

SUBSTITUČNÍ LÉČBA ZÁVISLOSTI NA OPIOIDECH V ČR: KRITICKÝ POHLED

původní práce

Viktor Mravčík
Barbora Orlíková

Národní ústav duševního zdraví,
Klečany

Kontaktní adresa:

Mgr. Barbora Orlíková
Národní ústav duševního zdraví
Topolová 748
250 67 Klečany
e-mail: barbora.orlikova@nudz.cz

Tento text je výsledkem
badatelské činnosti podporované
projektem číslo LO1611
za finanční podpory MŠMT
v rámci programu NPU I.

SOUHRN

Mravčík V, Orlíková B. Substituční léčba závislosti na opioidech v ČR: kritický pohled

Cíl: Popis a zhodnocení situace týkající se substituční léčby závislosti na opioidech (OST) v ČR.

Metody: Byla provedena rešerše domácích odborných textů včetně šedé literatury zaměřené na problematiku OST a na černý trh se substitučními přípravky.

Výsledky: V ČR bylo v r. 2017 odhadnuto 13,1 tis. problémových uživatelů opioidů a v registru substituční léčby bylo registrováno 2249 léčených osob (2266 v r. 2016), z nich 1506 (67 %) buprenorfinem a 743 (33 %) metadonem. Počet osob v OST v posledních 5 letech stagnuje. V ČR existují významné geografické rozdíly v dostupnosti OST. Zejména v Praze, kde se nachází více než 70 % celkového předpokládaného počtu problémových uživatelů opioidů v zemi, je dostupnost a pokrytí omezené – pouze 13,6 % odhadovaného počtu problémových uživatelů opioidů v Praze je registrováno v OST. Většina pacientů opiátové substituční léčby v ČR užívá buprenorfin (BUP) nehrazený ze zdravotního pojištění a z vlastních zdrojů hradí léky v ceně tisíců Kč měsíčně. *Doctor shopping* a pře prodej přebytku léku je zdrojem pro financování vlastní léčby.

Závěr: Omezená dostupnost OST včetně finanční dostupnosti podporuje zneužívání BUP a je motorem černého trhu s BUP. Je potřeba zvýšit geografickou, časovou i finanční dostupnost OST v ČR.

Klíčová slova: substituční léčba, závislosti na opioidech, buprenorfin, opioidy, opiáty.

SUMMARY

Mravčík V, Orlíková B. Opioid substitution treatment in the Czech Republic: Critical review

Objective: Review of the recent situation regarding opioid agonist treatment OAT in the Czech Republic (CR).

Method: A review of the Czech bibliographical resources was carried out, including grey literature, focusing on the issue of substitution treatment and illicit market with substitution formulations.

Results: The number of problem opioid users in the CR was estimated as 13,100 persons in 2017. In the same year, 2249 patients (2266 patients in 2016) were registered in OAT, of which 743 (33%) prescribed methadone and 1,506 (67%) preparations containing buprenorphine. The number of people treated in OAT has stagnated in the last 5 years. There are significant geographical differences in the availability of OAT in the Czech Republic. Especially in Prague, where more than 70% of the total estimated number of problem opioid users in the country are estimated, availability and coverage are limited – only 13,6% of the estimated number of opioid users in Prague is registered in OAT. Most patients in OAT in the Czech Republic receive BUP uncovered by health insurance, so they pay CZK thousands per month (€ hundreds) for medication. *Doctor shopping* associated with BUP is common and reselling BUP represents source for funding their own treatment.

Conclusion: Low availability and low affordability of OAT drive BUP misuse and the black market with BUP.

Geographical availability, accessibility and affordability of OAT should be improved.

Key words: substitution treatment, opioid dependence, buprenorphine, opioids, opiates.

ÚVOD

Závislost na opioidech a její důsledky představují vážný veřejnozdravotní problém. Celosvětově je odhadováno 34,3 milionu osob, které v posledním roce užily opioidy, z toho 16,5 milionu osob užívá opiáty, zejména heroin. To představuje 0,7 %, resp. 0,4 % dospělé populace ve světě.¹ V Evropě je u dospělých ve věku 15–64 let průměrná roční míra problémového užívání opioidů odhadována na 0,4 %, což odpovídá 1,3 milionu problémových uživatelů opiátů.² Nelegální užívání opioidů je spojeno s vysokou somatickou komorbiditou včetně infekčních onemocnění, jako jsou HIV a virové hepatitidy (prostřednictvím injekční aplikace a rizikového sexuálního chování), s vysokou úmrtností související s užíváním drog, psychiatrickou komorbiditou. Dále je spojeno s nepříznivými dopady na společnost a komunitu v důsledku trestné činnosti páchané v souvislosti s užíváním drog, se sociálními a zdravotními náklady, se sociálním vyloučením a nízkou kvalitou života uživatelů a jejich rodin, se ztrátou sociální soudržnosti.^{3–6} Každoročně zemře v Evropě 10 000 až 20 000 uživatelů opiátů.⁷

