradinė
Buprenorfinas ir naloksonas	A + 4–16 mg, pradinė
Klonidinas	B 3 0,3 mg
Lofeksidinas ir klonidinas	C 4 1,6–3,2 mg
Natreksonas su bendrąja anestezija	D 5

gerinimas (žalos mažinimas):

3a. Palaikomasis gydymas;

3b. Žalos mažinimas (pvz., adatų ir švirkštų keitimas);

3c. Reabilitacija.

GYDYMO ĮSTAIGOS

Pagalba, gydant opioidų sąlygotus sutrikimus, vykdoma stacionarinėse ir ambulatorinėse gydymo įstaigose, pakaitinio gydymo opioidų agonistais programose, savipagalbos grupėse, psichoterapijos bendruomenėse (Kleber ir kt., 2007). Gydymo įstaigos parinkimas priklauso nuo paciento pageidavimų ir gydymo poreikių. Opioidų vartojimo nutraukimas gali būti atliekamas tiek stacionaro, tiek ambulatorinėmis sąlygomis (Day ir kt., 2005). Stacionarinis gydymas labiau tinkamas opioidų perdozavimo ir kitų gyvybei pavojingų būklių kontrolei, krizių intervencijai, į abstinenciją orientuotai detoksikacijai ir benamiams pacientams. Priešingai, žalos mažinimo metodai dažniausiai taikomi ambulatorinėmis sąlygomis. Be detoksikacijos, nuo opioidų priklausomų pacientų gydymas gali apimti į abstinenciją orientuotas programas, savipagalbos grupes, tokias kaip, Anoniminiai narkomanai. Vien tik opioidų nutraukimas nepakankamas kaip ilgalaikis tikslas (Mattick ir kt., 2009).

Psichosocialinis priklausomybės nuo opioidų gydymas apima daug skirtingų strategijų ir metodų, kurie dažnai derinami vieni su kitais (Amato ir kt., 2008 (A, B lygis); Dutra ir kt., 2008). Nors daugelio pacientų palaikomajam gydymui psichoterapija netaikoma (Salamina ir kt., 2010), tačiau galimų metodų parinkimas apima kognityvinę-elgesio terapiją (KET) (Woody ir kt., 1983, 1984, 1987, 1995; Dutra ir kt., 2008), elgesio terapiją, pvz., atsitiktinumų valdymą (Stitzer ir Bigelow 1978; Grabowski ir kt., 1979; Stitzer ir kt., 1986, 1992; McLellan ir kt., 1993; Iguchi ir kt., 1996; Silverman ir kt., 1996, 1998; Prestonas ir kt., 1999; Carroll ir kt. 2001; Dutra ir kt., 2008), bendruomenės pagalbą ir kitokią bendruomeninę terapiją (Abbott, 2009; Mardsen ir kt., 2009), šeimos terapiją ir

atkryčio prevenciją (Berglund ir kt., 2003; Dutra ir kt., 2008), savipagalbos grupes ir 12-os žingsnių programą ir daug rečiau – psichodinaminę ir tarpasmeninę terapiją (Woody ir kt., 1983, 1995; Khantzman ir kt., 1990). Didžiausias psichosocialinių intervencijų veiksmingumas yra gydant kanapių vartojimo sukeltus sutrikimus, prasčiausias – polinarkomanijos atveju. Stipriausią poveikį turi atsitiktinumų valdymo intervencijos (Dutra ir kt., 2008).

INTOKSIKACIJA IR PERDOZAVIMAS

Apsvaigimui po opioidų inhaliacijos arba injekcijos į veną būdingos keturios stadijos: euforija, palaimos jausmas, „atsijungimo“ būseną – nuo mieguistumo iki visiško sąmonės netekimo, ir grįžimas į normalią būseną (Koob ir Le Moal, 2006). Intraveninių opioidų vartotojams perdozavimas pasireiškia mioze, kvėpavimo slopinimu ir sąmonės netekimu arba koma ir yra indikacija skubiajai medicinos pagalbai (Backmund ir kt., 2009). Ypač didelė perdozavimo rizika yra paaugliams, vėl pradėjusiems vartoti narkotikus po orientuoto į abstinenciją gydymo ir neseniai grįžusiems iš įkalinimo įstaigos (Cook ir kt., 1998; Darke ir Hall, 2003; Møller ir kt., 2010).

Intoksikacija ir perdozavimas turėtų būti vertinami klinikiu ir toksikologiniu aspektu. Daugeliu atvejų intoksikaciją sukelia įvairūs narkotikai, įskaitant kitus psichotropinius narkotikus arba alkoholį. Lengvai ar vidutinio sunkumo intoksikacijai (be sąmonės sutrikimo) nereikia specifinio gydymo. Kadangi heroino pusinės eliminacijos laikas trumpas, tik perdozavimo atveju reikalinga priežiūra skubiosios pagalbos skyriuje, kol paciento savijauta pagerėja. Perdozavimo ilgai veikiančiais opioidais, tokiais kaip metadonas atveju gali prireikti stacionarinės 24–48 val. stebėsenos. Metadono sukelta hipoksemija yra sąlygoja narkotiko poveikio miu opioidiniams bei kapa opioidinių receptorių moduliacijos (Chevallard ir kt., 2010). Sunkus opioidų perdozavimas pasireiškia kvėpavimo slopinimu ir CNS simptomais ir reikalauja stacionarinio gydymo (Lingford Hughes ir kt., 2004; Kleber ir kt., 2007).

Naloksonas – trumpo veikimo opioidų antagonistas, kuris farmakologiškai aktyvus tik tada, kai vartojamas parenteraliniu būdu, gali būti vartojamas normalizuoti kvėpavimo funkciją ir CNS slopinimą (Van Dorp ir kt., 2007). Vaistas saugus vartojant iki 10 mg dozę (Van Dorp ir kt., 2007). Naloksono dozė turi būti palaipsniui didinama, kol pasiekimas norimas poveikis. Atsižvelgiant į tai, kad jo pusinės eliminacijos laikas trumpas, vaisto vartojimas turi būti tęsiamas tol, kol opioidų agonistų grįžtamasis poveikis susilpnėja (Dahan ir kt., 2010). Vaistas gali būti vartojamas kaip diagnostinė priemonė apsinuodijus nežinomomis medžiagomis. Opioidai su didesniu afinitetu receptoriams (pvz., buprenorfinas), lyginant su mažesnio afiniteto opioidais, reikalauja didesnės naloksono koncentracijos ir (arba) nepertraukiamos infuzijos, siekiant slopinti opioidų poveikį (Dahan ir kt., 2010). Kadangi buprenorfino slopinamasis poveikis kvėpavimui yra ribotas (Dahan 2006), mirtini apsinuodijamai šiuo medikamentu yra reti (Pirnay ir kt., 2004); dažniausiai sąlygoti netaisyklingo (į veną) buprenorfino vartojimo, ypač kartu su benzodiazepiniais (Megarbane ir kt., 2006). Tokiais atvejais paciento gyvybę gali išgelbėti naloksono ir flumazenilio derinys (Megarbane ir kt., 2006, 2010). Pagal naujas rekomendacijas, gydant heroino

perdozavimą, buprenorfinas vienas arba kartu su naloksonu neturėtų būti vartojamas (Nielsen ir Lintzeris, 2008; Welsh ir kt., 2008).

Rekomendacija. Nepaisant santykinės kontroliuojamųjų tyrimų stokos, tikėtina, kad naloksonas gali būti labai veiksmingas ir svarbus gydant opioidų perdozavimą (3). Tačiau trumpas pusinės eliminacijos laikas reiškia, kad perdozavus ilgo veikimo opioidų (pvz., metadono, burpenorfino), vaisto poveikis gali baigtis anksčiau (van Dorp ir kt., 2007). Šiuo atveju gali būti reikalingas pakartotinis dozavimas arba nuolatinė infuzija siekiant išvengti perdozavimo požymių ir simptomų pasikartojimo.

PIKTNAUDŽIAVIMAS IR PRIKLAUSOMYBĖ

Gydymo būdo bei vietos parinkimas

Atsitiktinės atrankos kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų „Cochrane“ apžvalga, lyginusi detoksikaciją nuo opioidų stacionarinėse ir kitokio pobūdžio įstaigose, įtraukė tik vieną tyrimą, kuriame buvo nurodyti išankstiniai įtraukimo kriterijai (Day ir kt., 2005). Autoriai padarė išvadą, kad neatlikta adekvačių tyrimų, vertinančių geriausios gydymo vietos pasirinkimą opioidų nutraukimui gydyti. Nepaisant to, kad opioidų abstinencijos gydymas yra svarbus priklausomybės nuo opioidų gydyme, tačiau jis neveiksmingas, jei lieka vieninteliu priklausomybės nuo opioidų gydymo būdu.

Vaistų priklausomybei nuo opioidų gydyti pasirinkimas dažnai priklauso nuo paciento arba gydytojo pageidavimų, paciento anamnezės, sveikatos būklės įvertinimo ir konkrečių klinikinių poreikių, pavyzdžiui, gretutinių psichikos arba somatinių sutrikimų arba kitų medžiagų vartojimo (Mattick, 2003 (A, B lygis), 2009; Kleber ir kt., 2007; Amato ir kt. 2008 (A, B lygis); Wittchen ir kt., 2008; Castells ir kt., 2009). Kadangi palaikomasis gydymas metadonu gali būti tęsiamas visą gyvenimą (Kleber ir kt., 2007), kai kurie gydytojai vengia šio vaisto kaip pirmojo pasirinkimo vaisto paaugliams. Tokia taktika galėtų būti teisinga gydant suaugusius pacientus su trumpa opioidų vartojimo anamneze arba puikia socialine integracija ir gerais asmenybiniais resursais. Tačiau daugeliu atvejų palaikomasis gydymas agonistais yra labiausiai veiksmingas, todėl yra dominuojanti intervencija, lemianti ilgalaikius teigiamus rezultatus. Reikėtų pažymėti, kad medicininės priežiūros standartas ir indikacijos palaikomajam gydymui, esant priklausomybei nuo opioidų, įvairiose šalyse skiriasi (EMCDDA, 2010).

Tikrieji miu opioidinių receptorių agonistai: metadonas, LAAM, lėtai išsiskiriantis geriamasis morfinas ir heroinas

Metadonas

Pagrindiniai palaikomojo gydymo metadonu tikslai:

Pasiekti stabilų paciento būsenos palaikymą metadonu, siekiant slopinti abstinenciją, blokuoti nelegalių opioidų poveikį, mažinti potraukį opioidams ir stabdyti neteisėtų opioidų vartojimą (galimai ir kitų narkotikų).

Skatinti ir palengvinti pacientų dalyvavimą psichosocialinio gydymo programose, taip mažinant narkotikų vartojimą, skatinant susilaikymą nuo jų ir gerinant paciento psichosocialinę integraciją.

Palaikomasis gydymas opioidinių receptorių agonistais,

pvz., metadonu yra vienas geriausiai iširtų gydymo būdų priklausomiems nuo opioidų pacientams (Connock ir kt., 2007; Mattick ir kt., 2009). Daugelis atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų ir kohortinių tyrimų parodė jo veiksmingumą mažinant opioidų vartojimą; kriminalinį elgesį, psichosocialinį arba sergamumą tokiomis infekcijomis, kaip ŽIV ir hepatitas B (HBV); mirtingumą (Soyka ir kt., 2006; McGowan ir kt., 2009; Kimber ir kt., 2010). Tačiau atlikus „Cochrane“ apžvalgą, nustatytas metadono veiksmingumas tik išlikimui gydymo procese ir neteisėtų opioidų vartojimo sumažinimui (Mattick ir kt., 2009). Autoriai pripažįsta, jog tokias išvadas lėmė tai, jog apžvalga daugiausia rėmėsi tik atsitiktiniais, kontroliuojamaisiais tyrimais, o nusikalstamumas ir mirtingumas daugiau nagrinėjamas didelės imties perspektyviniuose kohortiniuose tyrimuose. Įrodyta, kad palaikomasis gydymas metadonu padidina susilaikymo nuo opioidų vartojimo dažnį ir pagerina opioidinų vartojančių narkomanų socialines funkcijas (Prendergast ir kt., 2000, 2001; West ir kt., 2000; Farre ir kt., 2002; Mattick ir kt., 2003 (A, B lygis); Amato ir kt., 2004; Sullivan ir kt., 2006).

Metadonas yra sintetinis miu opioidinių receptorių agonistas, kurio farmakologinis aktyvumas panašus į morfino. Kadangi jo cheminę struktūrą sudaro asimetrinis anglies atomas, yra dvi enantiomerų formos: (R-) arba levo- arba L-metadonas ir (S) arba deksro- arba D-metadonas. Priklausomybei nuo opioidų gydyti vartojamas tiek L-metadonas, tiek raceminis abiejų (50:50) enantiomerų mišinys. Raceminis mišinys yra dažniausiai vartojama metadono forma, „grynoji“ metadono L-forma, kuriai priklauso dauguma vaisto kaip opioidinio agonisto efektų, yra vartojama Vokietijoje priklausomybei nuo opioidų gydyti.

Skirtumai tarp metadono klinikinio veiksmingumo bei veiksmingos dozės grindžiami stereoselektyviu L-metadono jungimusi prie specifinių opioidinių receptorių (Eap ir kt., 2002). Nors raceminė forma turi tik pusę farmakologinio L-formos aktyvumo miu opioidiniams receptoriams, ji skiriasi mažesniu nei L-formos sisteminiu poveikiu kitiems neuroreceptoriams bei poveikiu širdies funkcijai. Svarbiausia tai, kad L-forma neilgina QT intervalo, todėl nedidina polimorfinės verpstinės skilvelinės tachikardijos (torsade de pointes) rizikos. Taigi, L-forma galėtų būti alternatyvus gydymas asmenims, kuriems, vartojant raceminį metadoną atsirado QT intervalo pailgėjimas; šiuo metu ji yra prieinama tik Vokietijoje (Soyka, 2008 (A, B lygis); Soyka ir Zingg, 2009). Abi metadono enantiomerų formos veikia antagonistiskai NMDA receptorių ir slopina serotonino bei norepinefrino absorbciją (Eap ir kt., 2002). Nustatyta reikšmingų metadono farmakodinamikos skirtumų tarp atskirų individų (Foster ir kt., 2000, 2004; Kharasch ir kt., 2004). Naujausi tyrimai taip pat parodė reikšmingus enantiomerų metabolizmo ir farmakogenetinius skirtumus (Eap ir kt., 2002). Pagrindinis abiejų metadono enantiomerų metabolizme dalyvaujantis izofermentas yra CYP3A4, tačiau svarbūs ir kiti izofermentai (CYP2D6 ir kiti citochromo P450 izofermentai). Apie 5 proc. gyventojų būdingas lėtas metadono metabolizmas dėl CYP2D6 izofermento, o maždaug pusei – greitas metadono metabolizmas (Jannetto ir Bratanow 2009). Po standartinės dozės „lėtai metabolizuojantiems“ dėl CYP3A4 ir CYP2D6, metadono koncentracija būna didesnė, o „greitai metabolizuojantiems“ dėl CYP2D6 metadono koncentracija mažesnė nei asmenų, turinčių normalų izofermentų aktyvumą

(Crettol ir kt., 2005, 2006). Esant ypač greitam metabolizmui, alternatyva galėtų būti buprenorfinas, nes jo metabolizmui CYP2D6 nėra reikšmingas (žr. žemiau) (Haile ir kt., 2008).

Metadonas yra veiklus vartojamas geriant ir palaikomajam gydymui gali būti skiriamas vieną kartą per parą. Tablečių ir skystosios formos biologinis prieinamumas nesiskiria (Gourevitch ir Friedland 2000). Tinkamai dozuojamas, metadonas slopina opioidų abstinencijos simptomus ir blokuoja kitų opioidų poveikį. Daugelyje šalių palaikomasis gydymas metadonu prieinamas tik licencijuotose opioidų gydymo programose. Tarp atskirų šalių labai skiriasi teisės aktai, susiję su metadono vartojimu (Farrell ir kt., 1996). Vietinių įstatymų ir taisyklių, susijusių su palaikomuoju gydymu, griežtumas dažniausiai susijęs su opioidų patekimo į juodąją rinką rizikos mažinimu, o ne su gydymo rezultatais. Tinkamas dozavimas, psichosocialinės pagalbos prieinamumas yra svarbūs veiksniai, lemiantys gydymo rezultatus (Berglund ir kt., 2003; Connock ir kt., 2007; Dutra ir kt., 2008; Mattick ir kt., 2008; Wittchen ir kt., 2008).

Daugelis klinikinių tyrimų ir metaanalizių rodo, kad gydymas metadonu reikšmingai sumažina sergamumą ir mirtingumą, susijusį su priklausomybe nuo opioidų (Caplehorn ir kt., 1996; Langendam ir kt., 2001; Mattick ir kt., 2003 (B lygis); Maksvelo ir kt., 2005). Metadonas naudingas ir finansiniu požiūriu (Barnett ir kt., 2001).

„Cochrane“ bibliotekos duomenimis, metadonas yra veiksmingas opioidinei abstinencijai gydyti ir abstinencijai palaikyti, ypač kartu su psichosocialiniu gydymu (Amato ir kt., 2004; Mattick ir kt., 2003 (B lygis); Gowing ir kt., 2006; Connock ir kt., 2007). Neatlikta atsitiktinių imčių tyrimų, lyginančių dviejų metadono izoformų veiksmingumą, tik keletas studijų tyrė vienos formos pakeitimu kita poveikį (Judson ir kt., 1976; Scherbaum ir kt., 1996; de Vos ir kt., 1998; Soyka ir kt., 2009). Vienos dozės tyrimai (Kristensen ir kt., 1996; Boulton ir kt., 2001) ir tyrimai atlikti stacionaro sąlygomis (Kreek ir kt., 1979; Nakamura ir kt., 1982) rodo, kad (R-) metadonas turi ilgesnį pusinės eliminacijos laiką nei (S-) metadonas.

Dozavimas

Dozės parinkimas yra pagrindinis palaikomojo gydymo metadonu klausimas. Geriamasis metadonas vartojamas kartą per parą ir gali būti vartojamas skysčio arba tablečių pavidalo. Nors metadono koncentraciją plazmoje galima išmatuoti, paprastai tokie tyrimai, taikant palaikomąjį gydymą, neatliekami ir nėra vieningos nuomonės kokia turėtų būti optimali metadono koncentracija plazmoje (Soyka, 2008) (A, B lygis). Metadono koncentracija kraujo plazmoje po standartinės dozės skiriasi tarp atskirų individų, iš dalies tai susiję su farmakologinėmis vaisto savybėmis ir anksčiau minėtais individualiais metabolizmo skirtumais (Eap ir kt., 2002; Soyka, 2008 (B lygis)). Todėl dozės parinkimas turėtų būti grindžiamas dozės titravimu atsižvelgiant į kliniką. Nors įprasta palaikomoji metadono dozė yra 60-100 mg per parą (Freed ir kt., 2010), tačiau kai kuriems pacientams išvengti abstinencijos simptomų pakanka mažesnės nei 40 mg per parą metadono dozės. Paprastai 40-60 mg metadono neleidžia atsirasti opioidų abstinencijos sindromui (Farre ir kt., 2002). Eksperimentiniai tyrimai rodo, kad 60-100 mg per parą arba didesnė metadono dozė efektyviau nei mažesnės

dozės sumažina arba sustabdo heroino vartojimą nuo opioidų priklausomiems pacientams (Strain ir kt., 1999; Faggiano ir kt., 2003; Donny ir kt., 2005; Fareed ir kt., 2010). Kliniškai didesnės dozės susijusios su ilgesniu išlikimu gydymo procese ir geresniais gydymo rezultatais (Ling ir kt., 1976; Strain ir kt., 1993 (A, B lygis), 1999; Prendergast ir kt., 2000, 2001) ir gali būti reikalingos pacientams, sergantiems gretutiniais psichikos sutrikimais (Maremmani ir kt., 2000) (A, B lygis). Tačiau kontroliuojamaisiais tyrimais neįrodyta, kad didesnės nei 100 mg per parą metadono dozės yra veiksmingesnės. Didesnės dozės gali būti reikalingos atskiriems pacientams (pvz., kurių metadono metabolizmas greitas arba pacientams, vartojantiems vaistus, kurie indukuoja CYP3A sistemą), turintiems sveikatos sutrikimų, pavyzdžiui, hepatitą C (Okruhlica ir Klempova, 2000; Maksvelo ir kt., 2002). Geresnių rezultatų galima tikėtis, jei palaikomasis gydymas metadonu derinamas su nenumatytu atvejų valdymu. Tačiau šiuo atveju nėra įrodytas kognityvinės elgesio terapijos veiksmingumas (NICE, 2010).

