

**Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske**

**Farmakoterapija opijatskih ovisnika buprenorfinom  
Smjernice za provođenje prema hrvatskom modelu**



## Osnovna polazišta

Osnovno polazište za izradu smjernica za farmakoterapiju opijatskih ovisnika buprenorfinom je «Nacionalna strategija suzbijanja zlouporabe droga u Republici Hrvatskoj», prihvaćena od Hrvatskog sabora 1996. U tom dokumentu detaljno se elaborira mjesto i uloga državnog sustava za tretman ovisnika, organizacija tog sustava, pa tako i samog tretmana heroinskih ovisnika prema originalnom «Hrvatskom modelu». U izradi smjernica, korišteni su dokumenti WHO (The Practices of Pharmacotherapy of Opioid Dependence, WHO 2004.), EMCDDA (Reviewing current practice in drug-substitution treatment in the European Union, EMCDDA, 2000.), NIDA (Thirteen principles of effective drug addiction treatment, NIDA Notes; Vol.14.Nr.5. 1999.), European Union Drugs Strategy 2005-2012. (Council of the EU. 15074/04, Cordrogue 77.). U izvješću EMCDDA navedenom u Drugnet Europe, Dec. 2005. str. 3. stoji da je preko 530.000 opijatskih ovisnika uključeno u supstitucijske programe opijatskim agonistima od čega 20% (uz rastući trend) danas uzima buprenorfin. Taj je lijek (koji je listi esencijalnih lijekova WHO) dostupan u većini država EU. U nekoliko država (Francuska, Švedska, Finska, Češka Republika), preko 60% od ukupnog broja ovisnika na održavanju opijatskim agonistima, koriste buprenorfin. Kombinacija buprenorfina i naloxona u omjeru 4 : 1 u lijeku koji se naziva **Suboxone** odobrena je za primjenu od strane FDA u SAD za liječenje ovisnika prije 3 godine. Taj je lijek u prednosti u odnosu na čisti buprenorfin (lijek Subutex) jer se u slučaju intravenoznog uzimanja korisnik dovodi u stanje apstinencijske krize koja nastaje radi bržeg djelovanja antagonista naloxona unesenog u tijelo tim putem (ukoliko se lijek ispravno koristi uzimanjem sublingvalno, naloxon se ne apsorbira pa ovisnik osjeća samo poželjno djelovanje buprenorfina). To znatno smanjuje rizik širenja zaraznih bolesti (HCV, HBV, HIV) jer se u slučaju terapije Suboxonom vrlo rijetko ovisnici «fiksaju» pa je i mali rizik prijenosa zaraze radi korištenja prljavog pribora.

Suvremena znanost definira ovisnost kao kroničnu recidivirajuću bolest. Sukladno tome i liječenje opijatskih ovisnika je dugotrajan (pa i doživotan) proces, s nepredvidivom dinamikom i konačnim ishodom a provode ga, kao i liječenje drugih kroničnih bolesti, medicinski stručnjaci. Farmakoterapija opijatskim agonistima okosnica je suvremenog pristupa liječenja. U odnosu na metadon, buprenorfin je potvrđeno sigurnija opcija jer je lijek po mehanizmu djelovanja parcijalni opijatski agonist *mu* opioidnih receptora u mozgu i za razliku od metadona, antagonist *kapa* receptora. Preko *mu* receptora odlično pokriva žudnju za opijatima i sprečava pojavu apstinencijskih smetnji. Premda još nije do kraja znanstveno potvrđeno koje je ovisnike isplativije metadonom a koje buprenorfinom, postoji nekoliko dokazanih činjenica radi kojih je taj lijek danas esencijalan u terapiji i komparativno u prednosti pred metadonom:

- **podnošljivost visokih doza buprenorfina bolja je od podnošljivosti visokih doza metadona** (nije praćena povećanjem rizika od predoziranja, osim izuzetno ako se uzima u kombinaciji s BZD). Metadon u rijetkim slučajevima može dovesti do teških srčanih aritmija, osobito u ovisnika s prethodnom bolešću srca, poremećajem metabolizma minerala i soli ili oštećenjem jetrene funkcije,
- **buprenorfin znatno rjeđe dovodi do razvoja tolerancije** pa za razliku od metadona, u terapiji održavanja rijetko se javlja potreba za postupnim povećanjem doze,
- **buprenorfin je daleko manje adiktivan od metadona** pa je prekid davanja lijeka jednostavniji jer su apstinencijske znatno blažeg intenziteta no što je slučaj po prekidu davanja metadona,

