

Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

„Farmakoterapia osób uzależnionych od opioidów – leczenie substytucyjne”

Praca pogładowa zrealizowana w ramach specjalizacji z farmacji szpitalnej

mgr farm. Katarzyna Sobańska

kierownik specjalizacji:
dr Aleksandra Gostyńska-Stawna

Spis treści:

1. Wstęp	3
2. Cel leczenia substytucyjnego	4
3. Receptory opioidowe	4
4. Leki stosowane w terapii substytucyjnej	5
4.1. Metadon	5
4.1.1. Farmakokinetyka metadonu	5
4.1.2. Interakcje metadonu z innymi lekami	6
4.1.3. Działanie niepożądane metadonu	7
4.2. Lewomatadon	7
4.3. Buprenorfina	7
5. Programy substytucyjne	9
6. Wytyczne dotyczące farmakologicznego leczenia uzależnienia od opioidów	10
7. Podsumowanie	11
8. Piśmiennictwo	11

1. Wstęp

Leczenie substytucyjne to rodzaj farmakoterapii dla osób uzależnionych od opioidów, które polega na kontrolowanym podawaniu legalnych leków opioidowych (agonistów lub częściowych agonistów receptorów opioidowych). Takie leczenie zapobiega objawom zespołu abstynenckiego i redukuje głód psychiczny. Pacjenci, włączeni do programów substytucyjnych, leczeni są metadonem, lewometadonem i buprenorfiną. Poza farmakoterapią, pacjenci objęci są opieką lekarza psychiatry i personelu pielęgniarskiego, dodatkowo mają możliwość korzystania z konsultacji specjalistycznych, terapii indywidualnej oraz grupowej.

Od tysięcy lat człowiek używał początkowo naturalnych, potem syntetycznych środków psychoaktywnych dla osiągnięcia pożądanego stanu fizycznego lub psychicznego, w celach leczniczych, bądź obrzędowych. Według opublikowanego przez biuro Narodów Zjednoczonych ds. Narkotyków i Przestępczości (UNODC) Światowego Raportu o Narkotykach (World Drug Report 2023) w 2021 roku 1 na 17 osób w wieku 15-64 lata zażywała narkotyk. Tym samym szacowana liczba użytkowników narkotyków wzrosła z 240 mln. w 2011r. do 296 mln. w 2021r. (5,8% światowej populacji w wieku 15-64 lata). Jest to wzrost o około 20% w ciągu jednej dekady, częściowo spowodowany wzrostem ludności.

Najczęściej spotykanymi obecnie opioidami są preparaty przeciwbólowe, zawierające substancje takie jak buprenorfina, hydrokodon, morfina, metadon i oksykodon. W Polsce spośród słabych substancji opioidowych dostępne są: kodeina, dihydrokodeina i tramadol. Jak wynika z badań platformy internetowej „ogólnopolski system ochrony zdrowia” OSOZ: w 2002 roku pacjenci zakupili w aptekach 4,80 mln opakowań leków opioidowych. Od tego czasu, z roku na rok sprzedaż wzrastała sięgając w 2021 roku 11,08 mln opakowań. Z dostępnych danych wynika, że szczególny wzrost przyjmowania tego rodzaju leków nastąpił od 2014 roku. Co więcej, równocześnie ze wzrostem konsumpcji zwiększa się asortyment produktów zawierających opioidy dostępny w aptekach. W 2002 roku pacjenci mogli wybierać spośród 58 różnych produktów, a w 2021 roku było ich już 5 razy więcej – 293 produktów.

Najczęściej używanym na świecie narkotykiem są konopie indyjskie. Opioidy natomiast są powszechne i stosunkowo łatwo dostępne, ze względu na wykorzystanie w farmakoterapii bólu, stąd ich równie duża popularność. W przypadkach bólu o dużym natężeniu, zwłaszcza bólów głębokich, skuteczne okazują się jedynie opioidowe leki przeciwbólowe, których głównym przedstawicielem jest morfina. Stosowanie opioidów istotnie wiąże się z występowaniem poważnych konsekwencji zdrowotnych, w szczególności zwiększonego ryzyka chorób narządowych oraz zgonów. Szacuje się, że ponad połowa zgonów, związanych z nadużywaniem narkotyków, jest spowodowana chorobami wątroby, a ponad jedna czwarta – ich przedawkowaniem.