Saugumas

Rizika, susijusi su metadono vartojimu, yra kvėpavimo slopinimas (Darke ir kt., 2007), farmakokinetinė sąveika su kitais vaistais (Eap ir kt., 2002; Kharasch ir kt., 2004; Crettol ir kt., 2006) ir kardiotoksinis poveikis (pailgėjęs QT intervalas, polimorfines verpstines skilvelinės tachikardijos (Torsade de pointes) pavojus) (Ehret ir kt., 2006; Justo, 2006).

Iš esmės palaikomasis gydymas metadonu yra saugus (Kleber ir kt., 2007). Didelės imties kontroliuojamųjų tyrimų rezultatai rodo, kad mirtingumas per vienerius metus yra maždaug 1 proc. ir dažniausiai sąlygotas perdozavimo arba intoksikacijos įvairiais narkotikais, sukeliančiais kvėpavimo slopinimą, pavyzdžiui, alkoholiu ir (arba) benzodiazepiniais bei kitais raminamaisiais vaistais (Soyka ir kt., 2006; Wittchen ir kt., 2008). Daugelis metadono vartojimo sąlygotų mirčių, ypač Jungtinėse Amerikos Valstijose, susijusios su jo, kaip analgetiko, vartojimu (Piknaudžiavimo psichoaktyviosios medžiagos ir psichikos sveikatos tarnybos valdyba, 2001). Vartojant metadoną, svarbu atsižvelgti į sąveiką su kitais vaistais (tiek farmakokinetinę, tiek farmakodinaminę) (Corkery ir kt., 2004). Lėtas metabolizmas gali sąlygoti didesnį mirtingumo dažnį susijusį su metadono vartojimu (Bunten ir kt., 2010). Dažniausi metadono šalutiniai reiškiniai yra vidurių užkietėjimas, padidėjęs prakaitavimas ir seksualinė disfunkcija. Dažnai aprašomas lengvas pažinimo funkcijų sutrikimas (Darke ir kt., 2000; Mintzer ir Stitzer, 2002; Soyka ir kt., 2008 (A lygis)), tačiau daugumai pacientų vartojančių metadoną, nenustatoma jokie kliniškai reikšmingo pažinimo funkcijų sutrikimo (žr. toliau).

Metadonas, ypač vartojamas didesnėmis dozėmis, gali būti susijęs su kardiotoksiniu poveikiu ir aritmijomis, ypač QT intervalo pailgėjimu ir polimorfine verpstine skilveline tachikardija (Torsade de pointes) (Krantz ir kt., 2002, 2003, 2007; Gil ir kt., 2003; Martell ir kt., 2005; Ehret ir kt., 2007). Skilvelinės aritmijos yra reta, bet svarbi problema (Hanson ir kt., 2010). Vokietijoje ir Šveicarijoje buvo keletas oficialių pranešimų dėl šios rizikos (Elsner, 2005). Kardiologinių komplikacijų rizika yra didesnė pacientams, jau turintiems kardiologinių sutrikimų, elektrolitų disbalansą (ypač hipokalemiją) arba kepenų funkcijos sutrikimų, asmenims, vartojantiems diuretikus arba vaistus, ilginančius

QT intervalą, pavyzdžiui, antipsichotikus. Nustatyta sąveika su kitais vaistais, ypač tais, kuriuos metabolizuoja CYP2D6 ir CYP3A4, pavyzdžiui, tricikliais antidepressantais (Kosten, 1990) (A, B lygis), kitais psichotropiniais vaistais, vaistais nuo ŽIV (Eap ir kt., 2002; Neuman ir kt., 2006; Gruber McCance-Katz, 2010). Šios sąveikos apžvalgą žr. McCance Katz ir kt. (2010). 167 metadonu gydytų pacientų retrospektyvusis atvejo-kontrolės tyrimas nustatė, kad 16 proc. tiriamųjų pasireiškė kliniškai reikšmingas QT intervalo pailgėjimas ir tik 3,6 proc. elektrokardiogramoje (EKG) užfiksuota torsade de pointes (Ehret ir kt., 2006), tačiau ryšio tarp metadono dozės ir Torsade de pointes arba QT intervalo pailgėjimo nenustatyta. Be to, daugelis pacientų su torsade de pointes buvo gydomi ir kitais medikamentais, kurie galėjo prisidėti prie aritmijos išsivystymo. Nors Backmund ir kt. (2005) (A lygis) pranešė apie QT intervalo pailgėjimą 24 proc. iš 49 pacientų, Maremmani ir kt. (2005) nustatė, kad tik dviem iš 83 pacientų (2,5 proc.) pasireiškė šis poveikis. Kai kurie autoriai rekomenduoja atlikti kardiologinį paciento ištyrimą, bent EKG prieš pradėdant gydymą metadonu (Stringer ir kt., 2009; Perrin-Terrin ir kt., 2010), Krantz ir Mehler (2006) padarė išvadą, kad prieš gydymą metadonu EKG yra būtina tik pacientams, turintiems ritmo sutrikimų riziką. Šiam požiūriui pritarė Justo ir kt. (2006), Peles ir kt. (2007). Pacientai, kuriems yra aritmijos rizika, paprastai turi kardiologinių ligų anamnezę arba kitų rizikos veiksnių, pvz., hipokalemiją arba vartoja vaistus, ilginančius QT intervalą, pvz., antipsichotikus. Buprenorfinas ir metadono L-forma neilgina QT intervalo ir nesukelia torsade de pointes, todėl turėtų būti skiriama pacientams, turintiems ritmo sutrikimų riziką (Hanon ir kt., 2010).

Atsižvelgdama į skirtingas nuomones dėl kardiologinio ištyrimo reikalingumo prieš pradėdant gydymą metadonu, Nepriklausoma komisija (Krantz ir kt., 2009) parengė saugumo rekomendacijas gydytojams, skiriantiems šį vaistą:

1. Gydytojas, išrašydamas metadoną, turi informuoti pacientą apie aritmijos pavojų (informacijos suteikimas).
2. Gydytojai turi paklausti paciento apie bet kokius morfologinius širdies sutrikimus, aritmiją arba sinkopę (ligos istorija).
3. Visiems pacientams turi būti užrašyta EKG ir išmatuotas QT prieš gydymą, praėjus 30 dienų nuo gydymo pradžios, o vėliau kas metus. Papildomos EKG reikalingos tais atvejais, jei metadono dozė viršija 100 mg per parą arba tada, kai pacientui yra neaiškios kilmės sinkopės arba traukuliai (atranka).
4. Jei QT intervalas yra didesnis nei 450 ms, bet mažesnis nei 500 ms, su pacientu turėtų būti aptariama galima gydymo rizika ir nauda. Pacientui sutikus tęsti gydymą, turi būti stebimas dažniau. Jei QT intervalas viršija 500 ms, sprendžiama dėl metadono dozės sumažinimo arba visiško jo nutraukimo, eliminuojami kiti riziką didinantys veiksniai (pvz., vaistai, sukeliantys hipokalemiją) ir su pacientu aptariamas alternatyvus gydymas (pvz., buprenorfinu).
5. Gydytojas turėtų žinoti sąveiką tarp metadono ir kitų vaistų, ilginančių QT intervalą arba lėtinančių metadono metabolizmą.

Rekomendacija. Metadonas yra standartinis vaistas priklausomybei nuo opioidų gydyti (RG1). Jo poveikį gali

sustiprinti kartu taikomas netikėtumų valdymas (RG1).

Priklausomybei nuo opioidų gydyti vartoto injekcinio metadono (Hartnoll ir kt., 1980; Strang ir kt., 2010) rezultatai nuvilia (Strang ir kt., 2000, 2010), todėl ši forma neaptariama rekomendacijose.

LAAM

L-alfa-acetilmethadolas (LAAM) struktūriškai panašus į metadoną ir aktyvus kuomet vartojamas geriant. Tačiau LAAM veikimo trukmė gerokai ilgesnė nei metadono, todėl jis gali būti vartojamas rečiau, pvz., du kartus per savaitę. Tačiau šis vaistas nevartojamas Jungtinėse Amerikos Valstijose ir Europos šalyse dėl QT intervalo pailgėjimo ir širdies aritmijų rizikos (Deamer ir kt., 2001) ir rekomenduojamas neilgam priklausomybės nuo opioidų gydymui.

SROM

Lėto atsipalaidavimo geriamasis morfinas (angl. *Slow-release oral morphine*, SROM) kai kuriose Europos šalyse rekomenduotinas kaip priklausomybės nuo opioidų pakaitinio gydymo alternatyva (Mitchell ir kt., 2003, 2004). Tačiau duomenų apie jo veiksmingumą ir saugumą yra mažai. Atviras klinikinis tyrimas parodė, kad metadono netoleravusių pacientų perėjimas prie SROM yra potencialiai naudinga strategija (Kastelic ir kt., 2008). Tačiau panašu, kad SROM turi didelį piktnaudžiavimo potencialą. Austrijoje SROM dominuoja juodojoje rinkoje ir beveik pakeitė heroiną (Beer ir kt., 2010). Reikalingi papildomi šio preparato tyrimai.

Palaikomas gydymas heroinu

Priklausomybės nuo heroino gydymas heroinu yra prieštaravimas vertinamas gydymo būdas, keliantis daug klinikinių ir etinių klausimų. Šis narkotikas dar neįtrauktas į daugelį gydymo rekomendacijų (Kleber ir kt., 2007). Palaikomas gydymas heroinu turi būti vertinamas atsižvelgiant į klinikinius duomenis ir tokius veiksnius kaip saugumas, rentabilumas, kaina, netinkamo vartojimo rizika, taip pat socialiniai ir teisiniai aspektai, kurie labai skiriasi tarp šalių. Heroinas gydymui rekomenduotinas pacientams, turintiems sunkią priklausomybę ir rezistentiškiems kitokiam gydymui. Iki šiol palaikomas gydymas heroinu galimas Olandijoje, Šveicarijoje ir Danijoje, netrukus bus galimas ir Vokietijoje. Atsitiktinių imčių kontroliuojamieji tyrimai atlikti Šveicarijoje, Vokietijoje, Jungtinėje Karalystėje, Ispanijoje, Olandijoje ir Kanadoje. Šių tyrimų metu nustatyti kliniškai reikšmingi teigiami rezultatai (Blanken ir kt., 2010), įskaitant neteisėto heroino vartojimo sumažėjimą, pagerėjusius psichologinius ir fizinius rodiklius, socialinę gerovę ir sumažėjusį nusikalstamumą. 19-os tyrimų „Cochrane“ apžvalga, Ferri ir kt. (2006) padarė išvadą, jog gydymui rezistentiškiems opioidų vartotojams heroino skyrimas greta lanksčių metadono dozių ilgalaikiam gydymui duoda papildomos naudos. Tai grindžiama nelegalaus heroino ir kitų medžiagų vartojimo sumažėjimu, laisvės atėmimo tikimybės sumažėjimu, ir geresniu išlikimo gydymo procese. Tačiau dėl kiek didesnio šalutinių reakcijų dažnio heroinas turėtų būti skiriamas kaip kraštutinė priemonė asmenims, kuriems šiuo metu arba anksčiau palaikomas gydymas buvo neveiksmingas. Du ilgalaikiai, natūralistiniai tyrimai įrodė ilgalaikį teigiamą gydymo heroinu poveikį anksčiau gydymui rezistentiškiems pacientams (Blanken ir kt., 2010).

Deja, heroinas turi daug akivaizdžių trūkumų: visų pirma, vaistas turi būti vartojamas į veną arba inhaliuojamas (Van den Brink ir kt., 2003; Blanken ir kt., 2010), antra, yra nedidelė perdozavimo rizika, nors iki šiol mirties atvejų neužfiksuota. Trečia, dėl trumpo pusinės eliminacijos laiko vaistas turi būti skiriamas kelis kartus (paprastai du ar tris) Blanken ir kt., 2010) kasdien, kartu su metadonu, siekiant išvengti nutraukimo simptomų pasireiškimo naktį. Be to, gydymo heroinu prieinamumas (įskaitant jo gamybą, platinimą ir laikymą) ir pacientų, vartojančių heroiną stebėseną, siekiant išvengti perdozavimo, asfiksijos ir kitų sunkių nepageidaujamų reakcijų, daro jį galimu vartoti tik specializuotose centruose, kuriuose galima greita medicininė pagalba (Oviedo-Joekes ir kt., 2009). Kepenų funkcijos sutrikimai neturi kliniškai reikšmingo poveikio heroino ir jo metabolitų farmakokinetikai, inkstų funkcijos sutrikimai turi nežymų poveikį (Lada ir kt., 2006). Kaip galima alternatyva injekuojamajam heroinui buvo tiriamas geriamasis. Be kai kurių pradinių perspektyvių rezultatų, duomenys apie šį metodą yra labai riboti (Frick ir kt., 2010). Yra duomenų, kad rezistentiškiems gydymui kitais vaistais pacientams gydymas heroinu yra brangus, bet ekonomiškai efektyvus, įvertinant socialines perspektyvas (pvz., Dijkgraaf ir kt., 2005).

Rekomendacija. Yra patikimų priklausomybės nuo opioidų gydymo heroinu veiksmingumo įrodymų, kai gydymas kitais vaistais neveiksmingas (3). Remiantis Šveicarijos (Uchternhagen, 2010) ir Olandijos (Blanken ir kt., 2010) pateiktais duomenimis, atrodo, kad gydymas heroinu gali būti įdiegtas į klinikinę praktiką. Reikalingi tolesni šio metodo tyrimai. Nepaisant etinių problemų tarp mokslininkų ir visuomenės, šis gydymas kai kuriose šalyse yra įprastinis.

Gydymas daliniais miu agonistais: buprenorfinu ir naloksonu

Buprenorfinas yra ilgo veikimo opioidas, kuris kaip metadonas turi stiprų skausmą malšinamąjį poveikį; dešimtmečius mažomis dozėmis jis buvo vartojamas kaip analgetikas (Wesson ir Smith, 2010). Jis yra mišrus opioidų agonistas – tai antagonistas su daliniu agonistiniu poveikiu miu opioidiniams receptoriams ir antagonistiniu poveikiu kapa opioidiniams receptoriams (Gutstein ir Akil, 2001). Yra duomenų, rodančių ribotą buprenorfino poveikį kvėpavimo slopinimui, tačiau stiprų skausmo malšinimui (Dahan ir kt., 2006). Geriamas jis prastai įsisavinamas, todėl vartojamas po liežuviu, kur absorbuojamas per burnos gleivinę (Davids ir Gastpar, 2004; Orman ir Keating, 2009; Mammen ir Bell, 2010). Stabili vaisto koncentracija, vartojant po 16 mg per parą, susidaro po septynių dienų (Compton ir kt., 2006). Buprenorfino skausmą malšinamoji dozė – nuo 0,2 g iki 0,4 g. Galvos smegenų opioidinės sistemos plastiškumas po ilgalaikio opioidų vartojimo ir tolerancijos pokyčiai, kurie atsiranda dėl opioidinių receptorių sumažėjusio jautrumo priklausomiems nuo opioidų asmenims, sąlygoja didelėlių buprenorfino dozės poreikį (daugiau kaip 32 mg per parą) (Kleber ir kt., 2007). Dėl ilgo veikimo buprenorfinas gali būti vartojamas rečiau nei kiekvieną dieną. Yra strategija, kur rekomenduojama dvigubą paros dozę vartoti kas antrą dieną, o trigubą – kas tris dienas (Eissenberg ir kt., 1997; Kaupimo ir kt., 1998; Bickel ir kt., 1999; Petry ir kt., 1999, 2000).

Buprenorfinas yra dviejų formų: tablečių, kurios

sudėtyje yra tik buprenorfinas, ir kita forma, kurioje vienoje tableteje sujungtas buprenorfinas su opioidinių receptorių antagonistu naloksonu, santykiu – 4:1. Geriamojo naloksono biologinis prieinamumas yra minimalus, tačiau didelis vartojant parenteraliai (Preston ir kt., 1990), todėl ištirpintas ir švirkščiamas į veną buprenorfino ir naloksono derinys sukelia ryškius opioidinės abstinencijos požymius. Manoma, kad tai mažina piktnaudžiavimo buprenorfinu potencialą ir daro jį saugesniu. Amerikos psichiatrų asociacijos (APA) rekomendacijose (Kleber ir kt., 2007) teigiama, kad sudėtinė tablete gerokai mažina riziką, kad vaistas bus neteisingai vartojamas. Atlikta keletas šių teiginių patvirtinančių klinikinių ir laboratorinių tyrimų (Amass ir kt., 2000; Stoller ir kt., 2001; Alho ir kt., 2007), tačiau Italijos ir Malaizijos duomenys rodo didelę neteisingo vartojimo riziką (Monte ir kt., 2009; Vicknasingam, 2010). Buprenorfino ir naloksono derinys gali sumažinti, bet ne pašalinti piktnaudžiavimo, vartojant į veną, riziką (Mammen ir Bell, 2009). Malaizijoje atlikto tyrimo duomenys rodo, kad kombinuoto vaisto vartojimas nesumažino opioidų vartojimo arba rizikingo elgesio susijusio su injekcijomis, pavyzdžiui, dalijimosi švirkštais ir buvo susijęs su padidėjusiu benzodiazepinų vartojimu (Bruce ir kt., 2009).

Buprenorfinas veiksmingai slopina opioidinės abstinencijos simptomus. Klinikiniais tyrimais, kurių metu buvo lyginamos metadono vidutinės dozės (50-60 mg) veiksmingumas detoksikacijai su (12-16 mg) buprenorfinu, įrodytas panašus šių vaistų veiksmingumas (Schottenfeld ir kt., 1997; Kakko ir kt., 2007; Soyka ir kt., 2008 (A lygis)). Tačiau kitais tyrimais įrodytas didesnis susilaikymo nuo narkotikų vartojimo dažnis arba mažesnis psichoaktyviųjų medžiagų vartojimas, gydant buprenorfinu lyginant su didesnėmis metadono dozėmis, ir atvirkščiai (Strain ir kt., 1994; Ling ir kt., 1996; Schottenfeld ir kt., 1997; Petitjean ir kt., 2001; Mattick ir kt., 2003 (A lygis)). Dvigubai akla tyrimas, kurio metu buvo lyginamas buprenorfino ir naloksono derinys su metadonu, nenustatė gydymo skirtumų tarp šių dviejų vaistų (Kamienė ir kt., 2008). Multicentrinis keturių savaičių priklausomybės nuo opioidų gydymo tyrimas parodė stiprų vien buprenorfino arba buprenorfino kartu su naloksonu poveikį mažinant opioidų vartojimą ir portaukį vartoti (Fudalir kt., 2003).