- **brojnim ovisnicima koji su danas u programu održavanja na metadonu, buprenorfin bi mogao olakšati odvikavanje** ako se za to u određenom trenutku odluče,
- **korištenje buprenorfina izuzetno je malo vezano uz rizik stradanja od predoziranja**, čak što više, pacijent pokriven adekvatnom dozom tog lijeka, u znatnoj je mjeri zaštićen radi blokirajućeg djelovanja lijeka na heroin ili metadon (dok se rizik smrti radi respiratorne depresije povećava ako ovisnik na metadonu uzme i heroin ili dodatne doze metadona). Od lijeka koji sadrži samo buprenorfin (Subutex), još je sigurnija varijanta lijeka koji uz buprenorfin u tableti sadrži i naloxon (Suboxone).
- **buprenorfin**, sadržan u lijeku koji uz tu aktivnu tvar ima u omjeru 4 : 1 i opijatski antagonist naloxon (lijek **Suboxon**), se za razliku od Subutexa koji sadrži samo buprenorfin, ovisnicima «ne isplati» niti pokušati uzimati intravenozno jer bi u tom slučaju radi bržeg djelovanja naloxona isprovocirali akutno apstinencijski sindrom (što nije slučaj kod ispravnog, sublingvalnog uzimanja kada se apsorbira samo buprenorfin. To znatno pridonosi smanjenju «fiksiranja» a time i širenja infekcija poput onih virusima hepatitsa ili HIV-a.
- **buprenorfin se može davati 3 x tjedno**, što omogućuje ovisnicima bolju radnu i socijalnu rehabilitaciju te općenito bolju kvalitetu života,
- **kontakt s liječnikom dostatan je jedanput tjedno** što liječnicima opće medicine olakšava postupak s ovisnicima u postupku dugotrajnog održavanja jer buprenorfin mogu uzimati kod kuće i bez supervizije,
- **zbog negativnog stava prema metadonu neke ustanove u RH danas u liječenju ovisnosti troše znatne količine drugih lijekova** (benzodiazepini, barbiturati, antipsihotici, analgetici poput tramadola, hipnotici) pa bi primjena buprenorfina u programima bolničke detoksifikacije bila znatno jeftinije i stručno prihvatljivije rješenje,
- buprenorfin, kao novi lijek s nizom kliničkih prednosti, bio bi u odnosu na metadon **bolje prihvaćen od strane mnogih liječnika ali i samih ovisnika**, što je izuzetno značajno ako se što više tih bolesnika želi potaknuti na liječenje i držati pod stručnim nadzorom.

### **Temeljne odrednice dobre državne politike tretmana ovisnika**

Vrlo je važno osigurati što lakšu **dostupnost** različitih vrsta programa, a terapijske pristupe, kao i oblike intervencija i pomoći, potrebno je **individualno** prilagođavati kako bi se poštivale tri temeljne odrednice dobre državne politike tretmana ovisnika a time i ostvarili najvažniji strateški i individualni ciljevi (sukladno strategiji EU i našoj Nacionalnoj strategiji):

- 1) Otkrivati heroinske ovisnike u što ranijoj fazi bolesti i dovoditi ih u doticaj sa sustavom za tretman s ciljem da se započne terapijski proces;
- 2) Osigurati terapijski postupak a time i stalni stručni nadzor što većem broju od ukupne populacije heroinskih ovisnika u zajednici;
- 3) Kod ovisnika kod kojih je započeto liječenje, osigurati što duže zadržavanje u terapijskom postupku.

Niti jednu od navedene tri temeljne odrednice nije moguće ostvarivati, ukoliko se heroinskim ovisnicima ne osigura lako dostupna primjena opijatskih agonista. To pak nije moguće bez decentraliziranog modela uz uključivanje što većeg broja liječnika (osobito liječnika opće medicine) koji će se baviti liječenjem tih kroničnih bolesnika. Uz sustavnu edukaciju, u perspektivi, slično francuskom modelu, najveći će broj ovisnika autonomno liječiti buprenorfinom njihovi odabrani liječnici opće medicine.

## **Ciljevi primjene buprenorfina u liječenju opijatskih ovisnika**

Osnovni cilj farmakoterapije buprenorfinom jest smanjenje brojnih štetnih posljedica za društvo, obitelji ovisnika i same ovisnike:

- sprječavanje širenja zaraze virusima hepatitisa B i C, HIV-a, sifilisa, TBC i drugih bolesti;
- smanjenje broja novih ovisnika koje u svoj krug uvlače neliječeni ovisnici;
- smanjenje broja kaznenih djela sekundarnog kriminala ;
- smanjenje odljeva novca u ruke organiziranog kriminala;
- smanjenje troškova liječenja kroničnih bolesti (AIDS, Hepatitis B i C, TBC i brojne druge);
- smanjenje korupcije;
- smanjenje broja prometnih nesreća i težine materijalnih šteta;
- smanjenje prostitucije;
- sprječavanje ekonomskog i emocionalnog propadanja obitelji;
- očuvanje produktivnosti rada (roditelja ovisnika kao i samih ovisnika);
- povećanje obuhvata ovisnika u terapijski proces što ranije i u što većem broju;
- poboljšanje općeg zdravstvenog stanja ovisnika i kvalitete njihovog života;
- smanjenje ukupne smrtnosti ovisnika i smrtnosti od predoziranja;
- smanjenje nefatalnih predoziranja i troškova hospitalizacija u svezi s tim
- smanjenje utjecaja ovisnosti na očekivano trajanje života i izgubljene godine zdravog ( produktivnog i kvalitetnog ) života;
- smanjenje potražnje (potrošnje) ilegalnih droga i lijekova;
- povećanje vjerojatnosti potpunog odvikavanja i dobre socijalne rehabilitacije i reintegracije;
- unaprjeđenje liječenja komorbidnih psihičkih poremećaja kod opijatskih ovisnika.

