

## STANDARD SUBSTITUČNÍ LÉČBY

(verze 3.3)

září 2020

Standard substituční léčby byl poprvé publikován jako Standard opiátové substituční léčby ve Věstníku MZ v roce 2001, částka 4/2001. První revize standardu byla vydána ve Věstníku MZ v r. 2008, částka 3/2008. Návrh této třetí revize byl připraven pracovní skupinou sekce substituční léčby Společnosti pro návykové nemoci ČLS JEP (dále jen SNN), vedené prim. MUDr. Petrem Popovem, MHA; dalšími členy pracovní skupiny byli členové výboru SNN doc. MUDr. Viktor Mravčík, Ph.D., MUDr. Jiří Dolák a MUDr. Jakub Minařík. Rozsáhlejší doplnění a zapracování poznámek provedl MUDr. Jakub Minařík. Finální verze (3.3) byla schválena výborem SNN dne 28. 9. 2020.

### Úvod

Substituční léčba je standardizovaný léčebný postup, který spočívá v náhradě užívané látky za látku jinou, obvykle s bezpečnějším profilem, výhodnějšími farmakologickými vlastnostmi v odlišné lékové formě. Variantou může být ale také náhrada za účinnou látku stejnou, ale farmakologicky standardní, podávanou jako léčivý přípravek ve známé dávce a v bezpečném terapeutickém kontextu. Za standardní substituční léčbu v oblasti návykových nemocí považujeme takovou, jejíž účinnost a bezpečnost byla prokázána a která je součástí mezinárodních a národních doporučených postupů. Mezi takové patří bezesporu opioidní a nikotinová substituce. Za možné léčebné postupy považujeme postupy s nižší silou důkazů za použití účinných látek se známým bezpečnostním profilem, u kterých existují pozitivní zkušenosti, jako je například substituce stimulantii, se kterou máme zkušenosti v ČR (Hampl, 2004; Minařík et al., 2016), etanolem či kanabinoidy.

Tento standard se primárně zaměřuje na substituční léčbu závislosti na opioidech.

Doporučení k substituční léčbě nikotinovými přípravky je uvedeno v Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku (Králíková et al., 2015).

Doporučené postupy pro ostatní substituční léčby zatím neexistují, odkazy na ně najdete v části 3. Specifické skupiny pacientů a specifické situace

Standard substituční léčby (dále jen Standard) je koncipován jako souhrn obecně platných základních pravidel udržovací dlouhodobé, časově předem neomezené substituční léčby závislosti na opioidech, tj. léčba s využitím agonistů opiátových receptorů. Krátkodobá substituční léčba, jejímž cílem je primárně detoxifikace není obsahem tohoto standardu. Nicméně je vhodné zmínit, že cíl vysazení často není reálný a je vhodné pacientovi nabídnout udržovací substituční léčbu.

Substituční léčba závislosti na opioidech je lege artis postup, pokud splňuje v tomto materiálu uvedené postupy a používá substituční látky, které jsou uvedeny v kapitole 1. 2 tohoto Standardu.

Použití jiných látek než vyjmenovaných je principiálně možné, ale vybočuje již z mantinelů tohoto schváleného postupu a mělo by být vždy pečlivě zváženo a nahlášeno SÚKL. K substituční léčbě se celosvětově užívá pestrá paleta látek a lékových forem, často doprovázených specifickými postupy a doprovodnými programy. Mezi u nás dostupné možnosti patří nepochybně použití tramadolu – pozitivní efekt potvrzují indické studie (Sarkar et al., 2017; Sarkar et al., 2019), nebo užití orálních forem morfinu s řízeným uvolňováním (Klimas et al., 2019).

Doprovodné programy jsou součástí substituční léčby stejně jako substituční látka a jejich aplikace je součástí lege artis postupu. Pokud jsou z léčebného postupu vynechány, mělo by to mít jasně definovaný důvod.

Substituční léčba z podstaty definice (je považována za dlouhodobou, předem časově nelimitovanou intervencí) předpokládá že bude pokračovat i v době jiných léčebných intervencí, které se dějí pro somatické anebo jiné duševní onemocnění. Platí to i pro hospitalizaci pro závislost na návykových látkách, včetně odvykacích léčeb, viz kapitolu 3.8 Substituční léčba při hospitalizaci pro návykové onemocnění. Takový postup považujeme za možný i u nás (Debnárová et al., 2018).

Zacházení se substitučními látkami je upraveno zvláštními předpisy, a to zejména zákonem č. 167/1998 Sb., o návykových látkách a o změně některých dalších zákonů ve znění pozdějších předpisů, a zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, a vyhláškou č. 123/2006 Sb., o evidenci a dokumentaci návykových látek a přípravků. Poskytování zdravotních služeb je upraveno Zákonem č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, ve znění pozdějších předpisů.

## **1. Definice a charakteristika substituční léčby**

### **1. 1 Definice substituční léčby**

Substituční léčba opioidy je metodou volby, standardním léčebným postupem, určeným pacientům, závislým na opioidech (F11.2, MKN-10), případně pacientům, závislým na více látkách (F19.2, MKN-10), s dominantní závislostí na opioidech.

Nástrojem této léčby je poskytování substituční látky (uvedené v kapitole 1. 2 tohoto Standardu) a to v optimalizované dávce, která efektivně potlačuje nejen pacientovy odvykací příznaky, ale také redukuje craving a umožňuje všestranně zlepšit kvalitu jeho života. Jedná se o časově předem neomezenou udržovací léčbu. Substituční léčba může probíhat ambulantní formou, nebo v rámci rezidenční léčby.

