

M E D I C U S

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · XIV (2) · Dhjetor 2010



PËRMBAJTJE

Fjala jonë

A ndryshon etika mjekësore?

Remzi Izairi

Punim Burimor Shkencor

Ecuria e meningjitit bakterial tek fëmijët sipas shkaktarit patogjen dhe terapisë initiale antimikrobike

Sadie Namani, Remzie Koci, Kreshnike Dedushi

Angina – faringiti streptokoksik

Mair Iseini

Prevalenca e faktorëve nutricional të riskut për hipertensionin arterial në qytetin e Durrësit

Daniela Haxhihyseni, Nestor Thereska, Mihal Tase, Arben Haxhihyseni, Gentiana Çela

Efikasiteti klinik dhe funksional i imunoterapisë specifike në pacientë me alergji respiratore

Dukagjin Zogaj, Bajram Abdullahu, Hysni Daka, Mehmet Hoxha, Drita Kutllovci-Zogaj

Efikasiteti i inhibitorëve të pompës protonike në trajtimin e simptomave në sëmundjen e refluksit eroziv

Zaim Gashi, Drita Berisha, Sadik Zekaj, Aida Polloshka, Fitore Komoni, Bahri Gashi,

Luljeta Sadriu

Homocisteina faktor i ri i pavarur i rrezikut nga ateroskleroza te pacientët me sëmundje të arterieve koronare

Lutfi Zylbeari, Elita Zylbeari, Gazmend Zylbeari, Zamira Bexheti

Поврзаност на физичката, менталната и друштвената активност како фактори на ризик за доцна депресија

Роза Крстеска, Весна Пејоска Герасова

Детекција и застапеност на растројството во активността и вниманието (РАВ) по одредени специфики кај ученици од 6 до 12 години од Штип

Лидија Сушевска

Клиничка и епидемиолошка студија на Паркинсонизмот во Скопје

Арбен Таравари, Игор Петров, Вера Петрова, Мерита Исмаили-Марку,

Александар Христовски, Тања Чепреганова-Чанговска, Маир Исеини

Lidokaina intraoperatore redukton nevojën për fentanyl, sevofluran dhe gjithashtu redukton nevojën për morfinë pas operacionit

Haxhire Gani, Ilir Ohri, Majlinda Naco, Rudi Domi, Vjollca Beqiri

Efekti analgjezik i Neostigminës intratekal në Kirurgjinë e anësive të poshtme

Mustafa Bajraktari, Mihal Kerci, Selim Horeshka, Tefik Zhurda

Shpeshtësia dhe veçoritë e sëmundjes ulçeroze në fëmijë deri në pubertet në Shqipëri

Agim Koçillari, Hysen Heta, Hektor Sula, Enver Roshi

Трункални мозочни удари и ТИА со симптоматологија на мозочно стебло

Бојана Груневска, Анита Арсовска, Слободанка Саздова-Бурнеска,

Габриела Кузмановска, Розалинда Исјановска

Одредени епидемиолошки карактеристики кај заболени од шизофренија со суицидни обиди

Виктор Исјановски, Игор Исјановски

Застапеност на студентите – пушачи на Високата медицинска школа во Битола
Тања Јовановска, Викторија Продановска-Стојчевска, Ленче Мирчевска,
Рада Ацковска

Употреба на додатоци на исхрана кои содржат витамини и минерали меѓу група универзитетски студенти од неколку факултети во Скопје
Розета Милева, Иван Настев

Влианието на метеоролошките фактори врз појава на цереброваскуларниот инсулт
Анте Поповски, Живко Алексоски, Анита Арсовска

Коми кај пациенти со интрацеребрална хеморагија
Живко Алексоски, Анита Арсовска, Анте Поповски

Статус епилептикус-дефиниција, етиологија, дијагноза и третман
Анита Арсовска, Живко Алексоски, Анте Поповски, Бојана Груневска,
Розалинда Исјановска