Jauniems opioidų vartotojams veiksmingesnis ilgalaikis nei trumpalaikis (Woody ir kt., 2008) gydymas buprenorfinu. Tačiau neseniai atlikta sisteminė apžvalga parodė, kad lanksčios metadono dozės yra veiksmingesnės už buprenorfiną susilaikymo nuo narkotikų požiūriu, bet ne įtaka opioidų vartojimui (Connock ir kt., 2007). Nors šiuo metu Amerikos psichiatrų asociacijos (APA) gydymo gairės (Kleber ir kt., 2007) rekomenduoja buprenorfiną pacientams, kuriems yra lengva arba vidutine fizine priklausomybė, bet turimi duomenys nerodo, kad priklausomybės nuo opioidų sunkumas (vertinant pagal priklausomybės sunkumo indeksą arba kitomis priemonėmis) prognozuotų opioidinės priklausomybės gydymo rezultatus tiek buprenorfinu tiek metadonu gydytiems pacientams (Mattick ir kt., 2003) (B lygis). Kai kurie tyrimai rodo, jog kartu taikomas psichosocialinis gydymas gali pagerinti klinikinius rezultatus buprenorfinu gydomiems pacientams (Galanter ir kt., 2004; Connock ir kt., 2007). Tačiau metaanalizė parodė, kad atsitiktinumų valdymas nedidina palaikomojo gydymo buprenorfinu veiksmingumo (NICE,

2010). Galimas netikėtų valdymo veiksmingumo skirtumų metadono vartotojams (kur jis veiksmingas) ir buprenorfino vartotojams (kur jis neveiksmingas) paaiškinimas yra per mažą buprenorfino tyrimų vertę ir tai, kad atsitiktinumų valdymas buvo nukreiptas daugiau nei į vieną narkotiką (NICE 2010).

Naujas 6 mėn. atsitiktinių imčių kontroliuojamasis tyrimas lygino keturių buprenorfino implantų poveikį (80 mg kiekvienoje) su placebo implantais. Aktyvioji tiriamųjų grupė buvo žymiai labiau linkusi tęsti tyrimą ir joje buvo gerokai rečiau šlapimo testais aptinkami opioidai daugiau nei 16 tyrimo savaitių metu (Ling ir kt., 2010). Implantai buvo gerai toleruojami. Prieš rekomenduojant implantus gydymui, reikalingi papildomi tyrimai siekiant įvertinti jų klinikinę reikšmę. Svarbu įvertinti santykinis gydymo geriamuoju ir implantuojamuoju buprenorfinu pranašumus.

Saugumas

Pagrindinis buprenorfino privalumas yra jo santykinis saugumas. Vartojant buprenorfiną mirtino perdozavimo rizika mažesnė nei vartojant metadoną. Buprenorfino slopinamasis poveikis kvėpavimui yra ribotas (Davids ir Gastpar, 2004). Toksikologiniai tyrimai, atlikti Prancūzijoje, parodė mažesnę mirtingumo riziką pacientų, gydytų buprenorfinu palyginus su metadonu (Auriacombe ir kt., 2001; Pirnay ir kt., 2004), tačiau ilgalaikiai tyrimai šios nuomonės nepatvirtina (Soyka ir kt., 2008) (A lygis). Mirtinas buprenorfino perdozavimas paprastai įvyksta dėl jo vartojimo kartu su kitomis psichotropinėmis medžiagomis (pvz., benzodiazepiniais, alkoholiu). Kitas buprenorfino privalumas yra gana lengvas abstinencijos sindromas, todėl palaipsniui mažinti jo dozę lengviau nei metadono (Gutstein ir Akil, 2001). Buprenorfino nepageidaujami poveikiai nesiskiria nuo opioidinių analgetikų, įskaitant nedidelį kepenų funkcijos rodiklių padidėjimą (Davids ir Gastpar, 2004; Kleber ir kt., 2007; Wesson ir Smith, 2010). Atlikus atsitiktinių imčių klinikinę tyrimų analizę, jokių sunkesnių nepageidaujamų reiškinų skirtumų tarp metadono ir buprenorfino nenustatyta (Connock ir kt., 2007). Buprenorfinas neilgina QT intervalo ir gali būti veiksmingesnis nei metadonas, pacientams, turintiems kardiologinės ligos riziką arba QT intervalo pailgėjimą. Nors metadonas ekonomiškai gali būti kiek veiksmingesnis nei buprenorfinas, tačiau abu vaistai yra ekonomiškai veiksmingesni už placebo (Connock ir kt., 2007).

Rekomendacija. Buprenorfinas bei buprenorfino ir naloksono derinys yra standartiniai vaistai priklausomybei nuo opioidų gydyti. (1) Siekiant išsiaiškinti, ar buprenorfino ir naloksono derinys veiksmingesnis nei vien buprenorfinas reikalingi empiriniai patvirtinimai. Nėra jokių įrodymų, kad atsitiktinumų valdymo įtraukimas, taikant palaikomąjį gydymą buprenorfinu, sustiprina gydymo veiksmingumą (1).

PACIENTŲ PASKIRSTYMAS IR REZULTATŲ PROGNOZAVIMAS

Daugeliu atvejų opioidų agonisto parinkimas pakaitinei terapijai pagrįstas gydytojo patirtimi ir paciento pageidavimu, rečiau atsižvelgiama į įrodymais pagrįstą didžiausią veiksmingumą arba rezultatų prognostinį įvertinimą. Nors metadonas ir buprenorfinas turi skirtingą farmakologinį profilį, atlikta tik keletas ilgalaikių tyrimų, numatančių rezultatus, bei tyrimų kurie identifikuotų požymius, pagal kuriuos galima

būtų lengviau parinkti pacientui vieną ar kitą medikamentą. Remiantis metadono ir buprenorfino „Cochrane“ apžvalga (Mattick ir kt., 2003) (B lygis), padaryta išvada, kad buprenorfino didelių dozių veiksmingumas yra lygus metadono didelėms dozėms vertinant išlikimą gydymo procese, bet silpnesnis vertinant heroino vartojimo sumažėjimą. Įdomu tai, kad sisteminė Connock ir kt. apžvalga (2007) pateikė kitokius rezultatus, nurodydama geresnį išlikimą gydymo procese atliekant metadono tyrimus ir nenustatė jokio skirtumo tarp abiejų medikamentų gydant priklausomybę nuo opioidų. Mattick ir kt. apžvalga (2003) (B lygis) parodė, kad lanksčių dozių tyrimų rezultatai geresni nei fiksuotų dozių, o greitas išotinis buprenorfinu duoda geresnius rezultatus nei laipsniškas. Dauguma tyrimų rodo mažesnę išlikimo gydymo procese rodiklį pacientams, vartojantiems dideles heroino dozes arba daug kartų gydytiems anksčiau (Kerr ir kt., 2005; Fischer ir kt., 2008; Soyka ir kt., 2008 (A lygis); Heavens ir kt., 2009). Connock ir kt. (2007) bei Burns ir kt. (2009) padarė išvadą, kad buprenorfinu gydomų pacientų mirtingumas gali būti mažesnis nei gydomų metadonu, tačiau kito tyrimo metu šie duomenys nebuvo patvirtinti (Soyka ir kt., 2006, 2008) (B lygis). Nors kartu vartojant naloksoną gali sumažėti buprenorfino perdozavimo rizika ir piktnaudžiavimo potencialas, tą patvirtinti trūksta duomenų.

Poveikis pažinimo funkcijoms

Yra pakankamai įrodymų, kad nuo opioidų priklausomi pacientai abstinencijos laikotarpiu gali turėti pažinimo funkcijų sutrikimų (Davis ir kt., 2002; Lee ir Pau, 2002, Pau ir kt., 2002; Mintzer ir kt., 2005; Verdejo ir kt., 2005; Prosser ir kt. 2006). Duomenys apie vartojančiųjų metadoną ir buprenorfiną pažinimo funkcijų sutrikimus yra skirtingi (Specka ir kt., 2000; Curran ir kt., 2001; Mintzer ir Stitzer, 2002; Mintzer ir kt., 2005; Gruber ir kt., 2006; Prosser ir kt., 2006; Mintzer, 2007; Messinis ir kt., 2009). Nors kai kurie atsitiktinės atrankos arba preliminarūs tyrimai parodė teigiamą poveikį pažinimo funkcijoms skiriant palaikomąjį gydymą buprenorfinu (Soyka ir kt., 2001, 2005), tačiau kiti tyrimai, įskaitant tiek ne atsitiktinės atrankos (Loeber ir kt., 2008), tiek atsitiktinės atrankos (Soyka ir kt., 2006, 2008) (B lygis), šių išvadų nepatvirtino. Daugumai pacientų, nesergančių neurologinėmis ligomis arba nepatyrusių galvos traumų, nevartojančių kitų psichotropinių medžiagų, gydant metadonu arba buprenorfinu, pažinimo funkcijų sutrikimų nenustatoma arba jie nežymūs.

Šie duomenys tiesiogiai susiję su individo gebėjimu vairuoti, kuriam įtakos gali turėti ne tik pažinimo funkcijos, bet ir kitų narkotikų vartojimas, asmeniniai įgūdžiai bei vairavimo patirtis. Nustatyta, kad daugelio palaikomąjį gydymą gaunančių pacientų gebėjimas vairuoti mažiausiai susijęs su jų pažinimo funkcijomis (Mintzer ir Stitzer, 2002; Mintzer ir kt., 2005; Mintzer, 2007).

Mokslinių tyrimų perspektyva

Palaikomojo gydymo opioidų agonistais tyrimai turėtų būti nukreipti kelioms specifinėms hipotezėms įvertinti. Mažai tyrinėti lytiniai skirtumai, pažinimo funkcijų ir gretutinių psichikos sutrikimų vaidmuo gydymo rezultatams (McCowan ir kt., 2009). Be to, reikia daugiau tyrimų siekiant įvertinti psichosocialines intervencijas (Dutra ir kt., 2010). Kerr ir

kt., (2005) pateikė duomenis, kad geresnis išlikimo gydymo procese rodiklis užfiksuotas tarp metadonu gydomų moterų. Schottenfeld ir kt. (1999) nustatė, kad moterims buprenorfinas veiksmingesnis už metadoną. Depresija, kuri nuo opioidų priklausomiems pacientams yra labai dažna, reikalauja ypatingo dėmesio. Nors klinikiniai įrodymai riboti, tačiau yra pagrindo manyti, kad tiek metadonas, tiek buprenorfinas turi antidepresinį poveikį. Metadono antidepresinis mechanizmas siejamas su serotonino reabsorbcijos slopinimu, buprenorfino su antagonistiniu poveikiu kapa receptoriams (Aldrich ir McLaughlin, 2009; Berrosco ir kt., 2009). Tačiau kai kurie tyrimai rodo, kad buprenorfinas nuo opioidų priklausomiems pacientams, sergantiems depresija, gali duoti daugiau naudos nei metadonas (Gerra ir kt., 2004). Atviras klinikinis tyrimas nustatė, kad pažinimo funkcijų pagerėjimas buvo ryškesnis pacientams, gydytiems buprenorfinu nei metadonu (Pirastu ir kt., 2006); tačiau atsitiktinių imčių tyrimai nenustatė geresnio pažinimo funkcijų lygio buprenorfinu gydomiems pacientams (Soyka ir kt., 2008) (B lygis).

Į abstinenciją orientuota farmakoterapija

Gydymas opioidinių receptorių agonistais. Naltreksonas

Naltreksonas yra opioidinių receptorių antagonistas, kuris jungiasi prie opioidinių receptorių, tačiau neturi psichotropinio poveikio. Jis blokuoja heroino ir kitų opioidų euforizuojamąjį poveikį, taip mažindamas šių vaistų keliamą pasitenkinimą ir potraukį (Kleber ir kt., 2007). Gydymas naltreksonu – tai į abstinenciją orientuotas gydymo būdas, reikalaujantis paciento bendradarbiavimo ir gydymo režimo laikymosi; šis gydymas negali būti skiriamas pacientams, gydomiems opioidais, nes sukelia opioidinę abstinenciją (A lygis). Prieš pradėdant gydymą naltreksonu, pacientai ne mažiau kaip prieš penkias dienas turi nutraukti trumpo veikimo opioidų, pavyzdžiui, heroino vartojimą ir ne mažiau kaip prieš septynias dienas, ilgiau veikiančius opioidus, tokius kaip, metadonas. Tai, kad pacientas nevaruoja opioidų, turi patvirtinti šlapimo toksikologinis tyrimas. Siekiant išvengti abstinencijos simptomų, gali būti skiriama bandomoji naloksono dozė 0,8 mg į raumenis. Kadangi naloksonas yra labai trumpo veikimo, abstinencijos simptomai sukeliama tik trumpam.

Dažniausiai geriamojo naltreksono dozė yra 50 mg kartą per parą. Vizualiniai tyrimai rodo, kad ši dozė blokuoja miu opioidinius receptorių (Weerts ir kt., 2008). Dėl ilgos veikimo trukmės naltreksonas gali būti skiriamas tris kartus per savaitę, po 100 mg (pirmadienį ir trečiadienį) ir 150 mg (penktadienį) (Kleber ir kt., 2007). Vaistas neturi piktnaudžiavimo potencialo, ir patvirtintas Jungtinės Amerikos Valstijose ir daugelyje Europos šalių priklausomybei nuo opioidų gydyti. Kliniškai reikšminga gydymo naltreksonu rizika yra ta, kad po ilgalaikio vartojimo sumažėja organizmo tolerancija opioidams. Šis padidėjęs jautrumas opioidų poveikiui tikriausiai yra dėl opioidinių receptorių jautrumo padidėjimo (Zukin ir kt., 1982; Lesscher ir kt., 2003). To pasekmė – po gydymo naltreksonu nutraukimo pavartojus heroiną, padidėjusi perdozavimo rizika.

Dažniausi nepageidaujami naltreksono reiškiniai: disforija, nerimas ir virškinimo sutrikimai (APA, 2007). Kai kuriems asmenims, dažniausiai vyresniems nei 40 metų, vartojantiems didesnes nei rekomenduojama naltreksono dozes, gali padidėti kepenų fermentų aktyvumas (Pfohl ir

kt., 1986). Nepaisant perspėjimų vaistų rekomendacijose, nenustatyta reikšmingo naltreksono hepatotoksinio poveikio, vartojant rekomenduojamomis dozėmis (Yen ir kt., 2006; Garbutt, 2010), net pacientams, sergantiems ūminiu virusiniu hepatitu (Brewer ir Wong, 2004). Metaanalizė parodė, kad nėra sunkių nepageidaujamų reiškinų pasireiškimo rizikos skirtumų tarp pacientų, gydytų naltreksonu ir gavusių placebo (Adi ir kt., 2007).

Duomenys apie naltreksono veiksmingumą, gydant priklausomybę nuo opioidų, nevienareikšmiai. Vienas placebo kontroliuojamas tyrimas pateikė teigiamus rezultatus (Mello ir kt., 1981), tačiau kiti tyrimai neįrodė, kad naltreksonas veiksmingesnis už placebo ir nustatė didelį pacientų iškritimo iš tyrimų dažnį (Narkotikų antagonistų nacionalinės mokslinių tyrimų tarybos klinikinio vertinimo komitetas, 1978). 26-ųjų atsitiktinių kontroliuojamųjų tyrimų metaanalize (Adi ir kt., 2007) padaryta išvada, kad metodologiniu požiūriu daugelio tyrimų kokybė buvo prastesnė už vidutinę. Adi ir kt. (2007) padarė išvadą, kad geriamasis naltreksonas turi ribotą poveikį nuo opioidų priklausomų pacientų susilaikymui nuo vartojimo.

Remiantis šiais duomenimis ir klinicine patirtimi, geriamasis naltreksonas nėra plačiai vartojamas priklausomybei nuo opioidų gydyti ir nėra pirmojo pasirinkimo vaistas šiai indikacijai. Sunku nustatyti pacientų pogrupius, kuriems šis gydymas galėtų būti veiksmingas. Šis vaistas galėtų būti veiksmingas priklausomiems nuo narkotikų medikams arba aktyviai stebimiems pacientams, kurie motyvuoti sveikti ir laikosi gydymo režimo (Washton ir kt., 1984; Kornvalio ir kt., 1997).

Rekomendacija. Geriamasis naltreksonas nėra pirmojo pasirinkimo vaistas priklausomybei nuo opioidų gydyti (1). Tačiau geriamasis naltreksonas gali būti veiksmingas nedideliame pogrupiui labai motyvuotų ir gerai integruotų pacientų (3). Išlikimas gydymo procese, vartojant naltreksoną, yra prastas.

Depo ir implantuojamasis naltreksonas

Naujausi tyrimai įrodė ilgo veikimo naltreksono, leidžiamo į raumenis (Comer ir kt., 2006; Sullivan ir kt., 2006; Degenhardt ir kt., 2008), bei poodinių implantų, (Reece, 2007; Hulse ir kt., 2009, 2010; Stotts ir kt., 2009; Krupitsky ir Blokhina 2010) tinkamumą ir veiksmingumą nuo opioidų priklausomiems pacientams gydyti. Nors Lobmeier ir kt. (2008) atlikta „Cochrane“ analizė pateikė išvadą, jog nepakanka įrodymų rekomenduoti prailginto veikimo naltreksoną priklausomybei nuo opioidų gydyti. Nepublikuoto Rusijoje atlikto tyrimo duomenys pateikiami kaip pagrindas JAV Maisto ir vaistų administracijai patvirtinti vieną mėnesį veikiančią naltreksono formą, priklausomybei nuo opioidų gydyti. Tai ta pati vaisto forma, kuri yra patvirtinta Jungtinėse Amerikos Valstijose gydyti priklausomybę nuo alkoholio.

Naltreksono implantai daugiausia tirti Australijoje ir Rusijoje (Krupitsky ir Blokhina, 2010). Naltreksono implantų tyrimai Australijoje parodė sumažėjusį nuo opioidų priklausomų pacientų sergamumą ir mirtinumą (Ngo ir kt., 2008; Tait ir kt., 2008). Nepaisant to, kad atlikti tyrimai rodo, jog naltreksono implantai yra veiksmingesni už geriamąjį naltreksoną (Hulse ir kt., 2009, 2010), siekiant įvertinti patvirtinto klinikiniam vartojimui Rusijoje implanto klinikinį potencialą ir ilgalaikį veiksmingumą, reikia daugiau

patikimų duomenų. Taip pat yra tam tikrų vaisto saugumo problemų, įskaitant pranešimus apie neatidėliotinos pagalbos reikalaujančią dehidrataciją, opioidinę abstinenciją, mirtis nuo perdozavimo (Stotts ir kt., 2009).

Rekomendacija. Naltreksono depo forma dabar patvirtinta priklausomybei nuo opioidų gydyti ir Jungtinėse Amerikos Valstijose, tačiau reikalingi papildomi tyrimai siekiant tiksliau įvertinti jos ilgalaikį klinikinį veiksmingumą. Naltreksono implantai dar neturėtų būti rekomenduojami klinikiniam vartojimui, nes, nepaisant daug žadančių duomenų apie jų veiksmingumą, vaisto saugumo problema reikalauja tolesnių tyrimų.

OPIOIDINĖS ABSTINENCIJOS SIMPTOMŲ GYDYMAS

Heroino nutraukimas iš pradžių pasireiškia ažitacija, nerimu, raumenų skausmu, išskyromis iš nosies, nemiga, prakaitavimu, žiovuliu. Kiti požymiai ir simptomai yra pilvo spazmai, viduriavimas, vyzdžių išsiplėtimas, pašiurpusi oda, pykinimas ir vėmimas. Simptomų pasireiškimo pikas – 48–72 val. po paskutinės dozės pavartojimo ir praeina per 7–10 dienų. Abstinencijos trukmė skiriasi priklausomai nuo opioidų agonistų farmakokinetikos, abstinencijos sindromo piko intensyvumo ir atvirkščiai koreliuoja su agonistų veikimo trukme. Morfino nutraukimo simptomai atsiranda po 14–20 val., pikas – po 36–48 val.; heroino nutraukimo simptomai atsiranda po 8–12 val., pikas – po 48–72 val. ir paprastai pasibaigia per 5–10 dienų (Koob ir Le Moal, 2006). Užsitęsęs abstinencijos sindromas dažnai sukelia didelį potraukį vartoti opioidus. Opioidų nutraukimo sindromas dažnai pasireiškia asmenims, patekusiems į skubiosios pagalbos skyrius (pvz., po trauminio sužalojimo), arba dar dažniau pacientams, nusprendusiems pakeisti priklausomą gyvenimo būdą ir staiga nutraukusiems narkotikų vartojimą.