Pacient, závislý na opioidech (F11.2), léčený substituční léčbou, během které užívá jen ordinované substituční látky a který prokazatelně nezneužívá návykové látky, je považován za abstinujícího (F11.22, MKN-10).

### **1. 2 Seznam látek, které jsou určeny k lege artis substituční léčbě závislosti na návykových látkách ze skupiny opiátů/opioidů**

#### 1. 2. 1 metadon

#### 1. 2. 2 buprenorfin

#### 1. 2. 3 směs buprenorfin/naloxon v jedné tabletě nebo jiné lékové formě

V současné době je v ČR metadon k dispozici jako IVLP (typicky ve formě sirupu), buprenorfin a buprenorfin/naloxon jako HVLP ve formě sublingválních tablet.

Pokud budou v klinické praxi ČR používány preparáty s jinými účinnými látkami nebo v jiných lékových formách (např. orální film, depotní formy), postupuje se při jejich použití v souladu s tímto doporučeným postupem podle jejich SPC.

### **1. 3 Cíle substituční léčby**

- udržení nebo zlepšení psychického a somatického stavu pacienta,
- omezení nebo ukončení rizikových způsobů aplikace návykových látek,
- omezení nebo ukončení užívání nelegálních návykových látek,
- omezení nebo ukončení rizikového chování při užívání návykových látek,
- omezení nebo ukončení kriminálního chování pacienta,
- zlepšení sociálního statusu pacienta.

### **1. 4 Typy substituční léčby**

Typ substituční léčby volíme dle potřeb pacienta a dle možností poskytovatele a dostupnosti návazných služeb.

#### **1. 4. 1 Základní substituční léčba**

Poskytování (podávání pod dozorem nebo předepisování) substituční látky. Forma substituční léčby, poskytovaná především v případech, kdy pro pacienta není indikována rozšířená substituční léčba nebo není místně dostupná rozšířená substituční léčba. Je typicky poskytována v ambulancích všeobecných praktických lékařů, resp. lékařů jiných specializací než psychiatrie/adiktologie; zároveň je nejnižším možným standardem pro léčbu závislosti na opioidech během pobytu ve vazbě, nebo ve výkonu trestu odnětí svobody, nebo v průběhu hospitalizace.

Základní substituční léčba může být indikována u specifických skupin pacientů, například tam, kde je pacient zcela stabilizovaný a jeho potřebou subjektivně i objektivně jen farmakologická podpora.

#### **1. 4. 2 Rozšířená substituční léčba**

Poskytování (podávání pod dozorem nebo předepisování, a/nebo vybavení pacienta léčivým přípravkem) substituční látky, doplněné o poskytování dalších forem péče. Vedle vlastní substituční léčby (farmakoterapie) má být model rozšířené péče optimálně doplněn o nefarmakologické složky, které mohou zahrnovat poradenství, týkající se zdravotního stavu a léčby, psychoterapii, adiktologickou léčbu, sociální práci/poradenství, ošetrovatelské služby, volnočasové aktivity, léčbu či zprostředkování léčby dalších psychických a somatických onemocnění, a další. Služby mohou být zajišťovány interně i externě, důležitá je šíře a pestrost poskytovaných služeb.

Indikace jejich typu a frekvence je předmětem vstupního a průběžného hodnocení pacienta a součástí z něj vyplývajícího léčebného plánu, případně též terapeutické smlouvy.

### **1. 5 Personální a technické předpoklady substituční léčby**

Odborným garantem poskytování substituční léčby je psychiatr nebo lékař s atestací v oboru návykových nemocí nebo lékař, který absolvoval certifikovaný kurz Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví (dále jen IPVZ) o provádění substituční léčby, odborně garantovaný SNN ČLS JEP.

V případě základní substituční léčby předpokládáme, že v situaci, kdy je volena situačně, případně nasazení nesnese odklad, může substituční léčbu poskytovat i lékař bez výše uvedené kvalifikace.

V takové situaci je však vhodné, aby se lékař poradil se specialistou, který splňuje výše uvedené podmínky.

V případě nestandardních postupů, jako je nasazení neregistrované substituční látky, jiná než opioidní či nikotinová substituce, kombinace substituční léčby a potřeby léčit závislost na dalších látkách je vhodné, aby takovou léčbu poskytoval nebo garantoval lékař splňující podmínky v prvním odstavci s délkou praxe v oblasti léčby návykových nemocí alespoň 6 let z toho polovinu v programech substituční léčby.

Nutná laboratorní vyšetření se provádějí v příslušných specializovaných laboratořích (biochemických, toxikologických, mikrobiologických apod.), odpovídajících standardům příslušné odborné společnosti.

Pro specializovaná vyšetření je možno si vyžádat konzilia příslušných specialistů.

## **1. 6 Fáze substituční léčby**

### **1. 6. 1 Úvodní fáze – zařazení pacienta do substituční léčby**

Pacient je zařazen do substituční léčby na základě stanovení diagnózy závislosti na opioidech, podle aktuálně platné verze mezinárodní klasifikace nemocí (MKN). Podle nyní platné MKN-10 jsou hlavními diagnózami pro indikaci substituční léčby:

F11.2 Syndrom závislosti na opioidech

F19.2 Syndrom závislosti na více látkách

Základem posouzení celkového zdravotního stavu je psychiatrické vyšetření, doplněné o výsledky pomocných laboratorních vyšetření (zejména toxikologických a vyšetření na výskyt infekčních onemocnění) a dle potřeby doplněné o konziliární vyšetření somatického stavu (interní, gynekologické, aj.).