Substituční léčba závislosti na opioidech je vědecky ověřená (*evidence-based*) intervence pro závislé na opiátech, při níž je nahrazeno užívání ilegální drogy lékařem předepsanými, orálně užívanými opioidy. Substituční léčba je nejvýznamnější a nejdůležitější léčbou v rámci komunity^{8–11} stejně jako ve vězeňském prostředí.¹² OST se stala standardní součástí intervencí v oblasti veřejného zdraví zaměřených na užívání drog v Evropě i celosvětově.^{13,14} Je odhadováno, že v EU dostalo v roce 2016 substituční léčbu 628 000 uživatelů opiátů, což naznačuje, že přibližně jeden ze dvou problémových uživatelů opiátů v EU dostává substituční léčbu; existují však velké rozdíly mezi jednotlivými zeměmi.²

Substituční léčba redukuje rizikové chování a škody spojené s injekčním užíváním, snižuje riziko vzniku HIV a dalších infekcí souvisejících s drogami, rizikové sexuální chování, riziko předávkování, snižuje účast na trestné činnosti, užívání nelegálních drog a zvyšuje retenci při léčbě a tím zlepšuje celkovou kvalitu života uživatelů opioidů.^{15–20} Psychosociální podpora v rámci substituční léčby zvyšuje její účinnost, ale účinná je i samotná farmakoterapie.^{8,9}

Metadon a buprenorfin jsou v současné době nejčastěji užívané opioidy v udržovací léčbě v Evropě i jinde ve

světě. Metadon je podáván u 63 % pacientů, buprenorfin u 35 % pacientů a další látky u 2 % pacientů v substituční léčbě v Evropě.² V některých zemích, například ve Francii, Finsku a také v České republice, převládá buprenorfin.²

Podmínky vstupu do léčby, její lokální dostupnost a její finanční dosažitelnost jsou nejdůležitějšími faktory, které určují, zda klient vyhledá léčbu, vstoupí do ní a dodržuje její podmínky. Restriktivní opatření týkající se financování substituční léčby v rámci vnitrostátních systémů zdravotního pojištění a komplikované správní a regulační rámce pro poskytování substituce (jako jsou speciální formuláře na předepisování) jsou považovány za hlavní příčiny ztíženého přístupu a nedostatečné dostupnosti substituční léčby.^{21–23} Omezující podmínky pro substituční léčbu v systémech zdravotního pojištění a náročný administrativní a regulační rámec jsou považovány za hlavní důvody obtížného přístupu k léčbě a její nedostatečné dostupnosti také v USA a Kanadě – spolu se společenskými a strukturálními faktory, jako jsou stigma, kriminalizace uživatelů, jejich diskriminace a chybění substituční léčby ve věznicích.^{21,22}

Zneužívání metadonu a buprenorfinu (tj. užívání mimo legitimní léčbu) bylo popsáno jako rostoucí problém v Evropě i jinde. Buprenorfin, stejně jako metadon, je běžně zneužívanou látkou mezi injekčními uživateli drog a mezi uživateli heroinu v mnoha zemích po celém světě.^{24,25} Proto byl v přípravku Suboxone® přidán k buprenorfinu naloxon, aby se snížil potenciál užívání léku intravenózně, neboť ten může vyvolat abstinenční příznaky.²⁶

V Evropě se týká zneužívání buprenorfinu zejména Finska, Francie a České republiky. Studie z Finska ukazuje, že buprenorfin je nejčastěji zneužívaný opiát/opioid a že 97 % lidí, kteří žádají o substituční léčbu, uvedlo buprenorfin jako svou hlavní drogu.²⁷ Podíl klientů, kteří žádají o léčbu z důvodu zneužívání buprenorfinu, se zvýšil z 3,0 % v roce 1998 na 38,4 % v roce 2008, denní užívání a intravenózní aplikace byly běžné a uživatelé buprenorfinu připomínali „uživatele drog z ulice“.²⁸ Studie z Francie naznačují, že většina injekčních uživatelů drog aplikuje samotný buprenorfin nebo užívá polyvalentně.^{29,30} Buprenorfin je nicméně ve Francii považován za významný přínos pro veřejné zdraví, protože se zde mezi lety 1995 a 1999 předávkování opiáty snížilo o 79 % poté, co došlo k rozšíření substituční léčby.³¹ Nedávná studie z Velké

Británie naznačuje, že substituce buprenorfinem může být spojena s nižším rizikem celkové mortality i mortality na předávkování než substituce metadonem.³²

Následující text představuje přehled publikovaných a nepublikovaných zdrojů o výskytu problémového užívání opioidů v ČR, dostupnosti a pokrytí substituční léčby a výskytu substitučních preparátů na černém trhu včetně faktorů, které jej doprovázejí a podmiňují.