Opioidinės abstinencijos gydymo tikslas – sušvelninti simptomus ir nukreipti pacientą tolesniam gydymui, padedančiam susilaikyti nuo narkotikų. Standartizuotos vertinimo skalės, pavyzdžiui, Trumpoji opioidų abstinencijos skalė nėra įprastai naudojamos abstinencijos simptomams įvertinti, tačiau gali padėti parenkant optimalią vaisto dozę. Atsitiktinumų valdymas, tai yra dažnai naudojama psichosocialinė intervencija, siekiant sustiprinti opioidų abstinencijos gydymo veiksmingumą (NICE, 2007). Yra keletas farmakologinių opioidų abstinencijos sindromo gydymo strategijų:

- A. Pakaitinis abstinencijos gydymas palaipsniui mažinant metadono dozę.
- B. Pakaitinis abstinencijos gydymas staiga arba laipsniškai mažinant buprenorfino dozę.
- C. Staigus opioidų vartojimo nutraukimas klonidinu arba kitais alfa-2-adrenoreceptorių agonistais, siekiant palengvinti abstinencijos simptomus.
- D. Abstinencijos sukėlimas naltreksonu ir klonidinu arba ūminių nutraukimo simptomų mažinimas kitais vaistais.
- E. Kitų vaistų (pvz., benzodiazepinų) vartojimas siekiant sušvelninti abstinencijos simptomus.

Pakaitinis abstinencijos gydymas palaipsniui mažinant metadono dozę

Pakaitinis gydymas, palaipsniui mažinant metadono dozę,

yra nusistovėjusi ir dažnai naudojama strategija, gydant heroino arba kitų opioidų nutraukimo sukeltą abstinencijos sindromą (Kleber ir kt., 2007; NICE, 2007). Pradinė metadono dozė parenkama, atsižvelgiant į paciento opioidų vartojimo anamnezę, priklausomybės sunkumą, subjektyvius ir objektyvius abstinencijos požymius, užfiksuojamas įvertinant paciento būklę gydymo įstaigoje, kurioje atliekama detoksikacija (NICE, 2007). Po pradinės dozės stabilizavimo, kuri dažniausiai yra 40–60 mg per parą, metadono dozė gali būti laipsniškai mažinama po 5–10 mg per parą. Mažinimo greitis priklauso nuo to, kokio tipo gydymo įstaigoje atliekamas abstinencijos gydymas ir abstinencijos simptomų sunkumo. Stacionarinis gydymas dažniausiai užbaigiamas per septynias dienas. Gydant ambulatorinėmis sąlygomis, yra didesnė rizika per ankstyvo gydymo nutraukimo, todėl rekomenduojama dozę mažinti lėčiau ir nutraukti per kelias savaites. APA gydymo gairės (Kleber ir kt., 2007) ambulatoriškai gydomų pacientų detoksikacijai rekomenduoja didesnių metadono dozių vartojimą, siekiant sumažinti nelegalių narkotikų vartojimą ir pagerinti gydymo nutraukimo bei atkryčio rezultatus. Tačiau šią rekomendaciją patvirtina tik ribotas įrodymų skaičius.

Rekomendacija. Metadonas yra standartinis ir saugus vaistas opioidų abstinencijai gydyti (1).

PAKAITINIS ABSTINENCIJOS GYDYMAS STAIGA ARBA LAIPSNIAI MAŽINANT BUPRENORFINO DOŽĘ

Po liežuviu vartojamo buprenorfino arba vartojamo kartu su naloksonu tyrimai rodo, kad vaistas yra žymiai veiksmingesnis negu klonidinas, gydant opioidų abstinencijos sindromą (Nigam ir kt., 1993; Janiri ir kt., 1994; Fingerhood ir kt., 2001; Oreskovich ir kt., 2005; Ziedonis ir kt., 2009) (Orman ir Keating, 2009; Meader 2010), ypač mažinant abstinencijos simptomus (bet ne požymius). Yra keletas aukštos kokybės tyrimų, lyginančių metadoną ir buprenorfiną gydant opioidų nutraukimą (Kleber ir kt., 2007). Metaanalizė nustatė tris santykinai mažos imties tyrimus, tiesiogiai lyginusius detoksikaciją metadonu ir buprenorfinu (Seifert ir kt., 2002; Petitjean ir kt., 2002; Umbricht ir kt., 2002). Tiek buprenorfino, tiek metadono veiksmingumas nesiskyrė, be to, jie buvo veiksmingesni už klonidiną arba lofeksidiną (Meador, 2010).

Buprenorfinas yra ilgai veikiantis vaistas, kurio nutraukimo simptomai yra gana švelnūs. PET tyrimai su carfentaniliu parodė, kad abstinencijos simptomams sumažinti reikalingas buprenorfino prisijungimas prie 50–60 proc. miu receptorių (Greenwald ir kt., 2007). Gydant opioidų abstinenciją, buprenorfinas sėkmingai gali būti vartojamas tiek vienas, tiek derinyje su naloksonu (Ling ir kt., 2005; Ziedonis ir kt., 2009). Pradinė buprenorfino dozė stacionarinės detoksikacijos atveju paprastai yra 8 mg per parą, kuri yra pakankama abstinencijos simptomams sušvelninti. Ši dozė gali būti mažinama po 2 mg per parą.

Ambulatorinėmis sąlygomis pradinė stabili buprenorfino dozė turėtų būti 8–32 mg per parą, vėliau palaipsniui mažinama ir nutraukiama. Kai kurios gydymo gairės (Kleber ir kt., 2007) rekomenduoja ambulatoriškai gydomiems pacientams, gydant opioidų nutraukimą, skirti buprenorfino ir naloksono derinį, tačiau nėra lyginamųjų studijų, patvirtinančių šį teiginį. Buprenorfino dozė gali būti sumažinta per 10–14

dienų. Pacientų, gavusių tik abstinencijos sindromo gydymą buprenorfinu, stebint vienerius metus, rezultatai buvo prastesni nei gavusių palaikomąjį gydymą buprenorfinu (Kakko ir kt., 2003). Panašūs rezultatai paskelbti palyginus detoksikaciją bei palaikomąjį gydymą metadonu (Sees ir kt., 2000).

Buprenorfinas gali būti vartojamas tiek trumpai veikiančių opioidų, tokių kaip, heroinas, tiek ilgiau veikiančių narkotikų, tokių kaip, metadonas detoksikacijai. Buprenorfino nutraukimas paprastai sukelia švelnesnius simptomus nei metadono nutraukimas, todėl šis metodas gali būti naudingas pacientams, kurie netoleruoja metadono nutraukimo simptomų. Tačiau gydymo metadonu pakeitimas į gydymą buprenorfinu, kai vartota metadono dozė didesnė nei 60 mg per parą, gali pacientams būti sudėtingas (Walsh ir kt., 1995; Levin ir kt., 1997; Greenwald ir kt., 2003). Tokiems pacientams prieš skiriant gydymą buprenorfinu, metadono dozė turėtų būti sumažinta iki 40 mg per parą. Pacientai, vartojantys dideles metadono dozes, gana sunkiai toleruoja šią procedūrą.

Rekomendacija. Buprenorfinas yra standartinis ir saugus vaistas opioidų detoksikacijai (Kleber ir kt., 2007; NICE, 2007 RG1).

KLONIDINO ARBA KITŲ ALFA-2-ADRENORECEPTORIŲ AGONISTŲ VARTOJIMAS

Klonidinas yra centrinio veikimo alfa-2-adrenoreceptorių agonistas, plačiai vartojamas hipertenzijai gydyti. Jo vartojimas opioidų abstinencijos sindromui gydyti pagrįstas daugelio narkotikų, tarp jų ir opioidų nutraukimo sukeltą noradrenerginio aktyvumo mažinimu. Nors šis vaistas jokioje šalyje nepatvirtintas opioidų nutraukimo sindromui gydyti, jis buvo gana nuodugnai ištyrinėtas. Remiantis atnaujinta „Cochrane“ apžvalga (Gowing ir kt., 2009), padaryta išvada, kad klonidinas ir lofeksidinas, kuris farmakologiškai panašus į klonidiną, yra veiksmingesni už placebo. Tačiau metadonas yra geriau negu klonidinas siekiant išlaikyti gydymą pacientą, be to, vartojant klonidiną dažnesni nepageidaujami reiškiniai. 20-ies atsitiktinės atrankos klinikinių tyrimų metaanalizė, lyginusi įvairius medikamentus vartojamus opioidų detoksikacijai, padarė išvadą, kad veiksmingiausi vaistai yra metadonas ir buprenorfinas, po jų lofeksidinas ir klonidinas (Meader, 2010).

Klonidinas sumažina tokius simptomus kaip nemiga, raumenų skausmas, baimė ir potraukis vartoti narkotikus (Charney ir kt., 1981; Kleber ir kt., 1985). Iš esmės klonidinas saugus vartojant opioidų nutraukimui gydyti ir neturi piktnaudžiavimo potencialo. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai yra hipotenzija ir sedacija. Klonidino vartojimo kontraindikacijos yra ūminiai ir lėtiniai širdies sutrikimai, inkstų ir medžiagų apykaitos ligos, vidutinio sunkumo ir sunki hipotenzija (Jasinski ir kt., 1985).

Klonidinas, gydant trumpo veikimo opioidų, tokių kaip, heroinas, abstinencijos sindromą, paprastai skiriamas 4-6 dienas. Gydant ilgiau veikiančių opioidų, pvz., metadono nutraukimo, gali prireikti ilgesnės gydymo klonidinu trukmės. Įprastinė klonidino dozė opioidų abstinencijai gydyti yra 0,1 mg tris kartus per parą. Didesnės dozės, kurios dažniausiai vartojamos hipertenzijai gydyti, gali sukelti sedaciją. Vaistas dažnai vartojamas kartu su kitais vaistais, todėl būtinas atidus paciento stebėjimas ir dozės titravimas, nes klonidino perdozavimas gali būti mirtinas (Gold ir kt., 1980; Kleber

ir kt., 1987). Atsižvelgiant į hipotenzijos riziką, vartojant vaistą, dozė turėtų būti sumažinta, jei paciento arterinis kraujo spaudimas yra sumažėjęs iki 90/60 mm Hg (Kleber ir kt., 2007).

Dėl neteisingo opioidinių receptorių agonistų vartojimo ir piktnaudžiavimo rizikos klonidinas turi daug privalumų, skiriant jį opioidų abstinencijai gydyti ambulatoriniams pacientams (Washton ir kt., 1980; Spencer ir Gregory, 1989; Fingerhood ir kt., 2001). Tačiau klonidino sukeliama sedacija yra lengviau nustatoma ir valdoma stacionaro sąlygomis. Klonidinas galėtų būti kaip alternatyva metadonui, tačiau, jį vartojant, užbaigiančių gydymą ambulatorinėmis sąlygomis asmenų skaičius santykinai nedidelis (Kleber ir kt., 1987). Ant odos klijuojamas klonidino pleistras (Honey ir kt., 2009) gali pagerinti paciento išlikimą gydyme. Skirtingai nuo ankstesnių rekomendacijų, kuriose alfa-2-adrenerginių receptorių agonistai buvo siūlomi kaip labiau tinkami negu metadonas trumpalaikiam gydymui (Lingford-Hughes ir kt., 2004), daugelis naujausių gydymo gairių nerekomenduoja šio vaisto skyrimo opioidų detoksikacijai (NICE, 2007). Akivaizdu, kad metadonas ir buprenorfinas yra standartiniai vaistai opioidų detoksikacijai (Meader, 2010).

Pastaraisiais metais, buvo tiriamas lofeksidinas kaip galima alternatyva klonidinui, opioidų abstinencijai gydyti (Gish ir kt., 2010). Lofeksidinas yra alfa-2-adrenoreceptorių agonistas, struktūriškai panašus į klonidiną, tačiau neturi aktyvaus antihipertenzinio poveikio. Lofeksidino dozė opioidų nutraukimui gydyti yra 1,6-3,2 mg per parą. Preliminariame tyrime nustatyta, kad vaistas mažina su stresu susijusį potraukį vartoti opioidus (Sinha ir kt., 2007). Jis taip pat mažina padidėjusį simpatinį aktyvumą, kuris atsiranda dėl opioidų nutraukimo (žr., Gish ir kt., 2010; Gowing ir kt., 2009). Tačiau vaistas neveikia tokių nutraukimo simptomų, kaip, nemiga, raumenų skausmas (Gish ir kt., 2010). Lofeksidinas nėra taip gerai ištirtas kaip klonidinas, taigi reikalingi papildomi tyrimai (Gish ir kt., 2010; Meader, 2010). Nors gydymo rezultatai, gydant klonidinu ir lofeksidinu, yra panašūs (Gowing ir kt., 2009; Meader, 2010), panašu, kad lofeksidinas yra saugesnis už klonidiną. Jei lofeksidinas bus patvirtintas opioidų abstinencijos sindromui gydyti, tai bus pirmasis neopioidinis medikamentas patvirtintas šiai indikacijai. Lofeksidinas gali būti veiksmingas gydant lengvo arba neaiškaus laipsnio priklausomybę (NICE, 2007).

Centriniai alfa-2-adrenoreceptorių agonistai buvo tirti jatrogeniniam opioidų abstinencijos sindromui gydyti sunkiai sergantiems pacientams. Atlikę sisteminę apžvalgą Honey ir kt. (2009) padarė išvadą, kad šie vaistai yra veiksmingi ir saugūs kaip antrojo pasirinkimo medikamentai šiai pacientų grupei. Atrodo, kad klonidino ir metadono derinio poveikis gydymui yra nedidelis (Wilson ir DiGeorge, 1993; Agthe ir kt., 2009). Esant priklausomybei nuo opioidų, alfa-2-receptorių jautrumas yra sumažėjęs (Stine ir kt., 2001, 2002).

Rekomendacija. Klonidinas (3) ir lofeksidinas (3), vartojami opioidų abstinencijai mažinti, yra ne tokie veiksmingi kaip metadonas ir buprenorfinas. Klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad derinti alfa-2-adrenoreceptorių agonistus su metadonu arba, galbūt, su buprenorfinu gali būti naudinga ir praktiška tik tais atvejais, kai yra didesnio laipsnio hipertenzija arba susiję simptomai.

GREITA DETOKSIKACIJA, VARTOJANT NALTREKSONĄ KARTU SU KLONIDINU

Racionalus naltreksono ir klonidino derinimo tikslas – abstinencijos sindromo sukėlimas naltreksonu ir atsiradusių simptomų mažinimas skiriant išankstinį gydymą klonidinu. Net vienkartinė naltreksono dozė greitai blokuoja opioidinius receptorius (Krystal ir kt., 1989). Šis metodas ypač tinkamas tiems pacientams, kuriems numatomas tolesnis palaikomasis gydymas agonistais. Pirmąją gydymo dieną pacientai turi būti atidžiai stebimi 8 val. dėl sunkaus, naloksonu indukuoto abstinencijos sindromo tikimybės. Skiriant klonidiną, dėl hipotenzijos rizikos visą detoksikacijos laikotarpį būtina stebėti kraujospūdį (Kleber ir kt., 2007). APA gydymo gairėse teigiama, kad klonidino ir naltreksono derinys yra saugus ir veiksmingas (Kleber ir kt., 2007).

Šis metodas gali būti praplėstas ryškios sedacijos bei bendrosios anestezijos sukėlimu. Ši „ultra-greita“ detoksikacija daugiausia buvo tyrinėta atviruose arba nekontroliuojamuosiuose tyrimuose, tačiau atlikta ir keletas atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų tyrimų (Collins ir kt., 2005; De Jong ir kt., 2005). Tretter ir kt., (1998) pateikti 14-os pacientų duomenys rodo, kad dauguma tokiu būdu gydytų pacientų, prabudę po anestezijos, jautė abstinencijos simptomus; panašius rezultatus pateikė ir de Jong (2005). Tai atitinka modelio su gyvūnais duomenis, kurie rodo, kad abstinencijos simptomai gali išlikti po anestezijos ir gydymo naloksonu, todėl kyla abejonių dėl šio metodo tinkamumo (Spanagel ir kt., 1998). Keletas šios srities atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų tyrimų šioje srityje neparodė, kad detoksikacija opioidų antagonistais su anestezija galėtų būti veiksmingesnė už kitus gydymo būdus (De Jong, 2005; Favrat ir kt., 2006). Atsižvelgiant į procedūros riziką (ypač susijusią su bendrąja anestezija pacientams, priklausomiems nuo kelių rūšių narkotikų) ir kitus saugumo aspektus (Gowing ir kt., 2010), šis metodas neturėtų būti rekomenduojamas ir taikomas (NICE, 2007), (E lygis).

Rekomendacija. Nėra patikimų opioidų antagonistų ir klonidino derinio kartu su stipria sedacija vartojimo įrodymų. Atsižvelgiant į įrodymų trūkumą, susijusią riziką bei išlaidas, šio metodo taikymas nepagrįstas.

KITI VAISTAI

Šiuo metu nuo opioidų priklausomų pacientų gydymui kuriami nauji opioidiniai vaistai arba naujos jų formos. Pavyzdžiui, SRM yra toks pat veiksmingas kaip metadonas gydant opioidų abstinencijos sindromą (Madlung-Kratzer ir kt., 2009) ir vartojamas Jungtinėse Amerikos Valstijose (nors nėra patvirtintas priklausomybei nuo opioidų gydyti) ir kai kuriose Europos šalyse (Austrija, Šveicarija). Opioidinis analgetikas tramadolis buvo tirtas kaip alternatyva buprenorfinui, tačiau buvo paskelbta tik retrospektyvinė schematinė apžvalga (Threlkeld ir kt., 2006). Specifiniams opioidų nutraukimo simptomams gydyti vartojama ir daug kitų vaistų: antidepresantai, raminamieji ir migdomieji, vitaminai, nesteroidiniai priešuždegiminiai vaistai, spazmolitikai. Atlikta keletas kontroliuojamųjų šių medikamentų vartojimo tyrimų (O'Connor ir kt., 1998). Vienas nedidelis, nekontroliuojamasis atviras tyrimas pateikia tam tikrų įrodymų apie delta miegą indukuojamojo peptido vartojimą opioidų abstinencijai

gydyti. (Backmund ir kt., 1998). Nuo tada vaistas nebuvo tirtas. Negalima pamiršti raminamųjų, migdomųjų vaistų piktnaudžiavimo potencialo ir, skiriant šiuos vaistus, pacientus reikia atidžiai pasirinkti bei juos stebėti tol, kol šie vaistai vartojami opioidų nutraukimui gydyti.

NĖŠTUMAS

Esant priklausomybei nuo opioidų, yra nemažai su lytimi susijusių skirtumų. Moterys, lyginant su vyrais, anksčiau pradeda vartoti psichoaktyvias medžiagas, joms pastebėtas greitesnis progresavimas nuo įsitraukimo iki priklausomybės išsivystymo (Unger ir kt., 2010). Nuo opioidų priklausomos moterys retai naudoja kontraceptines priemones (Kakko ir kt., 2008), todėl nėštumas gana dažnas. Palaikomojo gydymo metu dėl imuninės ir endokrininės sistemų stabilizavimosi nėštumo tikimybė padidėja (Kreek ir Hartman, 1982). Nuo opioidų priklausomos nėščios moterys dažnai rūko, turi sveikatos problemų: prastą mitybą su vitaminų ir kitokių medžiagų trūkumu, hipertenziją, ŽIV ir kitas lytiškai plintančias ligas, daugelis jų gydomos pirmą kartą (De Leon ir Jainchill, 1991). Vaisius ir naujagimis dažnai būna mažo svorio, gimsta neišnešioti, jiems pasireiškia naujagimių abstinencijos sindromas (NAS) ir staigios kūdikių mirties sindromas (Suffet ir Brotman, 1984). Daug naujagimių gimsta priklausomi nuo opioidų ir po gimimo jiems stebimi abstinencijos požymiai, tačiau intelekto vystymasis paprastai nesutrikdomas (Suffet ir Brotman, 1984). Gydant opioidus vartojančią nėščią moterį, pagrindinis gydymo tikslas – užtikrinti medicininį ir fiziologinį stabilumą, gyvenimo būdo pokyčius siekiant pagerinti jos priežiūrą. Detoksikacijos pirmąjį trimestrą reikėtų vengti (Lingford-Hughes ir kt., 2004). Kiti autoriai teigia, kad metadono nutraukimas kontraindikuotinas viso nėštumo laikotarpiu (Jones ir kt., 2000, 2001; Kleber ir kt., 2007; Winklbaur ir kt., 2008 (A, B lygis)).