## **Indikacija za primjenu buprenorfina**

Indikacija za primjenu buprenorfina je ovisnost o opijatima potvrđena provedenim dijagnostičkim postupkom temeljem prisutnosti kriterija opisanih za tu bolest u MKB 10. revizija ili u DSM-IV, od kojih su osobito naglašeni slijedeći:

### **Psihološki kriteriji:**

- prisutnost snažne žudnje odnosno prisile (kompulzija), da se uzima opijatsko sredstvo,
- teškoće u kontroli ponašanja, koje bi vodilo prekidu ili smanjenju razine uzimanja.

### **Fiziološki kriteriji:**

- javljanje karakterističnog sindroma ustezanja ako se prekine uzimanje sredstva,
- dokaz o postojanju tolerancije, a time i potrebe povećanja doza, da bi se postigli željeni učinci.

### **Socijalni kriteriji:**

- progresivno zanemarivanje drugih interesa/izvora zadovoljstava i potreba angažiranja sve više vremena da se nabavi, uzima ili oporavi od uzimanja sredstava,
- ustrajanje u uzimanju sredstva unatoč negativnim štetnim posljedicama.

## **Vrste programa i kriteriji za primjenu buprenorfina**

Suvremena koncepcija tretmana ovisnika zahtijeva omogućavanje pacijentu poziciju subjekta u terapijskom procesu. Radi toga je u odluci za primjenu buprenorfina kao i vrsti programa važna kako procjena liječnika da je to sukladno načelu najbolje prakse za pojedinog ovisnika, tako i traženje kao i suodlučivanje samog ovisnika.

### **1. Kratka detoksifikacija**

Kratka detoksifikacija je postupak kojim se ovisniku olakšava razrješavanje apstinencijskog sindroma nakon prekida uzimanja heroina (koristi se i u odvikavanju od metadona) uvođenjem i nakon toga postupnom redukcijom dnevnih doza buprenorfina kroz period do mjesec dana. Indicirana je u terapijskom procesu kod slučajeva koji to sami zahtijevaju kao i kod onih kod kojih je potpuno odvikavanje i nakon toga održavanje apstinencije dogovoreno kao terapijski cilj.

### **2. Spora detoksifikacija**

Spora detoksifikacija je postupak kojim se ovisniku olakšava prekid uzimanja opijata uvođenjem i nakon stabilizacije stanja na buprenorfinu, sporom redukcijom dnevnih doza toga lijeka kroz period od jednog do 6 ili više mjeseci. Indicirana je kad prethodni pokušaj, ili pokušaji, brze detoksifikacije nisu bili uspješni. Postupak se preporučuje kad se tijekom terapijskog procesa (recimo nakon što je ovisnik bio u programu održavanja godinu, dvije ili duže) kao terapijski cilj uspije dogovoriti pokušaj uspostavljanja i nakon toga održavanja potpune apstinencije od opijatskih agonista, a procjena je da zbog težine ovisnosti to nije moguće ostvariti u kratko vrijeme.

### **3. Kratko (privremeno) održavanje**

Kratko (privremeno) održavanje na istoj dnevnoj dozi buprenorfina podrazumijeva postupak kod kojeg se ovisniku dnevna doza lijeka ne mijenja kroz period do 6 mjeseci.

Indicirano je:

- kao početni oblik tretmana kod ovisnika za koje se procijeni da trenutno nema ni mogućnosti (osobni kapacitet i podrška okruženja) za potpuno odvikavanje te da će pokušaj detoksifikacije rezultirati ili prekidom programa ili nastavljanjem uzimanja heroina.
- kod ovisnika kod kojih se prethodnim pokušajem detoksifikacije nije uspjelo uspostaviti i nakon toga stabilizirati održavanje apstinencije,
- kod ovisnika koji nakon detoksifikacije, premda održavaju apstinenciju od heroina, imaju progresivnu žudnju za tom drogom, pa apstinenciju od heroina kompenziraju abuzusom velikih količina različitih psihoaktivnih lijekova, ilegalno nabavljenog metadona, drugih vrsta droga i/ili alkohola,
- kao privremeni oblik tretmana koji garantira zadržavanje u programu i olakšava ovisniku da poboljša svoj socijalni status i životne okolnosti nakon čega dolazi u obzir mogućnost ponovo pokušati provesti detoksifikaciju,
- kod ovisnika koji tijekom detoksifikacije insistiraju da se zaustavi redukcija dnevnih doza lijeka jer se loše osjećaju i strah ih je da će recidivirati.