PROBLÉMOVÉ UŽÍVÁNÍ OPIOIDŮ

Problémové užívání opioidů prošlo v ČR od poloviny minulého století vývojem od zneužívání opioidních analgetik a z nich podomácku vyráběných drog v období komunistického režimu až do r. 1989, přes heroinovou epidemii v 90. letech minulého století po období snižování užívání heroinu výměnou za substituční buprenorfinové preparáty a opioidní analgetika. Černý trh se po r. 1989 vyvíjel v průběhu pouhých deseti let z původně uzavřeného, neveřejného trhu koncentrovaného do malých skupin až do veřejného a organizovaného trhu s typickou tržní konkurencí a charakter trhu se tak velmi rychle dostal na stejnou úroveň jako drogové trhy v západních zemích. Od roku 2000 je v ČR dostupný Subutex® jako první buprenorfinový substituční preparát a přibližně od roku 2002 začíná období spojené s jeho problémovým užíváním. Buprenorfinové preparáty z černého trhu jsou hlavním opioidem mezi problémovými uživateli drog v současnosti.³³ Aktuálně je problémové užívání opioidů v ČR charakterizováno také tím, že roste míra zneužívání opioidních analgetik získaných nelegitímne z lékařských zdrojů, mezi tato analgetika patří například fentanyl, morfin, hydromorfon a oxykodon, které mohou lokálně představovat nejčastější opioid mezi problémovými uživateli; běžné je také užívání tramadolu. Současně se vyskytuje užívání benzodiazepinů (diazepam, flunitrazepam, klonazepam) jak v tabletách, tak v injekční formě. V menší míře se užívá surové opium z makových polí.^{33–36}

V roce 2017 bylo multiplikační metodou z dat nízkoprahových programů v ČR odhadnuto celkem 47,8 tis. problémových uživatelů opioidů a pervitinu (95% CI: 46,1–49,6), z toho 34,7 tis. uživatelů pervitinu (95% CI: 34,1–35,4), počet problémových uživatelů opiátů byl odhadnut na 13,1 tis. osob (95% CI: 12,6–13,6), z nichž 3,9 tis. (95% CI: 3,7–4,1) užívá heroin, 6,9 tis. (95% CI: 6,6–7,2) buprenorfin a 2,3 tis. (2,2–2,3 tis.) jiné opioidy jako primární drogu. Heroin a buprenorfin jsou většinou užívány injekčně.³⁷ Mezi problémovými uživateli drog v ČR je časté užívání více drog (polyvalentní užívání), nejčastější je kombinace metamfetaminu a buprenorfinu jako primárních drog.^{36,38,39} Nejvyšší relativní počet problémových uživatelů drog celkem i uživatelů opioidů je tradičně odhadován v Praze a Ústeckém kraji. Počet uživatelů heroinu se snížil v důsledku omezené dostupnosti a zhoršené kvality heroinu. Kvalitní heroin se za přijatelnou cenu objevuje sporadicky.^{34–36} Dlouhodobé trendy týkající se odhadovaného počtu problémových uživatelů opiátů podle primární drogy v letech 2006 až 2016 jednoznačně ukazují postupný posun od problémového užívání heroinu k užívání buprenorfinu.

Jedním z důsledků tohoto posunu je snížení počtu smrtelných předávkování opioidy v ČR, a to od r. 2002 na cca polovinu (z 56 v r. 2001 na 27 v r. 2017). Z těchto 27 případů smrtelných předávkování opioidy (15 v r. 2016) byl v 19 případech příčinou opioid samotný, a to fentanyl (8), morfin (4), kodein (3), dihydrokodein (2), hydromorfin (1), oxykodon (1). V 7 případech šlo o kombinaci s benzodiazepiny či jinými psychoaktivními léky. I když část případů předávkování opioidy spadá do nejvyšších věkových kategorií, a nelze tedy vyloučit, že jde o náhodná či úmyslná předávkování léky u osob, které nepatří mezi problémové uživatele drog, jde o nárůst oproti r. 2016, kdy bylo evidováno pouze 15 případů. Došlo také k redukci trestné činnosti spojené s heroinem, počtu záchytů heroinu.³⁶ Problémem zůstává vysoká míra injekční aplikace mezi problémovými uživateli drog představující cestu přenosu krví přenosných infekcí, jako HIV/AIDS a virových hepatitid; zdá se, že u injekčních uživatelů buprenorfinu je frekvence injekční aplikace, a tedy potenciálně i riziko přenosu infekce, vyšší než u ostatních základních drog – viz dále.

