

# Usporedba metadona i buprenorfina u terapiji ovisnosti o opioidima u Hrvatskoj

---

Grđan, Damjan

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:990880>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-05**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Damjan Grđan**

**Usporedba metadona i buprenorfina u terapiji  
ovisnosti o opioidima u Hrvatskoj**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

Zahvaljujem izv.prof.dr.sc. Lidiji Bach-Rojecky na silnoj podršci tijekom cjelokupnog studiranja, a posebice na strpljivosti i pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Također zahvaljujem roditeljima, bratu, baki i djedu, bratićima te ostatku obitelji bez kojih ništa od ovog ne bi bilo moguće. Hvala i svim prijateljima i cimerima koji su zajedno sa mnom prolazili sve pozitivne i negativne trenutke studiranja.

Posebna zahvala Andrei koja mi je bila neizmjerena podrška i pomoć tijekom studiranja i pisanja ovog rada, hvala ti što sam se uvijek mogao osloniti na tebe i što si uvijek bila tu za mene.

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Ovisnost</b> .....	1
<b>1.2. Patofiziologija ovisnosti</b> .....	1
<b>1.3. Opioidni receptori</b> .....	5
<b>1.4. Ovisnost o opioidima</b> .....	8
<b>1.4.1. Opioidi</b> .....	8
<b>1.4.2. Dijagnostički kriteriji (DSM-5)</b> .....	9
<b>1.4.3. Sindrom ustezanja</b> .....	10
<b>1.4.4. Predoziranje opioidima</b> .....	11
<b>1.5. Ovisnost o heroinu</b> .....	11
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b> .....	13
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	14
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	15
<b>4.1. Farmakoterapija opijatnih ovisnika u Hrvatskoj</b> .....	15
<b>4.2. Statistika propisivanja opioidne supstitucijske terapije u Hrvatskoj</b> .....	16
<b>4.3. Farmakološke karakteristike lijekova u liječenju opijatne ovisnosti</b> .....	18
<b>4.3.1. Metadon</b> .....	19

4.3.2.	Buprenorfin .....	20
4.3.3.	Sigurnost supstitucijske opioidne terapije .....	22
4.3.4.	Vrste programa, doziranje i formulacije lijekova u supstitucijskoj terapiji .....	24
4.3.5.	Razlozi zbog kojih se u Hrvatskoj metadon propisuje više od buprenorfina .....	28
4.4.	Opijatska supstitucijska terapija u vremenu COVID-19 .....	29
4.5.	Terapije heroinske ovisnosti u trudnoći .....	30
4.6.	Problemi u terapiji opioidima uzrokovane ovisnosti .....	32
5.	ZAKLJUČCI .....	34
6.	LITERATURA .....	36
7.	SAŽETAK/SUMMARY .....	41

**TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD**

## 1. UVOD

### 1.1. Ovisnost

Zakon o suzbijanju zlouporabe opojnih droga ovisnost definira kao „stanje neodoljive potrebe (psihičke ili fizičke) za uporabom opojne droge“ (NN 107/01). Ovisnost se može opisati i kao kronična relapsirajuća bolest mozga, potaknuta ponavljanom izloženosti drogi kod onih koji su ranjivi zbog određenih genetskih predisponirajućih čimbenika i štetne društvene izloženosti, najčešće u razvojnoj dobi (Volkow i sur., 2019). Bitno je razjasniti određene pojmove koji se u engleskom jeziku razlikuju, dok se u hrvatskom jeziku stavljaju zajedno pod zajednički pojam „ovisnost“, a to su „*dependence*“ i „*addiction*“. „*Dependence*“ ovdje predstavlja stanje prilagodbe organizma na primjenu supstance karakterizirano pojavom tolerancije te sindromom ustezanja, odnosno fizičkim simptomima koji se pojavljuju uslijed naglog prekida primjene supstance. U širem smislu taj pojam veže se, ne samo uz psihoaktivne droge, nego i neke često korištene lijekove poput nazalnih dekongestiva. S druge strane, „*addiction*“ predstavlja ovisnost u punom smislu riječi, odnosno označuje kompulzivnu, relapsirajuću uporabu droge s psihičkom konotacijom, unatoč negativnim posljedicama. Samo mali dio ljudi zapravo postane ovisan u pravom smislu riječi (Katzung, 2018). U Hrvatskoj je u 2017. godini na liječenju od različitih ovisnosti bilo 7157 osoba od čega je 80,7% uzimalo opijate ili opioide (Katalinić i Huskić, 2018). Trenutno dostupna i najzastupljenija terapija koja se koristi u liječenju ovisnosti o opioidima, poglavito heroinu, bit će predmet rasprave ovog rada.

