

Strategie leczenia uzależnienia od opioidów

Opioid dependence treatment strategies

Zuzanna Czekaj¹, Ewa Kędzierska², Jolanta Orzelska-Górka², Ewa Gibuła-Tarłowska²

¹ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

² Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Streszczenie

Do grupy opioidów należą substancje produkowane przez organizm (np. endorfiny, enkefaliny), jak i te pochodzenia roślinnego lub syntetycznego. Niezależnie od pochodzenia działają one poprzez pobudzenie receptorów opioidowych i mogą powodować m.in. zniesienie bólu, uspokojenie czy senność. Dzięki różnicom we właściwościach farmakologicznych od wielu lat, są one stosowane jako silne środki przeciwbólowe stosowane w bardzo różnych grupach pacjentów. W ostatnim czasie narasta tendencja do nadużywania opioidów, prowadząca do pojawienia się uzależnienia zarówno psychicznego jak i fizycznego. Powodują one znaczne zmiany w obrębie mózgu, które wpływają negatywnie na cały organizm. Ze względu na ciągle pogłębiający się kryzys związany ze wzrostem liczby osób uzależnionych od opioidów opracowano dotychczas wiele metod leczenia umożliwiających poprawę życia oraz utrzymanie abstynencji osoby uzależnionej. Niniejsza praca stanowi próbę usystematyzowania wiadomości dotyczących działania wybranych opioidów w organizmie człowieka, a także sposobów leczenia uzależnienia opioidowego. (*Farm Współ 2022; 15: 85-96*) doi: 10.53139/FW.20221509

Słowa kluczowe: uzależnienie opioidowe, metadon, buprenorfina, farmakoterapia

Abstract

The group of opioids includes substances produced by the body (e.g. endorphins, encephalins) as well as substances of plant or synthetic origin. Irrespective of their origin, they act by stimulating the opioid receptors and can cause pain relief, calming and drowsiness, among other things. Due to their different pharmacological properties, they have been used as powerful painkillers in very different patient groups for many years. Recently, there is a growing tendency to abuse opioids, leading to the emergence of both mental and physical addiction. They cause significant changes in the brain, which have a negative effect on the whole body. Due to the constantly deepening crisis related to the increase in the number of opioid addicts, many treatment methods have been developed so far to improve life and maintain abstinence of the addicted person. This work is an attempt to systematize the knowledge about the action of selected opioids in the human body and methods of treating opioid addiction. (*Farm Współ 2022; 15: 85-96*) doi: 10.53139/FW.20221509

Keywords: opioid addiction, methadon, buprenorphine, pharmacotherapy

Wstęp

Historia stosowania opioidów sięga czasów starożytnych, kiedy cywilizacje Bliskiego Wschodu stosowały w chirurgii opium, czyli mleczko pozyskiwane z niedojrzałych makówek maku lekarskiego (łac. *Papaver somniferum*). Szacuje się, że znajduje się w nim około 40 alkaloidów, a najważniejsze to pochodne fenantrenowe (morfina, kodeina, tebaina) i izochinolinowe (papaweryna, narkotyna). Alkaloidy

fenantrenowe charakteryzują się silnym wpływem na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) i znalazły zastosowanie w uśmierzaniu bólu, obniżaniu poziomu lęku oraz do wywołania zaburzeń świadomości – halucynacji jak i euforii [1]. W trakcie stosowania opium zauważono występowanie silnych działań niepożądanych, takich jak uzależnienie, tolerancja, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego i układu oddechowego, a nawet śmierć. W rezultacie używanie opium zostało

znacznie ograniczone, choć nie wprowadzono restrykcji dotyczących stosowania nalewki z mlecza maku lekarskiego (tzw. laudanum), która zaczęła zyskiwać coraz większą popularność. W rezultacie, do połowy XIX wieku jej stosowanie stało się powszechne, a jednocześnie wzrosła śmiertelność związana z jej użyciem. W tym czasie z racji występowania licznych poważnych działań niepożądanych opioidów, w 1868 roku w Wielkiej Brytanii przegłosowano ustawę, na mocy której tylko farmaceuci i aptekarze mogli sprzedawać substancje o działaniu potencjalnie zagrażającym zdrowiu. Dodatkowo w 1898 roku firma Bayer zsyntetyzowała heroinę, sprzedawaną jako zamiennik morfiny lub laudanum. Substancja ta została jednak szybko wycofana z użycia, z uwagi na silny potencjał uzależniający [2]. Odpowiedzią na ograniczenie stosowanych dotychczas opioidów stał się zsyntetyzowany w 1960 roku przez Paula Janssena fentanyl, który znalazł powszechne zastosowanie w anestezjologii. Nastąpiła wtedy modyfikacja stosowanej metodologii znieczulenia, w zależności od dawki i rodzaju analgezji. Ponadto fentanyl i jego pochodne stosowane były w łagodzeniu intensywnego bólu, np. bólu poopercyjnego, nowotworowego czy bólu towarzyszącemu otwartym złamaniom [3].

Od 1990 roku obserwowano wzrost zastosowania opioidów we wskazaniach analgetycznych, czego skutkiem był wzrost statystyk uzależnień od tych substancji [2].

Obecnie opioidami nazywamy wszystkie substancje wykazujące powinowactwo do receptorów opioidowych. Opioidy możemy podzielić na naturalne i syntetyczne. Do pierwszej grupy zaliczamy naturalne peptydy występujące w organizmie człowieka (endogenne opioidy) oraz alkaloidy roślinne występujące w mleczku makowym (opiaty). Drugą grupę opioidów

dzielimy na pochodne półsyntetyczne i syntetyczne (tabela I).

Działanie

Opioidy działają poprzez pobudzenie receptorów opioidowych, które należą do rodziny receptorów metabotropowych związanych z białkiem G. Wyróżniamy ich trzy główne typy:

- μ (μ_1 i μ_2) – ich pobudzenie powoduje ponadrdzeniowe zniesienie bólu (μ_2), depresję ośrodka oddechowego, sedację, zwężenie źrenic i euforię. Receptory μ znajdują się głównie we wzgórzu, pniu mózgu, rdzeniu kręgowym (włókna C oraz włókna A- δ) oraz tkankach obwodowych.
- δ (δ_1 i δ_2) – odpowiedzialne są za rdzeniowe i ponadrdzeniowe zniesienie bólu, słabszą depresję układu oddechowego, działanie przeciwdepresyjne oraz anksjolityczne. Znajdują się w części układu limbicznego – ciełe migdałowatym, w pniu mózgu, rdzeniu kręgowym (włókna C oraz włókna A- δ) oraz tkankach obwodowych.
- κ (κ_1 , κ_2 i κ_3) – ich pobudzenie powoduje obwodowe zniesienie bólu, zwężenie źrenicy, dysfориę i sedację. Receptory κ występują w: układzie limbicznym, obszarze międzymózgowia, pniu mózgu, tkankach obwodowych a także w rdzeniu kręgowym (włókna C oraz włókna A- δ) [1,4].