#### 4. Dugotrajno održavanje

Dugotrajno održavanje je postupak kojim se ovisniku omogućava primjena odgovarajućih (u odnosu na toleranciju) dnevnih doza buprenorfina kroz razdoblje duže od 6 mjeseci. Preporuča se kao **najisplativiji oblik početnog tretmana opijatskih ovisnika kroz barem jednu do dvije godine**, kroz koje se vrijeme, uz sustavnu psihoterapiju i druge elemente terapijskog postupka, može očekivati znatno povećanje kapaciteta ovisnika za pokušaj potpunog odvikavanja i uspostavu i održavanje potpune apstinencije. Obzirom da je potpuna apstinencija realno isplativ cilj za maksimalno 25% heroinskih ovisnika, za očekivati je da će kod znatnog broja slučajeva pokušaj detoksifikacije biti neuspješan pa će biti nužno nastaviti primjenu buprenorfina. Zato treba računati da će dio ovisnika biti u programu održavanja doživotno.

Indicirano je:

- kad je klinička slika ovisnosti toliko teška da se taj oblik tretmana procijeni najboljim kako za samog ovisnika tako i za okruženje (obitelj, društvenu zajednicu)
- kod ovisnika kod kojih pokušaji uspostave i održavanja apstinencije nisu bili uspješni
- kod ovisnika koje se tijekom terapijskog postupka nije uspjelo niti motivirati za odvikavanje i „drug-free“ terapijski cilj
- kod ovisnika zaraženih HIV-om,
- kod ovisnika sa komorbiditetom.

Buprenorfin se dakako može jednokratno koristiti kao lijek u urgentnim stanjima akutnog opijatskog apstinencijskog sindroma. Moguće ga je povremeno, jednokratno koristiti u vrlo malim dozama kod ovisnika koji su u apstinenciji od opijata, u stanjima naglo probudene žudnje za heroinom (dakle kao jedan od elemenata strategije prevencije heroinske recidive).

#### Tko je ovlašten za određivanje indikacije i davanja preporuka za primjenu buprenorfina

Da bi se, sukladno načelu najbolje prakse i ovim smjernicama, provodilo liječenje buprenorfinom, liječnik mora imati potrebno teoretsko i praktično znanje provjereno na propisani način, što ga čini **ovlaštenim liječnikom** za takav specifičan oblik tretmana. Edukacija se provodi po posebnom programu koji mora uključivati posebna znanja iz farmakoterapije opijatskim agonistima. Za izradu i provedbu programa, kao i provjeru znanja nadležan je Referentni centar za ovisnosti o drogama Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi.

Ministar nadležan za zdravstvo, u skladu sa potrebama na područjima županija i Grada Zagreba, a na prijedlog Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, donosi **Listu ovlaštenih liječnika**. Ažurirana lista ovlaštenih liječnika se dostavlja zavodima za javno zdravstvo, izabranim liječnicima opće/obiteljske medicine i ljekarnama.

#### Gdje i tko neposredno započinje i kasnije provodi postupak?

U bolničkoj primjeni (ustanovama):

1. specijalisti psihijatri bolničkih ustanova u postupku detoksifikacije ili transfera s metadona, u specijaliziranim bolničkim odjelima,
2. specijalisti psihijatri i drugi liječnici kao konzilijarni liječnici na drugim odjelima bolničkih ustanova u kojima se liječe ovisnici zbog drugih bolesti.
3. specijalisti psihijatri i drugi ovlašteni liječnici u zatvorskom sustavu (u Bolnici za osobe lišene slobode, u zatvoru, pritvoru, kaznenim zavodima i kaznionicama).

### **U izvanbolničkoj primjeni:**

1. ovlaštene psihijatri i drugi ovlaštene liječnici, zaposleni u Službama za prevenciju ovisnosti (Centrima) Zavoda za javno zdravstvo i njihovim suradnim jedinicama (Centrima za izvan bolničko liječenje na gradskoj razini),
2. ovlaštene psihijatri u okviru polikliničke specijalističko-konzilijarne zdravstvene zaštite u bolnicama,
3. ovlaštene psihijatri i drugi ovlaštene liječnici u ambulantnom radu.

### **Elementi terapijskog postupka koji uključuje i farmakoterapiju buprenorfinom**

Liječnici i njihovi stručni timovi obvezuju ovisnika da sukladno individualnom terapijskom dogovoru provodi preporučeni terapijski postupak koji mora uključivati najmanje prva dva ili više od slijedećih elemenata:

- redovito javljanje izabranom liječniku opće/obiteljske medicine, koji će, sukladno pisanim preporukama ovlaštenog liječnika svom pacijentu ovisniku omogućiti primjenu buprenorfina (ukoliko se koristi taj, preferirajući, modul za provođenje postupka).
- redovito javljanje na kontrolne preglede u zakazanom terminu kod ovlaštenog liječnika,
- podvrgavanje povremenoj kontroli apstinencije (urin, slina, kosa) na licu mjesta ili u biokemijskom laboratoriju, koja se provodi uz pristanak ovisnika,
- psihoterapija,
- obiteljski postupak,
- edukaciju o bolesti i mogućnostima prevencije recidive,
- mjere prevencije zaražavanja infekcijama (HIV, virusi hepatitisa, sifilis) što uključuje i testiranja na mjestu ili upućivanje na testiranje u nadležnu zdravstvenu ustanovu,
- socijalne intervencije,
- po potrebi poseban preodgojni postupak,
- terapija komorbiditeta,
- korištenje programa samopomoći (klubove liječenih ovisnika ili podržavajuće programe nevladinih organizacija).

