

FARMAKOTERAPIJA BOLESTI OVISNOSTI U IZVAN BOLNIČKIM UVJETIMA, PRIMJENA BUPRENORFINA U SPSTITUCIJSKOJ TERAPIJI

dr. Željko Ključević

Služba za prevenciju bolesti ovisnosti i izvan bolničko liječenje
Nastavni zavod za javno zdravstvo splitsko-dalmatinske županije

Ovisnost o opijatima je široki društveni problem koji zahvaća sve segmente društva. Samim tim je i javnozdravstveni problem i kao takav je u fokusu sustava javnog zdravstva.

To je kronična, relapsirajuća bolest koja se vrlo teško liječi zbog stalne kompulzivne potrebe za uzimanjem opijata bez obzira na posljedice koje njena konzumacija donosi zdravlju i društvenom životu ovisnika

Samo sredstvo ovisnosti postaje iznimno bitno za daljnje svakodnevno funkcioniranje mozga . Bez sredstva dolazi do duševnih ali i tjelesnih neugodnosti izrazito jakog intenziteta i jakog nagona za ponovnim unošenje sredstva ovisnosti (mogao bi se usporediti sa seksualnim nagonom, glađu ili žeđu)

Fizička ovisnost je stanje organizma koje nastaje uslijed uzimanja opijata kada za održavanje homeostaze postoji fizička potreba organizma za određenim stimulansom na koji se organizam privikao. Organizam fizički ovisnog čovjeka može postići homeostazu samo ako je stimulativna tvar prisutna u organizmu.

Psihička ovisnost bliska je fizičkoj po manifestacijama (nešto čovjeku nedostaje), no uzrok nije (ili ne mora biti) zbog nedostatka opijata. Uskraćivanje stimulansa dovodi do kriza sličnih kao i kod fizičke ovisnosti

Da bi se ovisnost dijagnosticirala potrebno je primijeniti kriterije zadane u MKB-10 i DSM IV. Neki od kriterija su:

Psihološki ,

- prisutnost snažne žudnje/prisile
- teškoće u kontroli ponašanja

Fiziološki,

- sindrom sustežanja
- postojanje tolerancije

Socijalni ,

- progresivno zanemarivanje drugih interesa
- ustrajanje u uzimanju sredstva unatoč negativnim štetnim posljedicama

Supstitucijska terapija je medicinska skrb za ovisnike o opijatima koja koristi lijekove u zamjenu za primarno sredstvo ovisnosti. Namijenjena je ovisnicima koji se ne mogu riješiti svoje primarne ovisnosti do potpune apstinencije.

Karakteristike idealnog supstitucijskog lijeka:

- lijek vremenski dužeg djelovanja ili poluraspada od primarnog sredstva ovisnosti kako bi se što duže odgodila pojava sy apstinencije odnosno potreba za ponovnim uzimanjem
- daje osobi priliku vratiti se normalnim životnim aktivnostima – nije više opsjednut nabavljanjem droge
- stabilizacija pacijenta te smanjenje apstinencijskog sy
- pomaže pacijentu (ovisniku) očuvati zdravlje dok ne postane spreman za život bez droge
- smanjenje korištenja ilegalnih/nepropisanih lijekova – droga
- smanjena opasnost od zaraze HIV, HCV, HBV i drugih bolesti prenosivih krvlju
- rješavanje problema vezanih uz zlorabu droge
- smanjena je kriminalna aktivnost vezana uz nabavku droge (krađe, ubojstva i sl.)
- poboljšanje fizičkog i psihičkog stanja te poboljšanje osobnog, društvenog i obiteljskog života

U supstitucijskoj terapiji koriste se:

- opioidni agonisti – METADON - imaju isto djelovanje na opioidne receptore kao heroin ili morfij
- parcijalni agonisti – BUPRENORFIN –postize djelovanje na receptorima slično
- opijatima
- antagonisti – NALTREKSON – veže se za opioidne receptore i blokira djelovanje drugih opijata

Sama terapija može se primijeniti kroz kratkotrajni program “skidanja” ovisnika s heroina tzv. “detox” u vidu pomoći pri prolasku kroz neugodno razdoblje potpunog prestanka ili smanjenja količine heroina ili kao dugotrajni program održavanja radi trajnog prestanka uzimanja ili smanjenja količine heroina (metadon, buprenorfin). Osim toga moguće je prekinuti primjenu supstitucijskog lijeka i nastaviti savjetovanjem i rehabilitacijom.