SUBSTITUČNÍ LÉČBA

Substituční léčba byla zavedena jako standardní modalita léčby závislosti v ČR v roce 2000, ve věznicích v roce 2008 (po pilotním programu v roce 2006). Její poskytování se řídí Standardem substituční léčby vydaným ministerstvem zdravotnictví.⁴⁰ V ČR se používají dva opioidní agonisté, a to metadon a buprenorfin.

Substituční přípravky jsou v ČR léčebně podávány výhradně orální formou a může je předepsat jakýkoliv lékař bez ohledu na specializaci. V ČR bylo v r. 2017 na trhu 6 přípravků pro substituční léčbu závislosti na opioidech: metadon připravovaný jako magistraliter z dovážené generické substance dostupný ve specializovaných substitučních centrech (od r. 1997), Subutex® obsahující účinnou látku buprenorfin (od r. 2000), kompozitní přípravek Suboxone® s účinnými látkami buprenorfin a naloxon (od února 2008), přípravek Buprenorphine Alkaloid® obsahující buprenorfin (od ledna 2011), přípravek Ravata® obsahující buprenorfin (od června 2011, znovu na trhu od prosince 2016) a přípravek Addnok® obsahující buprenorfin (od září 2010).^{35,36}

Počet osob léčených v opiatové substituční léčbě v posledních 5 letech stagnuje. V roce 2017 bylo v registru substituční léčby registrováno 2249 pacientů, z nichž mělo 743 (33 %) předepsán metadon a 1 506 (67 %) přípravky s obsahem buprenorfinu, z toho 781 (54 %) monopřípravky (především Subutex®) a 725 (46 %) kombinovaný přípravek Suboxone®. Asi 95 % těchto pacientů je hlášeno z ambulantních psychiatrických zařízení včetně specializovaných středisek substituční léčby.³⁵ Navzdory zákonné úpravě nejsou registrováni všichni lékaři, kteří předepisují substituční léčbu, do registru substituční léčby, tudíž v něm nejsou vedeni ani všichni pacienti. Na základě průzkumu mezi lékaři v ČR se odhaduje, že dalším cca 1600 pacientům jsou předepsány přípravky s obsahem buprenorfinu praktickými lékaři;⁴¹ poslední odhady jsou ještě vyšší.³⁵ Celkový počet jedinců v substituční léčbě v ČR

lze tedy odhadnout na nejméně 4 000 osob ročně, z toho 700 na metadonu (jelikož všechna metadonová střediska hlásí do registru), více než 1 400 na přípravku Suboxone® a téměř 2 000 na přípravku s mono-buprenorfinem (odhadováno na základě podílu u registrovaných pacientů).

Od uvedení kompozitního přípravku Suboxone® na český trh v r. 2008 dochází postupně k nárůstu jeho spotřeby na úkor přípravků obsahujících pouze buprenorfin. Nejužívanějším přípravkem s obsahem buprenorfinu je Suboxone®. Hlavní příčinou tohoto trendu může být kromě preference ze strany lékařů z veřejnozdravotních důvodů (injekční užití Suboxone® je díky přítomnosti naloxonu méně pravděpodobné) také cena přípravku – Suboxone® je výrazně levnější než monopreparáty buprenorfinu, a pacienti tak mohou dávat přednost levnějšímu Suboxone®.^{35,36,41}

V ČR existují významné geografické rozdíly v dostupnosti substituční léčby. Celkově je pokrytí pod 20 %. Zejména v Praze, kde se nachází více než 70 % celkového předpokládaného počtu problémových uživatelů opioidů v zemi, je dostupnost a pokrytí omezené – pouze 13,6 % odhadovaného počtu problémových uživatelů opioidů v Praze je registrováno v substituční léčbě. Na každých 445 odhadovaných problémových uživatelů opioidů je v Praze jeden poskytovatel substituční léčby. Navzdory nižšímu počtu problémových uživatelů v jiných regionech země zůstává pokrytí substituční léčby v 8 ze 13 regionů neoptimální (< 30 % cílové populace).^{35,36}

