UTICAJ SUPSTITUCIONE TERAPIJE BUPRENORFINOM

Influence of buprenorphine replacement therapy

Milena Despotović¹, Mile Despotović², Hristos Aleksopoulos², Jelena Aleksandrić², Nela Marinović²

¹Fakultet medicinskih nauka, Univerziteta u Kragujevcu, ²Visoka medicinska škola strukovnih studija Čuprija

APSTRAKT

Uvod. Opijati i opoidi stvaraju i fizičku i psihičku zavisnost. Broj zavisnika od psihoaktivnih supstanci, kao ni zvanični podaci o broju zavisnika od opijata u Srbiji nisu poznati. Kancelarija Ujedinjenih Nacija za drogu i kriminal procenjuje da je, u 2014. godini, oko 29 miliona ljudi na svetu zavisno od neke vrste droga. **Metod rada.** Ovaj rad pripada grupi preglednih radova. Na osnovu ključnih reči (buprenorfin, substituciona terapija, psihoaktivne supstance) pregledane su različite baze podataka, izdvojene reference analizirane, sistematizovane i prikazane u ovom radu. **Diskusija.** U lečenju zavisnosti od opijata, najčešće se primenjuje substituciona terapija. Supstituciona terapija kod opoidnih bolesti zavisnosti predstavlja vid terapije u kojoj se koristi antagonist, odnosno nova supstanca sa svojstvima i dejstvima sličnim supstanci koja se obično koristi. Agonisti se koriste u cilju obezbeđivanja kontrolisanijeg oblika zavisnosti.

Najčešće korišćeni antagonist je metadon čija upotreba u Evropi dostiže 90% ukupne opoidne supstitucije, mada ga u poslednje vreme sve više zamenjuje buprenorfin, koji je parcijlni agonist-antagonist i najviše se primenjuje u Francuskoj. Istraživanja pokazuju da buprenorfin izaziva manje fizičke zavisnosti u odnosu na metadon i druge supstitute. Takođe, čini se da kod buprenorfina postoji manje potencijala za zloupotrebu leka. **Zaključak.** Mnogi aspekti uticaja buprenorfina nisu do kraja ispitani. Socijalna reintegracija je važan aspekt socijalne rehabilitacije opoidnih zavisnika i zato je izuzetno značano prepoznati psiho-socijalne faktore koji mogu delovati kao protektivni faktori, ali i kao faktori rizika. Kako uticaj buprenorfina na ishode socijalne rehabilitacije do sada nije proučavan, neophodno je dizajnirati nove studije koje bi išle u ovom pravcu.

Ključne reči: buprenorfin, substituciona terapija, psihoaktivne supstance

ABSTRACT

Introduction. Opiates and opoids create physical and psychological addiction. Official statistics on the number of opiate addicts in Serbia doesn't exist. The United Nations Office on Drugs and Crime estimates that in 2014 some 29 million people in the world are dependent on some sort of drug. **Method.** This paper belongs to a group of review papers. Based on the key words (buprenorphine, substitution therapy, psychoactive substances), as well as various databases, isolated references were analyzed, systematized and presented in this paper. **Discussion.** Substitution therapy is most often used therapy method. Substitution therapy is a form of therapy in which an antagonist, a new substance with properties and actions of similar substances, is used. Agonists are used to provide a more controlled form of addiction. The most commonly used antagonist is methadone whose use in Europe reaches 90% of total opioid substitution, although it has been lately replaced by buprenorphine, a partial agonist-antagonist and is most commonly used in France. Researches show that buprenorphine causes less physical dependence than methadone and other substitutes. It also appears that there is less potential for drug abuse when buprenorphine is used instead of methadone.

Conclusion. Many aspects of the effects of buprenorphine have not been fully tested. Social reintegration is an important aspect of social rehabilitation of opioid addicts, and it is therefore extremely important to recognize psychological and social factors that can act as protective factors, but also as risk factors. As the impact of buprenorphine on the outcomes of social rehabilitation has not been studied so far, it is necessary to design new studies that would go in this direction.

Key words: buprenorphine, substitutional therapy, psychoactive substances

UVOD

Deseto izdanje Međunarodne klasifikacije bolesti i zdravstvenih problema (ICD - 10) definiše sindrom zavisnost kao skup fizioloških, bihejvioralnih i kognitivnih pojava u kome upotreba jedne određene supstance ili skupa supstanci dobija mnogo veću vrednost za datog pojedinca u odnosu na druge oblike ponašanja koje su nekada imali mnogo veću vrednost. Centralna karakteristika sindroma zavisnosti je želja (1).