Įrodyta, kad palaikomasis gydymas metadonu pagerina kūdikių sveikatos rezultatus (Hulse ir kt., 1997, 1998; Kandall ir kt., 1999; Linford-Hughes ir kt., 2004). Carroll ir kt. (1995) pateikė duomenis, kad gydymas metadonu kartu su atitinkama priežiūra pagerino naujagimių sveikatos rezultatus, tačiau neturėjo įtakos motinos psichoaktyviųjų medžiagų vartojimui. Metaanalizė rodo, kad naujagimių abstinencijos sindromo sunkumas nesusijęs su motinos palaikomajam gydymui vartojamos metadono dozės dydžiu (Cleary ir kt., 2010). Atsitiktinumų valdymo metodai pagerina gydymo režimo laikymąsi (Kleber ir kt., 2007).

Daug stebėsenos tyrimų rodo, kad buprenorfinas turi privalumų prieš metadoną, naujagimių abstinencijos sindromo sunkumui (Johnson ir kt., 2003; Jones ir kt., 2008). Atliktas mažos imties, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, dvigubai aklas, lanksčių dozių tyrimas, kurio metu lygintas metadonas ir buprenorfinas. Šio tyrimo metu nustatytas šiek tiek geresnis susilaikymo nuo narkotikų vartojimo dažnis buprenorfino grupėje, bet žymiai mažesnis kitų opioidų vartojimas metadono grupėje bei nedidelis skirtumas vertinat naujagimių abstinencijos sindromo sunkumą (Fischer ir kt., 2006). Kitas kontroliuojamasis, atsitiktinės atrankos tyrimas nenustatė skirtumų tarp šių vaistų (Jones ir kt., 2005).

Moterų, vartojusių metadoną, arba dideles dozes buprenorfino, apie pusę gimusių kūdikių, reikalingas NAS gydymas (Simmat-Durand ir kt., 2009). Binder ir

Vavrinka (2008) pranešė apie 147 nėščiąjų, priklausomų nuo intraveninio heroino atsitiktinių imčių, prospektyvinio tyrimo, atlikto Čekijoje, rezultatus. Tyrejai lygino buprenorfino, metadono ir heroino poveikį naujagimiams. Įdomu tai, kad nė viena iš moterų nepagimdė iki 34-os nėštumo savaitės pabaigos. Mažiausias naujagimio svoris buvo heroino grupėje, o sunkiausias NAS – metadono grupėje. Tyrejai padarė išvadą, kad buprenorfinas buvo tinkamiausias vaistas nėščioms opioidų vartotojoms. Populiacinis nėščiąjų, vartojančių buprenorfiną, palyginimas su retrospektyvine metadono analize taip pat parodė, kad buprenorfinas turi daugiau privalumų vertinat pasekmes naujagimiams bei abstinencijos sindromą (Kakko ir kt., 2008). Kraft ir kt. (2008) atsitiktinių imčių atviras tyrimas lygino buprenorfino ir geriamojo naujagimių opioidų tirpalo veiksmingumą 26 kūdikiams. Trims kūdikiams buprenorfino grupėje ir vienam standartinės priežiūros grupėje prirėikė papildomo gydymo fenobarbitaliu. Tiek gydymo trukmė, tiek gydymo stacionare trukmė buvo trumpesnė buprenorfino grupėje (22 ir 32 dienos ir 27 ir 38 dienos, atitinkamai).

Nors sudėtinga atlikti nėščių moterų gydymo tyrimus, gydymas buprenorfinu gali sumažinti NAS sunkumą, todėl šis svarbus klinikinis klausimas reikalauja papildomo tyrejų dėmesio. Taip pat atlikti klonidino, vartojamo kartu su metadonu NAS gydyti, tyrimai (Agthe ir kt., 2009). Moterų, gydytų lėto atsipalaidavimo morfinu, naujagimiams NAS gydymas gali būti žymiai dažniau reikalingas nei gydytų metadonu, ypač buprenorfinu (Ebner ir kt., 2007).

Rekomendacija. Nėštumo laikotarpiu, ypač pirmąjį trimestrą, detoksikacijos reikėtų vengti. RG 4. Metadonas ir buprenorfinas yra veiksmingi ir saugūs nėščiąjų, priklausomų nuo opioidų, gydymui.

KITŲ PSICHOAKTYVIŲJŲ MEDŽIAGŲ VARTOJIMAS ASMENIMS, PRIKLAUSOMIEMS NUO OPIOIDŲ

Keleto psichoaktyviųjų medžiagų vartojimas yra labai dažnas tarp priklausomų nuo opioidų asmenų. Kokaino vartojimo dažnis įvairiose šalyse skiriasi, bet yra pakankamai aukštas. Jungtinėse Amerikos Valstijose sudaro 40 proc. (Kosten ir kt., 1986; Kosten ir kt., 1987; Condelli ir kt., 1991; Leri ir kt., 2003; Dobler Mikola ir kt., 2005), Olandijoje – 80 proc. tarp rezistentiškų gydymui pacientų (Van der Brink ir kt., 2003). Pacientams, turintiems priklausomybę ir kitiems narkotikams, rekomenduojamos didesnės metadono dozės (Peles ir kt., 2006) ir didelės dozės buprenorphino (Montoya ir kt., 2004) kartu su atsitiktinumų valdymu (Gross ir kt., 2006). Naujausios 37-ųjų tyrimų sisteminės apžvalgos duomenimis šiems pacientams didesnės opioidinių medikamentų dozės geriau nei mažesnės, o metadonas – geriau nei bupropionas (Castells ir kt., 2009). Alkoholio ir benzodiazepinų vartojimas bei priklausomybė taip pat dažnai pasitaiko šioje populiacijoje (Stimmel ir kt., 1983; Anglin ir kt., 1989; Backmund ir kt., 2003; Backmund ir kt., 2005 (B lygis); Wittchen ir kt. 2008). Papildomų psichoaktyviųjų medžiagų vartojimas gali rodyti nepakankamą metadono dozę, todėl ją reikėtų didinti (Stine ir kt., 1992). Tik kokaino vartojimo dažnis buvo mažesnis tarp priklausomų nuo opioidų pacientų, gydytų naltreksono depo forma, lyginant su placebo (Comer ir kt., 2006). Piktnaudžiavimas kitomis medžiagomis taip pat gali rodyti priklausomų nuo opioidų asmenų gyvenimo būdą. Šioje srityje

nėra atlikta atsitiktinės atrankos tyrimų. Bendrosios gydymo rekomendacijos siūlo laipsnišką kitų medžiagų nutraukimą palaikomojo gydymo metu (Kleber ir kt., 2007), nors daugeliu atvejų tai nėra veiksminga. Kai kurie gydytojai mano, kad pacientams, vartojantiems kitas psichoaktyvias medžiagas, palaikomasis gydymas turėtų būti nutrauktas, tačiau kiti mano, kad, nepaisant kitų medžiagų vartojimo, gydymas turi būti tęsiamas. Pacientams, piktnaudžiaujantiems kitomis psichoaktyviosiomis medžiagomis, sunku saugiai ir efektyviai įgyvendinti gydymą išsinešamomis į namus dozėmis, be to, kai kuriose šalyse toks gydymo būdas yra nelegalus.

Naltreksonas yra veiksmingas gydant alkoholinę priklausomybę, tačiau pacientams, turintiems komorbidinę priklausomybę nuo alkoholio, jis negali būti derinamas su gydymu opioidų agonistais. Akamprosatas taip pat veiksmingai mažina atkryčio riziką priklausomiems nuo alkoholio pacientams (Rosner ir kt., 2008, 2010; Soyka ir kt., 2008 (A lygis)), be to, jis nesąveikauja farmakologiškai su opioidų antagonistais, yra saugus vartojamas kartu, tačiau nėra duomenų apie šio vaisto veiksmingumą pacientams, komorbidinėmis priklausomybėmis nuo alkoholio ir opioidų. Taip pat nėra patikimų duomenų apie kitų medikamentų, pavyzdžiui, disulfiramo, topiramato ir baklofeno vartojimą, esant opioidinei priklausomybei ir vartojant alkoholį (Soyka ir Rösner 2010) (A, B lygis).

Rekomendacija. Metadono arba buprenorfino dozės didinimas, ypač kartu su atsitiktinumų valdymu paprastai yra veiksmingas gydant gretutinį kokaino vartojimą, priklausomiems nuo opioidų pacientams. RG 4.

GRETUTINIAI PSICHIKOS SUTRIKIMAI

Priklausomi nuo opioidų pacientai dažnai turi gretutinių psichikos sutrikimų, kurie gali sunkinti vienas kito eigą. Perron ir kt. (2010) teigia, kad praktinės gydymo gairės paprastai nepateikia jokių gretutinių psichikos sutrikimų gydymo rekomendacijų. Grupinė terapija, atsitiktinumų valdymas ir dviejų ligų stacionarinis gydymas yra dažniausiai naudojamos psichosocialinės intervencijos šioje populiacijoje ir paprastai turi teigiamą įtaką psichoaktyviųjų medžiagų vartojimui (Drake ir kt., 2008). Tačiau „Cochrane“ apžvalga parodė, kad nėra patikimų įrodymų, patvirtinančių vienu psichosocialinių intervencijų pranašumo prieš kitas, siekiant sumažinti narkotinių vartojimą arba pagerinti psichikos būseną pacientams, sergančiais sunkiais psichikos sutrikimais (Cleary ir kt., 2008).

Gydymas antidepresantais paprastai rekomenduojamas pacientams, sergantiems depresiniu sutrikimu, tačiau reikia įvertinti antidepresantų sąveika su kitais vaistais, tokiais kaip, jonažolė, dezipraminas, karbamazepinas, fenitoinas ir paroksetinas (Begre ir kt., 2002; McCance-Katz ir kt., 2010). Nors šizofrenija sergantys pacientai turi keturis kartus didesnę psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo riziką, šia tema atlikta tik keletas tyrimų (San ir kt., 2007; Wobrock ir Soyka 2008). Antipsichotikų vartojimas daugeliui pacientų gali būti būtinas ir saugus, tačiau negalima pamiršti ir specifinių farmakologinių intervencijų tam tikrai priklausomybei (Eap ir kt., 2002; McKane-Katz ir kt., 2010). Nors nėra gydymo antros kartos antipsichotikais atsitiktinių imčių, kontroliuojamųjų tyrimų, paprastai antipsichotikai gali būti rekomenduojami kaip saugūs (San ir kt., 2007; Wobrock ir Soyka, 2008). Nedaug yra

duomenų, rodančių potraukio narkotikams mažėjimą, skiriant klozapiną pacientams, turintiems psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo sutrikimų bei sergantiems šizofrenija. (Drake ir kt., 2000; Brunette ir kt., 2006; Green ir kt., 2003, 2008). Geriausias būdas gydyti šios populiacijos pacientus – skirti optimalų antipsichozinį gydymą atipiniais antipsichotikais, kurie rečiau sukelia ekstrapiramidinę simptomatiką bei vėlyvasias diskinezijas ir gali sumažinti „savigyda“ priklausomybę sukeliančiomis medžiagomis.

IŠVADOS

Šios opioidų vartojimo ir priklausomybės gydymo rekomendacijos yra 2008 m. WFSBP paskelbtų alkoholizmo gydymo rekomendacijų tęsinys (Soyka ir kt., 2008) (A lygis). Daugelio klinikinių tyrimų, metaanalizių, gydymo gairių apžvalga rodo didelį farmakologinio opioidų vartojimo ir priklausomybės gydymo srityje progresą. Šios srities gydymo rekomendacijos priklauso nuo šalyje prieinamų medikamentų bei joje esamų teisės aktų, susijusių su narkotikais, kurie iš esmės skiriasi net kaimyninėse šalyse. Ne visi literatūroje aprašomi apribojimai aptariami rekomendacijose.

Priklausomybei nuo opioidų, kuri gali būti vertinama kaip lėtinė, pasikartojanti ir potencialiai mirtina liga, gydyti gali būti vartojama daug medikamentų. Visų pirma, detoksikacijai (kuri, neesant tolesnio gydymo, susijusi su dideliu atkryčių dažniu) metadono ir buprenorfino vartojimas gali būti pakankamai veiksmingas ir saugus. Klonidinas ir lofeksidinas yra antrojo pasirinkimo vaistai. Perdozavimo atveju rekomenduotinas opioidų antagonistas naloksonas. Detoksikacija greito ir prailginto atspalaidavimo naltreksonu yra potencialus gydymas tam tikrai grupei, labai motyvuotų ir socialiai adaptuotų pacientų. Tik nedidelė dalis priklausomų pacientų, opioidų vartojimą nutraukia ilgam. Į abstinenciją orientuotas gydymas, vartojant geriamąjį naltreksoną, gali būti rekomenduojamas kai kuriais atvejais, tačiau pacientų išlikimo gydymo procese rodiklis yra labai mažas ir po ilgalaikio gydymo naltreksonu yra didelė pacientų, pavartojusių heroiną, mirtingumo rizika. Ilgai veikiantis injekuojamas naltreksonas (šiuo metu patvirtintas Jungtinėse Amerikos Valstijose) taip pat galėtų pagerinti išlikimo gydymo procese rezultatus lyginat su geriamuoju naltreksonu. Palaikomasis gydymas opioidų agonistais iki šiol yra geriausiai žinomas ir veiksmingiausias priklausomybės nuo opioidų gydymas. Tiek metadonas, tiek buprenorfinas arba buprenorfino ir naloksono derinys buvo veiksmingi gydant priklausomybę nuo opioidų. LAAM išimtas iš apyvartos, o gydymo SROM įrodymai labai riboti, be to, yra didelė netinkamo šio vaisto vartojimo rizika. Neseniai nustatyta, kad gydymas heroinu yra veiksmingas sunkios priklausomybės atveju, vaistams atspariai nepriklausomybei ir jau vartojamas keliose šalyse. Tačiau, atsižvelgiant į saugumo problemas didelę riziką neteisingo vartojimo, heroiną reikia skirti atsargiai. Tikėtini saugesni, ilgesnio veikimo ir su mažesne neteisingo vartojimo rizika nauji opioidinių receptorių agonistai.

Farmakologinės intervencijos visada turi būti derinamos bent su vidutinio intensyvumo psichosocialinėmis intervencijomis. Atsitiktinumų valdymas ir kai kurios kognityvinės elgesio terapijos formos yra veiksmingos priklausomybės nuo narkotikų gydymui.

PADĖKA

Dėkojame Jacquie Klesing, ELS, už rankraščio redakciją ir Leah Zindel, R. Ph., M.A.L.S. už kruopščią straipsnio recenziją.

INTERESŲ ATSKLEIDIMAS

Michael Soyka gavo dotacijas kelionėms iš „Eli Lilly“, „Bristol-Myers Squibb“ ir „AstraZeneca“, paramą moksliniams tyrimams iš „Sanofi-Aventis Essex“, pranešėjo honorarus iš „Prempharm“, dirbo konsultantu „Phoenix“. Henry R. Kranzler buvo mokamas konsultantas „Alkermes“, „GlaxoSmithKline“ ir „Gilead“. Jis gavo paramą tyrimams iš „Merck“. Jis praneša apie ryšius su kompanijomis „Eli Lilly“, „Janssen“, „Schering Plough“, „Lundbeck“, „Alkermes“, „GlaxoSmithKline“, „Abbott“ ir „Johnson & Johnson“, kurios teikia paramą ACNP Alkoholio klinikinių tyrimų iniciatyvai (ACTIVE), o dr. Kranzler gauna lėšas iš ACTIVE. Wim van den Brink gavo dotacijas kelionėms iš „Eli Lilly“, buvo mokamas konsultantas „Bristol-Myers Squibb“ ir buvo „Lundbeck“ tyrimų patarėju.

John Krystal gavo dotacijas arba yra patarėjų tarybos narys „Abbott Laboratories“, „Aisling Capital LLC“, „AstraZeneca Pharmaceuticals“, „Brintnall & Nicolini, Inc.“, „Bristol-Myers Squibb“, „Easton Associates“, „Eisai Inc.“, „Eli Lilly and Co.“, „F. Hoffmann-La Roche Ltd“, „Gilead Sciences Inc.“, „GlaxoSmithKline“, „Janssen Pharmaceuticals“, „Lohocla Research Corporation“, „Lundbeck Research“ JAV, „Medivation Inc.“, „Merz Pharmaceuticals“, „MK Medical Communications“, „Naurex Inc.“, „Pfizer Pharmaceuticals“, „SK Holdings Co. Ltd“, „Takeda Industries“, „Tetragenex Pharmaceuticals“, „Teva Pharmaceutical Industries Ltd“.

Hans-Jürgen Möller gavo dotacijas arba yra konsultantas pranešėjų biuruose „AstraZeneca“, „Bristol-Myers Squibb“, „Eisai“, „Eli Lilly“, „GlaxoSmithKline“, „Janssen Cilag“, „Lundbeck“, „Merck“, „Novartis“, „Organon“, „Pfizer“, „Sanofi-Aventis“, „Schering Plough“, „Schwabe“, „Sepracor“, „Servier“ ir „Wyeth“.

Siegfried Kasper gavo dotacijas (paramą moksliniams tyrimams) iš „Bristol Myers-Squibb“, „Eli Lilly“, „GlaxoSmithKline“, „Lundbeck“, „Organon“, „Sepracor“ ir „Servier“, dirbo konsultantu arba patarėju biuruose „AstraZeneca“, „Bristol-Myers Squibb“, „Eli Lilly“, „GlaxoSmithKline“, „Janssen“, „Lundbeck“, „Merck Sharp ir Dome“ (MSD), „Novartis“, „Organon“, „Pfizer“, „Schwabe“, „Sepracor“, „Servier“; ir dirbo pranešėjų biure „Angelini“, „AstraZeneca“, „Bristol Myers Squibb“, „Eli Lilly“, „Janssen“, „Lundbeck“, „Pfizer“, „Pierre Fabre“, „Schwabe“, „Sepracor“ ir „Servier“.