Wpływ używania niedozwolonych środków odurzających jest obecnie widoczny w niemal wszystkich obszarach życia społecznego. Substancje o właściwościach psychoaktywnych mogą być wykorzystywane w sposób narkotyczny, a problemy wynikające z używania narkotyków mogą dotknąć każdego, zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio.

2. Cel leczenia substytucyjnego

Nadrzędnym celem terapii substytucyjnej jest zaprzestanie zażywania substancji, od której pacjent jest uzależniony, przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka szkód związanych z jej używaniem. Zachowanie abstynencji bez wsparcia farmakologicznego jest niezwykle trudne i niesie wysokie ryzyko powrotu do nałogu. Zasada leczenia substytucyjnego polega na ciągłej stymulacji receptorów opioidowych przez substancję będącą substytutem opioidu, co zapobiega występowaniu objawów zespołu abstynencyjnego, redukuje głód psychiczny, a także minimalizuje zdrowotne i społeczne skutki uzależnienia. Programy substytucyjne, mimo, że nie wykluczają ryzyka nadużycia, pozwalają na redukcję używania nielegalnych środków narkotycznych. Leczenie takie daje większe szanse na powrót do normalnego życia, redukcję zachowań ryzykownych i przestępczych. Ponadto, wpływa na ograniczenie rozprzestrzeniania zakażeń HIV, HCV, HBV i innych zakażeń przenoszonych drogą krwionośną, a także zmniejsza ryzyko zgonów w wyniku przedawkowania. Terapia ta daje pacjentom możliwość ponownego podejmowania ról społecznych.

3. Receptory opioidowe

Receptory opioidowe są strukturami białkowymi, z którymi wiążą się endogenne i egzogenne opioidy, modulując w ten sposób ból, nastrój, adaptacje do zmian środowiska i inne funkcje fizjologiczne. Należą do receptorów sprzężonych z białkiem G i wykazują zróżnicowaną gęstość lokalizacji presynaptycznej i postsynaptycznej zarówno w ośrodkowym, jak i obwodowym układzie nerwowym.

Rozróżnia się trzy typy receptorów opioidowych. Ich nazwy wywodzą się od prototypowych substancji wiążących się z receptorami:

- receptor μ (mi) – jego nazwa pochodzi od morfiny. Endogennymi ligandami dla receptorów μ są endorfiny, natomiast opioidy, takie jak, morfina, metadon czy fentanyl, są typowymi egzogennymi agonistami tych receptorów. Stymulacja receptorów μ odpowiada za działanie przeciwbólowe, depresję oddechową, hamowanie perystaltyki jelit oraz występowanie zaparć. Wyróżnia się receptory μ_1 (nadrzeniowe) oraz μ_2 (rdzeniowe).
- receptor κ (kappa) – jest stymulowany przez endogenne dynorfiny. Stymulacja tych struktur odpowiada za dysfориę i zwężenie źrenic. Poza tym wywołuje zaparcia

i sedację. Rozróżnia się trzy typy tych receptorów. Przykładem egzogennej liganda tego receptora jest cyklazocyna.

- receptor δ (delta) – jego endogennymi ligandami są enkefaliny. Stymulacja tych receptorów również prowadzi do efektu przeciwbólowego, a ponadto może być związana z występowaniem dysforii oraz omamów. Rozróżnia się 2 typy receptorów δ .

Ponadto w 2025 roku wykazano, że receptor GPR139, wcześniej klasyfikowany jako receptor sierocy, jest receptorem opioidowym. Jego aktywacja następuje pod wpływem dynorfin i pełni on funkcję regulacyjną wobec pozostałych receptorów opioidowych.