### 1.2. Patofiziologija ovisnosti

Za razliku od velikog broja bolesti mozga koje je teško modelirati u eksperimentalnim uvjetima, ovisnost je jedna od rijetkih koja se može eksperimentalno istraživati budući da postoje različiti in vivo modeli. Jedan od najbazičnijih i najčešće korištenih je model samoprimjene (eng. drug self-administration model). To je pokus u kojem se naivnom štakoru u moždanu regiju od interesa, npr. ventralno tegmentalno područje (eng. ventral tegmental area, VTA) ugradi sonda putem koje se dostavlja određena supstanca čiji se adiktivni potencijal ispituje. Životinjama je

omogućeno da si pritiskanjem poluge dostupne u tzv. Skinnerovom kavezu samo-primjenjuju supstancu (npr. morfin) ili fiziološku otopinu. Kroz neko vrijeme može se pratiti kako štakor prestaje pritiskati polugu pomoću koje injektira fiziološku otopinu, dok sve više, a naposljetku neprestano, pritišće onu preko koje si samo-primjenjuje supstancu koja ima adiktivni potencijal (McBride i sur., 1999). Ovaj model doživio je tijekom godina različite varijacije u protokolima koje ga čine jednim od najpouzdanijih i najčešće korištenih modela za istraživanje ovisničkog potencijala psihoaktivnih tvari, ali i same patofiziologije ovisnosti kao kronične bolesti mozga (Spanagel, 2017).

Kombinacijom istraživanja na kulturama stanica, primjenom različitih animalnih modela, a tek u puno manjoj mjeri istraživanjima na ljudima, identificiran je mezolimbicni dopaminski sustav kao glavni neurotransmitski sustav koji je meta djelovanja gotovo svih sredstava ovisnosti. U središtu tog sustava je VTA, mala struktura na vrhu moždanog debla, u kojoj su tijela neurona koji imaju projekcije u različite regije mozga, a ponajviše u nukleus akumbens (*eng.* nucleus accumbens, NAc), amigdalu, hipokampus i prefrontalni korteks (*eng.* prefrontal cortex, PFC). Većina tih projekcija su dopaminski neuroni, što stavlja dopamin u središte interesa u području istraživanja ovisnosti (Katzung, 2018).

Svaka droga s ovisničkim potencijalom višestruko povećava razinu dopamina u određenim regijama mozga, bilo izravnim ili posrednim djelovanjem na dopaminske neurone u VTA, što posljedično dovodi do značajnog oslobađanja dopamina u nukleus akumbensu (Volkow i sur., 2016). U tu su mrežu nerijetko uključeni i drugi neurotransmitski sustavi, čija važnost i funkcija u cijelom procesu nije još uvijek dovoljno istražena, ali nije zanemariva. Naime, malo sredstava ovisnosti izravno povećava razinu dopamina, već djeluje posredno, preko specifičnih receptora na određenim neuronima. Tako, primjerice, nakon akutne primjene opijati/opioidi specifično aktiviraju opioidne receptore na GABAergicnim neuronima, što za posljedicu ima inhibiciju inhibitornog djelovanja GABA-e na dopaminergične neurone pa se u konačnici dopamin izlučuje pojačano (Katzung, 2018). Ponavljana dopaminergična stimulacija, koja je posljedica upotrebe sredstava ovisnosti, uzrokuje neuroadaptacije u raznim neurotransmitskim sustavima. U glutamatnom, čija je uloga pojačavanje ekscitabilnosti neurona i moduliranje neuroplastičnosti, GABAergicnom, koji inhibitorno djeluje na transmisiju akcijskog potencijala,

a u određenoj mjeri dopaminergična stimulacija djeluje i na opioidni, endokanabinoidni, kolinergični, serotoninski i noradrenalinški sustav (Volkow i sur., 2019).