Supstitucijska terapija-ciljevi

- stabilizacija pacijenta te smanjenje apstinencijskog sy
- pomaže pacijentu (ovisniku) očuvati zdravlje dok ne postane spreman za život bez droge
- smanjenje korištenja ilegalnih/nepropisanih lijekova – droga
- smanjena opasnost od zaraze HIV, HCV, HBV i drugih bolesti prenosivih krvlju
- rješavanje problema vezanih uz zlorabu droge
- smanjena je kriminalna aktivnost vezana uz nabavku droge (krađe, ubojstva i sl.)
- poboljšanje fizičkog i psihičkog stanja te poboljšanje osobnog, društvenog i obiteljskog života

Izbor lijeka u supstitucijskoj terapiji:

Prilikom izbora lijeka u supstitucijskoj terapiji moramo voditi računa prvenstveno o suradljivosti ove vrste bolesnika te izboru pristupiti dogovorno, partnerski s pacijentom. U ovom slučaju liječnik predlaže bolesniku vrstu lijeka uzimajući u obzir individualne karakteristike svakog pacijenta posebno. Neobično je važno uvjeriti pacijenta u djelotvornost izabranog lijeka i važnost posštovanja pravila liječenja. Da bismo imali dobru suradljivost moramo bolesniku ponuditi lijek koji će ispuniti njegova očekivanja. U tom slučaju bolesnik će uzimati redovito kompletnu preporučenu dozu lijeka, dolaziti na redovite kontrolne preglede, neće biti recidiva, imati ćemo dobar adekvatan terapijski pokušaj, dobru suradljivost. Lijek koji bolesnik ne uzima ma kako on bio dobar po mišljenju liječnika ne može imati učinak i rezultat su učestali recidivi zbog nedostatne suradljivosti.

BUPRENORFIN,

je parcijalni agonist visokog afiniteta za μ receptore i antagonist κ receptora u primjeni u RH od 2004. g., od siječnja 2007. g. na listi lijekova HZZO-e. Visoke doze buprenorfina imaju blaže opijatsko djelovanje u usporedbi s visokim dozama drugih opijata (heroina ili metadona). Simptomi ustezanja od buprenorfina su blaži no simptomi ustezanja od heroina ili metadona. Mogućnost predoziranja

buprenorfinom znatno je manja od mogućnosti predoziranja metadonom ili heroinom. Buprenorfin blokira djelovanje drugih opijata npr. heroina. Mnogo je jednostavnije otpočeti liječenje naltreksonom nakon liječenja buprenorfinom. Zbog svoje sigurnosti omogućuje liječnicima opće medicine tjedno izdavanje odnosno ne zahtjeva neposrednu kontrolu primjene. Djelovanjem na κ receptore djeluje antidepresivno što je veoma bitno u terapiji bolesti ovisnosti. Za razliku od ostalih lijekova koje koristimo u terapiji bolesti ovisnosti ima dugo djelovanje što omogućuje fleksibilnost administracije. Sama primjena u vidu sublingvalnih tableta prilagođena je prirodi bolesti ovisnosti.

Sigurnost primjene buprenorfina jedna je od glavnih prednosti ovoga lijeka što je značajan napredak u supstitucijskom liječenju ovisnosti

Vršna dnevna doza od 32 mg ne dostiže prag respiracijske depresije ispitivan u zdravih dragovoljaca. U Francuskoj je od 1996. godine (kada je uveden u liječenje) za 89% smanjio smrtnost ovisnika od predoziranja.

Bez obzira na visoki stupanj sigurnosti, veliku terapijsku širinu i jednostavnu primjenu, veoma je važno pravilno započeti i nastaviti terapiju buprenorfinom. Posljedica nepravilne primjene je stanje koje nazivamo „Provocirana apstinencijska kriza“, a to je pojava simptoma ustezanja potaknuta uzimanjem buprenorfina ukoliko se uzme:

- unutar 8 sati od prethodnog uzimanja heroina
- unutar 24 sata od prethodnog uzimanja metadona

Buprenorfin se velikim afinitetom veže uz opioidne receptore, izbacuje s površine heroin ili metadon, ali istovremeno ima slabije opioidno djelovanje što se manifestira simptomima ustezanja. Simptomi su najizraženiji 3-6 sati nakon primjene buprenorfina, a zatim slabe.

Kako izbjeći simptome ustezanja:

- smanjiti dozu metadona (<30 mg) prije primjene buprenorfina
- primjeniti buprenorfin tek kada se pojave prvi simptomi ustezanja i to
 - 6 h nakon posljednjeg uzimanja heroina
 - 24 h – 48 h nakon posljednjeg uzimanja metadona
- započeti liječenje buprenorfinom manjom početnom dozom

Postupak u slučaju pojave simptoma ustezanja:

- u prva 4 sata:

- ohrabriti bolesnika
- uvesti simptomatsko liječenje
- ne povećavati dozu Subutexa

● nakon prva 4 sata:

- ohrabriti bolesnika
- ne prekoračiti dozu od 4 mg
- po potrebi povisiti dozu sljedeći dan

Zašto otpočeti liječenje buprenorfinom umjesto metadonom?