Metroplastika histeroskopike dhe infertiliteti
Arben Naxhihyseni, Daniela Naxhihyseni, Nikita Manoku, Gentiana Qirjako

Бупренорфин – алтернативен третман кај опоидни корисници
Александра Бабуловска, Сузана Петровска, Фана Личоска-Јосифовиќ, Ирена Јуруков

Микроалбуминурија кај херониски корисници
Фана Личоска-Јосифовиќ, Сузана Петровска, Александра Бабуловска,
Јуруков Ирена, Личоски Никола

Glaukoma neovaskulare, korrelacioni në mes të këndit iridokorneal, TIO, PNO dhe vizusit
Halil Ajvazi, Rajtim Lutaj, Ilhami Goranci

Улогата на холестерол естер трансфер протениот (СЕТР) и лецитин холестерол ацилтрансферазата (LCAT) во липидниот метаболизам
Катерина Тошеска, Даница Лабудовиќ, Бранко Јагликовски, Соња Алабаковска

Punim Profesional

Tretmani i çrregullimeve akute psikotike në Repartin Psikiatrik të Spitalit Klinik në Tetovë
Musli Ferati

Некои ризик фактори – фактори на домаќинот во развој на Basal cell carcinoma на очниот капак
Игор Исјановски, Дејан Ставриќ, Виктор Исјановски

Benefitet e trajtimit të vaginozave bakteriale në parandalimin e lindjes parakohe
Afërdita Manaj, Edlira Bylykbashi, Ilir Bylykbashi, Aida Zhaka

Преттрансуфизиски испитувања кај пациенти кои се припремаат за елективни хируршки, ортопедски и гинеколошки интервенции
Татјана Тимова

Биолошки и клинички карактеристики на 99m-TcMDP (Метилен дифосфонат) и 99m-TcOSTEOCIS (Натриум оксидронат) преку компаративните следења
Славица Михајлова, Мимоза Секуловска, Снежана Михајловска,
Љубен Ристески, Никола Костурски

Incidenca e embolisë grasoze në pacientët me fraktura të kombinuara: përdorimi i kombinuar i antikoagulantëve dhe metil-prednizolonit si një faktor parandalues
Elida Hysa

Anomalitë refraktare (miopi, hipermetropi, astigmatizëm) te fëmijët e moshës shkollore në regjionin e Tetovës për periudhën 2008-2009 - studim retrospektiv
Fatmir Xhaferi, Argjent Imeri

Ndikimi i eksipientëve në depërtimin dhe çlirimin e barit nga formulimet topike përmes lëkurës
Brunilda Basha, Suela Këlliçi, Ledjan Malaj, Elton Myftari, Ermira Vasili

Përshkrimi dhe përdorimi i barnave betablokues dhe kalçiblokues me veprime në vaza në Shërbimin Shëndetësor Parësor në Shqipëri, 2004-2007
Laerta Kakariqi, Leonard Deda, Gëzim Boçari, Edi Grabocka

Влијанието на пребиотикот Equasia HV врз стабилноста на Bifidobacterium bifidus во ферментиран млешен производ
Дона Тромбева, Стефче Пресилски, Николче Николовски

Rezistenca mikrobike ndaj antibiotikëve te përdorur për trajtimin e infeksionit urinar te fëmijët
Gëzim Guhelli, Minire Bllaca

Prevalenca dhe faktorët përcaktues të dhunës nga partneri intim në shqipëri
Gentiana Çela - Qirjako, Enver Roshi, Daniela Verçuni, Arben Haxhihyseni

Legjislacioni farmaceutik shqiptarë. A është pasqyruar vërtet me legjislacionin BE?
Vigan Saliasi, Sadi Bexheti, Klejda Hudhra

Sjellja profesionale dhe parandalimi i gabimeve të mjekimit në praktikën farmaceutike
Vigan Saliasi, Sadi Bexheti, Klejda Hudhra

Prezantim rasti

Agravimi i astmës aspirine – sensitive nga Mentholi
Mehmet Hoxha, Eriola Piluri, Eris Mesonjësi, Dukagjin Zogaj, Bajram Abdullahu, Drita Kutlloveci, Hysni Daka, Alfred Priftanji