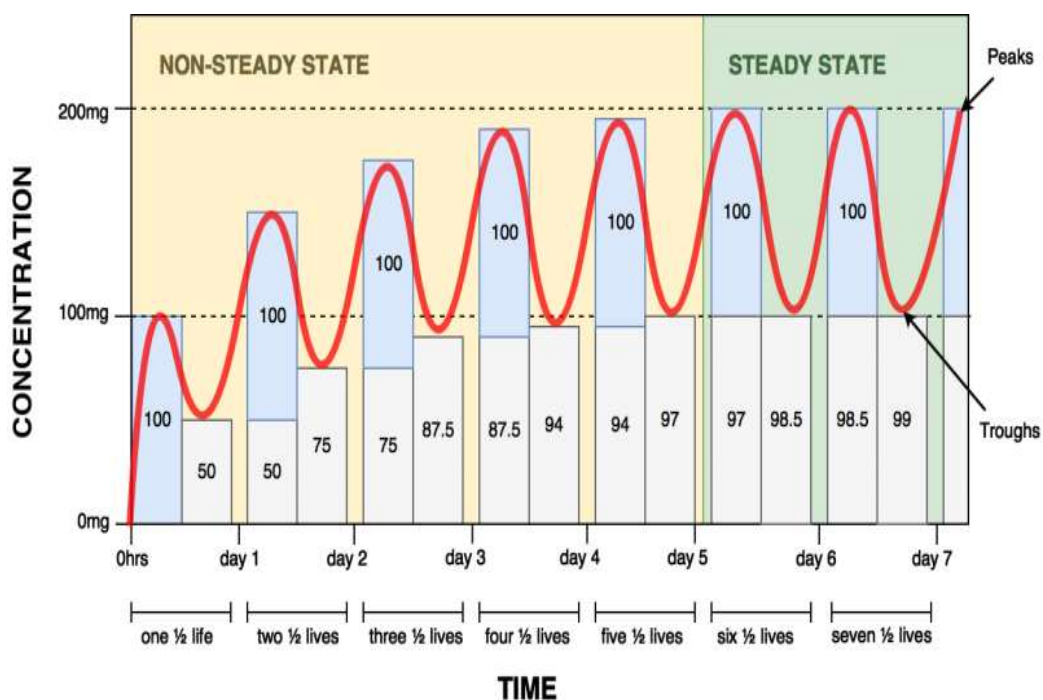
4. Leki stosowane w terapii substytucyjnej

4.1. Metadon

Metadon (pochodna 3,3- difenylopropyloaminy) to mieszanina racemiczna, składająca się z dwóch enancjomerów: lewometadonu i destrometadonu, w proporcji 1:1. Metadon jest powszechniej używanym środkiem substytucyjnym, niż czysty lewometadon. Jest silnym agonistą receptorów opioidowych, głównie μ oraz w mniejszym stopniu pozostałych typów receptorów opioidowych. Działa 2-3 razy silniej od morfiny.

4.1.1. Farmakokinetyka metadonu

Dawka metadonu musi być dobierana indywidualnie, ze względu na dużą zmienność osobniczą w farmakokinetyce metadonu. Różnice pomiędzy pacjentami są istotne na każdym etapie losów leku w organizmie, obejmującym wchłanianie, metabolizm i eliminację. Metadon dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, dlatego podawany jest doustnie, najczęściej w postaci syropu zawierającego chlorowodorek metadonu. Biodostępność metadonu po podaniu doustnym wynosi zazwyczaj od 70-80%, jednak może się wahać w szerokim zakresie od około 30 do 100%. Podobnie czas półtrwania uzależniony jest od zmienności osobniczej i może wynosić od 8 do 59 godzin. Przyjmuje się, że przeciętnie wynosi on około 24 godziny. Stan stacjonarny, definiowany jako równowaga między szybkością podawania leku a jego eliminacją, osiągany jest zazwyczaj po około pięciu czasach półtrwania, czyli po około 5 dniach. W przypadku pacjentów, u których czas półtrwania wynosi 59 godzin, stan stacjonarny może zostać osiągnięty dopiero po około 12 dniach. Wykres 1. przedstawia proces osiągania stanu stacjonarnego dla metadonu stosowanego w dawce 100 mg przy czasie półtrwania wynoszącym 24 godziny.



Wykres 1. Proces osiągnięcia stanu stacjonarnego po wielokrotnym doustnym podaniu metadonu [X].