Vertė gyd. Laurina Šliožienė

LITERATŪRA

- Abbott PJ. A review of the community reinforcement approach in the treatment of opioid dependence. *J Psychoactive Drugs* 2009;41:379–385.
- Adi Y, Juarez-Garcia A, Wang D, Jowett S, Frew E, Day E, et al. Oral naltrexone as a treatment for relapse prevention in formerly opioid-dependent drug users: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11:iii–iv, 1–85.
- Agthe AG, Kim GR, Mathias KB, Hendrix CW, Chavez-Valdez R, Jansson L, et al. Clonidine as an adjunct therapy to opioids for neonatal abstinence syndrome: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2009;123:e849–856.
- Aldrich JV, McLaughlin JP. Peptide kappa opioid receptor ligands: potential for drug development. *AAPS J* 2009;11:312–322.
- Alho H, Sinclair D, Vuori E, Holopainen A. Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug Alcohol Depend* 2007;88:75–78.
- Amass L, Bickel WK, Crean JP, Blake J, Higgins ST. Alternate-day buprenorphine dosing is preferred to daily dosing by opioid-dependent humans. *Psychopharmacology (Berlin)* 1998;136:217–225.
- Amass L, Kamien JB, Reiber C, Branstetter S. Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug Alcohol Depend* 2000;60(Suppl 1):S6.
- Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004147; 2008a.
- Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database Syst Rev*:CD005031. DOI: 005010.001002/14651858. CD14005031.pub14651853; 2008b.
- American Psychiatric Association Practice Guidelines. Treatment of Patients with Substance Use Disorders, Second edition. *Am J Psychiatry* 2007;164(Suppl):4.
- Anglin MD, Almog IJ, Fisher DG, Peters KR. Alcohol use by heroin addicts: evidence for an inverse relationship. A study of methadone maintenance and drug-free treatment samples. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1989;15:191–207.
- Arias A, Feinn R, Kranzler HR. Association of an Asn40Asp (A118G) polymorphism in the mu-opioid receptor gene with substance dependence: a meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2006;83:262–268.
- Auriacombe M, Franques P, Tignol J. Deaths attributable to methadone vs buprenorphine in France. *J Am Med Assoc* 2001;285:45.
- Backmund M, Meyer K, Rothenhaeusler HB, Soyka M. Opioid detoxification with delta sleep-inducing peptide: results of an open clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:257–258.
- Backmund M, Schutz CG, Meyer K, Eichenlaub D, Soyka M. Alcohol consumption in heroin users, methadone-substituted and codeine-substituted patients – frequency and correlates of use. *Eur Addict Res* 2003;9:45–50.
- Backmund M, Henkel C, Jordan F, Habsch J, Meyer K, Käb S. Das QT-Intervall während der Substitutionsbehandlung-lung Heroinabhängiger [in German]. *Suchtmed* 2005a;7:161–164.
- Backmund M, Meyer K, Henkel C, Soyka M, Reimer J, Schutz CG. Co-consumption of benzodiazepines in heroin users, methadone-substituted and codeine-substituted patients. *J Addict Dis* 2005b;24:17–29.
- Backmund M, Schütz C, Mayer K, Edlin BR, Reimer J. The risk of emergency treatment due to overdose in injection users. *J Addict Dis* 2009;89:176–182.
- Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Moller HJ, Allgulander C, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. *World J Biol Psychiatry* 2008;9:248–312.
- Barnett PG, Rodgers JH, Bloch DA. A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. *Addiction* 2001;96:683–690.
- Beer B, Rabl W, Libiseller K, Giacomuzzi S, Riemer Y, Pavlic M. Impact of slow-release oral morphine on drug abusing habits in Austria (in German). *Neuropsychiatry* 2010;24:108–117.
- Begre S, von Bardeleben U, Ladewig D, Jaquet-Rochat S, Cosendai-Savary L, Golay KP, et al. Paroxetine increases steady-state concentrations of (R)-methadone in CYP2D6 extensive but not poor metabolizers. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:211–215.
- Berglund M, Thelander S, Jonsson E. Treating alcohol and drug abuse. An evidence based review. Weinheim: Wiley-VCH; 2003.
- Berrosco E, Sanchez-Blazquez P, Garzon J, Mico JA. Opiates as antidepressants. *Curr Pharm Res* 2009;15:1612–1622.
- Bickel WK, Amass L, Crean JP, Badger GJ. Buprenorphine dosing every 1, 2, or 3 days in opioid-dependent patients. *Psychopharmacology (Berlin)* 1999;146:111–118.
- Binder T, Vavrinkova B. Prospective randomised comparative study of the effect of buprenorphine, methadone and heroin on the course of pregnancy, birthweight of newborns, early postpartum adaptation and course of the neonatal abstinence syndrome (NAS) in women followed up in the outpatient department. *Neuroendocrinol Lett* 2008;29:80–86.
- Blanken P, Hendriks VM, van Ree JM, van den Brink W. Outcome of long-term heroin-assisted treatment offered to chronic, treatment-resistant heroin addicts in the Netherlands. *Addiction* 2009;105:300–308.
- Blanken P, van den Brink W, Hendriks VM, Huijsman IA, Klous MG, Rook EJ, et al. Heroin-assisted treatment in the Netherlands: History, findings, and international context. *Eur Neuropsychopharmacology* 2010;20(Suppl 2):5105–5158.
- Bond C, LaForge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L, 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.
- Boscarino JA, Rukstalis M, Hoffman SN, Han JJ, Erlich PM, Gerhard GS, Stewart F. Risk factors for drug dependence among out-patients on opioid therapy in a large US health-care system. *Addiction* 2010;105:1176–1182.
- Boulton DW, Arnaud P, DeVane CL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone enantiomers after a single oral dose of racemate. *Clin Pharmacol* 2001;70:48–57.
- Brewer C, Wong VS. Naltrexone: report of lack of hepato-toxicity in acute viral hepatitis, with a review of the literature. *Addict Biol* 2004;9:81–87.
- Bruce RD, Govindasamy S, Sylla L, Kamarulzaman A, Altice FL. Lack of reduction in buprenorphine injection after introduction of co-formulated buprenorphine/naloxone to the Malaysian market. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2009;35:68–72.
- Brunette MF, Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. Clozapine use and relapse of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull* 2006;32:637–643.
- Bunten H, Liang, W-J, Pounder D, Seneviratne C, Osselson MD. CYP2B6 and OPRM1 gene variations predict methadone-related deaths. *Addict Biol* 2010;16:142–144.
- Burns L, Randall D, Hall WD, Law M, Butler T, Bell J, et al. Opioid agonist pharmacotherapy in New South Wales from 1985 to 2006: patient characteristics and patterns and predictors of treatment retention. *Addiction* 2009;104:1363–1372.
- Caplehorn JR, Dalton MS, Haldar F, Petrenas AM, Nisbet JG. Methadone maintenance and addicts' risk of fatal heroin overdose. *Subst Use Misuse* 1996;31:177–196.
- Carroll KM, Chang G, Behr H, Clinton B, Kosten TR. Improving treatment outcome in pregnant, methadone-maintained women. *Am J Addict* 1995;4:56–59.
- Carroll KM, Ball SA, Nich C, O'Connor PG, Eagan DA, Frankforter TL, et al. Targeting behavioral therapies to enhance naltrexone treatment of opioid dependence: efficacy of contingency management and significant other involvement. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:755–761.
- Castells X, Kosten TR, Capellà D, Vidal X, Colom J, Casas M. Efficacy of opiate maintenance therapy and adjunctive interventions for opioid dependence with comorbid cocaine use disorders: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2009;35:339–349.
- Charney DS, Sternberg DE, Kleber HD, Heninger GR, Redmond DE Jr. The clinical use of clonidine in abrupt withdrawal from methadone. Effects on blood pressure and specific signs and symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:1273–1277.
- Chevillard L, Megarbane B, Faud FJ, Risede P, Declèves X, Mager D, et al. Mechanisms of respiratory insufficiency induced by methadone overdose in rats. *Addict Biol* 2010;15:62–80.
- Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain* 2009;10:113–130.
- Cleary BJ, Donnelly J, Strawbridge J, Gallagher PJ, Fahey T, Clarke M, Murphy DJ. Methadone dose and neonatal abstinence syndrome – systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2010;105:2071–2084.
- Cleary M, Hunt G, Matheson S, Siegfried N, Walter G. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database Syst Rev* 23:CD001088; 2008.
- Cook S, Moeschler O, Katarzyna M, Yersin B. Acute opiate overdose: characteristics of 190 consecutive cases. *Addiction* 1998;93:1559–1565.
- Collins ED, Kleber HD, Whittington RA, Heitler NE. Anesthesia-assisted vs buprenorphine- or clonidine-assisted heroin detoxification and naltrexone induction: a randomized trial. *J Am Med Assoc* 2005;294:903–913.
- Comer SD, Sullivan MA, Yu E, Rothenberg JL, Kleber HD, Kampman K, et al. Injectable, sustained-release naltrexone for the treatment of opioid dependence: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:210–218.
- Compton P, Ling W, Moody D, Chiang N. Pharmacokinetics, bioavailability and opioid effects of liquid versus tablet buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 2006;82:25–31.
- Condelli WS, Fairbank JA, Dennis ML, Rachal JV. Cocaine use by clients in methadone programs: significance, scope, and behavioral interventions. *J Subst Abuse Treat* 1991;8:203–212.
- Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Liu Z, Taylor RJ, et al. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11:iii–iv, 1–171.
- Corkery JM, Schifano F, Ghodse AH, Oyefeso A. The effects of methadone and its role in fatalities. *Hum Psychopharmacol* 2004;19:565–576.
- Cornish JW, Metzger D, Woody GE, Wilson D, McLellan AT, Vandergriff B, et al. Naltrexone pharmacotherapy for opioid dependent federal probationers. *J Subst Abuse Treat* 1997;14:529–534.
- Crettol S, Deglon JJ, Besson J, Croquette-Krokhar M, Gothuey I, Hammig R, et al. Methadone enantiomer plasma levels, CYP2B6, CYP2C19, and CYP2C9 genotypes, and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:593–604.
- Crettol S, Deglon JJ, Besson J, Croquette-Krokhar M, Hammig R, Gothuey I, et al. ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:668–681.
- Crettol S, Besson J, Croquette-Krokhar M, Hammig R, Gothuey I, Monnat M, et al. Association of dopamine and opioid receptor genetic polymorphisms with response to methadone maintenance treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1722–1727.
- Curran HV, Kleckham J, Bearn J, Strang J, Wanigaratne S. Effects of methadone on cognition, mood and craving in detoxifying opiate addicts: a dose-response study. *Psychopharmacology (Berlin)* 2001;154:153–160.
- Dahan A. Opioid-induced respiratory effects: new data on buprenorphine; 2006.
- Dahan A, Yassen A, Romberg R, Sarton E, Teppema L, Olofsen E, et al. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *Br J Anaesth* 2006;96:627–632.
- Dahan A, Aarts L, Smith T W. Incidence, reversal, and prevention of opioid-induced respiratory depression. *Anesth-siology* 2010;112:226–238.
- Darke S, Hall W. Heroin overdose: Research and evidence-based intervention. *J Urban Health* 2003;80:189–200.
- Darke S, Ross J. Suicide among heroin users: rates, risk factors and methods. *Addiction* 2002i;97:1383–1394.
- Darke S, Sims J, McDonald S, Wickes W. Cognitive impairment among methadone maintenance patients. *Addiction* 2000;95: 687–695.
- Darke S, Degenhardt L, Mattick R. Mortality amongst illicit drug users. *Epidemiology, causes and intervention*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
- Daivids E, Gastpar M. Buprenorphine in the treatment of opioid dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:209–216.
- Davis PE, Liddiard H, McMillan TM. Neuropsychological deficits and opiate abuse. *Drug Alcohol Depend* 2002;67:105–108.
- Day E, Ison J, Strang J. Inpatient versus other settings for detoxification for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004580; 2005.
- De Jong CJ. General anaesthesia is patient-friendly in opioid antagonist detoxification treatment. *Addiction* 2005;100:1742–1744.
- de Vos JW, Ufkes JG, Kaplan CD, Tursch M, Krause JK, van Wilgenburg H, et al. L-Methadone and D,L-methadone in methadone maintenance treatment: a comparison of therapeutic effectiveness and plasma concentrations. *Eur Addict Res* 1998;4:134–141.
- Deamer RL, Wilson DR, Clark DS, Prichard JG. Torsades de pointes associated with high dose levomethadyl acetate (ORLAAM). *J Addict Dis* 2001;20:7–14.

71. Degenhardt L, Gibson A, Mattick RP, Hall W. Depot naltrexone use for opioid dependence in Australia: large-scale use of an unregistered medication in the absence of data on safety and efficacy. *Drug Alcohol Rev* 2008;27:1–3.
72. De Leon G, Janchill N. Residential therapeutic communities for female substance abusers. *Bull NY Acad Med* 1991;67:277–290.
73. Dobler-Mikola A, Hättenschwiler J, Meili D, Beck T, Böni E, Modestin J. Patterns of heroin, cocaine, and alcohol abuse during long-term methadone maintenance treatment. *J Subst Abuse Treat* 2005;29:259–265.
74. Donny EC, Brassier SM, Bigelow GE, Stitzer ML, Walsh SL. Methadone doses of 100 mg or greater are more effective than lower doses at suppressing heroin self-administration in opioid-dependent volunteers. *Addiction* 2005;100:1496–1509.
75. Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000;26:441–449.
76. Drake RE, O'Neal EL, Wallach MA. A systematic review of psychosocial research on psychosocial interventions for people with co-occurring severe mental and substance use disorders. *J Subst Abuse Treat* 2008;34:123–138.
77. Dutra L, Stathopoulou G, Basden SL, Leyro TM, Powers MB, Otto MW. A meta-analytic review of psychosocial interventions for substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2008;165:179–187.
78. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1153–1193.
79. EBDD (Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht). Jahresbericht 2009: Stand der Drogen-problematik in Europa [in German]. Luxembourg: Amt für amtliche Veröffentlichungen der Europäischen Union; 2009.
80. Ebner N, Rohrmeister K, Winklbaur B, Bauert A, Jagsch R, Peternell A, et al. Management of neonatal abstinence syndrome in neonates born to opioid-maintained women. *Drug Alcohol Depend* 2007;87:131–138.
81. Ehret GB, Voide C, Gex-Fabry M, Chabert J, Shah D, Broers B, et al. Drug-induced long QT syndrome in injection drug users receiving methadone: high frequency in hospitalized patients and risk factors. *Arch Intern Med* 2006;166:1280–1287.
82. Ehret GN, Desmeules JA, Broers B. Methadone-associated long QT syndrome: improving pharmacotherapy for dependence on illegal opioids and lessons learned for pharmacology. *Expert Opin Ther Targets* 2007;6:289–303.
83. Eissenberg T, Johnson RE, Bigelow GE, Walsh SL, Liebson IA, Strain EC, et al. Controlled opioid withdrawal evaluation during 72 h dose omission in buprenorphine-maintained patients. *Drug Alcohol Depend* 1997;45:81–91.
84. Elsner H. Kammertachykardien ("Torsade de Pointes") und weitere Herzrhythmusstörungen unter Methadonsubstitution: Risikominderung durch Medikamentenumstellung [in German]. *Suchtmed* 2005;7:257–263.
85. Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* CD002208; 2003.
86. Farre M, Mas A, Torrens M, Moreno V, Cami J. Retention rate and illicit opioid use during methadone maintenance interventions: a meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2002;65:283–290.
87. Faraed A, Casarella J, Roberts M, Sledoda M, Amar R, Vayalappalli S, Drexler K. High dose versus moderate dose methadone maintenance: is there a better outcome? *J Addict Dis* 2009;28:399–405.
88. Faraed A, Casarella J, Amar R, Vayalappalli S, Drexler K. Methadone maintenance dosing guideline for opioid dependence, a literature review. *J Addict Dis* 2010;29:1–14.
89. Farrell M, Neeleman J, Gossop M, Griffiths P, Buning E, Finch E, et al. The legislation, organisation and delivery of methadone in 12 EU member states. Brussels: European Commission; 1996.
90. Favrat B, Zimmermann G, Zullino D, Krenz S, Dorogy F, Muller J, et al. Opioid antagonist detoxification under anaesthesia versus traditional clonidine detoxification combined with an additional week of psychosocial support: a randomised clinical trial. *Drug Alcohol Depend* 2006;81:109–116.
91. Ferri M, Davoli M, Perucci CA. Heroin maintenance for chronic heroin-dependent individuals: *Cochrane Database Syst Rev* CD00333410; 2010.
92. Fingerhuth MI, Thompson MR, Jasinski DR. A comparison of clonidine and buprenorphine in the outpatient treatment of opiate withdrawal. *Subst Abuse* 2001;22:193–199.
93. Fischer B, Cruz MF, Patra J, Rehm J. Predictors of methadone maintenance treatment utilization in a multisite cohort of illicit opioid users (OPICAN). *J Subst Abuse Treat* 2008;34: 340–346.
94. Fischer G, Ortner R, Rohrmeister K, Jagsch R, Baewert A, Langer M, Aschauer H. 2006. Methadone versus buprenorphine in pregnant addicts: a double-blind, double-dummy comparison study. *Addiction* 101:275–281.
95. Frick U, Rehm J, Zullino D, Fernando M, Wiesbeck G, Ammann J, Uchtenhagen A. Long-term follow-up of orally administered diacetylmorphine substitution treatment. *Eur Addict Res* 2010;16:131–138.
96. Foster DJ, Somogyi AA, Dyer KR, White JM, Bochner F. Steady-state pharmacokinetics of (R)- and (S)-methadone in methadone maintenance patients. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50: 427–440.
97. Foster DJ, Somogyi AA, White JM, Bochner F. Population pharmacokinetics of (R)-, (S)- and rac-methadone in methadone maintenance patients. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:742–755.
98. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, Williford WO, Chiang CN, Jones K, et al. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *New Engl J Med* 2003;349:949–958.
99. Galanter M, Dermatis H, Glickman L, Maslansky R, Sellers MB, Neumann E, et al. Network therapy: decreased secondary opioid use during buprenorphine maintenance. *J Subst Abuse Treat* 2004;26:313–318.
100. Garbutt JC. Efficacy and tolerability of naltrexone in the management of alcohol dependence. *Curr Pharm Des* 2010;16: 2091–2097.
101. Gerri G, Borella F, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Bubici C, et al. Buprenorphine versus methadone for opioid dependence: predictor variables for treatment outcome. *Drug Alcohol Depend* 2004;75:37–45.
102. Gil M, Sala M, Anguera I, Chapinal O, Cervantes M, Guma JR, et al. QT prolongation and Torsades de Pointes in patients infected with human immunodeficiency virus and treated with methadone. *Am J Cardiol* 2003;92:995–997.
103. Gish EC, Miller JL, Honey BL, Johnson PN. Lofexidine, an α -2-receptor agonist for opioid detoxification. *Ann Pharmacother* 2010;44:343–351.
104. Glatt SJ, Bousman C, Wang RS, Murthy KK, Rana BK, Lasky-Su JA, et al. Evaluation of OPRM1 variants in heroin dependence by family-based association testing and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2007;90:159–165.
105. Gold MS, Pottash AC, Sweeney DR, Kleber HD. 1980. Opiate withdrawal using clonidine. A safe, effective, and rapid nonopioid treatment. *J Am Med Assoc* 243:343–346.
106. Goldstein A, Herrera J. Heroin addicts and methadone treatment in Albuquerque: a 22-year follow-up. *Drug Alcohol Depend* 1995;40:139–150.
107. Gourevitch MN, Friedland GH. Interactions between methadone and medications used to treat HIV infection: a review. *Mt Sinai J Med* 2000;67:429–436.
108. Gowing L, Ali R, White J. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*:CD002025; 2006.
109. Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM. Alpha-2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*:CD002024; 2009.
110. Gowing L, Ali R, White JM. Opioid antagonists under heavy sedation or anaesthesia for opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*:CD002022; 2010.
111. Grabowski J, O'Brien CP, Greenstein R, Ternes J, Long M, Steinberg-Donato S. Effects of contingent payment on compliance with a naltrexone regimen. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1979;6:355–365.
112. Green AI, Burgess ES, Dawson R, Zimmet SV, Strous RD. Alcohol and cannabis use in schizophrenia: effects of clozapine vs. risperidone. *Schizophr Res* 2003;60:81–85.
113. Green AI, Noordsy DL, Brunette MF, O'Keefe C. Substance abuse and schizophrenia: pharmacotherapeutic intervention. *J Subst Abuse Treat* 2008;34:61–71.
114. Greenwald M, Johanson CE, Bueller J, Chang Y, Moody DE, Kilbourn M, et al. Buprenorphine duration of action: mu-opioid receptor availability and pharmacokinetic and behavioral indices. *Biol Psychiatry* 2007;61:101–110.
115. Greenwald MK, Schuh KJ, Stine SM. Transferring methadone-maintained outpatients to the buprenorphine sublingual tablet: a preliminary study. *Am J Addict* 2003;12:365–374.
116. Gross A, Marsch LA, Badger GJ, Bickel WK. A comparison between low-magnitude voucher and buprenorphine medication contingencies in promoting abstinence from opioids and cocaine. *Exp Clin Psychopharmacol* 2006;14:148–156.
117. Gruber SA, Tzilos GK, Silveri MM, Pollack M, Renshaw PF, Kaufman MJ, et al. Methadone maintenance improves cognitive performance after two months of treatment. *Exp Clin Psychopharmacol* 2006;14:157–164.
118. Gruber VA, McCance-Katz EF. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010;7:152–160.
119. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:85–116.
120. Gutstein HB, Aki H. Opioid analgesics. in: Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. New York: McGraw-Hill. 2001;569–620.
121. Haile CN, Kosten TA, Kosten TR. Pharmacogenetic treatments for drug addiction: alcohol and opiates. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2008;34:355–381.
122. Hanon S, Seewald RM, Yang F, Schweitzer P, Rosman J. Ventricular arrhythmias in patients treated with methadone for opioid dependence. *J Interv Card Electrophysiol* 2010;28:19–22.
123. Haasen C, Verthein U, Degkwitz P, Berger J, Krausz M, Naber D. Heroin-assisted treatment for opioid dependence: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2007;191:55–62.
124. Hartnoll RL, Mitcheson MC, Battersby A, Brown G, Ellis M, Fleming P, Hedley N. Evaluation of heroin maintenance in controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:877–884.
125. Havens JR, Latkin CA, Pu M, Cornelius LJ, Bishai D, Huettner S, et al. Predictors of opiate agonist treatment retention among injection drug users referred from a needle exchange program. *J Subst Abuse Treat* 2009;36:306–312.
126. Honey BL, Benefield RJ, Miller JL, Johnson PN. Alpha-2-receptor agonists for treatment and prevention of iatrogenic opioid abstinence syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2009;43:1506–1511.
127. Hser YI, Hoffman V, Grella CE, Anglin MD. A 33-year follow-up of narcotics addicts. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:503–508.
128. Hulse GK, Milne E, English DR, Holman CD. The relationship between maternal use of heroin and methadone and infant birth weight. *Addiction* 1997;92:1571–1579.
129. Hulse GK, Milne E, English DR, Holman CD. Assessing the relationship between maternal opiate use and neonatal mortality. *Addiction* 1998;93:1033–1042.
130. Hulse GK, English DR, Milne E, Holman CD. The quantification of mortality resulting from the regular use of illicit opiates. *Addiction* 1999;94:221–229.
131. Hulse GK, Morris N, Arnold-Reed D, Tait RJ. Improving clinical outcomes in treating heroin dependence: Randomized, controlled trial of oral or implant naltrexone. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1108–1115.
132. Hulse GK, Ngo HT, Tait RJ. Risk factors for craving and relapse in heroin users treated with oral or implant naltrexone. *Biol Psychiatry* 2010;68:296–302.
133. Iguchi MY, Lamb RJ, Belding MA, Platt JJ, Husband SD, Morral AR. Contingent reinforcement of group participation versus abstinence in a methadone maintenance program. *Exp Clin Psychopharmacol* 1996;4:1–7.
134. Ikeda K, Ide S, Han W, Hayashida M, Uhl GR, Sora I. How individual sensitivity to opiates can be predicted by gene analyses. *Trends Pharmacol Sci* 2005;26:311–317.
135. Janiri L, Mannelli P, Persico AM, Serretti A, Tempesta E. Opiate detoxification of methadone maintenance patients using lisdexamfetamine, clonidine and buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 1994;36:139–145.
136. Janetto PJ, Bratanow NC. Utilization of pharmacogenomics and therapeutic drug monitoring for opioid pain management. *Pharmacogenomics* 2009;10:1157–1167.
137. Jasinski DR, Johnson RE, Kocher TR. Clonidine in morphine withdrawal. Differential effects on signs and symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:1063–1066.
138. Johnson RE, Jones HE, Fischer G. Use of buprenorphine in pregnancy: patient management and effects on the neonate. *Drug Alcohol Depend* 2003;70:S87–101.
139. Jones HE, Haug NA, Stitzer ML, Svikis DS. Improving treatment outcomes for pregnant drug-dependent women using low-magnitude voucher incentives. *Addict Behav* 2000;25:263–267.
140. Jones HE, Haug N, Silverman K, Stitzer M, Svikis D. The effectiveness of incentives in enhancing treatment attendance and drug abstinence in methadone-maintained pregnant women. *Drug Alcohol Depend* 2001;61:297–306.
141. Jones HE, Johnson RE, Jasinski DR, O'Grady KE, Chisholm CA, Choo RE, et al. Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: effects on the neonatal abstinence syndrome. *Drug Alcohol Depend* 2005;79: 1–10.
142. Jones HE, Martin PR, Heil SH, Kaltenbach K, Selby P, Coyle MG, et al. Treatment of opioid-dependent pregnant women: clinical and research issues. *J Subst Abuse Treat* 2008;35:245–