Nacionalno istraživanje o stilovima života iz 2014. godine pokazalo je da se upotreba psihoaktivnih supstanci prema mišljenju stanovništva u Srbiji ne smatra najznačajnijim problemom u društvu (upotreba droga se nalazi na šestom mestu). Ipak, u

okviru svih vrsta zavisnosti od psihoaktivnih supstanci, zavisnost od droga smatra se značajnijom od alkohola, iako je rasprostranjenost manja. Takođe, upotreba droga se smatra većim problemom i od pušenja (2).

Opijati i opoidi stvaraju i fizičku i psihičku zavisnost. Deluju tako što blokiraju iste receptore kao endogeni enkefalini i endorfini. Oni izazivaju respiratornu depresiju, deluju depresivno na centralni nervni sistem, inhibiraju centar za kašalj. Opiati imaju euforične, analgetičke, sedativne i hipnotičke efekte (3). Opijum, njegovi prirodni derivati poput kodeina i morfijuma i polusintetički derivati kao što je heroin nazivaju se opijatima.

Čisti sintetički opijati kao što je metadon nazivaju se opoidima. Neki od neželjenih efekata upotrebe ovih supstanci su: gubitak telesne mase, usporenost, pospanost, uske zenice, izrazito bledilo lica, nerazgovetan govor, vidljivi tragovi uboda iglom zapašten izgled, sužavanje interesovanja, česte pozajmice, promena karaktera, nagle promene raspoloženja, bolovi, preznajavanje, drhtavica, mučnina, prolivi, uznemirenost, gubitak libida, neredovan menstrualni ciklus ili izostanak menstruacije, toksično oštećenje jetre (hepatitis), infekcija virusom HIV-a, depresije, pokušaji samoubistva, kao i realizovana samoubistva. Ukoliko dođe do intoksikacije, odnosno predoziranja, postoji rizik od smrtnog ishoda(3,4). Zbog ovako ozbiljnih posledica, može se zaključiti da opijum i njegovi derivati izuzetno negativno utiču na psihičko i fizičko zdravlje zavisnika. Takođe, upotreba ovih psihoaktivnih supstanci jedan je od najvažnijih javnozdravstvenih problema i socijalnih bolesti.

Nažalost, broj zavisnika od psihoaktivnih supstanci, kao ni zvanični podaci o broju zavisnika od opijata u Srbiji nisu poznati. Kancelarija Ujedinjenih nacija za drogu i kriminal procenjuje da je, u 2014. godini, oko 29 miliona ljudi na svetu zavisno od neke vrste droga. Zavisnici od opijata su grupa koja u najvećoj meri traži da bude uključena u programe terapije u Evropi i Aziji. Prevalenca zavisnosti od opijata na globalnom nivou iznosi 0,3-0,5 %, kada je u pitanju odraslo stanovništvo starosti između 15 i 64 godine i stabilna je tokom godina (5).

Metod rada

Ovaj rad pripada grupi preglednih radova. Na osnovu ključnih reči (buprenorfin, substituciona terapija, psihoaktivne supstance) pregledane su različite baze podataka, kako elektronske, tako i bibliotečke, izdvojene reference analizirane, sistematizovane i prikazane u ovom radu.

Diskusija

U lečenju zavisnosti od opijata, najčešće se primenjuje substituciona terapija. Iako daje izuzetno dobre rezultate, ovaj vid terapije nije jedini, tako da se u lečenju mogu koristiti razni vidovi psihosocijalnih intervencija, poput individualne i grupne psihoterapije i socioterapije, zatim radna terapija i drugi vidovi terapijskih zajednica (6). Ipak, svi ovi vidovi terapija najčešće samo dopunjavaju supstitucionalnu terapiju i poboljšavaju njen ishod. Pre sprovođenja terapije, najbitnije je sagledati potrebe pacijenta i sačiniti individualni plan terapije u cilju njegovog izlečenja.