### **1. 6. 2 Nastavení úvodní dávky substituční látky**

Nastavení úvodní dávky substituční látky a její další úprava je zcela individuální a závisí na aktuálním stavu pacienta. Odvíjí se od závažnosti odvykacích příznaků, následujících několik hodin po poslední dávce opiátu, resp. jiných návykových látek, užitých pacientem. V této úvodní fázi léčby, která trvá 2–4 týdny, je pacient pravidelně kontrolován, v případě podávání metadonu denně, v případě substituce buprenorfinem, resp. kombinací buprenorfin/naloxon dle potřeby, minimálně jednou týdně.

Výjimku samozřejmě tvoří situace, kdy pacienta již nastaveného na substituční léčbě přebíráme do své péče.

### **1. 6. 3 Udržovací fáze substituční léčby**

Délka udržovací fáze substituční léčby je individuální, předem časově neomezená. V optimálním případě je minimální délka udržovací fáze substituční léčby jeden rok. Část pacientů po dosažení psychické, fyzické a případně i sociální stabilizace substituční léčbu ukončuje, v některých případech se ale může jednat o trvalou udržovací léčbu.

Vhodné parametry pro sledování účinnosti substituční léčby jsou zdržení se užívání návykových látek (objektivně toxikologie z moči), reporty pacienta o přítomnosti cravingu, míra sociální stabilizace, resp. integrace a kvalita života. Optimálním výsledkem je plně sociálně integrovaný pacient, který

neužívá jiné návykové látky, včetně tabáku a alkoholu a neobtěžuje jej craving. Na pozitivním stavu se obvykle spolupodílí dostatečná dávka substitučního preparátu a terapeutická podpora.

#### **1. 6. 4 Závěrečná fáze – ukončení substituční léčby**

Řádné ukončení substituční léčby děje po dohodě, se souhlasem pacienta. Na dohodě o vysazení substituční látky se mohou podílet i další subjekty (například terapeut pacienta, jeho sociální pracovník), které jsou relevantní pro poskytování péče v rámci terapeutického kontraktu, nebo pacient bude u nich v péči pokračovat. Vhodné je poskytnout pacientovi maximální podporu a z důvodu prevence relapsu, zhoršení stavu kontraktovat také možný návrat pacienta do programu. Touha pacientů v dlouhodobé substituci po vysazení bývá značná, a ne vždy je vysazení úspěšné.

Léčba může být ukončena také předčasně, i proti vůli pacienta, po závažném a často také opakovaném porušení léčebného režimu. I zde je vhodné pokusit se ukončení léčby kontraktovat, pokusit se o prevenci relapsu a vyjednat následnou péči, případně kontraktovat podmínky návratu.

## **2. Proces péče**

### **2. 1 Vstupní podmínky procesu péče**

#### **2. 1. 1 Indikace pro substituční léčbu**

Diagnózu závislosti na opioidech a z ní vyplývající indikaci k zařazení do substituční léčby stanovuje:

- 1) lékař s atestací v oboru léčby návykových nemocí nebo
- 2) psychiatr

#### **2. 1. 2 Případy, podporující přednostní zařazení do substituční léčby**

- těhotenství
- HIV pozitivita
- akutní nebo chronická forma některého typu virové hepatitidy, především virové hepatitidy typu C
- neodkladná potřeba péče pro somatické nebo duševní onemocnění

#### **2. 1. 3 Kontraindikace zahájení substituční léčby**

- nesnášenlivost substituční látky
- akutní intoxikace alkoholem nebo jinou návykovou látkou
- alkoholové delirium tremens
- paralytický ileus
- obecné kontraindikace léčby opioidy

#### **2. 1. 4 Relativní kontraindikace substituční léčby**

- převažující závislost jiného než opioidového typu,

- zneužívání substitučního programu v anamnéze (např. nelegální prodej substituční látky, distribuce návykových látek klientům substitučního programu v jeho prostorách nebo blízkém okolí),
- neschopnost přestat užívat nelegální opioidy navzdory dostatečně vysoké dávce substituční látky,
- závažná respirační insuficience,
- závažná jaterní onemocnění s nekompenzovanou poruchou jaterních funkcí,
- závažná ledvinová onemocnění
- léčba inhibitory MAO
- pro podání metadonu u pacientů mladších 18 let nemáme dostatek dat o účinnosti a bezpečnosti
- pro podání buprenorfinu, resp. buprenorfinu/naloxonu u pacientů mladších 15 let nemáme dostatek dat o účinnosti a bezpečnosti
- v případě metadonové substituce je třeba zvýšené opatrnosti u pacientů s hypotyreózou, s onemocněním myastenia gravis, s poruchami srdečního rytmu, prodlouženého QT intervalu a stavů, které k němu mohou vést
- u substituční léčby obecně platí limity pro užití opioidů vyplývající z jejich farmakologických interakcí a možnosti nepříznivého ovlivnění dalších patologických stavů, nebo zastření symptomů onemocnění, např. u úrazů hlavy apod.