### **Moduli uključivanja u program uz primjenu buprenorfina**

Da bi ovisnik započeo program koji uključuje primjenu buprenorfina, prvo mora doći u kontakt s ovlaštenim liječnikom. Postoji nekoliko modula po kojima se ovisnika uključuje i nakon toga održava u programu kako slijedi:

- ***Dolazak u Službu (Centar) za prevenciju i izvan bolničko liječenje ovisnosti.*** Moguć je direktno (bez uputnice i bez participacije u troškovima). Potrebna je identifikacija pacijenta i nakon toga popunjavanje obaveznog upitnika (za potrebe evidencije, epidemiološkog praćenja, nacionalnog registra i statistike). Ukoliko nakon provedenog dijagnostičkog postupka ovlaštene liječnik Centra indicira primjena buprenorfina, ovisnik će (ukoliko je zdravstveno osiguran i ima svog izabranog liječnika) tu mogućnost realizirati, sukladno pisanim preporukama (pismo liječniku) kod svog izabranog liječnika opće/obiteljske medicine, a samo izuzetno i kroz kraće vrijeme direktno u Centru ili na nekom drugom mjestu, na posebno opisan način.



- **Dolazak u ambulantu ovlaštenog liječnika koji je ujedno i odabrani liječnik opće medicine.** Taj modul omogućava ovisniku da na istom mjestu bude pregledan, da dobije recept za lijek i da se započne s uvođenjem u program uz primjenu buprenorfina. Ako liječnik procijeni da je slučaj prekomplikiran, zatražiti će mišljenje ili zamoliti da se s inicijalnom primjenom buprenorfina započne u nadležnom Centru a nakon toga program nastavi u njegovoj ordinaciji. Liječnik je dužan ispuniti obavezni upitnik za evidenciju i isti dostaviti HZJZ.
- **Dolazak u privatnu psihijatrijsku ambulantu ovlaštenog liječnika (psihijatra).** Nakon izvršenog pregleda i odluke o uvođenju u program, psihijatar ispunjava obavezni upitnik za evidenciju, piše medicinski nalaz, recept za prvu kutiju lijeka i nakon toga ovisnika uvodi u program (troškove u cijelosti plaća pacijent). Kada se kroz prvih tjedan dana pacijent stabilizira na odgovarajućoj dozi, liječenje se može dalje nastaviti na istom mjestu uz modalitet provođenja postupka koji je sukladan odluci ovlaštenog liječnika ili se ovisnika s medicinskom dokumentacijom upućuje njegovom izabranom liječniku radi nastavka neposrednog provođenja preporučenog programa.
- **Dolazak s uputnicom izabranog liječnika u ambulantu ovlaštenom psihijatru poliklinike bolničke ustanove.** Nakon izvršenog pregleda i odluke o uvođenju u program uz primjenu buprenorfina, liječnik će napisati medicinski nalaz o planiranom postupku i ispuniti obavezni upitnik za evidenciju a inicijalno uvođenje buprenorfina, (prvih 1 – tjedan dana), ovisno o kliničkoj procjeni složenosti slučaja, provesti će se u samoj poliklinici, u nadležnom Centru ili (jednostavnije slučajeve) u ambulanti izabranog liječnika. Nakon uspješno provedenog inicijalnog postupka uvođenja, daljnje liječenje provoditi će izabrani liječnik u suradnji s nadležnim ovlaštenim liječnikom.

***Bez obzira na organizacijske posebnosti modula po kojem se provodi programi, postupak u vezi s primjenom buprenorfina svojim sadržajem kao i obavezama za liječnika i samog ovisnika mora biti isti.***

Ovlašteni liječnik, nakon što provede dijagnostički postupak i odluči u terapiju uvesti buprenorfin, mora pacijenta detaljno uputiti o svrsi davanja tog lijeka, načinu njegovog djelovanja, mogućim komplikacijama, različitostima toga lijeka u odnosu na metadon. Ako je pacijent suglasan prihvatiti taj oblik liječenja, ovlašteni liječnik izdaje na ruke ovisniku medicinski nalaz (kopiju zadržava u svojoj arhivi), koji obavezno mora sadržavati sljedeće elemente:

- datum izdavanja nalaza,
- mjesto i način na koji će se provesti inicijalno uvođenje buprenorfina
- ime i prezime liječnika kome se naslovljava preporuka za daljnje (dugotrajno) provođenje liječenja
- dozu lijeka,
- način izdavanja ( davanje pod kontrolom, «u ruke», ili članovima obitelji),
- vremensko razdoblje za koje se preporuča davanje terapije,
- termin kontrolnog pregleda

Ovlašteni liječnik nakon izvršenog pregleda može pacijentu preporučiti da se uvođenje buprenorfina provede kroz bolnički postupak. To je osobito indicirano kod ovisnika koji su bili duže vrijeme na višim dnevnim dozama metadona.