Skabiesi Norvegjez në një pacient me leukemi akute limfoblastike - prezantim rasti
Mirela Xhafa, Anila Godo, Qendro Kora, Eleni Anastasi, Donjeta Bali

Një rast i diagnostikuar me malarje nga Plasmodium vivax në një ethe me origjinë të panjohur
Majlinda Kokiçi, Dhimitër Kraja

Fractura supracondylica humeri aperta gradus III - prezantim rasti
Sami Delijaj, Abdullah Fazliu, Fadil Muhadri

Trajtimi kirurgjikal i fraktures distal të femorit shkaktuar me armë zjarri - referim rasti
Sokrat Berdufi

Rënja e nukleusit/lentes intraokulare gjatë fakoemulsifikimit–vlersimi i interventit kirurgjikal
Ali Tonuzi, Ilir Arapi, Leodita Koçkiçi

Lëndimet e laringut dhe të indeve të buta të qafës
Gjergji Bizhga

Vështrim

Rezistenca ndaj antibiotikëve – shqetësim në gjithë botën
Anita Sylaj, Abdije Bilalli

Organizmat gjenetiksht të modifikuar
Lindita Molla, Arijan Salia

Микотоксини –закана за човеково здравје
Катерина Благоевска

Имуноесеи–најпрфатлива метода за иницијален скрининг тест при детекција на дроги во биолошки материјал
Сузана Петровска, Фана Личоска-Јосифовиќ, Александра Бабуловска

Gjendjet urgjente në reumatologji
Remzi Izairi

Menstruacioni dhe problemet menstruale - medicina e bazuar në fakte
Hasmije Izairi–Aliu

Histori

Relaksim

Prezantim libri

Lajme personale

Letër redaksisë

In Memoriam

Udhëzim për autorës

PUNIM BURIMOR SHKENCOR / ORIGINAL SCIENTIFIC PAPER
 TOKSIKOLOGJI

БУПРЕНОРФИН-АЛТЕРНАТИВЕН ТРЕТМАН
 КАЈ ОПИОИДНИ КОРИСНИЦИ

Александра Бабуловска¹, Сузана Петровска², Фапа Личоска-Јосифовиќ¹, Ирена Јуруков¹

¹Универзитетска Клиника за Токсикологија, Медицински факултет, Скопје, Р.Македонија
²Државен Универзитет Тетово, Тетово, Р. Македонија



Александра Бабуловска, лекар интернист
 Ул. Антон Панов бр. 17 1/7 Скопје, Р. Македонија
 Тел. ++389 71 257770

e-mail: ababulovska@yahoo.com

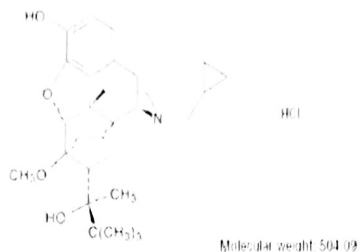
РЕЗИМЕ: Бупренорфин претставува полусинтетски опијат добиен од тебаинот, со хемиска формула $C_{29}H_{41}NO_4 \cdot HCl$. Има парцијално агонистичко и антагонистичко дејство, во извесен степен слично со дејството на морфинот, кодеинот и хероинот. Во однос на метадонон, бупренорфинот теоретски но и практично е потврден како посигурна опција, бидејќи лекот по механизмот на делување е парцијален опијатен агонист на μ (ми) рецепторите во мозокот како и κ -рецептор антагонист, за разлика од метадонон кој е антагонист на κ (капа) и δ (делта) рецепторите. Студијата беше проспективна, контролирана и вклучи 60 испитаници хоспитализирани на Клиника за Токсикологија. 33 испитаници хероински корисници, 20 го користеле метадонон последните 1,5 до 2 години, додека 7 испитаници го напуштија програмот. Контролната група се состоеше од истите 60 пациенти, студијата беше case control - на студија и истите беа анализирани 7, 14 и 30 денови по хоспитализацијата. Пациентите беа вклучени по строго детерминирани инклузии и ексклузии критериуми. Просечно времетраење на користење на опиоиди изнесуваше $8,35 \text{ SD} \pm 4,25$, дозата за доза на одржување беше $11,77 \text{ SD} \pm 4,53$. Испитувањето покажа дека просечната доза на одржување со бупренорфин кај хероински корисници е пониска ($9,757 \text{ SD} \pm 4,493$) во споредба со корисниците на метадонон каде просечната доза на одржување изнесуваше $15,10 \text{ SD} \pm 1,88$. Резултатите покажаа дека постои позитивна корелација помеѓу годините на зависност и просечната доза на одржување $R=0,38$, (Spearman Rank, $p < 0,0100$). Бупренорфинот со своето агонистичко-антагонистичко дејство, претставува моќна алтернативна алатка, во третманот на опијатната зависност. Бупренорфинот овозможува со дози кои се движат во дозволените граници добар квалитет на живот.