Mechanizm działania przeciwbólowego opioidów na poziomie rdzenia kręgowego polega na pobudzeniu receptorów opioidowych znajdujących się na presynaptycznych zakończeniach nocycceptywnych włókien C oraz włóknach A- δ . Pobudzenie to prowadzi do hamowania aktywności cykazy adenylowej i spadku stężenia cAMP, a to z kolei wywołuje spadek pobudliwości zależnych od napięcia kanałów wapniowych

Tabela I. Podział opioidów (opracowanie własne – na podstawie [1])

Table I. Classification of opioids (own elaboration – based on [1])

Opioidy			
Naturalne		Syntetyczne	
Opiaty	Endogenne peptydy opioidowe	Półsyntetyczne	Syntetyczne
Roślinne alkaloidy opium: fenantrenowe: morfina, kodeina, tebaina izochinolinowe: papaweryna, narkotyna	Endogenne neuroprzekaźniki: endorfiny, enkefalin, dynorfiny, endomorfiny	Opiaty zmodyfikowane chemicznie: heroina, oksykodon, buprenorfina	Związki uzyskane drogą pełnej syntezy chemicznej: fentanyl, remifentanyl, sufentanyl, metadon

w neuronach. W wyniku tego, dochodzi do hamowania uwalniania neuroprzekazników zaangażowanych w powstawanie bólu takich jak glutaminian, substancja P oraz peptyd związany z genem kalcytoniny, skutkiem czego jest analgeza [4]. Oprócz działania przeciwbólowego na poziomie rdzenia kręgowego opioidy wykazują aktywność analgetyczną w mózgu. Receptory opioidowe znajdują się na neuronach brzuszno-dogłowej części rdzenia przedłużonego (na tzw. komórkach „on” i „off”) w pniu mózgu. W wyniku pobudzenia tych receptorów następuje hamowanie komórek „on” odpowiedzialnych za nasilenie przewodnictwa bólu oraz uwolnienie komórek „off” spod hamującego wpływu układu GABA. W rezultacie komórki „off” mogą spełnić swoją funkcję, którą jest wstrzymanie przewodnictwa bólu [4,5]. Opioidy powodują także zmniejszenie uwalniania GABA w polu brzusznej nakrywki (ang. *ventral tegmental area*, VTA) w śródmózgowiu, co pozwala neuronom dopaminergicznym na intensywniejszą pracę, a więc wydzielanie większej ilości dopaminy, skutkujące działaniem euforyzującym [4].

Ośrodkowym efektem stosowania opioidów jest nie tylko działanie przeciwbólowe, ale również antydiuretyczne, uspokajające, euforyzujące lub dysforyczne, a także depresyjne na ośrodek oddechowy. Powodują one także zwężenie źrenic, obniżenie progu drgawkowego oraz rozwój tolerancji [1]. Obwodowym efektem aktywacji receptorów opioidowych jest nasilenie uwalniania histaminy, działanie analgetyczne, immunosupresja, zwiększenie napięcia mięśni gładkich przewodu pokarmowego, skurcz zwieraczy dróg żółciowych, mięśni gładkich i zwieraczy dróg moczowych, a także zmniejszenie napięcia mięśni gładkich naczyń krwionośnych (czyli spadek ciśnienia krwi) [1,4].

Uzależnienie

Jednym z najpoważniejszych efektów ubocznych stosowania opioidów jest występowanie euforii, która jest bardzo pożądana w przypadku pozamedycznego używania tych substancji i prowadzi do silnego uzależnienia [4]. Podobnie jak w przypadku innych uzależnień, w rozwoju uzależnienia od opioidów kluczowe znaczenie ma ich zdolność do wywoływania działania nagradzającego poprzez patologiczny, niezwykle silny wpływ pobudzający układu nagrody (ang. *reward system*), który jest odpowiedzialny za procesy wzmocnienia i motywacji, a także za powstawanie zachowań kompulsywnych. W jego skład wchodzi:

VTA śródmózgowia oraz struktury przodomózgowia, takie jak jądro półleżące przegrody (ang. *nucleus accumbens*, NAc), guzek węchowy, ciało migdałowe i kora przedczołowa (ang. *prefrontal cortex*, PFC). Podstawę neurochemiczną tego układu stanowią neurony dopaminergiczne, wysyłające projekcje z VTA do struktur limbicznych i PFC [1,6]. Dodatkowo, NAc stanowi przekaźnik pomiędzy korą orbitofrontalną, ciałem migdałowym i hipokampem – strukturami odpowiadającymi za emocjonalne aspekty zachowań popędowych – a gałką bładą i grzbietową częścią prążkowiec, które determinują aspekty motoryczne działania substancji uzależniających. Należy podkreślić, iż ciało migdałowe bierze udział w powstawaniu asocjacji pomiędzy bodźcem (odczuwanie nagrody) a reakcją (zachowaniem), natomiast kora orbitofrontalna integruje informacje dotyczące nabywania, utrwalania i nawrotu do zachowań związanych z pobieraniem substancji psychostymulujących [1]. W przypadku przyjmowania opioidów dochodzi do aktywacji receptorów opioidowych μ w obrębie VTA, co prowadzi do zahamowania aktywności neuronów GABA-ergicznych, które w warunkach fizjologicznych hamują aktywność mezo limbicznego układu dopaminowego [4,6]. Skutkiem tego jest wzrost uwalniania dopaminy, pobudzenie układu nagrody, odczucie euforii i rozwój uzależnienia [4,6,7]. Należy pamiętać, iż u osób uzależnionych dochodzi do rozwoju procesów adaptacyjnych, które powodują osłabienie aktywności układu nagrody (spadek poziomu dopaminy) jak i spadek liczby receptorów dopaminergicznych w strukturach przodomózgowia. Rozwija się tolerancja prowadząca do zmniejszenia wrażliwości organizmu na opioidy (głównie na działanie euforyzujące, przeciwkaszlowe, wymiotne oraz przeciwbólowe). W wyniku tego osoby uzależnione w celu uzyskania oczekiwanego efektu działania zmuszone są do ciągłego zwiększania dawki [7]. Z kolei nagłe odstawienie narkotyku prowadzi do wzrostu stężenia cAMP, a więc nadmiernego pobudzenia neuronów i uwalniania neuroprzekazników. Zmiany te manifestują się ujawnieniem opioidowego zespołu abstynencyjnego (odstawienego). Charakteryzuje się on: drżeniem mięśni, sennieścią, wzmożoną potliwością, wymiotami, biegunką, „głodem narkotykowym”, kołataniem serca, apatią, rozdrażnieniem, a nawet halucynacjami. Ponadto zespół ten jest kluczowy dla ponownego sięgnięcia po narkotyk w celu wyeliminowania nieprzyjemnych doznań, co utrudnia zerwanie z nałogiem [8,9].