Zbog:

- učinkovitosti
- sigurnosti
- smanjenog povratka ilegalnim drogama i kriminalnom ponašanju
- mogućnosti resocijalizacije i povratka kontrole nad životom (bistra glava)
- pojedinačni odgovor na terapiju (apsorpcija, metabolizam...)
- nuspojave
- veća mogućnost kasnijeg skidanja sa supstitucijskog lijeka
- očekivanja i želja pacijenta/liječnika
- spremnost prelaska s metadona
- zabrinutost o stigmi koju nose korisnici metadona

NAČIN PRIMJENE I DOZIRANJE

U RH buprenorfin dolazi u vidu sublingvalnih tbl 2 i 8 mg .Nakon primjene pričekati 5-7 minuta da se tableta otopi u ustima. Tablete se ne smiju progutati (first pass) niti primijeniti intravenskim putem (oštećenje vena, tromboza).Dnevna doza se prilagođava individualno (vršna doza 32 mg). U fazi održavanja buprenorfin je moguće uzeti i svaki

drugi i svaki treći dan (uzima se kumulativna doza, do vršne doze od 32 mg).

VAŽNO

- za razliku od metadona, buprenorfin se uvodi brzo (unutar 2-3 dana)!
- polagano uvođenje buprenorfina povećano je s većom vjerojatnošću odustajanja od liječenja!

TRANSFER S HEROINA

1 dan terapije

- pričekati 6 sati od zadnje doze heroina ili očite znakove apstinencijske krize
- inicijalna (test) doza: 2 mg
- ako nema znakova pogoršanja ili se stanje popravlja - dodati 2-4 mg buprenorfina nakon 6-8 sati

2. i 3. dan

-optimiziranje doze na 8 mg

CILJ:

bolesnik se treba osjećati jednako dobro svih 24 sata

TRANSFER S METADONA

- 1. korak je priprema pacijenta na mogućnost nelagode i neraspoloženja (do 2 tjedna)
- 2. korak: prilagođavanje doze metadona;
 - normalni transfer: doza metadona ≤ 30 mg
- 3. korak: prestanak metadonske terapije
 - normalni transfer (do 30 mg metadona)

- liječenje metadonom obustavlja se odjednom
- započeti sa buprenorfinom **24-48 sati** nakon zadnje doze metadona

Prilagodba bolesnika na liječenje buprenorfinom

- razdoblje prilagodbe traje 1-2 tjedna
- preporučeno doziranje je jednom dnevno do uspostave stabilne doze održavanja
- doza održavanja se titrira u intervalima od 2-3 dana s povećanjem od 2-4 mg po dozi ili smanjenjem od po 2 mg
- **MAXIMALNA DOZA: 32 mg!**
- **NE kombinirati s benzodiazepinima!** (dopušteno do 20 mg)

Održavanje bolesnika na buprenorfinu

Uobičajeno je doziranje jednom dnevno no moguće je doziranje i svaki drugi ili svaki treći dan tako da svaki drugi dan daje dvostruka dnevna doza do vršne doze od 32 mg , a svaki treći dan daje se trostruka dnevna doza do vršne doze od 32 mg

Kome buprenorfin ne treba dati?

- Trudnicama i doiljama (nije dokazana sigurnost primjene u trudnoći niti tijekom dojenja)
- Samo onim ovisnicima koji imaju **teško oštećenje funkcije jetre, pluća, bubrega ili srca**

ZAKLJUČAK

- u usporedbi s potpunim agonistima buprenorfin pokazuje poboljšani profil sigurnosti i dobru podnošljivost
- jednostavno uvođenje terapije uz brzo postizanje optimalnih terapijskih doza
- uz optimalno doziranje buprenorfina i dobru suradnju pacijenta posezanje za drogom je smanjeno
- buprenorfin stabilizira ovisnike o visokoj dozi heroina jednako učinkovito kao i metadon
- buprenorfin bolesnicima stvara osjećaj “bistrog uma”
- zbog svoje sigurnosti omogućuje liječnicima opće medicine tjedno izdavanje odnosno ne zahtjeva neposrednu kontrolu primjene

LITERATURA:

1. Suvremeni principi liječenja opijatske ovisnosti; S.Sakoman
2. Drug-Drug interactions in opioid Maintenance: A focus on Buprenorphine and Methadone 2008
3. Johnson,R.E, Jones, H.E, Fischer, G (2003) Use of buprenorphine in pregnancy: patient and effects on the neonate, Drug and Alcohol Dependens 70
4. Jones H.E, Practical considerations of the clinical use of buprenorphine, Science & Practice Perspective (2004)
5. Lechner, A.I, (1997) Addiction is a brain disease, and it matters, Science 278
6. Ling, W. Wesson, D.R. (2003) linical efficacy of buprenorphine: comparasione to methadone and placebo, Drug and Alcohol Dependence 70