Клучни зборови: Бупренорфин, агонистичко-антагонистичко дејство, опиоиди, корелација

Medicus 2010, Vol. XIV (2):

В О В Е Д

Бупренорфинот претставува полусинтетски опијат добиен од тебаинот, со хемиска формула $C_{29}H_{41}NO_4 \cdot HCl$



Бупренорфин хидрохлорид е бел прашок, слабо кисел и со ограничена растворливост во вода. Во форма на хидрохлорид се администрира интравенозно, интрамускулно, трансдермално како наркотичен аналгетик и сублингално за третман на опиоидна зависност.

Синтетизиран и пуштен во употреба 1980 година како наркотичен аналгетик, но во третманот на опиоидна зависност во високи дози аплициран сублингално се користи во Франција од 1996 година (намалена е смртноста од предозирање до 89%), додека во Америка по одобрувањето од страна на америкаската FDA (**Food and Drug Administration**) од 2002 година.

Достапен е во 20 од 28 членки на ЕУ, а регистриран во сите 15 стари членки на ЕУ. Преку 20% од сите зависници вклучени во програмите во ЕУ се поставени на овој лек со тренд на постојан раст, а во неколку држави како Франција, Шведска, Финска, Чешка, преку 60% од зависниците го користат бупренорфинот.

Има парцијално агонистичко и антагонистичко дејство, во извесен степен слично со дејството на морфинот, кодеинот, хероинот. Бупренорфин има 25-50 пати посилено дејство од морфин. Доза од 0,4 mg бупренорфин предизвикува аналгезија како и 10 mg морфин администриран интрамускулно (1).

Фармакотерапијата со опијатни агонисти е темел на современиот терапевтски пристап. Во однос на метадонот, бупренорфинот теоретски но и практично е потврден како посигурна опција, бидејќи лекот по механизмот на делување е парцијален опијатен агонист на μ (ми) рецепторите во мозокот како и κ -рецептор антагонист, за разлика од метадонот кој е антагонист на κ (капа) и δ (делта) рецепторите (2,3,4). Со делувањето врз μ -рецепторите тој одлично ја покрива потребата за опијати и ја спречува појавата на апстиненцијални пречки и го намалува ризикот од предозирање (5). Ако се употребува во доволно високи но нетоксични дози неговата ефикасност е како на метадонот (6). Има голем волумен на дистрибуција, се врзува за плазма протеини до 96%. Се метаболизира со Н-деалкилација во норбупренорфин главно со cytochrome P4503A4, неговото полувреме на елиминација е од 24 - 60 часа. Се елиминира преку фецес и околу 10-30% преку урина (7,8).

Бупренорфинот е безбеден, со голема терапевска ширина и е едноставен за примена. Важно е правилно да се започне и продолжи со третманот. Треба да се зема 8 часа по последното земање на хероин или 24 - 48 часа по последното земање на метадон. Дозата на метадон треба да е намалена на помалку од 30 mg пред започнување со бупренорфински третман (9).