Obecnie uzależnienie od opioidów jest poważnym problemem ogólnoswiatowym. W ostatnich latach wskaźniki poziomu nadużywania jak i przedawkowania opioidów rosną, a najbardziej dotkniętym krajem pod tym względem są Stany Zjednoczone [10]. Początki kryzysu opioidowego sięgają 1996 roku kiedy Amerykańskie Towarzystwo Bólu (ang. *American Pain Society*) wprowadziło pojęcie bólu jako „piątej oznaki życia”. Stwierdzono, że odczuwanie przez pacjenta uporczywego bólu i cierpienia jest nieetyczne oraz każdy pacjent ma prawo do leczenia i oceny tej dolegliwości, aby poprawić jakość funkcjonowania. Dzięki temu, opieka zdrowotna skupiła się na pomocy pacjentowi w uśmierzeniu bólu. Konsekwencją podejmowanych działań była znaczna liberalizacja w kwestii przepisywania opioidów przez lekarzy w celu leczenia przewlekłego, nienowotworowego bólu. Ponadto, wprowadzenie do farmakoterapii oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu – preparat OxyContin oraz bardzo natarczywe jego popularyzowanie – doprowadziło do prawie 10-krotnego wzrostu liczby środków wypisywanych na uśmierzenie bólu nienowotworowego [10-12]. Od tego czasu podejmowano wiele działań mających na celu powstrzymanie rozwoju uzależnienia od opioidów. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) podjęła próbę wprowadzenia metod obniżających ryzyko nadużywania analgetyków opioidowych. Należą do nich:

- Chemiczne/fizyczne bariery – mogą ograniczyć uwalnianie leku czyniąc go mniej podatnym na nadużycie.
- Kombinacje agonistów z antagonistami – produkt leczniczy jest tak formułowany, że substancja działająca antagonistycznie nie jest aktywna przy podaniu doustnym (zgodnym z przeznaczeniem), ale działa przy próbie podania we wstrzyknięciu, co powoduje zmniejszenie lub wyeliminowanie euforii związanej z takim użyciem.
- Awersja – dodawanie substancji powodujących nieprzyjemny efekt, jeśli opioid jest stosowany w wyższej dawce niż zalecano.
- Nowe jednostki molekularne i proleki – do aktywacji produktu leczniczego potrzebne są na przykład enzymy trawienne lub lek przenika bardzo wolno do OUN [10].

Inne sposoby polegają na łączeniu powyższych metod, a także umieszczaniu informacji zniechęcających do nadużywania opioidów w ulotkach [10].

Niestety, stosowane działania mające na celu zapobieganie uzależnieniom od opioidów przyczyniły się do powrotu, do nadużywania tańszych, łatwiej dostępnych, ale nielegalnych substancji, takich jak heroina lub fentanyl [11,12]. W 2016 roku CDC (ang. *Centers for Disease Control and Prevention* – agencja rządu federalnego Stanów Zjednoczonych wchodząca w skład Departamentu Zdrowia i Opieki Społecznej zajmująca się ochroną ludzi przed zagrożeniami dla ich zdrowia i bezpieczeństwa) zaleciła ograniczenie przepisywania opioidów w farmakoterapii bólu przewlekłego [11]. Mimo tych ograniczeń, szerszej edukacji pacjentów i większej dostępności do psychoterapii, wciąż nie ma skutecznej metody, która mogłaby powstrzymać ten problem [11,12].

Leczenie

Obecnie w leczeniu uzależnienia opioidowego prowadzi się:

1. Detoksykację osób uzależnionych od opioidów

W przypadku tej metody niezwykle istotne jest łagodzenie objawów opioidowego zespołu abstynencyjnego, który może być niebezpieczny dla zdrowia i życia pacjenta oraz przyczynić się do zaprzestania leczenia przez osoby uzależnione. W tym celu stosuje się:

- Opioid, od którego pacjent jest uzależniony, w malejących dawkach, aż do odstawienia.
- Substancję wykazującą tolerancję krzyżową w stosunku do przyjmowanego opioidu w malejących dawkach aż do odstawienia (np. metadon, buprenorfina, rzadziej morfina o przedłużonym działaniu czy kodeina).
- Leki usuwające poszczególne objawy abstynencyjne, tzw. leczenie objawowe (np. nienarkotyczne leki przeciwbólowe, leki przeciwbiegunkowe, uspokajające, nasenne, anksjolityczne, neuroleptyki, preparaty uzupełniające niedobory wodno-elektrolitowe).
- Leki wpływające na mechanizmy powstawania zespołu abstynencyjnego (np. klonidyna, lofeksydyna).

Detoksykację można przeprowadzić metodą „*cold turkey*” (nazywaną też metodą „na sucho”), w trakcie której nie stosuje się żadnych substancji leczniczych. Jej podstawą jest całkowite zaprzestanie przyjmowania opioidów, bez jakiegokolwiek „pomocy” farmakologicznej w zwalczaniu objawów abstynencyjnych.

W celu zwiększenia efektywności leczenia prowadzi się tradycyjną detoksykację wspomaganą farmako-

logicznie lub tzw. **ultrakrótką detoksykację opioidową** (ang. *ultra rapid opioid detoxication*, UROD) [13,14].

2. Programy leczniczo – rehabilitacyjne zakładające utrzymywanie abstynencji od narkotyków, tzw. programy drug free, których celem jest utrzymanie abstynencji i poprawa funkcjonowania psychicznego i społecznego.

3. Leczenie substytucyjne – leczenie agonistami opioidowymi.

W Polsce zasady leczenia substytucyjnego reguluje Ustawa o Przeciwdziałaniu Narkomanii z dnia 24 kwietnia 1997 r. oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie Leczenia Substytucyjnego z dnia 6 września 1999 r. i z 13 maja 2004 r. Jest to metoda przeznaczona dla tych pacjentów, którzy w danym okresie życia nie są w stanie utrzymać abstynencji. Stosowane są wówczas głównie metadon lub buprenorfina [15].

Znacznie rzadziej w leczeniu substytucyjnym wykorzystuje się preparaty morfiny o przedłużonym uwalnianiu (ang. *slow-release oral morphine*, SROM), kodeinę, metadon w iniekcjach czy nawet czystą heroinę. Pozytywnym aspektem stosowania tych środków jest ograniczenie używania substancji nielegalnych, mniejsze prawdopodobieństwo konfliktu z prawem, lepsza jakość życia u osób nieakceptujących buprenorfiny i metadonu (ze względu na brak euforii) oraz niskie ryzyko rezygnacji z terapii. Postępowanie takie budzi liczne kontrowersje, gdyż preparaty mogą trafić na czarny rynek, przyczyniając się do rozwoju uzależnień od opioidów. Dodatkowo, podczas leczenia trzeba utrzymywać ścisłą kontrolę nad pacjentem, który może samodzielnie zwiększyć dawkę, powodując pogłębienie nałogu wraz z wyniszczeniem organizmu lub ewentualnie doprowadzić do śmierci [16].

4. Leczenie antagonistą receptorów opioidowych

Zastosowanie leku blokującego receptory opioidowe, ma zapobiegać odczuwaniu euforii, która występuje po zażyciu narkotyku, co obniża motywację osoby uzależnionej do kolejnego sięgnięcia po nadużywany środek (tabela II.) [13].