Za metabolizm metadonu odpowiada głównie enzym wątrobowy CYP3A4 oraz w mniejszym stopniu CYP2B6 i CYP2D6. U niektórych pacjentów metadon może indukować CYP3A4 i w ten sposób przyspieszyć własny metabolizm.

4.1.2. Interakcje metadonu z innymi lekami.

Ustalając dawkę metadonu, jako środka substytucyjnego, poza zmiennością w farmakokinetyce, należy również wziąć pod uwagę interakcje z innymi lekami. Szczególne znaczenie mają interakcje z innymi opioidowymi lekami przeciwbólowymi, benzodiazepinami, alkoholem oraz lekami antyretrowirusowymi. Substancje hamujące lub indukujące cytochrom CYP450 mogą istotnie wpływać na skuteczność działania metadonu oraz na jego profil działań niepożądanych. Do leków indukujących CYP 450 i tym samym wpływających na zmniejszenie stężenia metadonu we krwi należą:

- niektóre antybiotyki – np. ryfampicyna
- leki antyretrowirusowe – np. efavirenz, nevirapina, ritonavir,
- leki przeciwdrgawkowe – np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina

Do leków hamujących CYP450 i tym samym wpływających na zwiększenie stężenia metadonu we krwi należą:

- niektóre antybiotyki – np. ciprofloksacyna, erytromycyna

- leki przeciwgrzybicze – np. flukonazol
- leki przeciwdepresyjne – np. fluwoksetyna, sertralina, paroksetyna

Metadon może również wpływać na metabolizm innych leków. Przykładem jest zwiększanie stężenia zydowudyny w wyniku hamowania jej metabolizmu.

4.1.3. Działanie niepożądane metadonu

Do najczęstszych działań niepożądanych metadonu należą zaparcia, nadmierna potliwość i retencja moczu. Najgroźniejszym jest patologiczne wydłużenie odcinka QT, wynikające z blokady potasowych kanałów hERG. Ważnym i niebezpiecznym działaniem niepożądanym jest również depresja ośrodka oddechowego. Depresja oddychania polega na zmniejszeniu wrażliwości ośrodka oddechowego na zawartość dwutlenku węgla we krwi. Odtrutką, nawet w przypadku bardzo dużych dawek metadonu (lub innych agonistów receptorów μ), jest nalokson. Jest to antagonistą opioidowy bez działania agonistycznego. Nalokson działa szybko, antagonizując wszystkie skutki działania opioidów związanych z receptorem μ . Ponieważ działanie naloksonu jest krótkie, należy powtarzać podawanie naloksonu.

