

A Suboxone terápia protokollja

I.) Alapvető megfontolások

1. A protokollok alkalmazási / érvényességi területe

Jelen protokoll az opiátfüggőség egyik kezelési lehetőségével, a Suboxone terápiával foglalkozik. A Suboxone az opiátfüggőség kezelésében szubsztitúciós célzattal alkalmazható gyógyszer, amely akár a hosszú távú fenntartó kezelésben, akár a detoxifikálás során hatékonyan alkalmazható.

2. A protokoll bevezetésének alapfeltételei

Előző protokollok, illetve tervezetek, korábbi alkalmazás

A Suboxone alkalmazására korábban Magyarországon nem került sor, protokoll az alkalmazásra vonatkozóan korábban nem készült.

A Suboxone terápia jogi háttere

A forgalomba hozatali engedély száma(i): EU/1/06/359/001 EU/1/06/359/002
EU/1/06/359/003 EU/1/06/359/004 (www.ogyi.hu), 2007. július 30.

A Suboxone jelenleg normatív TB támogatásban nem részesül, közgyógyellátásra, illetve EÜ 90 vagy EÜ 100 támogatásra nem adható.

3. Definíció

Az opiátfüggő betegek jelentős része nem képes az absztinenciára, s emiatt átmenetileg vagy akár tartósan is agonista helyettesítő kezelést igényel. Számos tanulmány jelzi, hogy a kezelésben lévő opiátfüggők mentális és szomatikus állapota lényegesen kedvezőbb, mint a kezelésbe nem kerülőké. A szubsztitúciós fenntartó terápiák alapelve, hogy ezek lehetőséget teremtenek az utcai - többnyire intravénás - heroinhasználat legális szerrel történő helyettesítésére. Ezen terápiák alkalmazása világszerte széles körben elterjedt, hatékonyságuk, mind a metadon, mind a buprenorphine esetében bizonyított [1, 2]. **(A)**

Ezen kezelések legfontosabb előnye az illegális szerek (elsősorban a heroin) használatának csökkenése vagy teljes megszűnése, az illegális heroin beszerzéséhez kapcsolódó bűnözés csökkenése, illetve megszűnése, az intravénás használat csökkenése vagy megszűnése révén az AIDS és az egyéb vér útján terjedő fertőző betegségek előfordulásának csökkenése, valamint a kliensek fizikai és mentális státuszának javulása.

Agonista szubsztitúciós kezeléseket jelenleg a metadon és a buprenorphine a legelterjedtebben használt szerek. Ezek mellett elsősorban Ausztriában elterjedt a lassú felszívódású morfin alkalmazása, illetve egyre több országban alkalmazzák kísérleti programokban, illetve elfogadott szubsztitúciós gyógyszerként a diamorfint (heroin) [3]. **(B)** Világszerte jelenleg félmilliónál többen részesülnek fenntartó metadon terápiában [4, 5], de egyre jelentősebb azok aránya is, akik buprenorphine kapnak szubsztitúciós szerként.

Tekintve, hogy a szubsztitúciós célzattal alkalmazott gyógyszerek teljes vagy parciális opiát receptor agonisták, esetükben a túladagolás kockázata mellett, a velük való visszaélés, valamint ezen szerek illegális kereskedelemben való kikerülése jelenthet problémát.

A túladagolás problematikáját tekintve, a buprenorphine, mint *parciális* μ opiát receptor agonista, túladagolásának kockázata lényegesen kisebb, mint a teljes agonista metadoné [6, 7]. Ezen tulajdonságánál fogva felmerült, hogy a buprenorphine akár alkalmas lehet a metadon leváltására is az opiátfüggők fenntartó kezelésében. **(B)** Igaz ugyanakkor, hogy a *parciális* μ receptor hatás a buprenorphine esetében, egyben limitálja a maximális hatékonyságot is, amennyiben 24-32 mg/nap az a dózis, amellyel a maximális agonista hatás elérhető. Ez a dózis 60-70 mg/nap metadon dózissal egyenértékű [8]. A kombinált buprenorphine-naloxon készítmény (Suboxone) esetében a maximális dózis ennél alacsonyabb lehet, 24 mg/nap a buprenorphine-ra vonatkoztatva, bár van ahol a Suboxone esetében is alkalmazható a 32 mg/nap dózis. E tapasztalatok alapján a buprenorphine, illetve a buprenorphine-naloxone kombináció alkalmazása javasolható az agonista szubsztitúciós kezelés megkezdésekor. Ugyanakkor, mivel az opiátfüggők egy része 70 mg metadonnál nagyobb dózist igényel (80-150 mg), az ő esetükben javasolt a 24 mg/nap (Suboxone), illetve 32 mg/nap (egykomponensű buprenorphine) dózis elérését követően a metadonra történő átváltás. Ez a megoldás több kutatás szerint is jól alkalmazható, s hatékony eljárás [9]. Több kutatás is azt jelzi, hogy a fenntartó buprenorphine kezelés, amennyiben megvalósítható, könnyebben kivitelezhető, mint a metadon szubsztitúció [10-12]. **(B)**