ČERNÝ TRH S BUPRENORFINEM

Buprenorfin dlouhodobě uniká na černý trh. První zprávy o buprenorfinu (Subutex®) na černém trhu v Praze se objevily v létě 2002 z terénních programů⁴² a později i jinde v republice. Opětovné převedení buprenorfinu do přísnějšího předpisového režimu a krátkodobé selhání dodávky přípravku Subutex® v roce 2003 vedlo k dočasnému omezení dostupnosti léků z lékařských ordinací a vytvořilo černý trh s přípravky s obsahem buprenorfinu.⁴³ Injekční uživatelé opiátů se postupně přesunuli k injekční aplikaci buprenorfinu, který nahradil heroin, jenž byl a je podstatně dražší.^{38,44}

Černý trh s buprenorfinovými preparáty se vyskytuje především v Čechách. Na Moravě a ve Slezsku jsou substituční preparáty dostupné pouze v okolí léčebných center. Zdrojem buprenorfinu jsou recepty lékařů a uživatelé, kteří svou dávku nespotřebují. Protože kvalita heroínu se zhoršila, klienti upustili od užívání opioidů nebo byl heroin lokálně nahrazen jinými opioidy.⁴¹

Problémem zůstává cenová dostupnost substitučních preparátů. Centrální nákup metadonové substance je hrazen z dotace Ministerstva zdravotnictví ČR a metadon je pro pacienty zdarma. Dostupnost metadonových programů je však omezená a jejich kapacita je dlouhodobě naplněná (cca 700 osob). Pro řadu zájemců je tak metadonová léčba nedostupná. Problémem zůstává finanční dostupnost substitučních preparátů s účinnou látkou buprenorfin. Monopreparáty s buprenorfinem nejsou hrazeny ze zdravotního pojištění, a pacient tedy hradí v lékárně plnou cenu. Kombinovaný preparát Suboxone® 8 mg je jako

jediný hromadně vyráběný substituční preparát od r. 2010 hrazen ze zdravotního pojištění. Teoreticky je výdej Suboxone® v lékárně zcela kryt zdravotním pojištěním. V praxi však k úhradě nedochází, neboť podmínky jsou pro léčebná centra restriktivní a nevhodné. Podle největší zdravotní pojišťovny (VZP) byl Suboxone® v roce 2014 financován pro 157 klientů v celé ČR. Podle průzkumu provedeného v centrech substituční léčby byl Suboxone® financován cca 75 klientům ve 4 střediscích. Obě čísla znamenají, že většina klientů v substituční léčbě na buprenorfinu (přibližně 3 200 osob) musí za lék zaplatit plnou cenu. Pokud je vypočtena za 8 mg denně, tak to znamená téměř 2000 Kč pro Suboxone® a cca 5500 Kč pro monopreparáty za měsíc. Ve flexibilním dávkovacím schématu dosahujícím denních dávek 12 mg a vyšších tak mohou náklady dosáhnout i 10 000 Kč a více, což je poměrně vysoká cena.

To vede pacienty k opatrování si receptů na větší množství léku (tzv. doctor shopping), které zčásti prodají za vyšší cenu na černém trhu, čímž financují dávku pro sebe.⁴⁵ Černý trh tak do značné míry spolufinancuje léčbu prováděnou v systému veřejného zdravotnictví. Nízká finanční dostupnost vede rovněž k tomu, že pacienti jsou poddávkováni – např. mezi problémovými uživateli dosahuje denní dávka buprenorfinu obvykle 2–4 mg.^{34,46} Zvyšuje se rovněž riziko přenosu infekčních onemocnění, neboť uživatelé mají tendence rozdělovat jednotlivé dávky do nižších dávek (čtvrtina 8 mg tablety nebo i méně) a zvyšuje se tak frekvence injekčních aplikací. Bylo zjištěno, že injekční uživatelé buprenorfinu spotřebují průměrně 30 stříkaček týdně,⁴⁷ resp. z jiné studie vyplynulo, že si aplikují s frekvencí 2,6krát za den u Subutexu® a 2,3krát za den u Suboxone®.³⁴

DISKUSE A ZÁVĚR

Substituční léčba je standardní léčebnou modalitou a léčbou první volby u problémových uživatelů opioidů. Dostatečné dávkování je důležitou součástí efektivity léčby. Vyšší dávky zlepšují retenci v léčbě a snižují užívání nelegálních opiátů v průběhu léčby^{8,9} a flexibilní dávkovací schéma s dávkami metadonu vyššími než 100 mg denně nebo titrovanými dávkami buprenorfinu od 12 mg do 32 mg denně zlepšuje léčebné výsledky u pacientů, kteří nedostatečně reagují na nízké nebo střední dávky.^{48–50}