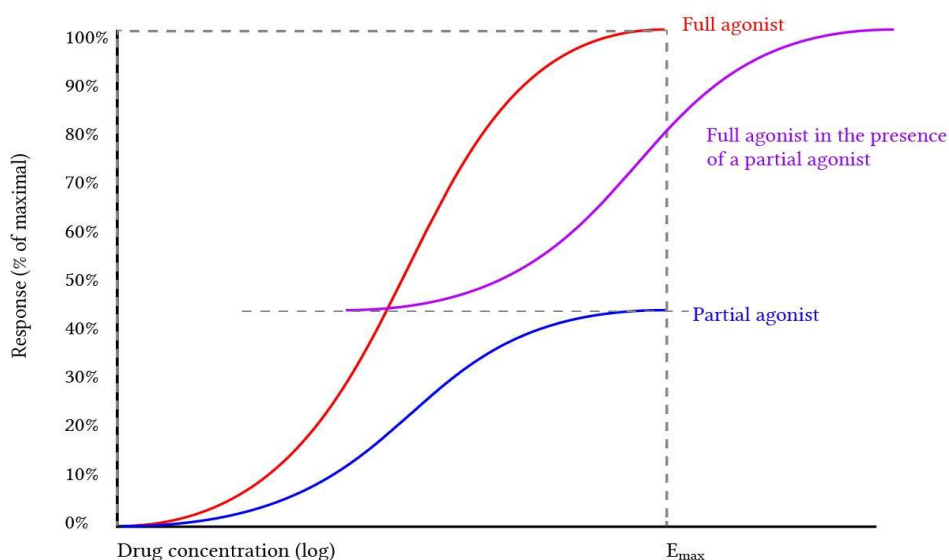
4.2. Lewometadon

Lewometadon jest lewoskrętnym enancjomerem metadonu. Jego stosowanie zmniejsza ryzyko występowania działań niepożądanych charakterystycznych dla metadonu, takich jak zaparcia, potliwość, pogorszenie ogólnego samopoczucia co przekłada się na chęć kontynuowania terapii. Ta forma metadonu posiada lepszy profil bezpieczeństwa sercowo naczyniowego: 3,5 razy słabiej blokuje kanały potasowe hERG, przez co w mniejszym stopniu wydłuża odcinek QT w EKG. Lewoskrętny metadon jest polecany pacjentom z niewyrównaną cukrzycą oraz z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i wątroby. Standardowa dawka lewometadonu wyrażona w gramach, jest dwa razy mniejsza od dawki rutynowo stosowanej mieszaniny racemicznej. Zmiana terapii z metadonu na lewometadon jest bardzo dobrze postrzegana przez pacjentów, nawet w przypadku braku skuteczności terapii metadonem. Obserwuje się brak samowolnego dobierania przez pacjenta środków narkotycznych, znaczące zmniejszenie cravingu, zmniejszenie apetytu i lepsze przestrzeganie zaleceń terapeutycznych.

4. 4.3. Buprenorfina

Buprenorfina jest częściowym agonistą receptorów μ (μ), a przy wyższych dawkach ujawnia antagonistyczny wpływ na receptory κ (kappa) i δ (delta). Wykazuje ona ograniczone maksymalne działanie, w przeciwieństwie do czystych agonistów opioidowych, takich jak morfina czy fentanyl, które mogą powodować dawkozależne efekty hamujące na ośrodek

oddechowy. Oznacza to, że po przekroczeniu pewnej dawki leku, dalsze jej zwiększanie nie prowadzi do nasilenia efektu depresyjnego, co może stanowić pewnego rodzaju zabezpieczenie przed ryzykiem przedawkowania i poważnymi działaniami niepożądanymi. Wyższe dawki buprenorfiny poprzez antagonistyczny wpływ na receptory κ i δ prowadzą do samoistnego odtrucia. Efekt sedacyjny i euforyzujący jest zależny od dawki i występuje tylko w zakresie standardowych dawek (przeważnie 12-24 mg/dobę). Odpowiednie dawkowanie redukuje objawy odstawienne i głody narkotykowe, przy redukcji efektu narkotycznego innych przyjmowanych jednocześnie substancji opioidowych. Buprenorfina silnie wiąże się z receptorami μ . Z uwagi na bardzo wysokie powinowactwo do nich wypiera z miejsc wiążących substancje o mniejszym powinowactwie, np. heroinę. Zależność odpowiedzi receptora od dawki podawanej substancji: agonisty receptora (heroina), częściowego agonisty receptora (buprenorfina) oraz ich mieszaniny przedstawiono na wykresie 2.



Wykres 2. Wykres zależności odpowiedzi receptora na dawkę buprenorfiny [Y]

Buprenorfina w mniejszym stopniu powoduje zaparcia, nudności i zaburzenia gastryczne, w porównaniu z innymi opioidami. Nie posiada efektu immunosupresyjnego, co oznacza, że długotrwałe stosowanie nie hamuje odpowiedzi organizmu na infekcje, czy odpowiedzi organizmu na komórki nowotworowe. Buprenorfina ma niższy potencjał indukowania zespołu niedoboru hormonów płciowych, ze względu na mniejsze działanie na oś podwzgórze-przysadka-gonady. Wykazuje też działanie przeciwdepresyjne i wpływa pozytywnie na ogólne samopoczucie. Część naukowców postuluje możliwość stosowania buprenorfiny w leczeniu depresji lekoopornej.

Podobnie jak w przypadku metadonu, istnieje duża zmienność osobnicza w odpowiedzi na leczenie buprenorfiną. Przy pojedynczym podaniu podjęzykowym maksymalne stężenie w surowicy krwi osiągane jest od 40 minut do 3,5 godziny po podaniu. Słaba biodostępność po podaniu doustnym (10%), przy dużo wyższej biodostępności tabletek podjęzykowych (50%), powoduje, że w leczeniu substytucyjnym stosuje się tę drugą postać. Buprenorfina posiada długi okres półtrwania (od 22 do 42 godzin) i jest metabolizowana w wątrobie przez cytochrom CYP450 3A4, podobnie jak metadon. Charakteryzuje się jednak istotnie mniejszą liczbą interakcji lekowych.