Dopaminergički neuroni u VTA projiciraju u NAc, koji je središnja struktura centra za nagradu (eng. reward center) i sudjeluje u upravljanju ka cilju-usmjerenih akcija. Dopaminergički neuroni iz substantije nigre projiciraju se u dorzalni striatum i prevode rekurentne signale nagrade u uobičajene akcije, čime živčana vlakna postaju sve manje osjetljiva na dotadašnju (normalnu fiziološku) razinu dopamina koja se oslobađa u uobičajenim situacijama, odnosno uvjetovana je uobičajenim prirodnim stimulansima. Takvo ponavljano, s nagradom povezano ponašanje, tijekom vremena može dovesti do stvaranja navike, što u pozadini ima pojačanu signalizaciju iz ventralnog striatuma prema dorzalnemu striatumu. Dopaminergički neuroni iz VTA također projiciraju u amigdalnu i hipokampus koji posreduju emocionalne i memorijske asocijacije, kao i u PFC koji je, između ostalih funkcija, važan i za rješavanje problema, donošenje odluka, planiranje složenih kognitivnih ponašanja, sposobnost razlikovanja dobrog i lošeg, predviđanje ishoda određenih radnji. Sve navedene regije sudjeluju u procesima adaptacije i stvaranja ovisničkog ponašanja uslijed kronične konzumacije droga (Volkow i sur., 2019).

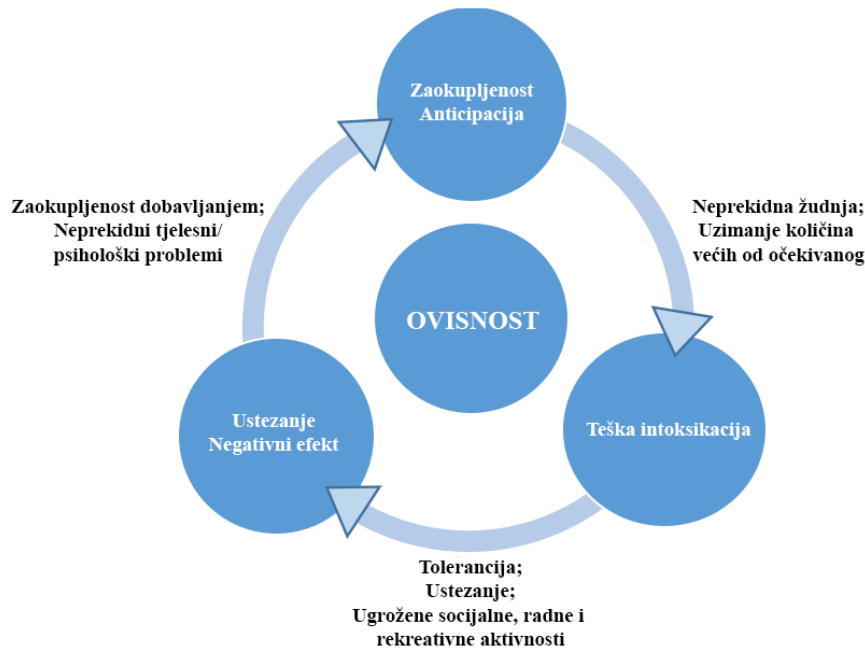
Sredstva ovisnosti prekomjernom i ponavljajućom dopaminergičnom stimulacijom potiču dugotrajne neuroplastične prilagodbe u neuronima srednjeg mozga koji luče dopamin i njihovim projekcijama u NAc i dorzalni striatum za koje se vjeruje da podliježu kondicioniranju i da su pojačano osjetljivi na signale povezane s drogama i na nemogućnost donošenja racionalnih odluka. Kad je kondicioniranje ostvareno, dopaminski neuroni se aktiviraju i kad su izloženi nekim asocijacijskim, s drogama povezanim znakovima, koji su prethodili samom uzimanju sredstva ovisnosti, odnosno koji su neposredno prethodili nagradi. To mogu biti mjesta, osobe ili situacije povezane s iskustvom uzimanja droge ili stanje svijesti koje je prethodilo uzimanju nekog sredstva (depresija, dosada, stres). Svi oni mogu sami pobuditi motivaciju za ponavljanjem uzimanjem droge kako bi se doživjelo prethodno iskustvo povezano s drogom (nagrada, euforija, uroda), čak i nakon dugog razdoblja potpune apstinencije od droge. Taj proces uključuje iste molekularne mehanizme koji pojačavaju sinaptičke veze tijekom učenja i stvaranja memorije u ljudi, kao što su neuroadaptacije na razini glutaminergičnih poveznica na dopaminske neurone u VTA i Nac, čime se postavlja temelj za bihevioralne promjene u odgovoru na nagradu i navike



koje karakteriziraju ovisnost. Ti uvjetovani odgovori postaju duboko ukorijenjeni te mogu potaknuti jaku žudnju za drogom dugo nakon što je upotreba prekinuta, uključujući konstantan rizik relapsa, koji liječenje čini toliko izazovnim (Volkow i sur., 2019).