### **2. 1. 5 Registrace pacientů substituční léčby**

V případě všech osob, jimž má být poskytnuta substituční léčba, před započítím substituční léčby lékař, který ji chce zahájit, ve shodě se Zákonem č. 372/2011 o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování ve znění pozdějších předpisů, zadává údaje o pacientovi do Národního registru léčby uživatelů drog (dále jen NRLUD; <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nrlud>) a tak zároveň ověřuje, zda pacientovi není poskytována substituční léčba v jiném zdravotnickém zařízení.

Pokud pacientovi není poskytována substituční léčba jiným poskytovatelem zdravotních služeb, zařadí lékař pacienta neprodleně (nejpozději do dvou pracovních dnů) do NRLUD.

### **2. 1. 6 Terapeutický kontrakt o poskytování substituční léčby**

V oblasti návykových nemocí je zvykem s pacientem na začátku péče podepisovat terapeutický kontrakt, který vymezuje její mantinely, promítá se do něho stanovení léčebného plánu, tak, jak jej naplánoval pacient s lékařem, případně dalšími poskytovateli péče (platí pro rozšířenou substituční léčbu). Za stranu lékaře, který poskytuje farmakologickou léčbu je vhodné, aby kontrakt obsahoval:

- poučení o průběhu substituční léčby a všech jejích rizicích,
- závazek pacienta, že bude dodržovat léčebný režim substituční léčby, se kterým byl předem seznámen,
- poučení o rizicích interakce substituční látky s jinými látkami (typu alkoholu, sedativ, anxiolytik apod.),
- informace o rizicích provádění některých činností, jako např. řízení dopravních prostředků, manipulace se stroji, zbraněmi apod.,
- závazek pacienta, že bude jiné lékaře, kteří mu poskytují či budou poskytovat jakoukoliv léčbu, informovat o skutečnosti, že prodělává substituční léčbu,
- závazek pacienta, že bude lékaře, který mu poskytuje substituční látku, informovat o jakékoliv léčbě, již mu poskytují nebo poskytli jiní lékaři,

- závazek pacienta, že v případě vybavení pacienta substituční látkou k domácímu užití ji bude zodpovědně přechovávat tak, aby zabránil riziku jejího zcizení, nebo náhodného nebo neúmyslného užití jinou osobou,
- závazek pacienta, že ordinovanou, resp. poskytnutou substituční látku bude užívat výhradně on sám,
- poučení o poskytnutí osobních údajů Národnímu registru léčby uživatelů drog a o důvěrnosti takto poskytnutých údajů; tento fakt stvrzuje souhlasem s formulací:

„Souhlasím s poskytnutím ve formuláři uvedených údajů pro účely provozování Národního registru léčby uživatelů drog, vedeného podle zákona č.372/2011 Sb., o zdravotních službách. Správcem i zpracovatelem Registru je Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. S těmito údaji bude nakládáno v souladu se zákonem č. 101/2000 Sb., O ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů. Tento souhlas poskytuji ze své svobodné vůle.“

## **2. 2 Provádění substituční léčby**

### **2. 2. 1 Metadonová substituční léčba**

Při metadonové substituční léčbě se používají léčivé přípravky (nejčastěji ve formě roztoku pro perorální užití) s obsahem účinné látky metadon (metadon hydrochlorid). Léčbu může vést lékař s atestací v oboru léčby návykových nemocí nebo psychiatr, který je držitelem osvědčení o úspěšném absolvování certifikovaného kurzu v substituční léčbě IPVZ, odborně garantovaného SNN.

#### **2. 2. 1. 1 Základní pravidla pro nastavování dávky metadonu**

Předepisující lékař stanoví počáteční dávku na základě předchozího komplexního vyšetření a následujících zásad:

- úvodní dávka substituční látky s obsahem metadonu musí být nižší než minimální letální dávka (obvykle  $\leq 50\text{mg}$ , u dětí 10–20 mg),
- při riziku požívání jiných látek tlumících CNS (alkohol, sedativa, anxiolytika atp.) je třeba úvodní dávku snížit vzhledem k interakci mezi těmito látkami a metadonem
- nastavení dávky začíná nejmenším funkčním množstvím metadonu
- při podání první dávky a každém dalším významném zvýšení dávky je pacienta (klienta) nutno sledovat po nezbytně nutnou dobu bezprostředně 1–2 hodiny po podání a v případě negativní nežádoucí reakce (např. známky předávkování, alergická reakce, toxická reakce) zahájit adekvátní léčbu.
- všeobecně platný horní limit dávky metadonu není stanoven; dávka by se měla vždy řídit odvykacími příznaky individuálního pacienta; ve specifických případech jsou poměrně běžné dávky několika stovek miligramů metadonu denně

#### **2. 2. 1. 2 Podání úvodní dávky a nastavení udržovací dávky metadonu**

Úvodní dávka substitučního preparátu s obsahem metadonu se stanoví podle množství (dávky) opioidů, které pacient užíval před zařazením do programu, a to od 5–10 mg u pacientů s nižší tolerancí až k dávce 20–40 mg u pacientů s vysokou tolerancí. Denní dávka se postupně zvyšuje o 5 až 10 mg na individuální udržovací denní dávku. Ta se může pohybovat kolem 20–50 mg, častěji se ale dostává nad 60 mg a někdy i nad 100 mg.

První (úvodní) dávku metadonu je vhodné podat nejdříve za 6 hodin od posledního užití krátkodobě působícího opioidu (např. heroinu), nebo vyčkat nástupu odvykacích příznaků a pak podat první dávku metadonu.