Z veřejnozdravotního hlediska je klíčová míra, s jakou je populace problémových uživatelů opioidů substituční léčbou pokryta. Klíčovým faktorem je v této souvislosti dostupnost, včetně dostupnosti finanční. V ČR přetrvává nízká dostupnost substituční léčby, přičemž kritická je v zejména v Praze. Přetrvává nízká finanční dostupnost buprenorfinových preparátů, které představují hlavní preparát používaný při substituční léčbě v ČR. Mezinárodní srovnání ukazuje, že Česká republika patří mezi těch málo zemí, které nezahrnují medikaci používanou v rámci substituční léčby do systému zdravotního pojištění; ve většině zemí jsou v rámci zdravotního pojištění pokryty dva nebo více léčebných přípravků, případně všechny.⁵¹ Jak se ukázalo u léků obecně, je-li úhrada ze zdravotního pojištění u léků na předpis nízká a neadekvátní, dochází k nárůstu získávání léků z neoficiálních a nezákonných zdrojů.⁵²

Nízká geografická i finanční dostupnost buprenorfinových preparátů v *lege-artis* substituční léčbě je rovněž faktorem přispívajícím k udržování černého trhu s buprenorfinem. V rámci přehledových studií byly popsány dopady zneužívání léků určených k substituční léčbě a jejich únik na černý trh. Ty zahrnují nedodržování léčebného režimu, který negativně ovlivňuje výsledky léčby; zvýšenou úmrtností; somatické komplikace související s injekčním užíváním drog včetně rizika HIV nebo virové hepatitidy C; zvýšení související trestné činnosti; negativní dopady do praxe včetně ohrožené reputace léčebných služeb a negativní veřejné mínění o léčebných službách.^{53,54}

Substituční léčba, ale také přítomnost buprenorfinu na drogové scéně je v ČR spojena rovněž s pozitivními veřejnozdravotní dopady v podobě nižšího výskytu předávkování a výskytu drogových úmrtí a přispěla rovněž k omezení černého trhu s heroinem.³⁵ Pozitivní zdravotní dopady spojené s ústupem heroinu a nástupem buprenorfinu na drogové scéně byly pozorovány bezprostředně po uvedení prvního buprenorfinového substitučního přípravku na český trh.⁵⁵

Aby se veřejnozdravotní přínos substituční léčby v ČR projevil naplno, je potřeba podstatně zvýšit její místní, časovou, ale zejména finanční dostupnost.