Сите современи научни сознанија ја детерминираат зависноста како хронична рецидивирачка болест, поради што третманот на зависниците претставува долготраен (доживотен) процес со непредвидлива динамика и конечен резултат.

Кратка детоксификација:

На зависникот му се олеснува апстиненцијалниот синдром после прекин на користењето на хероин во период до 1 месец. Индициран е во случаи за потполно одвикнување.

Спора детоксификација:

Спора редукција на дневните дози бупренорфин во временски период 1-6 месеци и повеќе. Индицирана е во случаи каде брзата детоксификација била неуспешна.

Кратко (привремено) одржување

Кратко (привремено) одржување на иста дневна доза бупренорфин подразбира постапка во кој а дневната доза не се менува во период до 6 месеци.

Долготрајно одржување:

Користење на бупренорфин подолго од 6 месеци. Дел од зависниците ќе бидат вклучени во доживотен програм на одржување.

ЦЕЛ НА ТРУДОТ

Цел на трудот е да се покажат почетните резултати и нашите искуства од воведувањето на бупренорфин како алтернативна алатка во третманот кај опиоидни корисници.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Студијата беше проспективно, рандомизирана, контролирана и вклучи 60 испитаници, опиоидни корисници. Сите испитаници беа хоспитализирани а и супституциониот третман со бупренорфин се изведуваше на Клиниката за Токсикологија.

Контролната група се состоеше од истите 60 пациенти, односно сами на себе беа контрола бидејќи студијата е *case control*-на студија и истите беа анализирани и компарирани 7-иот и 14-иот ден по хоспитализацијата додека следната контрола беше направена по 1 месец.

Пациентите беа вклучени во студијата според следните критериуми:

Инклузиони критериуми:

- пациенти од обата пола;
- пациенти со старост над 16 години кои имаат симптоми на опиоидна апстиненција;
- метадонско користење од 1,5-2 години;
- хероинско користење од 2 до 10 години;
- последната година секој дневна апликација;
- нормотензивни пациенти;
- добра бубрежна, црнодробна и срцева функција;
- пациенти кои дале писмена согласност за учество во студијата, кои се соработливи и одговорни;
- за лица помлади од 18 години да потпише согласност неговиот родител/старател;

Ексклузиони критериуми:

- користење на други недозволенни дроги;
- употреба на метадон повеќе од 30 mg или 0,5 gr, хероин дневно;
- автоимуни заболувања;
- системски болести;
- пациенти со неопластични заболувања;
- пациенти со ендогено прихијатриско заболување;

- зависност од бензодиазепини, алкохол или други депресори или стимуланси на ЦНС;
- значајни отстапувања на ЕКГ наод;
- бремени жени, доилки или кои планираат да останат бремени во следните 12 месеци.

Критериуми за прекинување на детоксификација:

- потврда за користење на опијати во тек на супституциониот третман;
- не почитување на редот на Институцијата, согласно со пропишаната согласност за лекување при прием во истата;
- неможност да се купирира болка со стандардни аналгетици (освен опиоидна терапија).

Методи

- Детална анамнеза;
- Пополнување на прашалник издаден од страна на EUROPEAN ADDICTION SEVERITY INDEX EUROPASI;
- Биохемиски анализи (крвна слика, трансминази, деградациони продукти, електролити, протеини/с, хепатални и ХИВ вирус маркери);
- Екг 12 канален, мерење на крвен притисок според препораките на СЗО;
- ЕХО на абдомен и УГР;
- Токсиколошки анализи;

Сите резултати беа статистички, табеларно и графички презентирани и обработени. За статистичка евалуација беше користен РС програмот STATISTKA 7 Statsoft Release 7.

РЕЗУЛТАТИ

Студијата е проспективна, контролирана и вклучи 60 испитаници во временски период јули 2009 год. до јануари 2010 год.