UROD – ultra-szybka detoksykacja

Jest to proces, w którym osobę uzależnioną od opioidów poddaje się detoksykacji polegającej na podaniu antagonisty receptorów opioidowych (czyli naloksonu lub naltreksonu) w trakcie znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji. Metoda ta jest bardzo szybka i bezbolesna, głównie dlatego, że środki znieczulające mogą hamować uwalnianie glutaminianu (Glu), który jest neuroprzebieżnikiem odpowiedzialnym za odczuwanie bólu, przez co symptomy odstawienia są praktycznie nieodczuwalne. Oprócz tego, w celu złagodzenia objawów zespołu abstynencyjnego (głównie nudności), rekomendowane jest stosowanie buprenorfiny na 7 dni przed UROD. W metodzie tej do znieczulenia stosuje się propofol lub tiopental w postaci soli sodowej. W obu przypadkach podtrzymanie anestezji odbywa się za pomocą wlewu mieszaniny zawierającej midazolam z propofolem lub wziewnym środkiem znieczulającym. Tiopental sodowy nie jest używany do podtrzymania znieczulenia, ponieważ charakteryzuje się szybkim i krótkim działaniem – w celu uzyskania dłuższego działania anestetycznego potrzebne byłyby bardzo wysokie dawki, a to spowodowałoby przedłużone znieczulenie połączone z brakiem świadomości [17]. Pacjenci pozostają pod stałą obserwacją lekarza 24 godziny i są ściśle monitorowani na wszystkich etapach leczenia poprzez regularne sprawdzanie poboru tlenu, ciśnienia krwi, tętna, temperatury i dostawy leków. Objawy odstawienne związane z tym zabiegiem mogą

Tabela II. Różnice między agonistą i antagonistą receptorów opioidowych w leczeniu uzależnienia opioidowego (opracowanie własne – na podstawie [1] i [4])

Table II. Differences between an opioid agonist and an opioid receptor antagonist in the treatment of opioid dependence (own elaboration – based on [1] and [4])

AGONISTA	ANTAGONISTA
leczenie substytucyjne	leczenie blokujące lub warunkowanie awersji
działanie podobne do opioidów	blokada działania opioidów
łagodzenie lub blokada głodu psychicznego	brak wpływu na utrzymywanie się głodu psychicznego
zapobieganie wystąpieniu zespołu abstynencyjnego	wywoływanie zespołu abstynencyjnego
podtrzymywanie uzależnienia fizycznego	brak uzależnienia fizycznego

doprowadzić do odwodnienia i zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, lecz w badaniach udowodniono, że w hamowaniu tych symptomów zespołu abstynencyjnego skuteczny jest agonista receptorów α_2 -adrenergicznych. Dlatego też w premedykacji podaje się klonidynę, najlepiej dożylnie, ponieważ w porównaniu do podania doustnego wykazuje większą skuteczność przeciwbiegunkową [18]. Ondansetron podawany jest aby zapobiec nudnościom [19]. Według badań, podczas tej metody zwiększa się częstość oddechów i wentylacja minutowa [20]. UROD budzi wiele kontrowersji, szczególnie, że proces ten może prowadzić do powikłań takich jak: sepsa, biegunka, wrzody żołądka, powikłania sercowo-naczyniowe, niewydolność nerek a nawet śmierć. Dodatkowo, procedura ultra-szybkiej detoksykacji jest złożonym, wymagającym zabiegiem, który wymaga ścisłej współpracy pomiędzy specjalistami z dziedziny anestezjologii, psychiatrii, a także zapewnienia właściwej, specjalistycznej opieki nad pacjentem, co generuje wysokie koszty [17]. Nie ma również badań potwierdzających, że ta metoda prowadzi do wyższych wskaźników abstynencji niż standardowa detoksykacja.

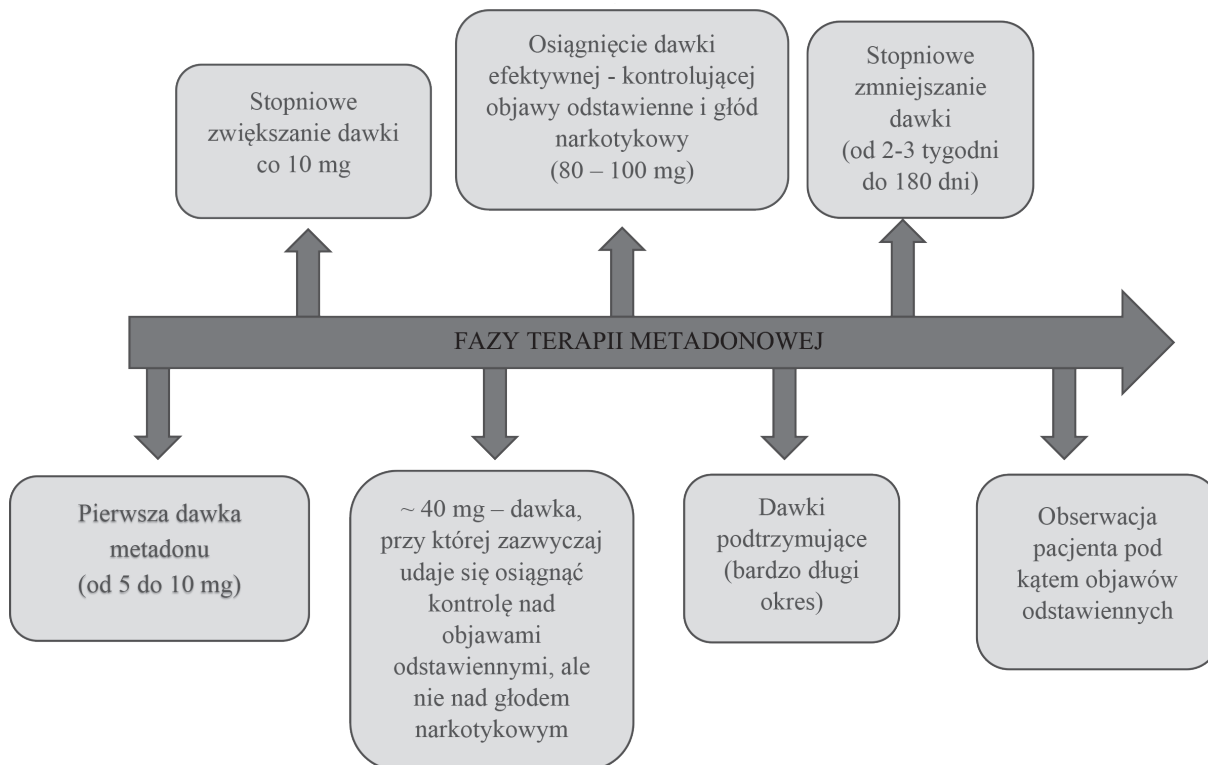
Metadon

W leczeniu substytucyjnym uzależnień od opioidów złotym standardem nadal pozostaje metadon. Jest on podawany osobom uzależnionym od opioidów (głównie heroiny) w ramach tzw. terapii substytucyjnej. Tego typu leczenie ma na celu przejście z nadmiernego, niekontrolowanego używania środków opioidów do tzw. „uzależnienia kontrolowanego”, co w praktyce ogranicza zagrożenie związane z ich nadużywaniem. Metadon, podobnie jak inne opioidy, posiada zdolność do pobudzania receptorów opioidowych, jednakże charakteryzuje się dłuższym i mniej euforycznym działaniem niż to, które cechuje nielegalne substancje psychoaktywne z grupy opioidów. Dzięki tym właściwościom może silnie i bardzo skutecznie zapobiegać występowaniu objawów zespołu abstynencyjnego, który nawet pomimo dużej determinacji pacjentów, często prowadzi do powrotu do uzależnienia.