Mind a metadonnal, mind a buprenorphine-nal kapcsolatosan problémát jelenthet ezen szerek esetleges illegális használata, vagy megjelenésük az illegális kereskedelemben. E tekintetben a buprenorphine-t és naloxont kombináltan tartalmazó Suboxone az előbbiekhöz képest kedvező hatású szer.

A buprenorphine-naloxon sublingualis készítmény (Suboxone) 4:1 arányban buprenorphine-t és naloxont tartalmaz (2 mg / 0,5 mg, illetve 8 mg / 2 mg összetételű tabletták készülnek). Tekintve, hogy a naloxon sublingualis alkalmazás esetén nem bír farmakológiai hatással, így ebben, a rendeltetészerű használatnak megfelelő esetben, a hatás ekvivalens a monokomponensű buprenorphine hatásával. A buprenorphine kettős, parciális opiát agonista és parciális opiát antagonistá hatásánál fogva enyhébb, kevésbé euforizáló és kevésbé szedatív hatású, mint a teljes opiát agonista hatással bíró metadon vagy heroin (bár előbbi esetében ezek a hatások megint csak kevésbé kifejezettek, mint a heroinnál). Ennek megfelelően sublingualis alkalmazás esetén a Suboxone az opiát megvonásos tünetegyüttes kivédése mellett nem okoz eufóriát. A Suboxone a kutatások szerint jól tolerálható, a kombinált kezeléssel súlyos, nem kívánatos mellékhatás nem fordult elő [13], így ez a módszer hatékony, biztonságos szubsztitúciós, illetve detoxifikációs lehetőségnek bizonyult az opiátfüggőség kezelésében.

Tekintve azonban, hogy intravénás alkalmazás esetén a naloxon komponens blokkolja a buprenorphine parciális agonista hatását, és megvonásos tünetegyüttest produkál, így a Suboxone intravénás alkalmazása a várttal ellentétes hatást, a megvonásos tünetegyüttes kialakulását eredményezi. Ily módon a Suboxone esetében az utcai kereskedelemben való megjelenés kockázata is kisebb, míg az intravénás alkalmazás teljes mértékben elkerülhető.

Mindezek alapján a Suboxone első választású szerként javasolható opiát szubsztitúciós szer [9, 10]. **(B)** A Suboxone, szubsztitúciós fenntartó programban történő alkalmazása mellett absztinencia-orientált programok előkészítéseként, azaz detoxifikációs célzattal is adható, hatékonyan alkalmazható [13, 14].

II. Gyógyszeres kezelés

1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintjei

A Suboxone kezelés feltételei:

Suboxone kezelést olyan egészségügyi egységekben lehet alkalmazni, amelyek rendelkeznek ÁNTSZ engedéllyel fekvő- és /vagy járó beteg addiktológiai szakellátásra és gondozásra. A hosszú távú szubsztitúciós fenntartó vagy detoxifikációs célzatú Suboxone kezeléssel a kezelő helyen dolgozó pszichiáter/addiktológus szakorvos dönt az előzmény, a beteg szomatikus és pszichés állapota, szociális helyzete, valamint a drogkarrierje alapján.

Kezelési programok

A Suboxone kezelésnek alapvetően két fajtája lehetséges: a detoxifikáció és hosszú távú szubsztitúciós fenntartó kezelés.

a) *A Suboxone detoxifikáció*

A Suboxone detoxifikáció két lépcsőből áll.