Úvodní dávka metadonu se podává buď jednorázově, nebo ve dvou dávkách. Při přetrvávajících příznacích odvykacího stavu lze podat po dvou hodinách od první dávky druhou dávku. V obou případech je žádoucí minimálně dvě hodiny bezprostředně po podání sledovat zdravotní stav pacienta. Při jakýchkoliv známkách intoxikace je třeba interval mezi dávkami prodloužit o 4 hodiny a zvážit snížení dávky.

V případech, kdy není možné odpovídající dávku odhadnout, začíná se dávkou 20 mg při sledování stavu pacienta. Pokud ještě po 2–4 hodinách od podání dávky přetrvávají odvykací příznaky, přidává se po 20 mg až do obvyklého maxima 50 mg během prvních 24 hodin. Celková dávka prvního dne je považována za východisko pro druhý den; jakákoliv další zvýšení jsou titrována proti odvykacím příznakům.

Pacienti, kteří přerušili dřívější pravidelné užívání opioidů (např. při detoxifikaci nebo po neplánovaném opuštění léčby), mají nižší toleranci k metadonu, než se domnívají. Proto by u nich měla být počáteční dávka nižší než původní udržovací substituční dávka metadonu.

### **2. 2. 1. 3 Vysazování metadonu**

Vysazování metadonu se provádí postupně, podle dohody lékaře s pacientem o ukončení substituční léčby a obvykle má dlouhodobý charakter zejména u vysokých udržovacích dávek; typicky probíhá např. v průběhu 3 až 6 měsíců. Doporučuje se snižovat dávku metadonu o 5 mg každé 3–4 dny, při současném monitoringu pacientova stavu a úpravou (zpomalením) rychlosti vysazování v případě výraznějších projevů syndromu z vysazení. Pro naléhavé případy existují i relativně rychlá detoxifikační schémata, např. je možné progresivně snižovat dávku o 10 mg denně, než se dosáhne dávky 30 mg, pak snižovat dávku o 5 mg každé dva dny až k úplnému vysazení metadonu. V případech, kdy je pacient hospitalizován, je možné dávku 5 mg v závěru detoxifikace ještě rozdělit do dvou dílčích denních dávek. Při detoxifikaci z metadonu nastává kritické stadium se zvýšeným rizikem relapsu v době, kdy podávaná dávka klesne pod 25 mg a účinek látky nepokryje celých 24 hodin. I při šetrné/pomalé detoxifikaci je riziko přechodu k nezákonným návykovým látkám při vysazování metadonu vysoké. K detoxifikaci po metadonu lze použít i jiné látky (např. buprenorfin), je ale třeba počítat s tím, že odvykací stav po metadonu bude většinou sice slabší než po vysokých dávkách heroinu, ale delší. Rychlejší vysazování metadonu vykazuje nižší retenci a vyšší riziko relapsu než pomalejší detoxifikace.

### **2. 2. 2 Buprenorfinová substituční léčba**

Při buprenorfinové substituci se používají léčivé přípravky s obsahem buprenorfinu, nebo kombinace buprenorfinu a naloxonu. Léčbu může vést lékař s atestací v oboru léčby návykových nemocí nebo psychiatr; u pacienta, indikovaného k substituční léčbě lékařem s atestací v oboru léčby návykových nemocí nebo psychiatrem může léčbu buprenorfinem vést i lékař jiné odbornosti, který je držitelem osvědčení o úspěšném absolvování certifikovaného kurzu v substituční léčbě IPVZ, odborně garantovaného SNN.



### 2. 2. 2. 1 Základní pravidla pro nastavování dávky buprenorfinu

Předepisující lékař stanoví počáteční dávku na základě předchozího komplexního vyšetření a následujících zásad:

- nastavení dávky začíná nejmenším funkčním množstvím buprenorfinu, se zvyšováním dávky podle nástupu odvykacích příznaků
- absolutně platný horní limit dávky buprenorfinu není stanoven, ale uvádí se tzv. „stropový efekt“ přibližně pro denní dávku 50mg buprenorfinu
- doporučené obvyklé dávky pro dlouhodobou udržovací léčbu se pohybují obvykle v rozmezí 12-24 mg, dávky nižší než 8 mg jsou schopny potlačit odvykací příznaky, ale obvykle nepřinášejí dostatečnou stabilizaci stavu, nepotlačují craving na opioidy a další látky a nepřinášejí dostatečnou kvalitu života, mohou tedy mnohem snadněji vést k selhání abstinence. Z Fareedovy metaanalýzy (2012) vycházela dávka 16 mg pro die jako zlomová a odpovídala i vysoké okupanci receptorů pře vyšetření zobrazovacími technikami.

### 2. 2. 2. 2 Úvodní fáze a nastavení udržovací dávky buprenorfinové substitute

První (úvodní) dávku buprenorfinu (buprenorfinu/naloxonu) je vhodné podat nejdříve za 6 hodin od posledního užití krátkodobě působícího opioidu (např. heroinu), nebo vyčkat nástupu odvykacích příznaků a pak podat první dávku buprenorfinu (buprenorfinu/naloxonu).