Metadon w celach medycznych jest stosowany doustnie, w postaci syropu, dzięki czemu zapobiega rozprzestrzenianiu się chorób zakaźnych między uzależnionymi. Zaletą metadonu jest także bardzo długie działanie (ze względu na długi okres półtrwania), co pozwala na dawkowanie go raz na dobę. Początkowo stosuje się go w dawce 10-20 mg/dzień

obserwując czy podana dawka jest wystarczająca do zniwelowania objawów abstynencji u pacjenta. Jeśli nie, dawkę można stopniowo zwiększać, ale maksymalnie do 40 mg dziennie w trakcie pierwszych dni kuracji. Taka strategia dawkowania jest spowodowana zmiennym, wydłużonym okresem półtrwania, przez co lek może kumulować się w organizmie, narażając pacjenta na poważne działania niepożądane takie jak sedacja, depresja oddechowa oraz śmierć. Leczenie uzależnienia metadonem trwa zwykle bardzo długo – może trwać parę lat, a nawet całe życie. Dzięki temu pacjent ma nieograniczony czas na podjęcie terapii psychospołecznej, która dodatkowo zwiększa prawdopodobieństwo pokonania nałogu. Zmniejszanie dawki metadonu powinno odbywać się stopniowo od 2-3 tygodni do 180 dni, ponieważ udowodniono, że tego typu schemat postępowania daje lepsze wyniki leczenia (rycina 1) [21]. Lek ten wykorzystywany jest u młodzieży, młodych dorosłych, jak też u kobiet w ciąży uzależnionych od opioidów. Wykazuje on skuteczność w terapii podtrzymującej, obniżając negatywne skutki zarówno u matki jak i płodu. Jednakże w ciąży preferowane jest podawanie buprenorfiny, ponieważ metadon może spowodować u noworodka bardzo ciężkie objawy zespołu odstawiennego [22]. Charakterystyczne działania niepożądane obserwowane w trakcie terapii metadonowej to: zaparcia, nudności, obniżenie hormonu luteinizującego (LH) u kobiet oraz testosteronu u mężczyzn. Ponadto, metadon może powodować wydłużenie odcinka QT i zaburzenia rytmu serca. Podobnie jak w przypadku innych opioidów możliwe jest też fizyczne i psychiczne uzależnienie od niego. Należy jednak pamiętać, iż nagłe odstawienie opioidu bez opieki medycznej i środków wspomagających, może zakończyć się niewydolnością krążeniową i oddechową. Dlatego też jednym z bezpiecznych sposobów odstawiania metadonu jest powolne redukcowanie przyjmowanych dawek w skojarzeniu z benzodiazepinami i lekami przeciwwymiotnymi oraz przeciwbiegunkowymi, jeśli zachodzi potrzeba ich stosowania. Alternatywę dla tego sposobu może stanowić tzw. szybka detoksykacja opioidowa (ang. *rapid opioid detoxication*, ROD) [21,23].

Przeciwnicy terapii metadonowej podkreślają, iż maskuje ona objawy uzależnienia narkotykowego i powoduje przejście zależności niekontrolowanej w kontrolowaną, często bez pełnego wyleczenia pacjenta. Poza tym, zaprzestanie przyjmowania metadonu zwykle powoduje wystąpienie silnych objawów



Rycina 1. Fazy terapii metadonowej (opracowanie własne – na podstawie [21] i [24])

Figure 1. Phases of metadon therapy (own elaboration – based on [21] and [24])

abstynencyjnych, w związku z czym bardzo trudno jest odstawić tę substancję. Jednakże obecnie, pomimo wad, terapia tym agonistą stanowi jedną z najskuteczniejszych metod leczenia uzależnienia od opioidów [24,25].

Buprenorfina

Buprenorfina jest częściowym agonistą receptora μ oraz antagonistą receptorów κ i δ . Podobnie jak metadon, jest wykorzystywana w leczeniu substytucyjnym uzależnień od opioidów, głównie heroiny. Buprenorfinę stosuje się podjęzykowo, w systemach transdermalnych, dożylnie, a także od niedawna w formie implantu, co jest możliwe u osób, u których uzyskano stabilne stężenie leku w wyniku przyjmowania buprenorfiny podjęzykowo (nie więcej niż 8 mg na dobę). Cztery implanty (po 80 mg) są wprowadzane podczas znieczulenia pod skórę po wewnętrznej stronie ramienia pacjenta na pół roku, a ich działanie polega na utrzymywaniu stałego niskiego poziomu buprenorfiny w organizmie. Warunki stosowania implantów

z buprenorfiną są bardziej rygorystyczne: są wydawane na specjalną receptę, a leczenie powinno odbywać się pod ścisłym nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu uzależnień od opioidów [26]. Buprenorfina charakteryzuje się długim okresem półtrwania, co pozwala na jej rzadsze stosowanie. Dodatkowo, jako jedyny opioid wykazuje efekt pułapowy wobec depresyjnego działania na układ oddechowy, więc nawet wzrost podawanej dawki nie powoduje zaburzeń oddychania. Ważną zaletą jest także znacznie mniejszy potencjał euforyzujący w porównaniu do innych opioidów. Ponadto, w wyniku działania antagonistycznego w stosunku do receptora opioidowego κ wykazuje ona działanie przeciwdepresyjne, przeciwłękowe, zmniejsza analgezję rdzeniową i dysfориę. Objawy niepożądane obserwowane podczas stosowania buprenorfiny są podobne do podstawowych działań niepożądanych substancji psychoaktywnych, ale o mniejszym nasileniu. Należą do nich: nudności, zaparcia, duszności, obrzęki oraz w przypadku stosowania plastrów – rumień i świąd skóry. Istotną zaletą buprenorfiny jest