Az első lépcsőben a beteget a rövid hatástartamú opiátról átállítjuk a hosszabb hatástartalmú, és sublingualisan adagolható Suboxone-ra. A második lépcsőben, az egyénileg kialakított Suboxone dózist fokozatosan csökkentjük, majd a kliens jellemzőit figyelembe véve, a lehető legrövidebb időn belül elhagyjuk.

b) *A hosszú távú szubsztitúciós fenntartó Suboxone kezelés*

Hosszú távú fenntartó kezelés esetén a megfelelő Suboxone dózis beállítását követően a Suboxone tartósan adható.

A szubsztitúciós fenntartó kezelésbe vétel kritériumai a következők:

- legalább egy éves opiát dependencia
- 15 éven felüli életkor
- legalább két sikertelen próbálkozás absztinenciát célul kitűző kezelési programban

Speciális körülmények fennállása esetén (pl. rehabilitációs kezeléshez várólistán szereplő kliens rövid távú fenntartó kezelése) a szakorvos eltekinthet a fenti kritériumok teljesülésétől. A kezelésbevitel feltétele a kliens széleskörű tájékoztatása a kezeléssel, valamint a klienssel kötött terápiás szerződés, amely rendelkezik a terápia kereteiről.

A kezelés megkezdése:

A megvonás gyorsításának elkerülése érdekében a Suboxone-nal az indukciót akkor kell elkezdni, ha a megvonás objektív és egyértelmű tünetei fennállnak. A javasolt kezdődózis az első napon 2 alkalommal 1-2 db 2 mg/0,5 mg-os nyelvatti tabletta, azaz 2-szer 2-4 mg buprenorphine. Elvonásban nem részesült opiátdependens kábítószerfüggők esetében a kezelés kezdetekor a Suboxone első dózist a megvonási tünetek megjelenésekor, de legalább 6 órával az utolsó rövid hatású opiát (pl. heroin) használata után kell bevenni. Metadont kapó betegek esetében a Suboxone-kezelés elkezdése előtt a metadon dózist maximum 30 mg/napra kell csökkenteni. A Suboxone első dózist a megvonási tünetek megjelenésekor, de legalább 24 órával az utolsó metadon használat után kell bevenni. A buprenorphine gyorsíthatja a megvonási szindrómát metadonfüggő betegeknél.

Tekintve, hogy egyrészt a Suboxone stabilizálása hosszabb időt vesz igénybe, mint a metadon megfelelő dózisának a stabilizálása, másrészt pedig figyelembe véve, hogy a Suboxone a

kezelés kezdeti időszakában elvonási tünetek megjelenését eredményezheti, különösen nagy figyelmet kell fordítani a betegek pszichológiai felkészítésére. Fontos a kliens részletes tájékoztatása a várható hatásokról és mellékhatásokról, ezek okainak és szükségszerűségének tisztázása, valamint a beteg pszichés segítése; különös tekintettel erre a kezdeti időszakra.

A megfelelő dózis beállítása:

A Suboxone dózisát fokozatosan, a betegnél észlelt klinikai tünetek szerint kell növelni. A maximális napi egyszeri adag nem haladhatja meg a 24 mg-ot. A dózist a beteg klinikai és pszichés állapotának újraértékelése alapján, 2-8 mg-os lépésekben kell beállítani. A beteg opiáthasználatának pontos ismerete lehetővé teheti a szokásosnál meredekebb dózisémelést is, így akár napi 8 mg-os emeléssel a kezelés harmadik napjára elérhető a 24 mg/nap fenntartó dózis. A túlságosan lassú dózisémelés kockázatot jelenthet a kezelés megszakítása szempontjából. A későbbi alkalmazás során már, tekintve, hogy a buprenorphine hosszú hatású szer, a napi egyszeri adagolás, adott esetben a másnapenkénti adagolás is elégséges. Az átlagos fenntartó dózis 16-24 mg/nap. Ennél nagyobb dózis nem alkalmazható, amennyiben a heroin szubsztitúciója ennél a dózissal nem oldható meg hatékonyan, úgy a fenntartó metadon kezelésre való váltás javasolt. Kielégítő stabilizációt követően, és ha a beteg beleegyezik, a dózis fokozatosan csökkenthető egy alacsonyabb fenntartó dózissra, kedvező esetben pedig a kezelés leállítható.