Pokazano je da kontinuirana primjena droga uzrokuje puno manje povećanje razine dopamina kod ovisnika, nego kod osoba koje nikada prije nisu koristile sredstva ovisnosti, odnosno u samim počecima uzimanja. Smanjeno otpuštanje dopamina čini centar za nagradu manje osjetljivim na stimulaciju povezanu s uzimanjem droga, ali i s ostalim (prirodnim) izvorima nagrade. U konačnici, ovisnici više ne osjećaju jednaku razinu euforije (ugode, nagrade) kao što su to doživljavali u počecima uzimanja droge, ali postaju i manje motivirani svakodnevnim podražajima, kao što su ljubavne veze ili aktivnosti (Volkow i sur., 2016).

Promjene u neuronskoj mreži proširene amigdale, koje nastaju kao posljedica opetovanog djelovanja na dopaminergični sustav, rezultiraju povećanom osjetljivosti osobe na stres i dovode do pojave negativnih emocija. Neurotransmitori koji su bitni u ovom procesu su kortikotropin otpuštajući faktor i dinorfin, koji u normalnim uvjetima pomažu u očuvanju homeostaze organizma. U mozgu ovisnika ovi sustavi postaju hiperaktivni te podržavaju disforičnu fazu ovisnosti, koja slijedi nakon što učinci sredstva ovisnosti prestanu. U ovoj fazi zapažena je smanjena reaktivnost dopaminergičnih neurona u centru za nagradu. Kao posljedica svih ovih promjena osoba nastavlja uzimati drogu, ne kako bi osjetila ugodu (želja za doživljavanjem ugone/nagrade smatra se pozitivnim pojačanjem ili eng. *positive reinforcement*), nego kako bi izbjegla ili izašla iz faze disforije (što je negativno pojačanje ili eng. *negative reinforcement*). Time se ulazi u začarani krug ovisnosti (Slika 1) iz kojeg je jako teško ili nemoguće izaći bez odgovarajućih intervencijskih pristupa (Volkow i sur., 2016).



Slika 1. Tri faze ciklusa ovisnosti (Prilagođeno prema Ćelić, 2019)

Istovremeno se događaju promjene u funkciji prefrontalnog korteksa, koji je uključen u izvršne procese. Kao što je prethodno opisano, ovdje se također događa smanjenje signalizacije dopamina, što dovodi do poremećaja u sposobnosti samokontrole, donošenja odluka, pokretanju akcija i doživljaju pogreške. Osim dopaminskog sustava, u prefrontalnim regijama dolazi do pomjena u glutamatnom signaliziranju. Sve ove promjene smanjuju mogućnost ovisnika da se odupre snažnim nagonima potrebe za drogom ili da ustraje u odluci o prestanku uzimanja iste. Iako ponekad ovisnici mogu biti iskreni u želji i naporima za prestankom uzimanja, fiziološke promjene do kojih je uporaba droge dovela im to onemogućuju (Volkow i sur., 2016).