- úvodní dávka substituční látky s obsahem buprenorfinu je 2mg – 4mg buprenorfinu, resp. 2/0,5mg – 4/1mg buprenorfinu/naloxonu, maximální denní dávka první den léčby by neměla překročit 8mg buprenorfinu, resp. 8/2mg buprenorfinu/naloxonu (ve formě sublingválních tablet)
- dávka by se měla vždy řídit stavem pacienta, klíčovými parametry je klinický stav, nepřítomnost odvykacích příznaků a potlačení cravingu, sekundárními parametry míra sociální integrace a kvalita života;
- obvykle se denní udržovací dávky pohybují v rozmezí 12mg - 24mg buprenorfinu, resp. 12/3mg – 24/6mg buprenorfinu/naloxonu; efekt vyšších dávek potvrzují, farmakokinetické údaje (Zubieta et al. 2000; Greenwald et al., 2003), studie a následné metaanalýzy (Fareed et al., 2012) i klinické zkušenosti (Minařík et al., 2018). Výjimečně (u pacientů s extrémní tolerancí vůči opioidům) lze použít i vyšší dávky. Nicméně i z nízkých dávek mohou pacienti prosperovat, to závisí na klinické situaci. Klinicky se často i tam, kde původně je pacient na nízké dávce postupem času dochází k jejímu zvyšování, až se spontánně zastaví. To často bývá kolem 16 mg denní dávky.

### 2. 2. 2. 3 Vysazování buprenorfinu

Vysazování buprenorfinu se děje obvykle postupně podle dohody lékaře s pacientem o ukončení substituční léčby. Rychlost vysazování se řídí velikostí udržovací dávky (viz následující tabulka):

Udržovací dávka buprenorfinu	Rychlost snižování dávky
méně než 8 mg	2 mg během 1–2 týdnů
8 - 16 mg	2 mg - 4 mg během 1–2 týdnů
více než 16 mg	4 mg během 1–2 týdnů

V případě potřeby je možné rychlejší vysazení buprenorfinu (4 mg - 8 mg během 3 - 4 dnů), nebo je v závažných případech (okamžité ukončení léčby ze zdravotních důvodů, či v případě závažného porušení léčby) možné i okamžité vysazení buprenorfinu.

## **2. 3 Změna substituční látky**

Ke změně substituční látky můžeme přistupovat z různých důvodů, například pro malou účinnost, nebo s plánem směřovat k vysazení, či z důvodů změn zdravotního stavu. Platí, že je třeba změnu, či vysazení probrat s pacientem a mělo by se stát součástí terapeutického kontraktu.

### **2. 3. 1 Převedení pacienta z metadonu na buprenorfin (buprenorfin/naloxon)**

Je-li to možné, doporučuje se nejprve postupně snížit dávku metadonu na 30 mg (případně je možné i progresivní snižování). Poté následuje pauza, minimálně 24 hodin od poslední dávky metadonu (je-li to možné, pauza může být i delší, 48–72 hodin). Následně se začne podávat buprenorfin (buprenorfin/naloxon) a dávka se titruje oproti odvykacím příznakům až k dosažení dostatečné udržovací dávky.

### **2. 3. 2 Převedení pacienta z buprenorfinu (buprenorfinu/naloxonu) na metadon**

Převedení z buprenorfinu na metadon je možné prakticky okamžitě po odeznění účinku buprenorfinu, nasazení a zvyšování dávky metadonu se děje stejně jako v případě postupu, popsaného v kapitole 2. 2. 1. 2. Při převedení na metadon u pacienta dosud léčeného kombinovaným přípravkem (buprenorfin/naloxon) je nutno počítat s tím, že účinek naloxonu přetrvává 24–72 hodin a účinek metadonu tak bude během této doby nižší.

## **2. 4 Průběžné hodnocení pacienta**

Průběžné hodnocení pacienta probíhá po celou dobu substituční léčby.

Zahrnuje pravidelné i nepravidelné toxikologické testy na ověření přítomnosti substituční látky a jejích metabolitů a na ověření přítomnosti jiných návykových látek – včetně alkoholu – v organismu, dále pak sledování sociálního stavu a kvality života. Pro tato sledování je vhodné využít nástroje jako jsou různá dotazníky, sledování cílů stanovených v terapeutickém kontraktu, či společná sezení pacienta, lékaře, psychoterapeuta, sociálního pracovníka, případně blízkých osob z okolí pacienta. Výsledky bychom měli vyhodnotit a případně upravovat léčebný plán a terapeutický kontrakt.

## **3. Specifické skupiny pacientů a specifické situace**

### **3. 1 Gravidní ženy**

Gravidní pacientky jsou specifickou skupinou. Platí, že substituční léčba je bezpečnější než relapsy návykovými látkami. Literárně se zdá že je v graviditě bezpečnější buprenorfin než metadon, nicméně rozdíly byly v metaanalýzách hodnoceny jako nepříliš významné. Těhotné si také mohou vynutit specifické změny režimu, např. podávání ve více denních dávkách. Porod by měl ideálně proběhnout na pracovišti, které má s takovou klientelou zkušenosti. Dítě se rodí s návykem na opioidech, a to je třeba zohlednit v neonatologické péči.

### **3. 2 Kojící matky**

U kojení je třeba zvážit přínosy a rizika, obecně platí, že u nižších dávek není třeba kojení přerušovat.

### **3. 3 Poskytování krátkodobé substituční léčby cizincům**

V případě krátkodobého poskytování substituční léčby cizincům je optimální, když cizinec doloží česky či v jiném jazyce vyhotovené písemné doporučení lékaře, který pacientovi substituční léčbu poskytuje v domácí zemi. V případech hodných zvláštního zřetele (např. odcizení nebo ztráta substitučního přípravku), je možné písemné doporučení nahradit i jinou formou ověření. Rozhodnutí o poskytnutí, či neposkytnutí takové krátkodobé substituční léčby je plně v kompetenci lékaře, který takové rozhodnutí činí a záleží na jeho posouzení konkrétní situace.