5. Programy substytucyjne

Obecnie w Polsce działa 31 programów leczenia substytucyjnego, z czego 7 realizowanych jest w jednostkach penitencjarnych.

Zgodnie z art. 26 ust.5 ustawy z dnia 29 lipca 2005 roku o przeciwdziałaniu narkomanii, świadczenia w zakresie leczenia, rehabilitacji i reintegracji, są udzielane osobie uzależnionej bezpłatnie, niezależnie od jej miejsca zamieszkania w kraju. Podjęcie leczenia, rehabilitacji lub reintegracji społecznej przez osobę uzależnioną jest dobrowolne, z wyłączeniem m. in. osób poniżej 18 roku życia oraz ubezwłasnowolnionych, które mogą być zobowiązane do podjęcia leczenia przez sąd.

Pierwszy program substytucji metadonowej dla osadzonych w jednostkach penitencjarnych powstał w Poznaniu w 2006 roku pod nazwą POWRÓT. Był on realizowany w ścisłej współpracy z Instytutem Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Oddziałem Psychiatrycznym Szpitala Więziennego na terenie Aresztu Śledczego w Poznaniu, Krajowym Centrum AIDS, Poradnią Profilaktyczno-Leczniczą w Poznaniu, Pełnomocnikiem Marszałka Wojewódzkiego ds. Narkomanii. Zapewniało to koordynację z programami metadonowymi, funkcjonującymi poza Aresztem, na terenie całego kraju. Udział w programie był i nadal jest całkowicie dobrowolny. W programie kontynuowano podawanie metadonu u pacjentów, uczestników pozawięziennych programów substytucyjnych, którzy w wyniku konfliktu z prawem trafili do jednostki penitencjarnej. Włączano do programu również nowe osoby uzależnione od opioidów, które w wyniku konfliktu z prawem trafiły do jednostki penitencjarnej, a spełniały kryteria włączenia. W 2015r. Dyrektor Generalny Służby Więziennej zatwierdził Program Substytucyjny dla osób pozbawionych wolności przebywających w jednostkach penitencjarnych w Polsce. Obecnie w jednostkach penitencjarnych stosuje się metadon i lewometadon w postaci syropu oraz buprenorfinę w postaci tabletek podjęzykowych. Dawki jednorazowe syropu przygotowywane są w aptekach zakładowych, zgodnie ze zleceniem kierownika programu substytucyjnego.