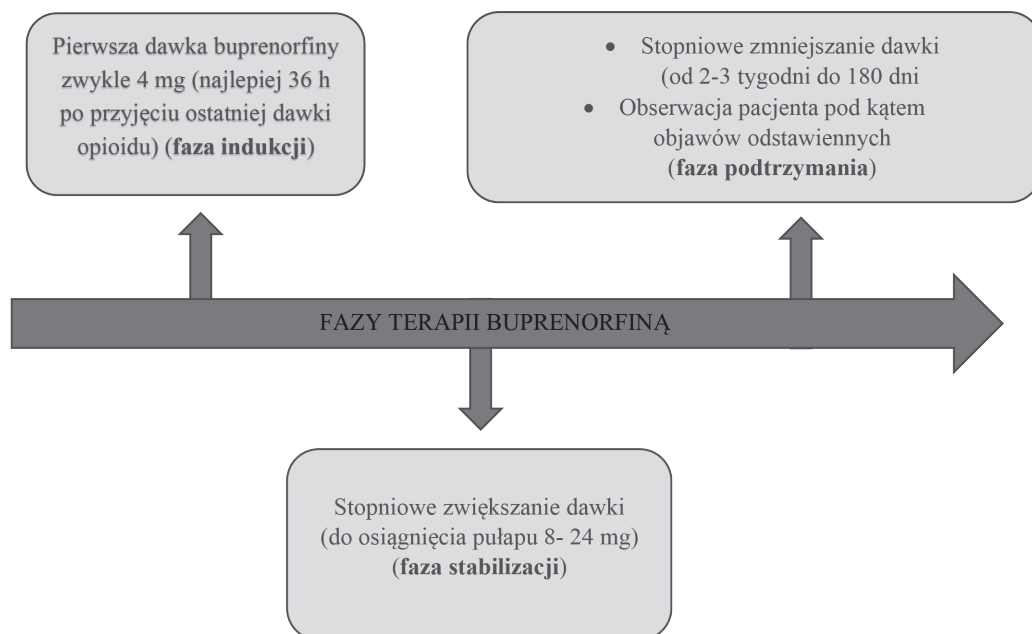
fakt, iż ryzyko wystąpienia uzależnienia jest o wiele mniejsze niż w przypadku innych opioidów, ponieważ buprenorfina wykazuje niską aktywność wewnętrzną, powolny czas dysocjacji od receptora oraz w mniejszym stopniu wpływa na układ nagrody [27]. Wyniki badań pacjentów w poradni MONAR, w Krakowie wskazują, że w porównaniu do metadonu, buprenorfina pozwala na zachowanie „jasności myślenia”, która przy stosowaniu metadonu jest osłabiona [28]. Ponadto skutecznie blokuje fizyczny głód narkotykowy poprzez zapobieganie objawom abstynencji, a dzięki tzw. „efektowi pułapowemu” podana podjęzykowo nawet w dawce wyższej niż 32 mg nie powoduje uczucia euforii.

Leczenie substytucyjne buprenorfiną składa się z fazy **indukcji, stabilizacji oraz podtrzymania**. W przypadku buprenorfiny, wielkość dawki w **fazie indukcji** należy dostosować do uprzednio stosowanego opioidu, długości jego stosowania, stopnia rozwoju tolerancji i czasu ostatniego przyjęcia (zwykle dawka początkowa wynosi 4 mg). Następnie dawkę należy szybko zwiększyć (w ciągu kilku dni) do takiej, która wywołuje efekty utrzymujące się przez 24 godziny (zwykle od 8 do 24 mg na dobę). Jest to **faza stabilizacji**, w której pacjent nie odczuwa objawów odstawiennych oraz nie występują u niego napady głodu narkotykowego. Kolejne zwiększenie dawki jest konieczne, gdy

pacjent nie zaprzestał używania opioidów. Ostatnią fazą leczenia buprenorfiną jest **utrzymanie abstynencji**. Jest to najdłuższy okres terapii [29]. Fazy terapii buprenorfiną przedstawiono na rycinie 2.

Podobnie jak metadon, buprenorfina może być stosowana w leczeniu uzależnienia opioidowego u kobiet w ciąży. Jest to szczególnie wskazane, iż jej odpowiednie dawkowanie pozwala unikać skrajnych wahań stężenia opioidów we krwi, jakie notuje się podczas ich niekontrolowanego nadużywania. Stosowanie tej substancji pozwala obniżyć ryzyko przedwczesnego porodu i złagodzić objawy odstawiennych, co z kolei przekłada się na lepszy stan zdrowia noworodków. Niestety, kobiety przyjmujące buprenorfinę częściej niż w przypadku metadonu rezygnują z terapii, dlatego też metadon nadal jest preferowany w terapii substytucyjnej u kobiet w ciąży [27-29].

Warto wspomnieć, że buprenorfina może również być stosowana w celach pozamedycznych, dlatego też często podawana jest łącznie z naloksonem, w stosunku 4 do 1. Z powodu niskiej biodostępności naloksonu po podaniu podjęzykowym, pacjenci nie odczuwają efektu blokady działania buprenorfiny, natomiast celowe dożylnie podanie natychmiast prowadziłoby do wystąpienia intensywnych objawów abstynencyjnych.



Rycina 2. Fazy terapii buprenorfiną (opracowanie własne – na podstawie [29])
Figure 2. Phases of buprenorphine therapy (own elaboration – based on [29])

Tabela III. Porównanie metadonu i buprenorfiny – „złoty standardów” w leczeniu substytucyjnym osób uzależnionych od opioidów (opracowanie własne)

Table III. Comparison of methadone and buprenorphine – the “gold standards” for substitution treatment of opioid addicts [own development]

Substancja	METADON	BUPRENORFINA
Cecha		
drogi podania	<i>p.o.</i>	<i>s.l.</i> , <i>TTS</i> , <i>i.v.</i> , implanty <i>s.c.</i>
profil receptorowy	silny agonista μ	silny częściowy agonista μ (oraz antagonist δ i κ)
efekt pułapowy	nie występuje	występuje wobec depresji oddechowej, euforii oraz uspokojenia
ryzyko uzależnienia	wyższe	niższe
bezpieczeństwo	niższe	wyższe
dostępność i koszt	mała dostępność i niższa cena	duża dostępność i wyższa cena
$T_{1/2}$	bardzo długi (nawet do 52 h)	długi (około 20 h)
objawy niepożądane	<ul style="list-style-type: none"> • duże ryzyko depresji oddechowej • duże ryzyko śmierci w fazie indukcji • duże ryzyko wydłużenia odcinka QT • nudności, wymioty, zaparcia, obniżenie zdolności seksualnych • supresja układu immunologicznego • nasilona sedacja 	<ul style="list-style-type: none"> • małe ryzyko depresji oddechowej • małe ryzyko śmierci w fazie indukcji • małe ryzyko wydłużenia odcinka QT • nudności, wymioty, zaparcia, obrzęki oraz w przypadku stosowania plastrów - rumień i świąd skóry (o małym nasileniu) • brak supresji układu immunologicznego • niewielka sedacja
stosowanie w ciąży	<ul style="list-style-type: none"> • wyższe ryzyko przedwczesnego porodu • mniejsza waga urodzeniowa • wyższe ryzyko zespołu odstawiennego u noworodka - ciężkie objawy • dłuższy pobyt noworodka w szpitalu • małe ryzyko przerwania leczenia przez kobietę w ciąży – większa skuteczność 	<ul style="list-style-type: none"> • niższe ryzyko przedwczesnego porodu • większa waga urodzeniowa • niższe ryzyko zespołu odstawiennego u noworodka – łagodne objawy • krótszy pobyt noworodka w szpitalu • duże ryzyko przerwania leczenia przez kobietę w ciąży – mniejsza skuteczność
preparaty	Methadone Hydrochloride Molteni – syrop (dostępny w Polsce), Misyo – płyn (nieдоступny w Polsce), Ketalgin- tabletki (nieдоступne w Polsce)	Bunondol (tabletki podjęzykowe lub iniekcja), Melodyn, Melodyn Long, Transtec, Kennaf, Bupretex, Buprenorfina Teva, Norfinox, Norspan, Norvipren (systemy transdermalne), Suboxone (buprenorfina+naloxon – tabletki podjęzykowe), Subutex, Buprenorphine Actavis, Buprenorphine Alkaloid, Bunorfin (tabletki podjęzykowe), Buprenorphinum Hydrochloricum (iniekcja) Sixmo (implant – nieдоступny w Polsce)

p.o. – *per os* (podanie doustne), *s.l.* – *sublinguale* (podanie podjęzykowe), *TTS* – *transdermal therapeutic system* (podanie przez system transdermalny), *i.v.* – *intravenosa* (podanie dożylnie), implanty *s.c.* – *implanty subcutanea* (podanie przez implant podskórny)