LITERATURA

- UNODC. World Drug Report. New York: United Nations 2018.
- EMCDDA. Evropská zpráva o drogách. Trendy a vývoj. Lucemburk: Úřad pro publikace Evropské unie 2018.
- Fischer B, Cruz MF, Rehm J. Illicit opioid use and its key characteristics: a select overview and evidence from a Canadian multisite cohort of illicit opioid users (OPICAN). *Can J Psychiatry* 2006; 51 (10): 624–634.
- Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet* 2010; 376 (9752): 1558–1565.
- van Amsterdam J, Opperhuizen A, Koeter M, van den Brink W. Ranking the harm of alcohol, tobacco and illicit drugs for the individual and the population. *Eur Addict Res* 2010; 16 (4): 202–207.
- Taylor M, Mackay K, Murphy J, McIntosh A, McIntosh C, Anderson S et al. Quantifying the RR of harm to self and others from substance misuse: results from a survey of clinical experts across Scotland. *BMJ Open* 2012; 2 (4).
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report 2017. Trends and development 2017.
- Gossop M. Treating drug misuse problems: evidence of effectiveness. London: National treatment Agency for Substance Misuse 2006.
- Schulte B, Thane K, Rehm J, Uchtenhagen A, Stöver H, Degkwitz P et al. Review of the efficacy of drug treatment interventions in Europe: European Commission and Centre for interdisciplinary addiction research (ZIS) of the Hamburg University 2008.
- Ward J, Hall W, Mattick RP. Role of maintenance treatment in opioid dependence. *Lancet* 1999; 353 (9148): 221–226.
- Kourounis G, Richards BDW, Kyprianou E, Symeonidou E, Malliori M-M, Samartzis L. Opioid substitution therapy: Lowering the treatment thresholds. *Drug & Alcohol Dependence* 2016; 161: 1–8.
- Stover H, Michels I. Drug use and opioid substitution treatment for prisoners. *Harm Reduction Journal* 2010; 7 (1): 17.
- Hedrich D, Pirona A, Wiessing L. From margin to mainstream: The evolution of harm reduction responses to problem drug use in Europe. *Drugs: education, prevention and policy* 2008; 15 (6): 503–517.
- Rhodes T, Hedrich D. EMCDDA MONOGRAPHS. Harm reduction: evidence, impacts and challenges. Luxembourg: Publications Office of the European Union 2010.
- Mattick R, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *The Cochrane database of systematic reviews* 2004; CD002207.
- Lawrinson P, Ali R, Buavirat A, Chiamwongpaet S, Dvoryak S, Habrat B et al. Key findings from the WHO collaborative study on substitution therapy for opioid dependence and HIV/AIDS. *Addiction* 2008; 103 (9): 1484–1492.
- Amato L, Davoli M, Perucci CA, Ferri M, Faggiano F, Mattick RP. An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. *J Subst Abuse Treat* 2005; 28 (4): 321–329.
- Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011 (10).
- Gowing L, Farrell MF, Bornemann R, Sullivan LE, Ali R. Oral substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011 (8): Cd004145.
- MacArthur GJ, Minozzi S, Martin N, Vickerman P, Deren S, Bruneau J et al. Opiate substitution treatment and HIV transmission in people who inject drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e5945.
- Knudsen HK, Roman PM. Financial factors and the implementation of medications for treating opioid use disorders. *Journal of Addiction Medicine* 2012; 6 (4): 280–286.
- Nosyk B, Anglin MD, Brissette S, Kerr T, Marsh DC, Schackman BR et al. A call for evidence-based medical treatment of opioid dependence in the United States and Canada. *Health affairs (Project Hope)* 2013; 32 (8): 1462–1469.
- Vranken MJM, Mantel-Teeuwisse AK, Jünger S, Radbruch L, Lisman J, Scholten W et al. Legal barriers in accessing opioid medicines: Results of the ATOME quick scan of national legislation of eastern European Countries. *Journal of Pain and Symptom Management* 2014; 48: 1135–1144.
- Yokell M, Zaller N, Green T, Rich J. Buprenorphine and buprenorphine/naloxone diversion, misuse, and illicit use: An international review. *Curr Drug Abuse Rev* 2011; 4 (1): 28–41.
- Verster A, Bunning E. Informace pro tvůrce drogové politiky o účinnosti substituční léčby a závislosti na opiátech. Verster A, Buning E, editors. Praha: Úřad vlády ČR / Sekretariát Rady vlády ČR pro koordinaci protidrogové politiky 2003.
- Li X, Shorter, D., Kosten, T. R. Buprenorphine Prescribing: To Expand or Not to Expand. *Journal of Psychiatric Practice* 2016; 22 (3): 183–192.