Hangsúlyozandó, hogy a buprenorphine alkalmazása a kezelés kezdetén elvonási tüneteket eredményezhet. Ennek oka, hogy a buprenorphine a μ receptorokhoz magasabb affinitással kötődik, mint bármely egyéb opiát agonista szer, s ezért utóbbiakat leválasztja a receptorokról. Maga a buprenorphine ugyanakkor parciális agonista hatása miatt kevésbé intenzíven stimulálja a receptorokat. Ugyanakkor, mivel a metadonnal szemben a buprenorphine antagonistá hatással bír a kappá receptorokon, így az alkalmazása során enyhébb fokú diszfória várható, mint a metadon esetében.

Mivel a buprenorphine magas affinitással bír a μ opiát receptorok iránt, jelentősen csökkenti az egyéb opiátok (heroin vagy metadon) receptorokhoz kötődési esélyét. A magas affinitás egyben azt is jelenti, hogy magasabb dózisoknál a buprenorphine hatása elnyújtottabb, akár a másnapenkénti alkalmazást is lehetővé teszi.

A kezelés megkezdésekor a Suboxone napi kontroll mellett adható, a fenntartó dózis beállítását követően azonban az orvos-beteg találkozás ritkítható, akár a heti egyszeri találkozás is elégséges. A buprenorphine-naloxon kombináció fent tárgyalt előnyei miatt a készítménnyel való visszaélés kockázata lényegesen kisebb, mint a metadon esetében, így egy heti dózis hazaadható.

Nyilvántartás:

A Suboxone kezelésben részesülő páciensek nyilvántartását a kezelést végző addiktológiai szolgáltatók biztosítják, ami a hatályos szabályok alapján történik. A kezeltet az anonimitást biztosító TDI kód alapján országos regiszterbe kerülnek. A regisztert a Nyíró Gyula Kórház Drogambulancia vezeti. A Drogambulancia vezetője az országos összesített adatokat és a havonta felhasznált Suboxone mennyiségét tartalmazó információt elküldi az Országos Addiktológiai Intézet igazgatójának.

2. Speciális teendők

A kliens tájékoztatása

A hatékony terápiakezdés abszolút feltétele a kliens pontos tájékoztatása a következőkről:

- A Suboxone használata a kezelés kezdetekor, elsősorban az első hét folyamán enyhébb megvonásos tünetekkel járhat, ezek azonban a kezelés későbbi időszakára elmúlnak
- A Suboxone csak nyelv alatt feloldódva fejt ki a tervezett hatást; gyomorban alkalmazva az opiát agonista hatás nem jelenik meg, míg intravénásan alkalmazva antagonistá hatással, azaz a megvonásos tünetegyüttes megjelenésével kell számolni
- A 24 mg/nap dózis növelése nem eredményez erősebb antagonistá hatást.
- Más drogok a Suboxone-nal történő kombinált használata a túladagolás kockázatával járhat (részletesen l. később).

3. Ajánlott gyógyszeres kezelés

A napi Suboxone dózis meghatározása egyéni megítélés tárgyát képezi az ajánlott hatékony dózistartományon belül. Ez a dózis a kívánt szubsztitúciós hatás eléréséhez szükséges minimum szint. A hazai és nemzetközi tapasztalatok alapján a hatékony dózistartomány 12-24 mg/nap.

A megfelelő gyógyszer szint elérése a beteg klinikai vizsgálata (pszichés státusz, vegetatív paraméterek), vizelet- nyálvizsgálat, illetve heteroanamnézis alapján állapítható meg.

A fizikai függőség mértékének alapja a használt mennyiség, a használat időtartama, a bevitel módja. A használt opiát mennyisége nehezen becsülhető meg, mivel a heroin tisztasága változó, illetve a házi előállítású mákszármazékok adagjának becslése területenként változik. Máktea esetében egyes helyeken a fogyasztott mennyiséget literben adják meg, máshol a máktea főzéséhez felhasznált mákgubók számában. Ugyanakkor a betegek hajlamosak túlbecsülni a bevallott adagot annak érdekében, hogy több gyógyszert kapjanak. Így a beállítás alapja a beteg megfigyelése, fizikális vizsgálata, és a megvonásos tüneteinek súlyossága. A kezelés megkezdésekor, illetve a dózis beállításának időszakában (első egy-két hét) napi kontroll javasolt.