143. Judson BA, Horns WH, Goldstein A. Side effects of levomethadone and racemic methadone in a maintenance program. *Clin Pharmacol Ther* 1976;20:445-449.
144. Justo D. Methadone-induced long QT syndrome vs methadone-induced torsades de pointes. *Arch Intern Med* 2006;166:2288; author reply 2289-2290.
145. 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.
146. Kakko J, Gronblad L, Svanborg KD, von Wachenfeldt J, Ruck C, Rawlings B, et al. A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164:797-803.
147. Kakko J, Heilig M, Sarman I. Buprenorphine and methadone treatment of opiate dependence during pregnancy: comparison of fetal growth and neonatal outcomes in two consecutive case series. *Drug Alcohol Depend* 2008;96:69-78.
148. Kamien JB, Branstetter SA, Amass L. Buprenorphine-naloxone versus methadone maintenance therapy: a randomised double-blind trial with opioid-dependent patients. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2008;10:5-18.
149. Kandall SR, Doberczak TM, Jantunen M, Stein J. The methadone-maintained pregnancy. *Clin Perinatol* 1999;26:173-183.
150. Kastelic A, Dubajic G, Strbad E. Slow-release oral morphine for maintenance treatment of opioid addicts intolerant to methadone or with inadequate withdrawal suppression. *Addiction* 2008;103:1837-1846.
151. Kerr T, Marsh D, Li K, Montaner J, Wood E. Factors associated with methadone maintenance therapy use among a cohort of polysubstance using injection drug users in Vancouver. *Drug Alcohol Depend* 2005;80:329-335.
152. Khantzian EJ, Halliday KS, MacAuliffe WE. Addition and the vulnerable self: Modified dynamic group therapy for substance abusers. New York: Guilford; 1990.
153. Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D, Sheffels P. Role of hepatic and intestinal cytochrome P450 3A and 2B6 in the metabolism, disposition, and mitotic effects of methadone. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:250-269.
154. Kimber J, Copeland L, Hickman M, Macleod J, McKenzie J, De Angelis D, Robertson JR. Survival and cessation in injecting drug users: prospective observational study of outcomes and effect of opiate substitution. *Br Med J* 2010;341:c3374. doi: 10.1136/bmj.c3172.
155. Kleber HD, Riordan CE, Rounsaville B, Kosten T, Charney D, Gaspari J, et al. Clonidine in outpatient detoxification from methadone maintenance. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:391-394.
156. Kleber HD, Topazian M, Gaspari J, Riordan CE, Kosten T. Clonidine and naltrexone in the outpatient treatment of heroin withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1987;13:1-17.
157. Kleber HD, Weiss RD, Anton RF Jr, George TP, Greenfield SF, Kosten TR, et al. Treatment of patients with substance use disorders, second edition. *Am J Psychiatry* 2007;164:5-123.
158. Koob GF, Le Moal M. Neurobiology of addiction. Amsterdam: Academic Press.
159. Kosten TR, Gawin FH, Rounsaville BJ, Kleber HD. 1986. Cocaine abuse among opioid addicts: demographic and diagnostic factors in treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2006;12:1-16.
160. Kosten TR, Rounsaville BJ, Kleber HD. A 2.5-year follow-up of cocaine use among treated opioid addicts. Have our treatments helped? *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:281-284.
161. Kosten TR, Gawin FH, Morgan C, Nelson JC, Jatlow P. Desipramine and its 2-hydroxy metabolite in patients taking or not taking methadone. *Am J Psychiatry* 1990a;147:1379-1380.
162. Kosten TR, Gawin FH, Morgan C, Nelson JC, Jatlow P. Evidence for altered desipramine disposition in methadone-maintained patients treated for cocaine abuse. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1990b;16:329-336.
163. Kraft WK, Gibson E, Dysart K, Dample VS, Larusso JL, Greenspan JS, et al. Sublingual buprenorphine for treatment of neonatal abstinence syndrome: a randomized trial. *Pediatrics* 2008;122:e601-607.
164. Krantz MJ, Mehler PS. QTc prolongation: methadone's efficacy-safety paradox. *Lancet* 2006;368:556-557.
165. Krantz MJ, Lewkowicz L, Hays H, Woodroffe MA, Robertson AD, Mehler PS. Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. *Ann Intern Med* 2002;137:501-504.
166. Krantz MJ, Kutinsky IB, Robertson AD, Mehler PS. Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes. *Pharmacotherapy* 2003;23: 802-805.
167. Krantz MJ, Rowan SB, Schmittner J, Bucher Bartelson B. Physician awareness of the cardiac effects of methadone: results of a national survey. *J Addict Dis* 2007;26:79-85.
168. Krantz MJ, Martin J, Stimmel B, Mehla D, Haigney MC. QTc interval screening in methadone treatment. *Ann Intern Med* 2009;150: 387-395.
169. Kreek MJ, Hartman N. Chronic use of opioids and antipsychotic drugs. side effects, effects on endogenous opioids, and toxicity. *Ann NY Acad Sci* 1982;398:151-172.
170. Kreek MJ, Hachey DL, Klein PD. Stereoselective disposition of methadone in man. *Life Sci* 1979;24:925-932.
171. Kristensen K, Blemmer T, Angelo HR, Christrup LL, Drenck NE, Rasmussen SN, et al. Stereoselective pharmacokinetics of methadone in chronic pain patients. *Ther Drug Monit* 1996;18:221-227.
172. Krupitsky EM, Blokhina EA. Long-acting depot formulations of naltrexone for heroin dependence: a review. *Curr Opin Psychiatry* 2010; (in press).
173. Krystal JH, Walker MW, Heninger GR. Intermittent naloxone attenuates the development of physical dependence on methadone in rhesus monkeys. *Eur J Pharmacol* 1989;160:331-338.
174. Langendam MW, van Brussel GH, Coutinho RA, van Ameijden EJ. The impact of harm-reduction-based methadone treatment on mortality among heroin users. *Am J Publ Health* 2001;91:774-780.
175. Lee TM, Pau CW. Impulse control differences between abstinent heroin users and matched controls. *Brain Inj* 2002;16: 885-889.
176. Leri F, Bruneau J, Stewart J. Understanding polydrug use: review of heroin and cocaine co-use. *Addiction* 2003;98:7-22.
177. Levin FR, Fischman MW, Connerney I, Foltin RW. A protocol to switch high-dose, methadone-maintained subjects to buprenorphine. *Am J Addict* 1997;6:105-116.
178. Ling W, Charuvastra C, Kaim SC, Klett CJ. Methadyl acetate and methadone as maintenance treatments for heroin addicts. A veterans administration cooperative study. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:709-720.
179. Ling W, Wesson DR, Charuvastra C, Klett CJ. A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:401-407.
180. Ling W, Amass L, Shoptaw S, Anton JJ, Hillhouse M, Babcock D, et al. A multi-center randomized trial of buprenorphine, naloxone versus clonidine for opioid detoxification: findings from the National Institute on Drug Abuse Clinical Trial Network. *Addiction* 2005;100:1090-1100.
181. Ling W, Casadonte P, Bigelow G, Kampman KM, Patkar A, Bailey GL, et al. Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2010;304:1578-1583.
182. Lingford-Hughes AR, Welch S, Nutt DJ. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance misuse, addiction and comorbidity: recommendations from the British Association for Pharmacology. *J Psychopharmacol* 2004;18:293-335.
183. Lobmaier P, Kornor H, Kunoe N, Bjorndal A. Sustained-release naltrexone for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*:CD006140; 2008.
184. Loeber S, Knies A, Diehl A, Mann K, Croissant B. Neuropsychological functioning of opiate-dependent patients: a nonrandomized comparison of patients preferring either buprenorphine or methadone maintenance treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2008;34:584-593.
185. Lotsch J, Geisslinger G. Are mu-opioid receptor polymorphisms important for clinical opioid therapy? *Trends Mol Med* 2005;11:82-89.
186. Madlung-Kratzer E, Spitzer B, Brosch R, Dunkel D, Haring C. A double-blind, randomized, parallel group study to compare the efficacy, safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in opioid-dependent in-patients willing to undergo detoxification. *Addiction* 2009;104:1549-1557.
187. Mammen K, Bell J. The clinical efficacy and abuse potential of combination buprenorphine-naloxone in the treatment of opioid dependence. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:2537-2544.
188. Manchikanti L, Fellows B, Ailinani H, Pampati V. Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids: a ten-year perspective. *Pain Phys* 2010;13:401-435.
189. Mardsen J, Eastwood B, Bradbury C, Dale-Perera A, Farrell M, Hammond P, et al. Effectiveness of community treatments for heroin and crack cocaine addiction in England: a prospective, in-treatment cohort study. *Lancet* 2009;374:1262-1270.
190. Maremmani I, Canoniero S, Pacini M. Methadone dose and retention in treatment of heroin addicts with bipolar I disorder comorbidity: preliminary results. *Heroin Addict Relat Clin Prob* 2000a;2:29-46.
191. Maremmani I, Zolesi O, Aglietti M, Marini G, Tagliamonte A, Shinderman M, et al. Methadone dose and retention during treatment of heroin addicts with Axis I psychiatric comorbidity. *J Addict Dis* 2000b;19:29-41.
192. Maremmani I, Pacini M, Cesaroni C, Lovrecic M, Perugi G, Tagliamonte A. QTc interval prolongation in patients on long-term methadone maintenance therapy. *Eur Addict Res* 2005;11:44-49.
193. Martell BA, Arnsten JH, Krantz MJ, Gourevitch MN. Impact of methadone treatment on cardiac repolarization and conduction in opioid users. *Am J Cardiol* 2005;95:915-918.
194. Mattick RP, Ali R, White JM, O'Brien S, Wolk S, Danz C. Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: a randomized double-blind trial with 405 opioid-dependent patients. *Addiction* 2003a;98:441-452.
195. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*:CD002207; 2003b.
196. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*:CD 002209; 2009.
197. Maxwell JC, Pullum TW, Tannert K. Deaths of clients in methadone treatment in Texas: 1994-2002. *Drug Alcohol Depend* 2005;78:73-81.
198. Maxwell S, Shinderman M, Miner A, Bennet A. Correlation between Hepatitis C serostatus and methadone dose requirement in 1,163 methadone-maintained patients. *Heroin Addict Relat Clin Prob* 2002;4:5-10.
199. McCance-Katz EF, Sullivan LE. Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: A review. *Am J Addict* 2010;19:4-16.
200. McCowan C, Kidd B, Fahey T. Factors associated with mortality in Scottish patients receiving methadone in primary care: retrospective cohort study. *Br Med J* 2009;338:b2225.
201. McLellan AT, Arndt IO, Metzger DS, Woody GE, O'Brien CP. The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. *J Am Med Assoc* 1993;269:1953-1959.
202. Meader N. A comparison of methadone, buprenorphine and alpha (2) adrenergic agonists for opioid detoxification: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2010;108:110-114.
203. Megarbane B, Hreiche R, Pirnay S, Marie N, Baud FJ. Does high-dose buprenorphine cause respiratory depression? possible mechanisms and therapeutic consequences. *Toxicol Rev* 2006;25:79-85.
204. Megarbane B, Buisien A, Jacobs F, Resiere D, Chevillard L, Vicaut E, Baud FJ. Prospective comparative assessment of buprenorphine overdose with heroin and methadone: clinical characteristics and response to antidotal treatment. *J Subst Abuse Treat* 2010;38:403-407.
205. Meili D, Broers B, Bruggmann, Fink A, Hammig R. Medical Recommendations for maintenance therapy in opioid dependence (Swiss Society of Addiction Medicine, in German). *Suchtmed* 2008;10:29-53.
206. Mello NK, Mendelson JH, Kuehnle JC, Sellers MS. Operant analysis of human heroin self-administration and the effects of naltrexone. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;216:45-54.
207. Messinis L, Lyros E, Andrian V, Katsakiori P, Panagis G, Georgiou V, et al. Neuropsychological functioning in buprenorphine maintained patients versus abstinent heroin abusers on naltrexone hydrochloride therapy. *Hum Psychopharmacol* 2009;24:524-531.
208. Mintzer MZ. Effects of opioid pharmacotherapy on psychomotor and cognitive performance: A review of human laboratory studies of methadone and buprenorphine. *Heroin Addict Relat Clin Prob* 2007;9:5-24.
209. Mintzer MZ, Stitzer ML. Cognitive impairment in methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Depend* 2002;67:41-51.
210. Mintzer MZ, Coppersino ML, Stitzer ML. Opioid abuse and cognitive performance. *Drug Alcohol Depend* 2005;78:225-230.
211. Mitchell TB, White JM, Somogyi AA, Bochner F. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone and slow-release oral morphine for maintenance treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Depend* 2003;72:85-94.
212. Mitchell TB, White JM, Somogyi AA, Bochner F. Slow-release oral morphine versus methadone: a crossover comparison of patient outcomes and acceptability as maintenance pharmacotherapies for opioid dependence. *Addiction* 2004;99:940-945.
213. Monte AA, Mandell T, Wilford BB, Tennyson J, Boyer EW. Diversion of buprenorphine/naloxone coformulated tablets in a region with high prescribing prevalence. *J Addict Dis* 2009;28:226-231.