Supstituciona terapija kod opoidnih bolesti zavisnosti predstavlja vid terapije u kojoj se koristi antagonist, odnosno nova supstanca sa svojstvima i dejstvima sličnim psihoaktivnoj supstanci koja se koristi. Agonisti se koriste u cilju obezbeđivanja kontrolisanijeg oblika zavisnosti. Upotreba antagonista ublažava mnoge apstinencijalne simptome, koje osobe zavisne od različitih psihoaktivnih supstanci često doživljavaju i smanjuje zdravstvene i društvene rizike. Najčešće korišćeni antagonist je metadon čija upotreba u Evropi dostiže 90% ukupne opoidne supstitucije, mada ga u poslednje vreme sve više zamenjuje buprenorfin koji je parcijlni agonist-antagonist i najviše se primenjuje u Francuskoj. Procenjeno je da je 2000. godine oko 80 000 ljudi u Francuskoj bilo na terapiji buprenorfinom, nasuprot 5 000 metadonskih pacijenata. Ovaj odnos se tokom godina menjao u korist buprenorfina (6,7).

Buprenorfin je otkriven 1966. godine u Engleskoj, u laboratoriji kompanije Rekit i Kolman Razmatranje o upotrebi buprenorfina u lečenju bolesti zavisnosti počinje 1975. godine, kada Jasinski izjavljuje da buprenorfin uspešno kombinuje karakteristike metadona sa karakteristikama čistih antagonista opijata i tako blokira morfin. U svojoj studiji iz 1978, on naglašava da buprenorfin nema samo terapijsko dejstvo kao analgetik malog rizika za zloupotrebu,

već i kao novi lek za tretman bolesti zavisnosti, manje toksičan od metadona. Ipak, trebalo je da prođe gotovo tri decenije dok FDA nije odobrila upotrebu buprenorfina u tretmanu opoidne zavisnosti. Do 1985. godine, buprenorfin je bio široko rasprostranjen i korišćen kao analgetik. Injekcije buprenorfina bile su odobrene u 29 zemalja sveta, dok su u 16 zemalja bile u upotrebi i sublingvalne tablete. U Velikoj Britaniji, buprenorfin je od 1978. godine bio korišćen u tretmanu jakih bolova, a od 1982. bio je u upotrebi kao sublingvalni analgetik. Nakon mnogo istraživanja i pokušaja da se buprenorfin uključi i programe supstitucionalne terapije, sredinom devedesetih, nakon skandala vezanih za transfuziju krvi, Francuska postaje prva zemlja koja stavlja buprenorfin u upotrebu za lečenje opoidne zavisnosti i dozvoljava lekarima da prepisuju buprenorfin (Subuteks) kao bilo koji lek, u svakodnevnoj lekarskoj praksi (8).

Pored analgezije, promene raspoloženja, euforije, česta je i pospanost. Farmakološki efekti se javljaju nakon 15 minuta od unošenja supstance u organizam i traju 6 sati ili duže kada se daju intramuskularno. Kada se buprenorfin daje intravenski, vreme za početak i trajanje efekata se skraćuju. Sublingvalna apsorpcija buprenorfina zavisi od PH vrednosti. Dužina vremena držanja tablete pod jezikom ima malo uticaja na apsorpciju. Iako se buprenorfin brzo apsorbuje kroz oralnu sluznicu, sistemska apsorpcija je sporija. Vreme da se postigne najveća koncentracija u plazmi varira od pojedinaca do pojedinca (raspon od 40 minuta do 3.5 sata). Istovremeno uzimanje naloksone ne utiče na farmakokinetiku buprenorfina. Buprenorfin je veoma lipofilan i ima visoku distribuciju.

Iako se o buprenorfinu zna mnogo manje nego o metadonu, koji je i dalje najzastupljeniji lek u supstitucionalnoj terapiji širom sveta, od otkrivanja buprenorfina sprovedene su brojne studije i klinički trajali u kojima je testirana delotvornost i efekti buprenorfina.

Istraživanja su pokazala da su nuspojave koje se javljaju kod upotrebe buprenorfina slične nuspojavama metadona i drugih potpunih opoidnim agonista i one uključuju mučnine, povraćanje, vrtoglavice, glavobolje i drugo, ali je njihov intenzitet mnogo manji kod upotrebe buprenorfina (9).