***Buprenorfin jednokratno i neposredno opijatskim ovisnicima mogu dati svi liječnici kao oblik hitne intervencije u stanjima akutnog apstinencijskog sindroma.***

## **Raspon i titriranje potrebnih dnevnih doza**

Dnevna doza mora biti dostatna kako bi održavala stabilnost pacijenta, odsutnost znakova ustezanja (apstinencijskog sindroma) kroz 24 sata, što znači da mora biti individualno prilagođena potrebama svakog ovisnika. U svijetu je uobičajeni raspon između 1 i 24 mg.

Najvećem broju ovisnika dostatna će biti dnevna doza u rasponu između 4 mg i 10 mg. Početna (test) doza kojom se započinje s uvođenjem buprenorfina obično je 2-4 mg i uzima se (stavlja pod jezik) pod neposrednom supervizijom. Pacijenta se opservira 1-2 sata (potrebno da se vidi početno djelovanje lijeka. Ako se pacijent osjeća bolje radi smanjenja simptoma apstinencijske krize ili nema znakova pogoršanja, tada se odmah može dodati još 2-4 mg i nastaviti praćenje da bi se vidjelo koliko dugo će pacijent biti dobro pokriven. Ako se unutar 24 sata uoče ponovni znaci krize, treba se dodati još 2-4 mg. Drugi dan se daje kumulativna doza iz prethodna 24 sata. Ukoliko, međutim, se nakon inicijalne doze, pogoršaju simptomi apstinencijske krize (kao posljedica antagonističkog djelovanja buprenorfina na prethodno uzete, i u tijelu još uvijek prisutne opijatske agoniste poput heroina ili metadona), tada se treba intervenirati lijekovima (clonidin, BZD), smiriti stanje pacijenta i nakon toga pričekati dok se fizički znaci krize ozbiljno pojačaju. Tek tada se ponovo daje 2-4 mg buprenorfina i nakon toga nastavi titriranje potrebnih dnevnih doza do potpune stabilizacije pacijenta. Kod ovisnika koji su duže vrijeme bili u programu održavanja na visokim dozama metadona, ponekad treba za potpunu stabilizaciju stanja pričekati 2-3 tjedna.

U prvih mjesec dana, za vrijeme titriranja optimalne dnevne doze, ovlaštenu liječnik treba pacijenta naručivati na češće kontrole. Prva kontrola će ponekada biti potrebna još isti dan a u svakom slučaju unutar 1-4 dana. U prvih 2 tjedna terapije pacijenta bi trebalo vidjeti barem 3 puta kroz koje će se vrijeme zbog kumulacije i pri jednakim dozama postići maksimalna koncentracija buprenorfina u krvi, ostvariti će se potrebna suradnja s pacijentom i odrediti optimalna doza.

Obzirom na farmakološka svojstva, buprenorfin se može davati u 3-4 obroka tjedno. To znači da se količina lijeka potrebna za tjedan dana može podijeliti u 3 ili 4 obroka i davati uz preporučeni režim dolaženja nakon svaka 2, 2, 3 dana.

Buprenorfin je lijek izbora i za ovisnike o opijatima koji su mlađi od 18 godina no u tom slučaju potrebno je intenzivnije uključivanje obitelji, češće kontrole i uzimanje lijeka pod supervizijom (člana obitelji ili liječnika).

## **Inicijalno uvođenje u program i režim neposrednog davanja buprenorfina**

Buprenorfin je siguran lijek, gotovo da i nema rizika od predoziranja radi drukčijeg mehanizma djelovanja u mozgu od metadona (od kojeg je znatno manje adiktivan), pa je i režim davanja mnogo manje restriktivan i kontroliran. No obzirom da inicijalna (preuranjena) primjena radi antagonizirajućeg djelovanja lijeka kod ovisnika koji su prije toga uzimali potpune opijatske antagoniste (heroin, metadon, morfin, fentalnil) može provocirati apstinencijski sindrom, posebna se pažnja mora posvetiti upravo okolnostima početne primjene lijeka.

### **Inicijalno davanje lijeka**

Liječnik, odgovoran za neposredno davanje buprenorfina, temeljem propisa za izdavanje „narkotika“, ispisuje recept i osigurava ovisniku podizanje lijeka u ljekarni nakon čega se pacijent javlja sukladno modulu provođenja u onu ambulantu u kojoj se pod

neposrednom supervizijom liječnika započinje s **inicijalnom** primjenom. (*Bilo bi dobro da veći Centri imaju na dispoziciji nekoliko kutija lijeka za urgentnu ili inicijalnu primjenu*). Prije prvog davanja buprenorfina mora se provjeriti stanje pacijenta (obavezna kontrola urina na opijate, metadon) kako bi se maksimalno smanjio rizik od provociranja apstinencijskog sindroma. Opservacija i dobra suradnja s ovisnikom potrebna je prvih nekoliko dana od uvođenja lijeka. Ako klinička slika ukazuje da je ovisnik pod neposrednim djelovanjem heroina ili drugih potpunih opijatskih agonista (morfin, heroin, kodein, petidin, fentnil), s prvim davanjem lijeka će trebati pričekati 8 ili više sati od uzimanja posljednje doze agonista, odnosno do pojave prvih fizičkih znakova apstinencijskog sindroma.