### **3. 4 Výpadek v zásobování substituční látky**

Především u buprenorfinu se setkáváme s výpadky v zásobování substituční látkou. Obvykle se výpadek týká jen jednoho z preparátů, nebo jen určité síly, ale i zde platí, že to může být vážný problém. Vzhledem k obtížné dosažitelnosti úhrady buprenorfinu ze zdravotního pojištění (Mravčík et al., 2018), může být farmakologicky nejbližší alternativa finančně nedostupná, resp. dostupná jen za cenu kriminálního jednání, což vnímáme jako základní rozpor z filozofií substituční léčby. Je možné zvážit převod na alternativní substanci (buď metadon – resp. buprenorfin, podle aktuální nedostupnosti; off label morfin v perorální formě s řízeným uvolňováním, tramadol, ...) Je však důležité si uvědomit, že převod je složitá záležitost, pro které neexistují převodní tabulky, resp. můžeme postupovat dle ekvivalentních dávek opioidů které používají algeziologové, ale v dávkách, které užíváme při substituci jsme již obvykle mimo tabulky a musíme dávku titrovat podobně jako při nasazování substitute. Je také dobré si uvědomit, že změna substitute směrem zpět může být velmi obtížná.

### **3. 5 Děti a mladiství**

Použití substituční léčby u dětí a mladistvých je složité (viz. 2.1.4 tohoto standardu). V příručce: Doporučené postupy pro práci s mladými lidmi s problémy souvisejícími s užíváním návykových látek (GILVARRY et al., 2016) je možnost substituční léčby zmíněna, spíše jako přechodová fáze k plné abstinenci. Rozhodně platí, že s klesajícím věkem a zkracující se délkou drogové kariéry by měla být intenzita doprovodných programů vyšší a měli bychom pečlivě zvažovat přínosy a rizika substitučního programu.

### **3. 6 Substituční léčba při závislosti na psychostimulanciích**

Použití substituční léčby u závislých na psychostimulanciích považujeme za možné. Kromě v záhlaví standardu zmíněných českých zkušeností, které jsou vesměs kazuistické (Hampl, 2004), nebo se jedná o větší vzorek – case series (Minařík et al., 2016) v literatuře najdeme i rozsáhlejší studie, včetně review (Castells et al., 2016; Gouzoulis-Mayfrank et al., 2017). V materiálech panuje shoda, že nemáme dostatek robustních důkazů o účinnosti a neumíme odlišit efekt látky od psychosociálních intervencí. To je koneckonců patrné i v důkladné německé metodice pro léčbu poruch vzniklých užíváním metamfetaminu (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin et al., 2016; přeložil Úřad vlády ČR, 2017). Jsme si však jisti z literatury i vlastních zkušeností, že substituční léčba je možná a její zavedení je dokonce ve schválené Národní strategii prevence a snižování škod spojených se závislostním chováním 2019–2027.

### **3. 7 Substituční léčba při hospitalizaci z jiných důvodů, než pro návykové onemocnění**

Považuje se za lege artis postup, že substituční léčba je podávána po celou dobu somatického onemocnění v dávce, na kterou je pacient nastaven. Pokud by nebylo možné substituční léčbu z medicínských důvodů (například pro absolutní kontraindikaci, závažnou interakci, ...) nadále

podávat, je třeba postupovat dle konzultace se substitučním celkem, jako alternativa se jeví záměna za jinou substituční látku anebo ev. zvážit individuální dovoz substitučních látek nedostupných v ČR.

Zajištění substituce je primárně povinností zdravotnického zařízení, kde je pacient hospitalizován. Obvyklá praxe je taková, že mateřské substituční centrum může vypomoci s organizací a zajištěním. To platí především u metadonu, kde vzhledem k přípravě magistraliter roztoku a povolením pro přípravu jsou metadonová centra obvykle krátkodobější hospitalizace pokrýt celé výdejem (pokud je hospitalizace plánovaná, substituční centrum se obvykle se zařízením domlouvá předem). V případě buprenorfinových preparátů se jedná o běžná HVLP, která lze objednat v lékárně na žádanku s modrým pruhem.

Odmítnutí poskytovat substituci z ekonomických důvodů anebo její vysazení tam kde není jednoznačná medicínská indikace je postup non lege artis.

### **3. 8 Substituční léčba při hospitalizaci pro návykové onemocnění**

Při hospitalizaci pro návykové onemocnění závisí na situaci, se kterou pacient přichází. Pokud chce odvykat kompletně, je třeba substituční látku vysadit, pokud pacient je rozhodnutý na substituci setrvat ponechat jí, ev. dávku upravit tak, aby byl stabilizovaný, bez odvykacích obtíží, při ukončení hospitalizace pak bez cravingu, který by vedl k relapsu a ohrožoval pacienta předávkováním.

Obě situace jak ponechání, tak vysazení substituční léčby by měly být předem kontraktovány a měl by být stanoven plán co v případě selhání plánu původního nebo náhlého ukončení léčby, aby se pacient neocítl náhle bez substituční léčby. Z klinické zkušenosti lze předpokládat, že může dojít k situaci, že pacient v průběhu vysazování zjistí, že vysazení není v jeho silách anebo že si to uvědomí terapeutický tým. Je pak potřeba s pacientem v léčbě pokračovat ve změněném plánu a pokud to není z nějakého důvodu možné podržet ho v péči a v substituci až do momentu kdy může být předán buď do jiného rezidenčního zařízení kdy může léčbu ukončit i se substituční látkou anebo zpět do substitučního programu.