Takođe, čini se da kod buprenorfina postoji manje potencijala za zloupotrebu leka. Generalno, zloupotreba supstitucionalne terapije može da bude karakteristika ponašanja opoidnih zavisnika, pri čemu na učestalost, način zloupotrebe i dodatne štetne efekte utiču različiti faktori. Ovi faktori uključuju farmakološki profil konkretnih pojedinaca, supstitut koji koristi, stepen fizičke zavisnosti, individualno iskustvo i ostale faktore. Na žalost, smrt može da bude jedna od ozbiljnih posledica zloupotrebe buprenorfina i ovakav ishod se dešavao širom sveta, najčešće u kombinaciji sa depresorima centralnog nervnog sistema. Ipak, smrtni slučajevi kao ishod zloupotrebe buprenorfina su daleko malobrojniji u odnosu na smrtno ishode prouzrokovane metadonom. Ono što je bitnije je da izveštaji iz SAD-a i Francuske pokazuju da se broj smrtnih slučajeva, izazvanih zloupotrebom supstitucionog leka, smanjuje(10).

Očigledno je da buprenorfin ima brojne javnozdravstvene efekte. Retrospektivna studija uzastopnih zadesnih predoziranja drogom od juna do oktobra 2013, sprovedena je u Njujorku. Slučajevi sa raspoloživim uzorcima krvi su testirani na buprenorfin i norbuprenorfin korišćenjem tačne hromatografije sa masenom detekcijom. Rezultati toksikologije su povezani sa dokumentacijom iz njujorške vitalne statistike. Rezultati su pokazali da je od 98 nenamernih smrti izazvanih predoziranjem, samo 2 (2,0%) bilo pozitivno na metabolite buprenorfina. Svaki od 98 uzoraka pokazao je prisustvo više supstanci koje mogu da budu uzrok neželjenih smrtnih slučajeva. Buprenorfin je retko uzrok smrtnih slučajeva

Korespondent:

Milena Despotović
despotovicm12@gmail.com

nastalih predoziranjem. Kako je bezbednost i efikasnost buprenorfina dobro dokumentovana, a predoziranje kao rezultat tretmana buprenorfinom izuzetno retka pojava, lečenje buprenorfinom se preporučuje (11). Cilj studije sprovedene u Engleskoj i Velsu bio je da se ispita rizik od predoziranja metadonom i buprenorfinom u tretnamu opoidne zavisnosti. Studija je dizajnirana kao retrospektivna studija i koristila je nacionalne baze podataka za Englesku i Vels. Podaci o smrtnim ishodima čiji je uzrok psihoaktivna supstanca dobijeni su iz Kancelarije za nacionalnu statistiku, a podaci o korišćenju metadona i buprenorfina su dobijeni iz Nacionalne zdravstvene službe za period 2007-2012. Tokom ovog perioda od 6 godina, registrovano je ukupno 2366 smrtnih slučajeva povezanih sa metadonom i 52 slučaja povezanih sa buprenorfinom. Od 2007 do 2012, smrt usled predoziranja se dešavala u 0.137 na 1000 recepata za metadon, u odnosu na 0.022 na 1000 prepisanih recepata za buprenorfin (uključujući buprenorfina-nalokson). Analiza podataka pokazala je odnos relativnog rizika od 6,23 za metadon u odnosu na buprenorfin. Ova analiza relativne bezbednosti buprenorfina i metadona u okviru supstitucione terapije otkriva da je buprenorfin šest puta sigurniji nego metadon i da je rizik od predoziranja mnogo manji (12).

Detoksikacija je jedan od važnijih aspekata lečenja, ali se relativno malo zna o vremenu trajanja i ozbiljnosti posledica tokom perioda detoksikacije i skidanja sa buprenorfina. Sekundarna analiza podataka iz randomizovane, kontrolisane placebom, dvostruko slepe studije Duna i saradnika objšnjava ovaj fenomen. Cilj je bio da se utvrdi vremenski tok i težina detoksikacije i skidanja sa buprenorfina pod rigoroznim, dvostruko-slepim uslovima, koristeći više kriterijuma za skidanje sa leka. Učesnici su bili odrasli opoidni zavisnici, podvrgnuti tretmanu buprenorfinom i nasumično su podeljeni u grupe. Grupa kod koje je režim skidanja trajao 4 nedelje doživela je relativno blage i stabilane simptome tokom kursa skidanja, sa nekoliko ekstremih vrhova u težini simptoma. Nasuprot tome, grupe kod kojim je režim trajao jednu ili dve nedelje doživele su simptome ozbiljne težine tokom nedelje nakon poslednje doze