Klonidyna

Klonidyna jako agonista receptorów α_2 -adrenergicznych jest wykorzystywana głównie w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego. Jednakże ze względu na

działanie przeciwadrenergiczne, obniża nadaktywność noradrenergiczną neuronów w okolicy miejsca sinawego, które jest odpowiedzialne za część objawów opioidowego zespołu odstawiennego. Klonidyna

łagodzi więc tylko niektóre objawy odstawienia opioidów takie jak skoki ciśnienia, nadmierna drażliwość, lęk, niepokój czy biegunki; wobec tego niezbędne jest stosowanie dodatkowych leków znoszących pozostałe oznaki abstynencji. Klonidyna działa krótko, dlatego stosuje się ją co 4-6 godzin. Powoduje spowolnienie czynności serca, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi oraz sedację, co może powodować zawroty głowy oraz omdlenia [25,30,31].

Lofeksydyna

Lofeksydyna, podobnie jak klonidyna, należy do agonistów receptorów α_2 -adrenergicznych. W porównaniu do klonidyny wykazuje większe powinowactwo do tych receptorów, jednakże nie jest tak skutecznym lekiem w obniżaniu ciśnienia i powoduje łagodniejsze i rzadsze hipotensyjne działania niepożądane. Posiada udowodnioną skuteczność w redukcji objawów odstawiennych uzależnienia od opioidów, bez ich nasilania. Niestety, może nie mieć wpływu na wszystkie symptomy odstawienia takie jak na przykład ból, bezsenność czy zaburzenia snu. Na początku lofeksydynę stosuje się dwa razy dziennie w dawce 0,2-0,4 mg zwiększając ją stopniowo aż do około 2,4 mg na dobę. Zarówno lofeksydyna, jak i klonidyna działają krótko i stosuje się je w czterech podzielonych dawkach dziennych. Leczenie powinno trwać maksymalnie 14 dni. Po tym czasie, lek ten powinno się powoli odstawić. Należy pamiętać, że lofeksydyna jest wskazana do leczenia ostrych objawów odstawiennych, a nie do długoterminowej kuracji. Stosowana jest w Europie od wielu lat, jednak dopiero w 2018 roku została zatwierdzona w Stanach Zjednoczonych do leczenia uzależnień od opioidów. Należy pamiętać, iż lofeksydyna może wydłużać odcinek QT, w związku z tym podczas leczenia powinno się regularnie monitorować EKG [24,25,32].

Naltrekson

Stosowanie antagonistów receptorów opioidowych jest formą terapii nastawionej na utrzymywanie całkowitej abstynencji. Najczęściej stosowany jest naltrekson, który ze względu na większe powinowactwo do receptorów opioidowych niż agoniści skutecznie wypiera je z połączeń z receptorami i hamuje ich działanie. Uważany jest za lek bardzo skuteczny, ponieważ nie wywołuje uzależnienia ani euforii oraz uniemożliwia pobudzenie receptorów opioidowych przez ewentualne podanie egzogennych opioidów. Przynosi to podwójnie korzystne efekty: z jednej strony przerywa

pętlę dodatniego sprzężenia zwrotnego pozytywnych wzmocnień i stereotypowego doświadczenia, że przyjęcie opioidów powoduje doznanie euforii, z drugiej – zapobiega skutkom ewentualnego przedawkowania opioidów. Lek ten jest metabolizowany do nieczynnego biologicznie naltreksonu oraz do 6-beta-naltreksonu o czasie półtrwania: odpowiednio 4 i 13 godzin; posiada więc bardzo długi okres działania. Działania niepożądane po jego stosowaniu to: ból głowy, nudności oraz dyskomfort żołądkowo-jelitowy. Do leczenia tym lekiem kwalifikowane są głównie osoby młode, które krótkotrwale przyjmowały opioidy oraz wykazują dużą motywację do utrzymywania abstynencji i posiadają stabilne wsparcie otoczenia. Często beneficjentami leczenia naltreksonem są uzależnieni pracownicy służby zdrowia.

Mimo iż z punktu widzenia farmakologicznego jest to terapia bliska ideału, to leczenie naltreksonem jest często mało skuteczne, ponieważ pacjenci samowolnie przerywają przyjmowanie leku. Dodatkowo, niekiedy pacjenci nie mogą pogodzić się z zablokowanym przez naltrekson efektem euforyzującym i próbują znieść jego działanie, przyjmując bardzo duże dawki opioidu, na przykład heroiny. W rezultacie może wystąpić mocne zatrucie, a nawet śmierć w wyniku depresji układu oddechowego [24,30].

Nalokson

W leczeniu uzależnienia od opioidów, nalokson stosuje się głównie w sytuacjach nagłych, celem odwrócenia skutków przedawkowania opioidów a także wspomagająco – w leczeniu uzależnienia. Stanowi on antidotum w zatruciach opioidami krótkodziałającymi, ze względu na szybki początek i krótki czas działania. Jest stosowany pozajelitowo, ponieważ nie wchłania się z przewodu pokarmowego.

W leczeniu uzależnienia od substancji opioidowych nalokson jest podawany razem z agonistami w celu zapobiegania wystąpienia euforii. Pojedynczo nie wywiera działania uzależniającego [8,24,33,34].

Inne leki

W leczeniu uzależnienia od opioidów stosuje się także agonistę receptorów μ -opiodowych L-alfa-acetylmefadol (LAAM) oraz ibogainę. LAAM w organizmie podlega przemianie do dwóch aktywnych metabolitów, które metabolizowane są w różnym tempie, z długim okresem półtrwania. Dzięki temu, lek ten dawkuje się co 2 lub 3 dni. Ze względu na to, że

efekt jego działania jest odczuwany dość późno, ryzyko nadużycia jest bardzo małe. LAAM zmniejsza objawy abstynencji oraz może być stosowany wymiennie, z metadonem jako jego alternatywa. Z uwagi na wysoką kardiotoxyczność, zarówno LAAM'u jak i ibogainy, leki te są stosowane rzadziej [30].

Cele leczenia

Celem leczenia uzależnienia od opioidów jest długotrwała abstynencja przy jednoczesnej poprawie jakości życia oraz zapobieganiu nawrotom nadużywania substancji opioidowych [8]. Przed rozpoczęciem terapii lekarze powinni razem z pacjentem ustalić realistyczne cele do osiągnięcia. Ponadto osoba uzależniona uprawniona jest do otrzymania informacji jaką metodą będzie leczona, jakie są początkowe objawy abstynencji i jak będą wyglądały kolejne etapy terapii. Należy też zaznajomić pacjenta z korzyściami wynikającymi z utrzymania abstynencji, czyli między innymi: zmniejszenie ryzyka zakażeń (np. HIV, wirusowego zapalenia wątroby – HAV, HBV, HCV, gruźlicy itp.), zmniejszenie ryzyka zaburzeń zdrowia psychicznego, obniżenie zachowań antyspołecznych, utrzymanie abstynencji w zakresie uzależnienia. Ważne jest także poinformowanie o możliwości wsparcia psychologicznego oraz uświadomienie, że jest to choroba przewlekła, w której farmakoterapia

jest długoterminowa, natomiast jej zaniechanie może prowadzić w ostateczności do zgonu [34].