Ukoliko je ovisnik prethodno uzimao metadon, inicijalna doza buprenorfina može se dati 24-48 sati nakon posljednjeg uzimanja metadona i to samo u slučaju ako su dnevne doze bile 30 mg ili manje. Ako je ovisnik bio na višim dnevnim dozama metadona, bit će potrebno prethodno provesti postupak redukcije na dnevnu dozu od 30 mg ili manje i tek nakon toga, nakon što prođe najmanje 30 sati od uzimanja posljednje doze i uoči se pojava početnih vidljivih fizičkih znakova apstinencijskog sindroma, ovisniku će se dati inicijalna «test» doza od 2 mg buprenorfina. U slučaju povoljnog djelovanja (smanjenje apstinencijskih smetnji), pacijentu će se dati uputa da prati svoje stanje tijekom dana i ako se nakon nekoliko sati ponovo počnu javljati znaci krize, tada će još unutar istog dana uzeti dodatnu dozu od 2 mg. Naredni dan će se jednokratno dati ukupno uzeta doza prethodnog dana. (*Kompliciranije slučajeve bolje je uputiti da transfer s metadona na buprenorfin provedu ambulantno pod kontrolom iskusnijih specijalista za liječenje opijatskih ovisnika ili kroz bolnički postupak na specijaliziranim odjelima*). Danas je u okviru bolničkog programa Odjela ovisnosti Klinike za psihijatriju pri KB «Sestre milosrdnice», razrađen poseban farmakoterapijski postupak kojim se najteža kategorija ovisnika koji su dugo vremena bili na visokim dozama metadona (neki i preko 200 mg na dan), u kratko vrijeme, do 3 tjedna uspješno transferiraju na Subutex. Odmah po prijemu obustavlja se primjena Heptanona, kriza se supstituira adekvatnim dozama SR morfina (MST cont.) kroz 7-10 dana, dok se iz tijela ne eliminira metadon. Tada se kroz 2-3 dana bitno reducira dnevna doza i nakon toga posve obustavlja primjena morfija i postupno uvodi buprenorfin (Sakoman, 2008.)

Ukoliko se nakon prvog (preuranjenog) davanja buprenorfina jave znaci pogoršanja radi izazivanja apstinencijske krize, pacijenta se narednih nekoliko sati mora opservirati (čuvati da ne uzme heroin ili metadon, jer mu ta sredstva trenutno ne bi niti pomogla), dati mu clonidin i lijekove za smirenje (u težem slučaju dolaze u obzir barbiturati), pričekati da se reduciraju simptomi i kada se ponovo počinju javljati znakovi pogoršanja, može se ponovo dati pod jezik 2 mg buprenorfina. Obavezno je pacijentu protumačiti što se i zašto dogodilo pogoršanje i osigurati dobar psihoterapijski suport.

### **Nastavak provođenja liječenja buprenorfinom**

U najvećem broju slučajeva, nakon okončanja inicijalnog postupka i stabilizacije dnevnih doza, punoljetni ovisnici će jednom tjedno odlaziti liječniku po recept, sami će podizati lijek u ljekarni za potrebu od tjedan dana i isti uzimati kod kuće kao i svaki drugi lijek. Za vrlo stabilne pacijente u programu održavanja, kasnije se može odrediti režim dobivanja lijeka uz dva dolaska mjesečno.

Za nestabilne, nepouz dane ovisnike procijeniti će se potreba da svakodnevno ili svaki drugi dan (ako se uvede režim davanja potrebne doze svakih 48 sati) dolaze i dalje u ambulantu (odabranog) liječnika i uzimaju lijek pod supervizijom. Nekim će se ovisnicima omogućiti da im lijek podiže član obitelji, što je uvijek potrebno ako se radi o malodobnoj osobi. Ako nema mogućnosti suradnje ni s ovisnikom niti s njegovom obitelji a potreba je da ovisnik uzima lijek pod neposrednom kontrolom, liječnik može ovlastiti osobu, koja će lijek podići u ljekarni i isti donijeti u ambulantu. Na receptu treba naznačiti ime te osobe i broj identifikacijskog dokumenta.

Da bi se primjena buprenorfina nastavila, ovisnik se sukladno modulu i preporukama ovlaštenog liječnika mora javljati na kontrolne preglede prilikom kojih će se provjeravati stanje i odrediti daljnji postupak. Ukoliko ovisnik odbije kontrolni pregled, liječnik koji izdaje recepte dužan je upozoriti ga da će započeti smanjivanje dnevnih doza lijeka do potpunog prekida programa ukoliko se u međuvremenu traženi pregled ne obavi.