6. Wytyczne dotyczące farmakologicznego leczenia uzależnienia od opioidów

- Opublikowane w 2009 roku przez WHO wytyczne dotyczące farmakologicznego leczenia uzależnień (Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence, WHO 2009) wskazują, że pacjentom uzależnionym od opioidów zaleca się podawanie metadonu w dawce 20 mg/dobę, a w przypadku pacjentów o których wiadomo, że mają wysoką tolerancję, stosuje się dawkę 30 mg/dobę. Bezpieczniejszą metodą leczenia, ale wymagającą większego nakładu pracy jest zastosowanie niższej dawki początkowej, a następnie ocena pacjenta po kilku godzinach. Na tej podstawie ustala się dawkę na następny dzień lub ewentualnie dawkę dodatkową jeszcze tego samego dnia. W kolejnych dniach można stopniowo zwiększać dawkę. Za bezpieczne uważa się zwiększanie jej o 10 mg co kilka dni. Z badań wynika, że większe dawki metadonu tj. powyżej 60 mg/dobę są skuteczniejsze i powodują redukcję przyjmowanych dodatkowo narkotyków, niż niższe dawki (poniżej 40mg/dobę). Wysokie dawki, tj. powyżej 160 mg/dobę, nie wykazują lepszej skuteczności, niż te w zakresie 60 – 109 mg/dobę. W przypadku wprowadzenia buprenorfiny do terapii, przed podaniem pierwszej dawki buprenorfiny należy odczekać do momentu wystąpienia łagodnych objawów zespołu odstawiennego. Zasadniczo jest to 12 godzin od przyjęcia ostatniej dawki heroiny lub innego krótko działającego opioidu. Postępowanie to ma na celu redukcję objawów odstawiennych wywołanych samą buprenorfiną. Pacjenci z umiarkowaną tolerancją mogą przyjmować dawki początkowe w zakresie 4 – 8 mg/dobę. Po ustaleniu dawki początkowej i upewnieniu się, że buprenorfina jest dobrze tolerowana, dawki w kolejnych dniach mogą być szybko zwiększane do dawki zapewniającej stabilny efekt utrzymujący się przez 24 godziny.
- Zgodnie z zaleceniami ASAM (American Society of Addiction Medicine) dawka początkowa metadonu wynosi zazwyczaj 10 – 20 mg/dobę. Następnie zaleca się przeprowadzenie ponownej oceny stanu pacjenta po 2 – 4 godzinach. Dawka efektywna mieści się w zakresie 60 – 120 mg/dobę. Rekomenduje się, aby jednorazowe zwiększenie dawki nie przekraczało 10 mg, a modyfikacja dawki następowała co około 5 dni w zależności od nasilenia objawów odstawiennych lub nasilonej sedacji. Pacjenci, u których planuje się przejście na buprenorfinę nie powinni otrzymywać dawek metadonu większych niż 30 – 40 mg. Tacy pacjenci lepiej tolerują zmianę leku i rzadziej doświadczają nasilonych objawów odstawiennych. Nie rekomenduje się arbitralnego ograniczania czasu trwania leczenia substytucyjnego. Pacjenci powinni zostać poinformowani o ryzyku nawrotu, w szczególności o zwiększonym ryzyku śmiertelnego przedawkowania po przerwaniu leczenia. Buprenorfina nie powinna być wprowadzana zanim nie zaobserwuje się wyraźnych objawów odstawiennych u pacjenta. Dawka początkowa wynosi 2 – 4 mg. W kolejnych dniach dawka może być zwiększana o kolejne 2 – 8 mg. Przy planowaniu zmiany środka substytucyjnego na metadon nie ma potrzeby stosowania przerwy w leczeniu ponieważ przejścia z częściowego agonisty

receptorów μ na pełnego agonistę zazwyczaj nie powoduje niepożądanych efektów. Ewentualna redukcja dawki buprenorfiny lub jej odstawienie powinno być procesem długotrwałym i ściśle monitorowanym. Proces powinien trwać kilka miesięcy, a pacjent powinien być zachęcany do pozostania w kontroli po zakończeniu leczenia.

- Wytyczne NICE (National Institute for Health and Care Excellence) z 2007 wskazują, że zalecana dawka początkowa metadonu powinna wynosić 10 – 40 mg/dobę i powinna być następnie stopniowo zwiększana o maksymalnie 10 mg/dobę, przy czym zwiększenie dawki nie powinno przekraczać 30 mg tygodniowo. Zazwyczaj dawka podtrzymująca ustalana jest w zakresie 60 – 120 mg/dobę. W przypadku buprenorfiny dawka początkowa powinna wynosić 0,8 – 4 mg, stosownie do odpowiedzi. W praktyce często stosowana jest dawka początkowa wyższa niż 4 mg/dobę przy dawce podtrzymującej 12 – 24 mg/dobę, a dawka maksymalna wynosi 32 mg.

7. Podsumowanie

Profilaktyka i leczenie uzależnień jest ważnym zagadnieniem dla całego społeczeństwa. Wśród leczenia uzależnień leczenie substytucyjne jest leczeniem o udowodnionej skuteczności. Terapia oparta na metadonie, lewometadonie lub buprenorfinie ogranicza zdrowotne i społeczne konsekwencje nadużywania opioidów oraz zmniejsza ryzyko przedawkowania i zakażeń krwiopochodnych. Skuteczność leczenia zależy od indywidualnego doboru leku i dawki, uwzględniającego zmienność osobniczą oraz potencjalne interakcje lekowe. Istotnym elementem terapii są programy substytucyjne realizowane w ramach zorganizowanej opieki medycznej, obejmującej także wsparcie psychiatryczne i psychospołeczne. Wobec rosnącej skali problemu nadużywania opioidów, terapia substytucyjna pozostaje kluczowym narzędziem współczesnej strategii zdrowia publicznego.