A buprenorfin részleges agonista a μ -opiátreceptoron, és krónikus alkalmazása opioid típusú dependenciát okoz. A kezelés leállítása megvonási szindrómát eredményezhet, mely lehet késleltetett.

A vérszint meghatározás irányadó lehet a szubsztitúciós adag beállításakor.

Kontraindikációk

Abszolút ellenjavallat

- a buprenorfinnal, a naloxonnal vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- súlyos légzési elégtelenség;
- súlyos májelégtelenség;
- akut alkoholizmus vagy delirium tremens;
- a Suboxone nem alkalmazható együtt: alkoholos italokkal vagy alkoholt tartalmazó gyógyszerekkel, mivel az alkohol fokozza a buprenorfin szedatív hatását;
- a Suboxone nem alkalmazható együtt MAO gátlókkal, illetve, amennyiben a kliens a megelőző két hét során MAO gátlót szedett

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:

Mivel serdülőkben (15-18 évesek) nem állnak rendelkezésre adatok, a Suboxone csak elővigyázatossággal alkalmazható ebben a korcsoportban. Nem javasolt a Suboxone alkalmazása szoptatás alatt, mivel jelenleg erre vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat. A terhesség nem jelent kontraindikációt a Suboxone alkalmazását illetően, mindazonáltal csak akkor javasolt, amennyiben a kezelés előnyei egyértelműen jelentősebbek a lehetséges kockázatoknál.

Óvatosan adható

- Károsodott májműködésű betegek: Mivel a Suboxone farmakokinetikája májelégtelenségben szenvedő betegeknél megváltozhat, enyhe és közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél alacsonyabb kezdő dózis és óvatos dózisztitrálás javasolt.
- A légzőközpont depressziójával járó állapotok. Megjegyzendő mindazonáltal, hogy a buprenorphine, a μ receptorra gyakorolt parciális agonista hatása miatt, még a terápiás dózist meghaladó mennyiségek alkalmazása esetén sem jelent lényegesen megnövekedett kockázatot a légzésdepresszió vonatkozásában.
- A Suboxone elővigyázatossággal alkalmazható, amikor egyidejűleg adják
 - o Benzodiazepinekkal;
 - o egyéb központi idegrendszeri depressziót okozó szerek, egyéb opioid származékok (pl. metadon, analgetikumok és köhögéscsillapítók), bizonyos antidepresszánsok, szedatív H1-receptorantagonisták, barbiturátok, a benzodiazepinen kívüli egyéb anxiolitikumok, neuroleptikumok, klonidin és rokon vegyületek: *ezek a kombinációk fokozzák a központi idegrendszeri depressziót, s ezzel a túladagolás kockázatát;*
 - o A Suboxone-t kapó betegeket szorosan monitorozni kell, és dóziscsökkentésre is szükség lehet, ha egyidejűleg potens CYP3A4-inhibitorral (pl. proteázinhibitorokkal, mint a ritonavir, nelfinavir vagy indinavir, vagy azoltípusú gombaellenes szerekkel, mint a ketokonazol vagy itraconazol) kezelik őket. CYP3A4-induktorok: a Suboxone-t kapó betegeket szorosan kell monitorozni, ha egyidejűleg induktorral (pl. fenobarbitállal, karbamazepinnel, fenitoinnal, rifampicinnel) is kezelik őket.

A Suboxone túladagolásra leginkább veszélyeztetett kliensek jellemzői:

- első jelentkezés, illetve ismeretlen/tisztázatlan szerhasználati anamnézis
- magas kockázatú, politoxikomán típusú szerhasználat
- többszörös túladagolás az anamnézisben
- klinikailag jelzett légzési problémák
- klinikailag jelzett máj problémák
- gátolt a CYP3A4 enzim működése (lassú metabolizmus)

Az ezen körbe tartozó klienseket az első napokban, a kezelés megkezdését követően, szigorúbb megfigyelés alatt tartjuk.

Mellékhatások:

A buprenorphine mellékhatásai hasonlóak a metadon és az egyéb opiátok esetében tapasztalható mellékhatásokhoz, bár szedatív, tompító, depresszálo hatása kevésbé erős, mint az előbbieknél, s az autóvezetést is kevésbé károsítja. A kezelés kezdetén a buprenorphine a

metadonéhoz képest lassabb stabilizálódásával kapcsolatos tünetek mellett a megvonásos tünetek megjelenése, illetve ritkán álmoság, szédülés, hányinger, émelygés jelenhet meg [10]. A krónikus használat során fejfájás, konstipáció, inszomnia, fáradtság, izzadás jelentkezhet.