Za neke kategorije ovisnika (neosigurane osobe, ovisnike koji nemaju odabranog liječnika opće medicine, za slučajeve koji radi teškog poremećaja ponašanja prave velike teškoće liječnicima opće medicine, za putnike, turiste koji imaju dokumentaciju da su u svojoj zemlji bili u programu održavanja), u velikim gradovima potrebno je osigurati centralizirano mjesto (najbolje u okviru samog Centra za izvan bolničko liječenje ovisnika) na kojem će se organizirati provođenje postupka, sukladno preporukama ovlaštenog liječnika.

### **Isključivanje ili prekid programa**

Ovisnik ima mogućnost sam zatražiti te uz ili protivno savjetu liječnika, prekinuti program trajno ili na neko vrijeme. Program se može privremeno ili na duže vrijeme prekinuti odlukom ovlaštenog specijaliste. Postupak za prekid programa može se pokrenuti i na prijedlog liječnika opće/obiteljske medicine koji izdaje recepte za podizanje lijeka u slučaju da:

- pacijent grubo krši dogovorena pravila i svojim, agresivnim ponašanjem neposredno ugrožava tim koji mu, jer je tako određeno, treba neposredno davati buprenorfin.
- nema rezultata koji se planirao postići primjenom buprenorfina, a procijeni se da se prekidom primjene lijeka ne bi dodatno ugrozilo stanje pacijenta i/ili interesi okruženja,
- pacijent uporno manipulira (izbjegava piti buprenorfin pod supervizijom ili dati dokaze da doista uzima taj lijek – kvantitativna toksikološka analiza) nastojeći da se domogne lijeka za preprodaju.

Ovlašteni liječnik kao i liječnik opće/obiteljske medicine koji provode program, dužni su prethodno upozoriti ovisnika, a onda eventualno i dovesti u pitanje nastavak programa, ukoliko se ne otklone razlozi zbog kojih bi se primjena buprenorfina trebala prekinuti.

Za dio takvih slučajeva indicirano je (privremeno ili na duže vrijeme) isključivanje iz programa u kojem buprenorfin daje liječnik opće/obiteljske medicine. Toj kategoriji (kada se u državi osiguraju takve mogućnosti), treba ponuditi mogućnost da nastave program u posebnim centraliziranim jedinicama sa obvezom da lijek uzimaju pod nadzorom 7 dana u tjednu. U slučaju da ovisnik korigira svoje ponašanje i pokaže spremnost da će poštivati pravila, može mu se ponovo omogućiti da program provodi po decentraliziranom modelu, kod svog izabranog liječnika opće/obiteljske medicine.

### **Režim izdavanja lijeka i koji se podaci obvezno upisuju na recept:**

Obzirom da je buprenorfin na listi posebno kontroliranih psiho aktivnih lijekova, za izdavanje receptata i čuvanje lijeka vrijede ista pravila kao i da druge «narkotike». To znači da se piše dupli recept na kojem se mora među ostalim navesti:

- šifru ovisnosti o opijatima: F11.2, prema MKB-10,
- broj protokola pregleda kod ovlaštenog liječnika,
- identifikacijski broj ovlaštenog liječnika,
- broj evidencije recepta u knjizi narkotika,
- identitet osobe koja je ovlaštena podići lijek (ukoliko to liječnik nije omogućio samom pacijentu)

Lijek se sukladno uputama ovlaštenog liječnika, u najvećem broju slučajeva izdaje u ljekarnama u ruke samog pacijenta za potrebu od tjedan dana. Potrebno je razmotriti u perspektivi u kojim slučajevima se može osigurati režim davanja receptata u samo ili možda čak samo jedan dolazak liječniku mjesečno. Ukoliko je određeno drukčije, na receptu će biti naznačeno tko je ovlašten podići lijek, ili se recept uopće neće dati na ruke ovisniku već onoj osobi koja će biti ovlaštena isti podići.

Za odlazak na put, izvan mjesta stanovanja, sukladno Zakonu o suzbijanju zlouporabe opojnih droga, lijek se uz medicinsku dokumentaciju može dati u posjed pacijentu unaprijed za vrijeme koje preporučiti ovlaštenu liječnik, izuzetno i duže od 14 dana (a za odlazak u inozemstvo najduže za 15 dana).

### **Evidencija i kontrola**

Za sve, pa tako i za heroinske ovisnike koji su u programu tretmana uz primjenu buprenorfina, evidencija se provodi sukladno Zakonu o suzbijanju zlouporabe opojnih droga i drugim propisima.

Ministarstvo zdravstva, sukladno posebnom planu, provodi inspekcijski nadzor postupka indiciranja, propisivanja i izdavanja buprenorfina.

### **Stručna supervizija**

Stručnu superviziju provođenja programa tretmana ovisnika koji uključuje i specifičnu farmakoterapiju opijatskim agonistima, provodi stručni tim Referentnog centra za ovisnosti o drogama (pri KB. «Sestre milosrdnice» u Zagrebu) u suradnji s Hrvatskim zavodom za javno zdravstvo.

Ovaj prijedlog smjernica izradio je autor (Sakoman, prosinac 2005.) i isti je uz neznatne promjene teksta prihvaćen kao službeni dokument po kojem postupaju zdravstveni djelatnici uključeni u tretman ovisnika o opijatima.