Podsumowanie

Uzależnienie opioidowe jest przewlekłą chorobą, a skuteczne leczenie polega na utrzymaniu abstynencji, co jest trudne ze względu na to, że już jednorazowe przyjęcie nadużywanego środka prowadzi do nawrotu do nałogu. Dodatkowo, z roku na rok przybywa osób uzależnionych [35]. Mimo zróżnicowanych strategii terapeutycznych w zakresie uzależnienia opioidowego żadna z nich nie daje gwarancji dożywotniej abstynencji. W związku z tym, nieustannie trwają poszukiwania bezpiecznej metody skutkującej trwałą eliminacją uzależnienia opioidowego. Oprócz leczenia farmakologicznego nieocenioną rolę odgrywa psychoterapia.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Zuzanna Czekaj

Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ul. Chodźki 4a; 20-093 Lublin

☎ (+48 81) 448 72 50

✉ zuza159@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. Kostowski W, Herman Z. Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy, tom II. Wyd 3. Warszawa: PZWL 2010.
2. Floyd CN, Warren JB. Opioids out of control. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;84(5):813-5.
3. Forget P. Opioid-free anaesthesia. Why and how? A contextual analysis. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019;38(2):169-72.
4. Trescot AM, Datta S, Lee M, et al. Opioid pharmacology. *Pain Physician.* 2008;11(2):133-53.
5. Krajnik M, Żylicz Z. Mechanizmy działania przeciwbólowego opioidów. *Polska Medycyna Paliatywna.* 2003;2(2):111-8.
6. Koob GF. Drug Addiction: Hyperkatifeia/Negative Reinforcement as a Framework for Medications Development. *Pharmacol Rev.* 2021;73(1):163-201.
7. Przewłocki R. Mechanizmy uzależnienia od analgetyków opioidowych. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2017;11(2):55-60.
8. Ministerstwo Zdrowia i Krajowe Biuro do Spraw Przeciwdziałania Narkomanii. Wytyczne farmakoterapii uzależnienia opioidowego wspieranej psychospołecznie. Fundacja Dolce Vita, 2018.
9. Przewłocki R. Uzależnienia opioidowe, mechanizmy, terapia. *Wszechświat.* 2017;118(1-3):28-33.
10. US Food and Drug Administration. Abuse-deterrent opioids—evaluation and labeling. Guidance for industry, 2015.
11. Dayer LE, Painter JT, McCain K, et al. A recent history of opioid use in the US: Three Decades of Change. *Subst Use Misuse.* 2019;54(2):331-9.
12. Skolnick P. The Opioid Epidemic: Crisis and Solutions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2018;58(1):143-59.
13. Fishbain DA. Opioid Tapering/Detoxification Protocols, A Compendium: Narrative Review. *Pain Med.* 2021;22(7):1676-97.
14. Strang J, Volkow ND, Degenhardt L, et al. Opioid use disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):3.
15. Romańczuk-Grącka M, Gornowicz M. Problemy racjonalizacji polityki kryminalnej w zakresie nielegalnego posiadania narkotyków. *Przegląd Policyjny.* 2016;2(122):88-104.

16. Mielau J, Vogel M, Gutwinski S, et al. New Approaches in Drug Dependence: Opioids. *Curr Addict Rep.* 2021;1-8:298-305.
17. Singh J, Basu D. Ultra-rapid opioid detoxification: Current status and controversies. *J Postgrad Med.* 2004;50(3):227-32.
18. Ma H, Tang J, White PF, et al. The Effect of Clonidine on Gastrointestinal Side Effects Associated with Ultra-Rapid Opioid Detoxification. *Anesth Analg.* 2003;96:1409-12.
19. Bochud Tornay C, Favrat B, Monnat M, et al. Ultra-rapid opiate detoxification using deep sedation and prior oral buprenorphine preparation: long-term results. *Drug Alcohol Depend.* 2003;69(3):283-8.
20. Hoffman WE, Berkowitz R, McDonald T, et al. Ultra-Rapid Opioid Detoxification Increases Spontaneous Ventilation. *J Clin Anesth.* 1998;10(5):372-6.
21. Heung Y, Reddy A. How to Use Methadone in an Era of an Opioid Epidemic. *Curr Treat Options Oncol.* 2020;21(4):30.
22. Zalewska-Kaszubska J. Methadone or buprenorphine? The choice of substitution therapy in pregnant opioid dependent women. *Alcoholism and Drug Addiction/Alkoholizm i Narkomania.* 2018;31(3):213-24.
23. Bell J, Strang J. Medication Treatment of Opioid Use Disorder. *Biol Psychiatry.* 2020;87(1):82-8.
24. Ayanga D, Shorter D, Kosten TR. Update on Pharmacotherapy for Treatment of Opioid Use Disorder. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(17):2307-18.
25. Srivastava AB, Mariani JJ, Levin FR. New directions in the treatment of opioid withdrawal. *Lancet.* 2020;395(10241):1938-48.
26. European Medicines Agency. Sixmo (buprenorfina).EMA/251834/2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/sixmo-epar-overview_pl.pdf (dostęp: 2019.07.02).
27. Kocot-Kępska M, Przeklasa-Muszyńska A, Dobrogowski J. Buprenorfina — opioid o unikalnych właściwościach. *Medycyna Paliatywna w Praktyce.* 2016;10(3):77-88.
28. Wodowski G. Buprenorfina i zastosowanie jej w leczeniu pacjentów Poradni MONAR w Krakowie. 2017.
29. Zalewska-Kaszubska J. Buprenorfina: alternatywa dla metadonu w terapii substytucyjnej uzależnienia od opioidów. *Farm Pol.* 2017;73(1):44-9.
30. Radomska M, Bisaga A, Popik P. Współczesne metody farmakoterapii w uzależnieniu opiatowym. *Przegląd Lekarski.* 2000;57(10):509-18.
31. Gowing LR, Farrell M, Ali R, et al. Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5):CD002024.
32. Pergolizzi JV Jr, Annabi H, Gharibo C, et al. The Role of Lofexidine in Management of Opioid Withdrawal. *Pain Ther.* 2019;8(1):67-78.
33. European Medicines Agency. Suboxone (buprenorfina/nalokson).EMA/305684/2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/suboxone>.
34. Habrat B. Uzależnienia od substancji psychoaktywnych i niektóre stany w ich przebiegu. W: Bieńkowski, P, Jarema M, Wichniak A, i wsp. *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych.* Via medica, Gdańsk; 2015. Wyd. 2, str. 1-20.
35. Baker RG. New Ideas for a New Year. National Institutes of Health (NIH). Heal Initiative <https://heal.nih.gov/about/director/new-ideas-new-year> (24.01.2022).