Kiegészítő szolgáltatások

Számos adat jelzi a kiegészítő szolgáltatások fontosságát a fenntartó metadon kezelésben. Ily módon bár a konzultációs, csoportterápiás vagy egyéb pszichoszociális segítségnyújtás nem tekinthető a fenntartó Suboxone kezelés szükséges elemének, ezek elérhetősége jelentősen növelheti mind a terápiában maradás valószínűségét, mind pedig a terápia hatékonyságát.

III./ 5 Az ellátás megfelelőségének indikátorai, a szakmai munka eredményességének mutatói

A hosszú távú szubsztitúciós Suboxone kezelés hatékonyságának értékeléséhez intézményi és egyéni indikátorok monitorozása ajánlott. Intézményi szintű indikátorok: az újonnan kezelésbe kerülők és a kezelést elhagyók száma, illetve aránya, intravénás droghasználók számának monitorozása. Egyéni indikátorok közül javasolt az illegális drogfogyasztás monitorozása, a szervezetben lévő drogok kimutatására a beteg időszakos, véletlenszerű vizelet, nyál ellenőrzése útján (1 hét után, majd havonta 2-3 alkalommal, de minimum évi 4-6 alkalommal). Ugyancsak ajánlott az ASI (Addikció Súlyossági Index) teszt felvétele, az első jelentkezéskor, 3 hónap múlva, majd minimálisan félévente. Ez alapján a társadalmi beilleszkedés mértékének – munka, tanulás, családi élet, - figyelemmel kísérése

Irodalom:

1. Mattick, R.P., et al., *Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence*. Cochrane Database Syst Rev, 2003(2): p. CD002209.
2. Mattick, R.P., et al., *Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(3): p. CD002207.
3. van den Brink, W., et al., *Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials*. Bmj, 2003. **327**(7410): p. 310.
4. Kreek, M.J. and F.J. Vocci, *History and current status of opioid maintenance treatments: blending conference session*. J Subst Abuse Treat, 2002. **23**(2): p. 93-105.
5. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, *Reviewing current practice in drug-substitution treatment in the European Union*. 2000, Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities.
6. Robinson, S.E., *Buprenorphine: an analgesic with an expanding role in the treatment of opioid addiction*. CNS Drug Rev, 2002. **8**(4): p. 377-90.
7. Auriacombe, M., P. Franques, and J. Tignol, *Deaths attributable to methadone vs buprenorphine in France*. Jama, 2001. **285**(1): p. 45.
8. Kreek, M.J., K.S. LaForge, and E. Butelman, *Pharmacotherapy of addictions*. Nat Rev Drug Discov, 2002. **1**(9): p. 710-26.

9. Kakko, J., et al., *A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence: a randomized controlled trial*. Am J Psychiatry, 2007. **164**(5): p. 797-803.
10. Law, F.D., et al., *The clinical use of buprenorphine in opiate addiction: evidence and practice*. Acta Neuropsychiatrica, 2004. **16**(5): p. 246-274.
11. Rapeli, P., et al., *Methadone vs. buprenorphine/naloxone during early opioid substitution treatment: a naturalistic comparison of cognitive performance relative to healthy controls*. BMC Clin Pharmacol, 2007. **7**: p. 5.
12. Whitley, S.D., et al., *Colocating buprenorphine with methadone maintenance and outpatient chemical dependency services*. J Subst Abuse Treat, 2007. **33**(1): p. 85-90.
13. Amass, L., et al., *Bringing buprenorphine-naloxone detoxification to community treatment providers: the NIDA Clinical Trials Network field experience*. Am J Addict, 2004. **13 Suppl 1**: p. S42-66.
14. Johnson, R.E. and J.C. McCagh, *Buprenorphine and naloxone for heroin dependence*. Curr Psychiatry Rep, 2000. **2**(6): p. 519-26.

Web lapok:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/suboxone/suboxone.htm>
<http://www.suboxone.com/>

A Protokollt készítették:

Dr. Csorba József
Dr. Demetrovics Zsolt
Dr. Kassai-Farkas Ákos
Dr. Rácz József
Dr. Szemelyácz János