Лекувањето го завршија 53 пациенти, 7 пациенти го напуштија програмот (3 хероински зависници на свое барање еден хероински зависник поради непочитување на куќниот ред и 3 метадонски зависници кои симулирале за влезните критериуми). 33 испитаници биле хероински корисници, 20 пациенти го користеле метадонот последните 1,5 до 2 години.

Просечна возраст на испитаниците е 28, 90 SD±7,151.

По националност македонци 41, албанци 12.

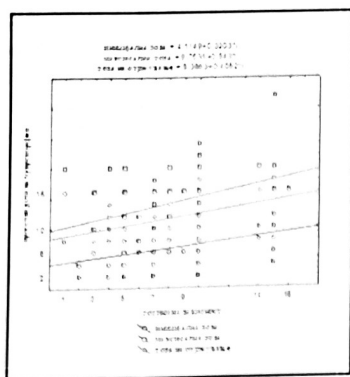
Просечни години на зависност 8,35 SD±4,25

Просечна иницијална доза на бупренорфин 6,79 mg SD±3,021 (мин. 2 mg, макс. 16 mg).

Просечна максимална доза на бупренорфин 14,50 SD±5,83 (мин 4 mg, макс. 32 mg).

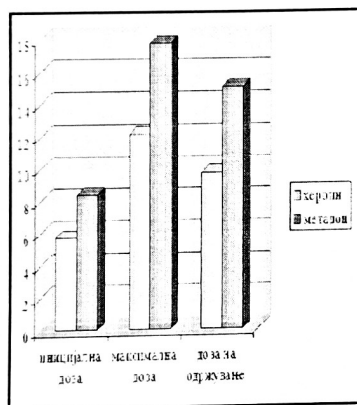
Просечна доза на одржување 11,77 SD±4,53 (мин 2 mg, макс. 20 mg).

Постои позитивна корелација помеѓу годините на зависност со просечната иницијална доза ($R_o=0,42$), просечната максимална доза ($R_o=0,37$) и просечната доза на одржување на бупренорфин $R_o=0,38$, Spearman Rank Order Correlations MD pairwise deleted Marked correlations are significant at $p < ,01000$



БУПРЕНОРФИН	Хероин	Метадон
просечна иницијална доза	5,818 SD ± 2,80	8,40 SD ± 2,72
максимална просечна доза	12,18 SD ± .553	17,80 SD ± 4,58
просечна доза на одржување	9,75 SD ± 4,493	15,10 SD ± 1,88

Испитувањето покажа дека просечната доза на одржување со бупренорфин кај хероински корисници е пониска (9,757 SD±4,493) во споредба со корисниците на метадон каде просечната доза на одржување изнесуваше 15, 10 SD ±1,88.



ДИСКУСИЈА

Бупренорфин и бупренорфин и налоксон во комбинација се безбедни и ја намалуваат злоупотребата на опиоиди (10).

Со делувањето врз μ рецепторите како парцијален агонист има предности во однос на метадон како што се апстиненцијалните пречки и помалиот ризик од предозорање. Поради неговото долго дејство може да се администрира и само три пати неделно (11).

Рандомизирана плацебо контролирана студија во Шведска го евалуираше ефективноста на бупренорфинот кај хероински корисници. Бупренорфин во комбинација со психосоцијална терапија кај 40 корисници на хероин на сублингвално 12mg/дневно за 12 месеци. Трипати неделно е правена контрола на урина. Уринарниот скрининг беше околу 75% негативен кај пациентите кои продолжиле со третманот (12).

Голем број клинички студии ја потврдуваат ефикасноста на Бупренорфин во третманот на одржување кај опиоидни зависници. Тоа се студиите кои го споредуваат бупренорфинот со плацебо (13,14), како и неговата ефикасност во однос на метадонот. Резултатите од овие студии сугерираат дека бупренорфин во доза од 8-16 mg на ден сублингвално е клинички ефикасен како и

60 mg на ден пер ос метадон, но веројатно нема да биде толку ефикасен како целосни терапевтски дози на метадон (на пр. 120 mg /дневно) за пациенти кои бараат повисоки дози на целосен агонист за ефикасен третман.