27. Aalto M, Visapaa J-P, Halme J, Fabritius C, Salaspuro M. Effectiveness of buprenorphine maintenance treatment as compared to a syringe exchange program among buprenorphine misusing opioid-dependent patients. *Nord J Psychiatry* 2011; 65 (4): 238–243.
28. Uosukainen H, Kauhanen J, Voutilainen S, Föhr J, Paasolainen M, Tiitonen J, Laitinen K., Onyeka IN, Bell JS. Twelve-year trend in treatment seeking for buprenorphine abuse in Finland. *Drug and Alcohol Dependence* 2013; 127.
29. Moatti J, Vlahov D, Feroini I, Perri V, Odabia Y. Multiple access to sterile syringes for injection drug users: Vending machines, needle exchange programs and legal pharmacy sales in Marseille, France. *Eur Addict Res* 2001; 7 (1): 40–45.
30. Obadia Y, Perrin V, Feroini I, Vlahov D, Moatti J. Injecting misuse of buprenorphine among French drug users. *Addiction* 2001; 96 (2): 267–272.
31. Fatseas M, Auriacombe M. Why buprenorphine is so successful in treating opiate addiction in France. *Current Psychiatry Report* 2007; 9: 358–364.
32. Hickman M, Steer C, Tilling K, Lim AG, Marsden J, Millar T et al. The impact of buprenorphine and methadone on mortality: a primary care cohort study in the United Kingdom. *Addiction* 2018.
33. Malinovská J, Mravčík V. Vývoj problémového užívání opioidů na území České republiky: literární přehled. *Adiktologie* 2017; 17 (4): 282–291.
34. Malinovská J, Mravčík V. Problémové užívání opioidů mezi klienty nízkoprahových kontaktních center v Praze: dotazníkové šetření. *Adiktologie* 2017; 17 (4): 262–271.
35. Mravčík V, Chomynová P, Grohmanová K, Janíková B, Tion Leštinová Z, Rous Z et al. Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2016. Praha: Úřad vlády ČR 2017.
36. Mravčík V, Chomynová P, Grohmanová K, Janíková B, Černíková T, Rous Z et al. Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2017. Praha: Úřad vlády ČR 2018.
37. Füleová A, Zónová J, Petrášová B. Výroční zpráva: Incidence, prevalence, zdravotní dopady a trendy léčebných uživatelů drog v České republice v roce 2014. Praha: Hygienická stanice hl. m. Prahy 2015.
38. Mravčík V, Orlíková B. Překryv klientů mezi jednotlivými nízkoprahovými programy a zneužívání buprenorfinu v Praze. *Adiktologie* 2007; 7 (1): 13–20.
39. Mravčík V, Florián Z, Nečas V, Štolfa J. Infekční a další somatická komorbidita problémových uživatelů drog – výsledky průřezové studie s lékařským vyšetřením. *Epidemiologie, Mikrobiologie, Imunologie* 2016; 1 (65): 56–62.
40. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Věstník MZ ČR částka 3/2008 – Standard substituční léčby. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR 2008.
41. Mravčík V, Chomynová P, Grohmanová K, Janíková B, Grolmusová L, Tion Leštinová Z et al. Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2014. Praha: Úřad vlády ČR 2015.
42. Řezníčková M, Nedvěd T. Zkušenosti terénních pracovníků s uživateli Subtextu na otevřené drogové scéně. *Adiktologie* 2004; 4 (suppl.): 410–411.
43. Nechanská B, Mravčík V, Popov P. Zneužívání psychoaktivních léků v České republice. *Identifikace zdrojů dat*. Praha: Úřad vlády České republiky 2012.
44. Mravčík V, Korčíšová B, Lejčková P, Miovská L, Škrdlantová E, Petroš O et al. Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2003. Praha: Úřad vlády ČR 2004.
45. Mravčík V, Chomynová P, Grohmanová K, Janíková B, Tion Leštinová Z, Rous Z et al. Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2015. Praha: Úřad vlády ČR 2016.
46. Gluzová J. Vzorce užívání buprenorfinu u klientů Terénního programu SANANIM (Patterns of buprenorphine use among clients of Outreach Programme SANANIM) [Bc.]. Praha: Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, obor adiktologie (BADI) 2014.
47. Švügerová H. Spotřeba injekčního materiálu klienty pražských harm reduction služeb v závislosti na vzorcích užívání (Consumption of material for injection clients of Prague harm reduction services depending on use patterns) [Mgr.]. Praha: Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, obor adiktologie (MADI) 2015.
48. Fareed A, Casarella J, Roberts M, Sloboda M, Amar R, Vayalapalli S et al. High dose versus moderate dose methadone maintenance: is there a better outcome? *J Addict Dis* 2009; 28 (4): 399–405.
49. Maremmani I, Gerra G. Buprenorphine-based regimens and methadone for the medical management of opioid dependence: selecting the appropriate drug for treatment. *Am J Addict* 2010; 19 (6): 557–568.
50. Fareed A, Vayalapalli S, Casarella J, Drexler K. Treatment outcome for flexible dosing buprenorphine maintenance treatment. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 2012; 38 (2): 155–160.
51. Abagiu AO, Cavar Z, Dannon P, George P, Habrat B, Mahomedy Z et al. Outcomes from the International Survey Informing Greater Insights in Opioid Dependence Treatment (INSIGHT) project. *Drugs: Education, Prevention, and Policy* 2014: 1–11.
52. Zullo AR, Howe CJ, Galárraga O. Estimating the Effect of Health Insurance on Personal Prescription Drug Importation. *Medical Care Research and Review* 2016.
53. Alho H. Opioid Agonist Diversion in Opioid-Dependence Treatment. In: el-Guebaly N, Carrà G, Galanter M, editors. *Textbook of Addiction Treatment: International Perspectives*. Milano: Springer Milan 2015: 555–566.
54. Reimer J, Wright N, Somaini L, Roncero C, Maremmani I, Mckeganey N et al. The impact of misuse and diversion of opioid substitution treatment medicines: Evidence review and expert consensus. *European Addiction Research* 2016; 22: 99–106.
55. Větrovec M. Užívání buprenorfinu na pražské drogové scéně. Harm reduction konference; Praha 2003.