## Literatura:

- Eastwood, B., Strang, J., & Marsden, J. (2018). Continuous opioid substitution treatment over five years: Heroin use trajectories and outcomes. *Drug and Alcohol Dependence*, 188, 200–208. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.03.052>
- Sarkar, S., Lal, R., Varshney, M., Kumar, S., & Balhara, Y. P. S. (2019). Can Tramadol be Used for Maintenance Treatment of Opioid Dependence? *Substance Use & Misuse*, 54(3), 506–513. <https://doi.org/10.1080/10826084.2018.1521427>
- Sarkar, S., Varshney, M., Patil, V., & Lal, R. (2017). Maintenance Treatment of Opioid Dependence with Tramadol. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 08(S 1), S098-S101. <https://doi.org/10.4103/jnrp.jnrp.422.16>
- Klimas, J., Gorfinkel, L., Giacomuzzi, S. M., Ruckes, C., Socías, M. E., Fairbairn, N., & Wood, E. (2019). Slow release oral morphine versus methadone for the treatment of opioid use disorder. *BMJ Open*, 9(4), e025799. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025799>
- Mravčík, V., Chomynová, P., Grohmannová, K., Janíková, B., Černíková, T., Rous, Z., Leštinová, Z. T., Nechanská, B., Cibulka, J., Fidesová, H., & Vopravil, J. (b.r.). O stavu ve věcech drog v České republice v roce 2018. 252.
- GILVARRY, Eilish, Paul MCARDLE, Anne O'HERLIHY, K. A. H. MIRZA, Dickon BEVINGTON a Norman MALCOLM, ed. Doporučené postupy pro práci s mladými lidmi s problémy souvisejícími s užíváním návykových látek. Praha: Klinika adiktologie 1. LF UK a VFN v Praze, 2016. ISBN 978-80-7326-272-3. Dostupné také z: <http://www.digitalniknihovna.cz/mzk/uuid/uuid:af156f10-8f07-11e7-accf-005056827e51>
- Minařík, J., Gabrhelík, R., Malcolm, R., Pavlovská, A., & Miller, P. (2016). Methylphenidate substitution for methamphetamine addiction and implications for future randomized clinical trials: A unique case series. *Journal of Substance Use*, 21(4), 435–438. <https://doi.org/10.3109/14659891.2015.1045047>
- HAMPL, K. (2004). Substituční léčba závislosti na pervitinu. *Česká a slovenská psychiatrie*, 100(5), 274–278.
- Greenwald, M. K., Johanson, C.-E., Moody, D. E., Woods, J. H., Kilbourn, M. R., Koeppe, R. A., Schuster, C. R., & Zubieta, J.-K. (2003). Effects of Buprenorphine Maintenance Dose on  $\mu$ -Opioid Receptor Availability, Plasma Concentrations, and Antagonist Blockade in Heroin-Dependent Volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 28(11), 2000–2009. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300251>
- Zubieta, J.-K., Greenwald, M. K., Lombardi, U., Woods, J. H., Kilbourn, M. R., Jewett, D. M., Koeppe, R. A., Schuster, C. R., & Johanson, C.-E. (2000). Buprenorphine-Induced Changes in Mu-Opioid Receptor Availability in Male Heroin-Dependent Volunteers: A Preliminary Study. *Neuropsychopharmacology*, 23(3), 326–334. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00110-X](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00110-X)
- Fareed, A., Vayalapalli, S., Casarella, J., & Drexler, K. (2012). Effect of buprenorphine dose on treatment outcome. *Journal of Addictive Diseases*, 31(1), 8–18. <https://doi.org/10.1080/10550887.2011.642758>
- Minařík, J., Skořepová, H. (2018). Dostatečně vysoká dávka buprenorfinu jako základ úspěchu substituční léčby – kazuistika. *Adiktol. prevent. léčeb. praxi*, 1(3), 158–163.

Králíková, E., Češka, R., Pánková, A., Štěpánková, L., Zvolská, K., Felbrová, V., Kulovaná, S., & Zvolský, M. (b.r.). (2015) Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku. *Vnitř Lék*, 13.

Castells, X., Cunill, R., Pérez-Mañá, C., Vidal, X., & Capellà, D. (2016). Psychostimulant drugs for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007380.pub4>

Gouzoulis-Mayfrank\*, E., Härtel-Petri\*, R., Hamdorf\*, W., Havemann-Reinecke\*, U., Mühlig\*, S., & Wodarz\*, N. (2017). Methamphetamine-Related Disorders. *Deutsches Ärzteblatt International*, 114(26), 455–461. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0455> Poruchy vzniklé užíváním metamfetaminu; ISBN 978-80-7440-178-7

Národní strategie prevence a snižování škod spojených se závislostním chováním 2019–2027

Debnárová J., Kmoč V., Popov P., Vlčková Zenáhlíková V., Sudíková A., Malířová J., Víchová V., Fečíková A., Kalužný Kříčková M. (2018) Kazuistika: Metadonový pacient v ústavní léčbě - PDF Stažení zdarma. (b.r.). Získáno 6. duben 2020, z <https://docplayer.cz/105590775-Kazuistika-metadonovy-pacient-v-ustavni-lecbe.html>