Piśmiennictwo:

1. Farmakodynamika Podręcznik dla studentów farmacji pod red. W. Jańca i J. Krupińskiej, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wydanie V, ISBN83-200-2646-6;
2. Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence, Geneva WHO 2009 ISBN-13: 978-92-4-154754-3;
3. https://pl.wikipedia.org/wiki/Receptory_opioidowe#cite_note-1;
4. <https://blog.osoz.pl/alarmujace-dane-sprzedaz-opioidow-w-polsce-wzrosla-o-255>

5. <https://www.asam.org/quality-care/clinical-guidelines/national-practice-guideline>;
6. <https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/pharmacodynamics/Chapter-417/full-agonists-partial-agonists-and-inverse-agonists>
7. <https://www.psychdb.com/meds/pharmacology/home>
8. Buprenorfina jako unikalny analgetyk opioidowy – przegląd danych eksperymentalnych i klinicznych P. Dębowska, A. Przeklasa-Muszyńska, M. Kocot-Kępska, Czasopismo Ból, 2024, Tom 25, nr 3, 16-31;
9. Zastosowanie buprenorfiny w leczeniu depresji lekoopornej - przegląd wyników badań B. Stefanowski, A. Antosik- Wójcińska, Ł. Świącicki, Psychiatria Polska, 2020, Vol 54, Issue 2, p 199;
10. Stereoselective Block of hERG channel by (s)-Methadone and QT Interval Prolongation in CY2B6A Slow Metabolizers C. B. Eap, S. Crettol, J.-S. Rougier, J. Schläpfer, L. Sintra Grilo, J.-J. Deglon, J. Besson, M. Croquette- Krokhar, P.-A. Carrupt, H. Abriel, Clin Pharmacol Ther. 2007, 81(5): 719-28;
11. The effects of racemic D,L-methadone and L-methadone in substituted patients- a randomized controlled study U. Verthein, R. Ullmann, A. Lachmann, A. Düring, B. Koch, Hans- Günter Meyer-Tthompson, R. Schmidt, J. Reimer, Ch. Haasen, Drug and Alcohol Dependence ,80, 2005,267-271;
12. Methadone- metabolism, pharmacokinetics and interactions A. Ferrari, C.P.R. Coccia, A.Bertolini, E. Sternieri, Pharmmacological Research, Volume 50, Issue 6, 2004, 551-559;
13. Methadone maintenance and QT-Interval: Prevalence and Risk Factor- Is It effective to switch therapy to levomethadone? L. Santi, G. Verlato, A. Tfaily, R. Manera, G. Zinfullino, F. Fusina, F. Lugoboni, Biomedicines, 2023 Jul 26;11(8);
14. Psychometric evaluation of two patients monitored for 12 weeks after switching from racemic methadone to levomethadone agonist therapy, Heroin Addict Relat Clin Probl 2024, 26, 7;
15. Substitution of (R,S)- Methadone by (R)- Methadone Impact on QTc Interval Nicolas Ansermot, PhD; Özgür Albayrak, MD; Jürg Schläpfer, MD; Se´verine Crettol, PhD; Marina Croquette-Krokhar, MD; Michel Bourquin, MD; Jean-Jacques De´glon, MD; Mohamed Faouzi, PhD; Norbert Scherbaum, MD; Chin B. Eap, PhD, Achive of Internal Medicine 2010, 170(6): 529-36;
16. Steady- state pharmacokinetics of (R)- and (S)- methadone in methadone maintenance patients D.J.R.Foster, A.A. Somogyi, K.R. Dyer, J. M. White, F. Bochner, BR J Clin Pharmacol. 2000, 50(5): 427-440;
17. Feasability and safety of transfer from racemic methadone to (R)- methadone in primary care: Clinical result from an open study, M. Soyka, Ch. Zingg, World J Biol Psychiatry, 2009; 10 (3): 217-24;