ZAKLJUČAK

Postojeća istraživanja govore u prilog tome da buprenorfin u manjoj meri izaziva fizičku zavisnost u odnosu na metadon, iako je metadon i dalje najčešće korišćena supstanca u substitution-oj terapiji. Međutim, mnogi aspekti uticaja buprenorfina nisu do kraja ispitani. Socijalna reintegracija je važan aspekt socijalne rehabilitacije opoidnih zavisnika i zato je izuzetno značano prepoznati psiho-socijalne faktore koji mogu delovati kao protektivni faktori, ali i kao faktori rizika. Kako uticaj buprenorfina na ishode socijalne rehabilitacije do sada nije proučavan, neophodno je

buprenorfina, a zatim pad nakon toga. Grupa koja je bila na režimu od četiri nedelje imala je manje problema sa snom, u odnosu na druge dve grupe (13).

Istraživanja su pokazala i da je buprenorfin bezbedniji za trudnice u odnosu na metadon (14,15), kao i da je seksualna disfunkcija kod terapije buprenorfinom manje zastupljena nego kod terapije metadonom (16). Ipak, i pored brojnih pozitivnih strana, buprenorfin može izazvati i neke neželjene efekte, pa je tako dokazano da upotreba buprenorfina može dovesti do nepravilnosti u disanju tokom sna (17).

Relativno mali broj studija bavi se uticajem buprenorfina na socijalno funkcionisanje i socijalnu rehabilitaciju opoidnih zavisnika u režimu supstitucionalne terapije. Socijalni efekti terapije metadonom su češće ispitivani, što je i logično imajući u vidu istoriju i široku zastupljenost leka (18, 19, 20). Ipak, znajući da su socijalni faktori u stalnoj interakciji sa psihološkim profilom i biološkim činjenicama, neophodno je utvrditi kakav je efekat buprenorfina na socijalnu integraciju zavisnika. Najzad, socijalno funkcionisanje je jedan od aspekata kvaliteta života i važan faktor javnozdravstvenih strategija, koji može poslužiti kao baza novih nacionalnih i lokalnih planova u rehabilitaciji opoidnih zavisnika.

Rezultati dobijeni u studiji sprovedenoj na zdravoj odrasloj populaciji, sugerišu da i niske doze buprenorfina smanjuju odgovore na neke vrste negativnih socijalnih stimulusa, dok istovremeno poboljšavaju pozitivno reagovanje na socijalne stimulanse. Ovakvi rezultati obezbeđuje podršku za dalja ispitivanja uloge opijata u posrednovanju između reagovanja na socijalno odbijanje i reagovanja na socijalne nagradu (21). Prema nekim podacima, upotreba buprenorfina povećava kvalitet života opoidnih zavisnika i ovaj trend je vidljiv u svim aspektima kvaliteta života: fizičkom, psihološkom, socijalnom i aspektu okruženja (22). Podaci iz francuske nacionalne baze su otkrili da su osobe koje koriste metadon ili buprenorfin sklone rizičnom ponašanju u saobraćaju i izazivanjima nesreća, što se može objasniti kombinovanim uticajem ranijeg rizičnog ponašanja i tretmana ovim supstancama (23).

dizajnirati nove studije koje bi išle u ovom pravcu. Takođe, neophodno je prepoznati smer ove interakcije i utvrditi da li socijalni faktori utiču na terapiju buprenorfinom, u kojoj meri i da li buprenorfin utiče na socijalnu rehabilitaciju i reintegraciju pojedinca u sistem, vodeći računa o individualnom psihološkom profilu svakog uključenog pojedinca. Nažalost, brojni instrumenti za procenu socijalnog funkcionisanja nisu validirani za srpsko govorno područje, pa je validacija ovih skala neophodna u budućnosti.

LITERATURA:

1. WHO, Abuse (drug, alcohol, chemical, substance or psychoactive substance), available at: http://www.who.int/substance_abuse/terminology/abuse/en/
2. Nacionalno istraživanje o stilovima života stanovništva Srbije 2014. godine korišćenje psihoaktivnih supstanci i igre na sreću, Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”, jun 2014.
3. Milovanović D, Sakoman S, Mičić J, Dimitrijević I. Bolesti zavisnosti. Evropski centar za mir i razvoj (ECPD) Univerziteta za mir Ujedinjenih nacija, 2004.
4. Znaci zloupotrebe opijata, available at: http://www.drajzerova.org.rs/index.php?option=com_content&view=article&id=29&Itemid=45
5. World Drug Report, Executive Summary, available at: http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2012/Executive_summary_24may.pdf
6. Vester A, Buning E. Informacija o supstitucionalnoj terapiji za zavisnost od opijata. EuroMehtwork, 2003, available at: http://putokaz.org.rs/pdf/INFO_O_SUPST_TERAPIJI.pdf
7. Li X1, Shorter D, Kosten TR. Buprenorphine in the treatment of opioid addiction: opportunities, challenges and strategies. Expert Opin Pharmacother. 2014 Oct;15(15):2263-75.
8. Campbell N, Lovell A. The history of the development of buprenorphine as an addiction therapeutic. Ann N Y Acad Sci. 2012 Feb;1248:124-39.
9. Washington T, Fanciullo G. Buprenorphine: Side Effects and Tolerability, in Handbook of Methadone Prescribing and Buprenorphine Therapy, pp 201-211, Springer 2013 edition
10. Lofwall M, Walsh S, A Review of Buprenorphine Diversion and Misuse: The Current Evidence Base and Experiences from Around the World. J Addict Med. 2014 Sep-Oct;8(5):315-26.
11. Paone D1, Tuazon E2, Stajic M3, Sampson B3, Allen B2, Mantha S2, Kunins H2. Buprenorphine infrequently found in fatal overdose in New York City. Drug Alcohol Depend. 2015 Oct 1;155:298-301
12. Marteau D, McDonald R, Patel K. The relative risk of fatal poisoning by methadone or buprenorphine within the wider population of England and Wales. BMJ Open 2015;5:e007629
13. Dunn KE, Saulsgiver KA, Miller ME, Nuzzo PA, Sigmon SC. Characterizing opioid withdrawal during double-blind buprenorphine detoxification. Drug Alcohol Depend. 2015 Jun 1;151:47-55.
14. Meyer MC1, Johnston AM, Crocker AM, Heil SH. Methadone and buprenorphine for opioid dependence during pregnancy: a retrospective cohort study. J Addict Med. 2015 Mar-Apr;9(2):81-6.
15. Wiegand SL1, Stringer EM, Stuebe AM, Jones H, Seashore C, Thorp J. Buprenorphine and naloxone compared with methadone treatment in pregnancy. Obstet Gynecol. 2015 Feb;125(2):363-8.
16. Yee A1, Danaee M1, Loh HS2, Sulaiman AH1, Ng CG1. Sexual Dysfunction in Heroin Dependents: A Comparison between Methadone and Buprenorphine Maintenance Treatment. PLoS One. 2016 Jan 28;11(1):e0147852.
17. DeVido J1, Connery H2, Hill KP2. Sleep-disordered breathing in patients with opioid use disorders in long-term maintenance on buprenorphine-naloxone: A case series. J Opioid Manag. 2015 Jul-Aug;11(4):363-6.
18. Babor T et al. Behavioral and Social Effects of Heroin Self-Administration and Withdrawal. Arch Gen Psychiatry. 1976;33(3):363-367
19. Sun HM, Li XY, Chow EP, Li T, Xian Y, Lu YH, Tian T, Zhuang X, Zhang L. Methadone maintenance treatment programme reduces criminal activity and improves social well-being of drug users in China: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2015 Jan 8;5(1):e005997.
20. Chang KC1,2, Lin CY3. Effects of publicly funded and quality of life on attendance rate among methadone maintenance treatment patients in Taiwan: an 18-month follow-up study. Harm Reduct J. 2015 Oct 16;12:40.
21. Bershad AK1, Jaffe JH2, Childs E1, de Wit H3. Opioid partial agonist buprenorphine dampens responses to psychosocial stress in humans. Psychoneuroendocrinology. 2015 Feb;52:281-8.
22. Mitchell SG1, Gryczynski J, Schwartz RP, Myers CP, O'Grady KE, Olsen YK, Jaffe JH. Changes in Quality of Life following Buprenorphine Treatment: Relationship with Treatment Retention and Illicit Opioid Use. J Psychoactive Drugs. 2015 Apr-Jun;47(2):149-57.
23. Corsenac P1, Lagarde E, Gadegbeku B, Delorme B, Tricotel A, Castot A, Moore N, Philip P, Laumon B, Orriols L. Road traffic crashes and prescribed methadone and buprenorphine: a French registry-based case-control study. Drug Alcohol Depend. 2012 Jun 1;123(1-3):91-7.