214. Montoya ID, Gorelick DA, Preston KL, Schroeder JR, Umbricht A, Cheskin LJ, et al. Randomized trial of buprenorphine for treatment of concurrent opiate and cocaine dependence. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:34–48.
215. Nakamura K, Hachey DL, Kreek MJ, Irving CS, Klein PD. Quantitation of methadone enantiomers in humans using stable isotope-labeled [2H3]-, [2H5]-, and [2H8]Methadone. *J Pharm Sci* 1982;71:40–43.
216. National Institute for Health and Clinical Excellence. Drug misuse, psychosocial interventions. NICE Clinical Guideline 51, London; 2007a.
217. National Institute for Health and Clinical Excellence. Drug misuse, Opioid detoxification. NICE Clinical Guideline 52, London; 2007b.
218. National Research Council Committee on Clinical Evaluation of Narcotic Antagonists. Clinical evaluation of naltrexone treatment of opiate-dependent individuals. Report of the National Research Council Committee on Clinical Evaluation of Narcotic Antagonists. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:335–340.
219. Neuman MG, Monteiro M, Rehm J. Drug interactions between psychoactive substances and antiretroviral therapy in individuals infected with human immunodeficiency and hepatitis viruses. *Subst Use Misuse* 2006;41:1395–1463.
220. Ngo HT, Tait RJ, Hulse GK. Comparing drug-related hospital morbidity following heroin dependence treatment with methadone maintenance or naltrexone implantation. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:457–465.
221. Nicholis L, Bragaw L, Ruetsch C. Opioid dependence treatment and guidelines. *J Manag Care Pharm* 2010;16:S14–21.
222. Nielsen S, Lintzeris N. The Use of sublingual buprenorphine-naloxone for reversing heroin overdose: a high-risk strategy that should not be recommended. *Addiction* 2008;103: 2065–2066.
223. Nigam AK, Ray R, Tripathi BM. Buprenorphine in opiate withdrawal: a comparison with clonidine. *J Subst Abuse Treat* 1993;10:391–394.
224. O'Connor PG, Oliveto AH, Shi JM, Triffleman EG, Carroll KM, Kosten TR, et al. A randomized trial of buprenorphine maintenance for heroin dependence in a primary care clinic for substance users versus a methadone clinic. *Am J Med* 1998;105:100–105.
225. Okruhlica L, Klempova D. Hepatitis C infected patients and higher doses of methadone. *Heroin Addict Relat Clin Prob* 2000;2:57–58.
226. Oreskovich MR, Saxon AJ, Ellis ML, Malte CA, Reoux JP, Knox PC. A double-blind, double-dummy, randomized, prospective pilot study of the partial mu opiate agonist, buprenorphine, for acute detoxification from heroin. *Drug Alcohol Depend* 2005;77:71–79.
227. Orman JS, Keating GM. Buprenorphine/naloxone: a review of its use in the treatment of opioid dependence. *Drugs* 2009;69:577–607.
228. Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, Lauzon P, Guh D, Anis A, et al. Diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid addiction. *New Engl J Med* 2009;361:777–786.
229. Pau CW, Lee TM, Chan SF. The impact of heroin on frontal executive functions. *Arch Clin Neuropsychol* 2002;17:663–670.
230. Peles E, Adelson M. Gender differences and pregnant women in a methadone maintenance treatment (MMT) clinic. *J Addict Dis* 2006;25:39–45.
231. Peles E, Bodner G, Kreek MJ, Rados V, Adelson M. Corrected-QT intervals as related to methadone dose and serum level in methadone maintenance treatment (MMT) patients: a cross-sectional study. *Addiction* 2007;102:289–300.
232. Perrin-Terrin A, Pathak A, Lapeyre-Mestre M. QT interval prolongation: prevalence, risk factors and pharmacovigilance data among methadone-treated patients in France. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; (in press).
233. Perron BE, Bunker A, Bender K, Vaughn MG, Howard MO. Treatment guidelines for substance use disorders and serious mental illnesses: do they address co-occurring disorders? *Subst Use Misuse* 2010;45:1262–1278.
234. Petitjean S, Stohler R, Deglon JJ, Livoti S, Waldvogel D, Uehlinger C, et al. Double-blind randomized trial of buprenorphine and methadone in opiate dependence. *Drug Alcohol Depend* 2001;62:97–104.
235. Petry NM, Bickel WK, Badger GJ. A comparison of four buprenorphine dosing regimens in the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:306–314.
236. Petry NM, Bickel WK, Badger GJ. A comparison of four buprenorphine dosing regimens using open-dosing procedures: is twice-weekly dosing possible? *Addiction* 2000;95:1069–1077.
237. Pfohl DN, Allen JJ, Atkinson RL, Knopman DS, Malcolm RJ, Mitchell JE, et al. Naltrexone hydrochloride (Trexan): a review of serum transaminase elevations at high dosage. *NIDA Res Monogr* 1986;67:66–72.
238. Pirastu R, Fais R, Messina M, Bini V, Spiga S, Falconieri D, et al. Impaired decision-making in opiate-dependent subjects: effect of pharmacological therapies. *Drug Alcohol Depend* 2006;83:163–168.
239. Pirnay S, Borron SW, Giudicelli CP, Tourneau J, Baud FJ, Ricordel I. A critical review of the causes of death among postmortem toxicological investigations: analysis of 34 buprenorphine-associated and 35 methadone-associated deaths. *Addiction* 2004;99:978–988.
240. Prendergast ML, Podus D, Chang E. Program factors and treatment outcomes in drug dependence treatment: an examination using meta-analysis. *Subst Use Misuse* 2000;35:1931–1965.
241. Prendergast ML, Urada D, Podus D. Meta-analysis of HIV risk-reduction interventions within drug abuse treatment programs. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:389–405.
242. Preston KL, Bigelow GE, Liebson IA. Effects of sublingually given naloxone in opioid-dependent human volunteers. *Drug Alcohol Depend* 1990;25:27–34.
243. Preston KL, Silverman K, Umbricht A, DeJesus A, Montoya ID, Schuster CR. Improvement in naltrexone treatment compliance with contingency management. *Drug Alcohol Depend* 1999;54:127–135.
244. Prosser J, Cohen LJ, Steinfeld M, Eisenberg D, London ED, Galynker II. Neuropsychological functioning in opiate-dependent subjects receiving and following methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend* 2006;84:240–247.
245. Reece AS. Psychosocial and treatment correlates of opiate free success in a clinical review of a naltrexone implant program. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2007;2:35.
246. Rook EJ, Huitema AD, van den Brink W, van Ree JM, Beijnen JH. Pharmacokinetics and pharmacokinetic variability of heroin and its metabolites: review of the literature. *Curr Clin Pharmacol* 2006;1:109–118.
247. Rosner S, Leucht S, Leher P, Soyka M. Acamprosate supports abstinence, naltrexone prevents excessive drinking: evidence from a meta-analysis with unreported outcomes. *J Psychopharmacol* 2008;22:11–23.
248. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Leher P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 8: CD004332; 2010.
249. SAMHSA (Substance Abuse and Mental Health Services Administration). National Household Survey on Drug Abuse (NHSDA) [http://www.samhsa.gov]; 2001.
250. Salamina G, Dedicue R, Vigna-Taglianti F, Jarre P, Schifano P, Bargagli AM, et al. Effectiveness of therapies for heroin addiction in retaining patients in treatment: results from the VEdETE study. *Subst Use Misuse* 2010;45:2072–2092.
251. San L, Arranz B, Martinez-Raga J. Antipsychotic drug treatment of schizophrenic patients with substance abuse disorders. *Eur Addict Res* 2007;13:230–243.
252. Scherbaum N, Finkbeiner T, Leifert K, Gastpar M. The efficacy of L-methadone and racemic methadone in substitution treatment for opiate addicts – a double-blind comparison. *Pharmacopsychiatry* 1996;29:212–215.
253. Schottenfeld RS, Pakes JR, Oliveto A, Ziedonis D, Kosten TR. Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:713–720.
254. Sees KL, Delucchi KL, Masson C, Rosen A, Clark HW, Rob-illard HM, et al. Methadone maintenance vs 180-day psychosocially enriched detoxification for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2000;283: 1303–1310.
255. Seifert J, Metzner C, Paezold W, Borutzyj M, Passie T, Rollnik J, et al. Detoxification of opiate addicts with multiple drug abuse: a comparison of buprenorphine vs. methadone. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:159–164.
256. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *Br Med J* 1999;318:593–596.
257. Silverman K, Higgins ST, Brooner RK, Montoya ID, Cone EJ, Schuster CR, et al. Sustained cocaine abstinence in methadone maintenance patients through voucher-based reinforcement therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:409–415.
258. Silverman K, Wong CJ, Umbricht-Schneider A, Montoya ID, Schuster CR, Preston KL. Broad beneficial effects of cocaine abstinence reinforcement among methadone patients. *J Consult Clin Psychol* 1998;66:811–824.
259. Simmat-Durand L, Lejeune C, Gourarier L. Pregnancy under high-dose buprenorphine. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;142:119–123.
260. Sinha R, Kimmmerling A, Doebrock C, Kosten TR. Effects of lofexidine on stress-induced and cue-induced opioid craving and opioid abstinence rates: preliminary findings. *Psychopharmacology (Berlin)* 2007;190:569–574.
261. Somogyi AA, Barratt DT, Collier JK. Pharmacogenetics of opioids. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:429–444.
262. Soyka M. Safety issues in methadone maintenance, part 1: Legal basis, mortality, and clinical results (in German). *Suchtmed* 2008a;10:7–27.
263. Soyka M. Safety issues in methadone maintenance therapy, part 2: Clinical and pharmacological aspects. (in German). *Suchtmed* 2008b;10:119–144.
264. Soyka M, Rösner S. Emerging drugs to treat alcoholism. *Expert Opin Emerg Drugs* 2010a;15:695–711.
265. Soyka M, Rösner S. Nalmefene for treatment of alcohol dependence. *Expert Opin Investig Drugs* 2010b;19:1451–1459.
266. Soyka M, Zingg C. Feasibility and safety of transfer from racemic methadone to (R)-methadone in primary care: clinical results from an open study. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:217–224.
267. Soyka M, Horak M, Dittert S, Kagerer S. Less driving impairment on buprenorphine than methadone in drug-dependent patients? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13: 527–528.
268. Soyka M, Hock B, Kagerer S, Lehnert R, Limmer C, Kuefner H. Less impairment on one portion of a driving-relevant psychomotor battery in buprenorphine-maintained than in methadone-maintained patients: results of a randomized clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:490–493.
269. Soyka M, Apelt SM, Lieb M, Wittchen HU. One-year mortality rates of patients receiving methadone and buprenorphine maintenance therapy: a nationally representative cohort study in 2694 patients. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:657–660.
270. Soyka M, Kranzler HR, Berglund M, Gorelick D, Hesselbrock V, Johnson BA, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders, Part 1: Alcoholism. *World J Biol Psychiatry* 2008a;9:6–23.
271. Soyka M, Zingg C, Koller G, Kuefner H. Retention rate and substance use in methadone and buprenorphine maintenance therapy and predictors of outcome: results from a randomized study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008b;11:641–653.
272. Spanagel R, Kirschke C, Tretter F, Holsboer F. Forced opiate withdrawal under anaesthesia augments and prolongs the occurrence of withdrawal signs in rats. *Drug Alcohol Depend* 1998;52:251–256.
273. Specka M, Finkbeiner T, Lodemann E, Leifert K, Kluewig J, Gastpar M. Cognitive-motor performance of methadone-maintained patients. *Eur Addict Res* 2000;6:8–19.
274. Spencer L, Gregory M. Clonidine transdermal patches for use in outpatient opiate withdrawal. *J Subst Abuse Treat* 1989;6:113–117.
275. Spiller H, Lorenz DJ, Bailey EJ, Dart RC. Epidemiological trends in abuse and misuse of prescription opioids. *J Addict Dis* 2009;28:130–136.
276. Simmel B, Cohen M, Sturiano V, Hanbury R, Korts D, Jackson G. Is treatment for alcoholism effective in persons on methadone maintenance? *Am J Psychiatry* 1983;140:862–866.
277. Stine SM, Freeman MS, Burns B, Charney DS, Kosten TR. The effect of methadone dose on cocaine abuse in methadone program. *Am J Addict* 1992;1:294–303.
278. Stine SM, Grillon CG, Morgan CA 3rd, Kosten TR, Charney DS, Krystal JH. Methadone patients exhibit increased startle and cortisol response after intravenous yohimbine. *Psychopharmacology (Berlin)* 2001;154:274–281.
279. Stine SM, Southwick SM, Petrakis IL, Kosten TR, Charney DS, Krystal JH. Yohimbine-induced withdrawal and anxiety symptoms in opioid-dependent patients. *Biol Psychiatry* 2002;15:642–651.
280. Stitzer M, Bigelow G. Contingency management in a methadone maintenance program: availability of reinforcers. *Int J Addict* 1978;13:737–746.
281. Stitzer ML, Bickel WK, Bigelow GE, Liebson IA. Effect of methadone dose contingencies on urinalysis test results of polydrug – abusing methadone-maintenance patients. *Drug Alcohol Depend* 1986;18:341–348.
282. Stitzer ML, Iguchi MY, Felch LJ. Contingent take-home incentive: effects on drug use of methadone maintenance patients. *J Consult Clin Psychol* 1992;60:927–934.
283. Stoller KB, Bigelow GE, Walsh SL, Strain EC. Effects of buprenorphine/naloxone in opioid-dependent humans. *Psychopharmacology (Berlin)* 2001;154:230–242.
284. Stotts AL, Dodrill CL, Kosten TR. Opioid dependence treatment: options in pharmacotherapy. *Expert Opin Pharma-cother* 2009;10:1727–1740.
285. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Dose-response effects of methadone in the

- treatment of opioid dependence. *Ann Intern Med* 1993a;119:23–27.
286. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Methadone dose and treatment outcome. *Drug Alcohol Depend* 1993b;33:105–117.
 287. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *Am J Psychiatry* 1994;151:1025–1030.
 288. Strain EC, Bigelow GE, Liebson IA, Stitzer ML. Moderate- vs high-dose methadone in the treatment of opioid dependence: a randomized trial. *J Am Med Assoc* 1999;281:1000–1005.
 289. Strassels SA. Economic burden of prescription opioid misuse and abuse. *J Manag Care Pharm* 2009;15:556–562.
 290. Stringer J, Welsh C, Tommasello A. methadone-associated Q-Z interval prolongation and torsade de pointes. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:825–833.
 291. Strang J, Mardsen J, Cummins M, Farrell M, Finch E, Gossop M, et al. Randomized trial of supervised injectable versus oral methadone maintenance: report of feasibility and 6-month outcome. *Addiction* 2000;95:1631–1645.
 292. Strang J, Metrablan N, Lintzeris N, Potts L, Carnwath T, Mayet S, et al. Supervised injectable heroin or injectable methadone versus optimized oral methadone as treatment for chronic heroin addicts in England after persistent failure in orthodox treatment (RIOTT): a randomized trial. *Lancet* 2010;375:1885–1895.
 293. Suffet F, Brotman R. A comprehensive care program for pregnant addicts: obstetrical, neonatal, and child development outcomes. *Int J Addict* 1984;19:199–219.
 294. Sullivan MA, Vosburg SK, Comer SD. Depot naltrexone: antagonism of the reinforcing, subjective, and physiological effects of heroin. *Psychopharmacology (Berlin)* 2006;189:37–46.
 295. Tait RJ, Ngo HT, Hulse GK. Mortality in heroin users 3 years after naltrexone implant or methadone maintenance treatment. *J Subst Abuse Treat* 2008;35:116–124.
 296. Termorshuizen F, Krol A, Prins M, van Ameijden EJ. Long-term outcome of chronic drug use: the Amsterdam Cohort Study among Drug Users. *Am J Epidemiol* 2005;161:271–279.
 297. Threlkeld M, Parran TV, Adelman CA, Grey SF, Yu J. Tramadol versus buprenorphine for the management of acute heroin withdrawal: a retrospective matched cohort controlled study. *Am J Addict* 2006;15:186–191.
 298. Tretter F, Burkhardt D, Bussello-Spieth B, Reiss J, Walcher S, Buchele W. Clinical experience with antagonist-induced opiate withdrawal under anaesthesia. *Addiction* 1998;93:269–275.
 299. Uchtenhagen A. Heroin-Assisted treatment in Switzerland: a case study in policy change. *Addiction* 2010;105:29–37.
 300. Unger A, Jung E, Winklbaur B, Fischer G. Gender issues in the pharmacotherapy of opioid-addicted women: buprenorphine. *J Addict Dis* 2010;29:217–230.
 301. United Nations Office on Drugs and Crime. 2006 World Drug Report. Vienna: UNODC; 2006.
 302. Umbrecht A, Hoover DR, Tucker MJ, Leslie JM, Chaisson Re, Preston KL. Opioid detoxification with buprenorphine, clonidine, or methadone in hospitalized heroin-dependent patients with HIV infection. *Drug Alcohol Depend* 2006;69:263–272.
 303. Valotassiou V, Wozniak G, Sifakis N, Demakopoulos N, Georgoulis P. Radiopharmaceuticals in neurological and psychiatric disorders. *Curr Clin Pharmacol* 2008;3:99–107.
 304. van den Brink W, Haasen C. Evidence-based treatment of opioid-dependent patients. *Can J Psychiatry* 2006;51:635–646.
 305. van den Brink W, van Ree JM. pharmacological treatments for heroin and cocaine addiction. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:476–487.
 306. van Dorp EL, Yassen A, Dahan A. Naloxone treatment in opioid addiction: th3 risks and benefits. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:125–132.
 307. Verdejo A, Toribio I, Orozco C, Puente KL, Perez-Garcia M. Neuropsychological functioning in methadone maintenance patients versus abstinent heroin abusers. *Drug Alcohol Depend* 2005;78:283–288.
 308. Verthein U, Nonorden-Kleij K, Degwitz P, Dilg C, Köhler WK, Passie T, et al. Long-term effects of heroin-assisted treatment in Germany. *Addiction* 2008;103:960–966.
 309. Walsh SL, June HL, Schuh KJ, Preston KI, Bigelow GE, Stitzer ML. Effects of buprenorphine and methadone in methadone-maintained subjects. *Psychopharmacology (Berlin)* 1995;119:268–276.
 310. Washton AM, Resnick RB, Rawson RA. Clonidine for outpatient opiate detoxification. *Lancet* 1980;i:1078–1079.
 311. Washton AM, Gold MS, Pottash AC. Successful use of naltrexone in addicted physicians and business executives. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1984;4:89–96.
 312. Wee S, Koob GF. The role of the dynorphin-kappa opioid system in the reinforcing effects of drugs of abuse. *Psychopharmacology (Berlin)* 2010;210:121–135.
 313. Welsh C. The use of buprenorphine to reverse opioid overdose deserves further evaluation. *Addiction* 2008;103:2066–2067.
 314. Wesson DR, Smith DE. Buprenorphine in the treatment of opiate dependence. *J Psychoactive Drugs* 2010;42:161–175.
 315. West SL, O'Neal KK, Graham CW. A meta-analysis comparing the effectiveness of buprenorphine and methadone. *J Subst Abuse* 2000;12:405–414.
 316. Wilson RS, Di George WS. Methadone combined with clonidine versus clonidine alone in opiate detoxification. *J Subst Abuse Treat* 1993;10:529–535.
 317. Winklbaur B, Kopf N, Ebner N, Jung E, Thau K, Fischer G. Treating pregnant women dependent on opioids is not the same as treating pregnancy and opioid dependence: a knowledge synthesis for better treatment for women and neonates. *Addiction* 2008a;103:1429–1440.
 318. Winklbaur B, Jung E, Fischer G. Opioid dependence and pregnancy. *Curr Opin Psychiatry* 2008b;21:255–259.
 319. Wittchen HU, Apelt SM, Soyka M, Gastpar M, Backmund M, Gölz J, et al. Feasibility and outcome of substitution treatment of heroin-dependent patients in specialized substitution centers and primary care facilities in Germany: a naturalistic study in 2694 patients. *Drug Alcohol Depend* 2008;95:245–257.
 320. Wobrock T, Soyka M. Pharmacotherapy of schizophrenia with comorbid substance use disorder – reviewing the evidence and clinical recommendations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1375–1385.
 321. Woody GE, Luborsky L, McLellan AT, O'Brien CP, Beck AT, Blaine J, et al. Psychotherapy for opiate addicts. Does it help? *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:639–645.
 322. Woody GE, McLellan AT, O'Brien CP. Treatment of behavioral and psychiatric problems associated with opiate dependence. *NIDA Res Monogr* 1984;46:23–35.
 323. Woody GE, McLellan AT, Luborsky L, O'Brien CP. Twelve-month follow-up of psychotherapy for opiate dependence. *Am J Psychiatry* 1987;144:590–596.
 324. Woody GE, McLellan AT, Luborsky L, O'Brien CP. Psychotherapy in community methadone programs: a validation study. *Am J Psychiatry* 1995;152:1302–1308.
 325. Woody GE, Poole SA, Subramaniam G, Dugosh K, Bogenschutz M, Abbott P, et al. Extended vs short-term buprenorphine-naloxone for treatment of opioid-addicted youth: a randomized trial. *J Am Med Assoc* 2008;300:2003–2011.
 326. World Health Organization. The World Health Report 2004. Geneva: WHO; 2004.
 327. Yen MH, Ko HC, Tang FI, Lu RB, Hong JS. Study of hepatotoxicity of naltrexone in the treatment of alcoholism. *Alcohol* 2006;38:117–120.
 328. Yuferev V, Levran O, Proudnikov D, Nielsen DA, Kreek MJ. Search for genetic markers and functional variants involved in the development of opiate and cocaine addiction and treatment. *Ann NY Acad Sci* 2010;1187:184–207.
 329. Ziedonis DM, Amass L, Steinberg M, Woody G, Krejci J, Annon JJ, et al. Predictors of outcome for short-term medically supervised opioid withdrawal during a randomized, multicenter trial of buprenorphine-naloxone and clonidine in the NIDA clinical trials network drug and alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 2009;99:28–36.
 330. Zukin RS, Sugarman JR, Fitz-Syage ML, Gardner EL, Zukin SR, Gintzler AR. Naltrexone-induced opiate receptor super-sensitivity. *Brain Res* 1982;245:285–292.