Мета-анализата на (15), која го компарира бупренорфинот со метадон заклучи дека бупренорфинот беше поефикасен од 20-35 mg метадон, но нема силен ефект како 60-80 mg метадон, истото го заклучија и индивидуалните студии.

Клиничката студија на (16), укажува дека доза од 8.0 mg-15 mg и повисоки дози од 16 mg ја намалуваат потребата од хероин во споредба со плацебо, но се помалку ефикасни од метадонот, посебно кога е препишан во адекватна доза од 60 mg-120 mg дневно.

ЗАКЛУЧОК

1. Бупренорфинот со своето агонистичко-антагонистичко дејство, преставува моќна алтернативна алатка, во третманот на опијатната зависност.
2. Бупренорфинот овозможува со дози кои се движат во дозволените граници добар квалитет на живот.
3. Начинот на неговата администрација и малата солубилност, го прават многу помалку подложен на злоупотреба.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Gutstein H, Akil H. Opioid Analgesics. In: Brunton L, Lazo J, Parker K, eds. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw Hill; 2006:547-590.
2. Lewis JW. Buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 1985;14:363-372. [PubMed: 2986930]
3. Graham W, Schultz TK, Mayo-Smith MF, et al., editors. *Principles of Addiction Medicine, Third Edition*. Maryland, Md: American Society of Addiction Medicine, Inc.; 2003.
4. Rothman RB, Ni Q, Xu H. In: Cowan A, Lewi JW (eds). *Buprenorphine: Combating Drug Abuse with a Unique Opioid*. New York, NY: Wiley-Liss; 1995. Buprenorphine: A review of the binding literature; pp. 19-30.
5. Schottenfeld RS, Pakes JR, Oliveto A, Ziedonis D, Kosten TR. Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:713-720.
6. Schulte B, Thane K, Rehm J. et al. (2007) 'Review of the efficacy of drug treatment interventions in Europe', Final report WP 1 of project SANCO/2006/C4/02 on 'Drug policy and harm reduction' for the European Commission.
7. Gowing L, Ali P. et al. (2004). Buprenorphine for the management of opioid withdrawal.[update of Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD002025; PMID: 12076434]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (4): CD002025.
8. McAleer SD, Mills RJ, Polack T. et al. Pharmacokinetics of high-dose buprenorphine following single administration of sublingual tablet formulations in opioid naïve healthy male volunteers under a naltrexone block. *Drug Alcohol Depend*. Oct 24 2003; 72(1):75-83.
9. McNicholas L. Department of Health and Human Services. [April 7, 2008]; *Clinical Guidelines for the Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Addiction: A Treatment Improvement Protocol TIP 40*. 2004
10. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, Williford WO, Chiang CN, Jones K, Collins J, RaischD, Casadonte P, Goldsmith RJ, Ling W, Malkerker U, McNicholas L, Renner J, Stine S, Tusel D. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual- tablet formulation of buprenorphineand naloxone. *N Engl J Med* 2003; 349:949-958.
11. O'Connor PG, MD MPH, "Treating Opioid Dependence -- New Data and New Opportunities," *New England Journal of Medicine*, Nov. 2, 2000 (Boston, MA: Massachusetts Medical Society, 2000), Vol. 343, No. 18,
12. Kakko J, Svanborg KD, Kreek MJ, Heilig M. 1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: A randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;

13. Johnson RE, Strain EC, Amass L. et al. Buprenorphine: How to use it right. *Drug Alcohol Depend.* 2003; 70:S59-S77.
14. Ling, W. Wesson, D.R. (2003) Clinical efficacy of buprenorphine: comparison to methadone and placebo, *Drug and Alcohol Dependence*
15. Barnett PG, Rodgers JX. et al. (2001). A meta analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. *Addiction* 96(5): 683-90.
16. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M (2009), 'Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1. Art. No.: CD002209, DOI: 10.1002/14651858.CD002209. pub.