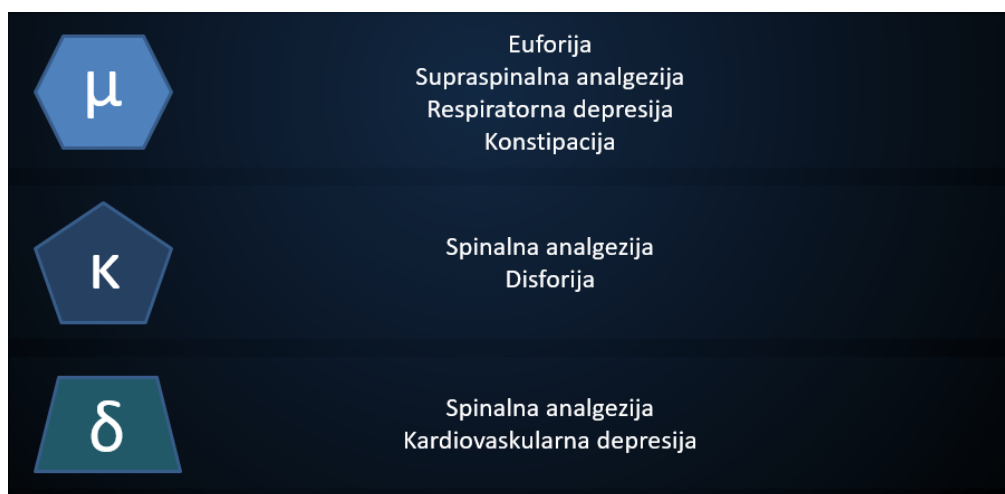
### 1.3. Opioidni receptori

Različita sredstva ovisnosti na različit način aktiviraju mezolimbčki sustav te se prema molekularnim metama ugrubo mogu podijeliti u 3 skupine. Prva skupina se veže za receptore spregnute s G proteinima (opioidi, kanabinoidi, serotoninski halucinogeni), druga skupina ulazi u interakcije s ionotropnim receptorima ili ionskim kanalima (nikotin, alkohol, benzodiazepini) dok

treća skupina djeluje na monoaminske transportne proteine (kokain, amfetamini, ecstasy) (Katzung, 2018). Fokus ovog rada je ovisnost o heroinu, opioidu koji na lučenje dopamina utječe preko opioidnih receptora.

Opioidni su receptori vezani uz G proteine koji na molekularnoj razini na 2 načina utječu na neurone. Nakon aktivacije receptora, inhibirana je adenilat ciklaza i smanjeno je stvaranje cAMP-a u stanici. Dodatno, na presinaptičkom kraju neurona zatvaraju o naponu ovisne kalcijeve kanale te time smanjuju otpuštanje neurotransmitora. Na postsinaptičkom neuronu otvaraju kalijeve kanale, dovode do hiperpolarizacije neurona i njegove smanjene podražljivosti. Opioidni receptori široko su distribuirani u centru za nagradu (NAc, VTA), i to na interneuronima koji luče  $\gamma$ -aminobutiričnu kiselinu (GABA). GABA interneuroni su inhibitorni neuroni koji kontroliraju lučenje dopamina iz dopaminergičnih neurona u ovim regijama. Ova kontrola, u fiziološkim uvjetima, postiže se vezanjem endogenih opioida, a vezanjem egzogenih molekula, opioidnih agonista s visokim afinitetom i velikom intrinzičnom aktivnosti na opioidne receptore, dolazi do snažne blokade inhibitornog djelovanja GABA-e, odnosno dopaminergični neuroni su dezinhibirani i posljedično dolazi do jakog lučenja dopamina (Katzung, 2018).

Do sad su identificirane i opisane 3 glavne vrste opioidnih receptora –  $\mu$ -opioidni receptori (MOR),  $\kappa$ -opioidni receptori (KOR) i  $\delta$ -opioidni receptori (DOR). Učinci aktivacije pojedinog receptora prikazani su na slici 2.



Slika 2. Glavne funkcije podtipova opioidnih receptora (*Prilagođeno iz Katzung, 2018*)

Najvažniji učinci koji se postižu aktivacijom MOR su analgezija, euforija, sedacija te usporavanje motiliteta crijeva, dok su za KOR to analgezija i disforija. Iako se selektivni KOR agonisti puno istražuju kao analgetici s minimalnim potencijalom za zlouporabu, njihov izraženi disforični učinak ograničava kliničku primjenu. Svi opioidi mogu prouzročiti respiratornu depresiju kao posljedicu inhibicije respiratornih centara u moždanom deblu. (Shang i Filizola, 2015).

Ovisno o lokaciji opioidnih receptora u organizmu, razlikuju se učinci na središnji živčani sustav te periferni učinci, što je objedinjeno prikazano u tablici 1.

Tablica 1. Učinci opioidnih agonista na središnji živčani sustav i periferne organske sustave (Prilagođeno iz Katzung, 2018)

UČINCI opioidnih agonista	SREDIŠNJI	Analgezija
		Euforija
		Sedacija
		Respiratorna depresija
		Supresija kašlja
		Mioza
		Ukočenost trupa
		Mučnina i povraćanje
		Utjecaj na tjelesnu temperaturu
		Utjecaj na arhitekturu sna
	PERIFERNI	Bradikardija
		Konstipacija
		Kontrakcija glatkih mišića žučnih kanala
		Depresija renalne funkcije
		Svrbež

## 1.4. Ovisnost o opioidima

Pokusima na životinjama pokazana je razlika u ovisničkom potencijalu koje određena droga posjeduje, što je posljedica razlika u fizikalno-kemijskim svojstvima same supstance, njenim farmakokinetičkim karakteristikama, načinu primjene. Isto je primijećeno i kod ljudi. Statistički je najizgledniji razvoj ovisnosti kod primjene opioida, odnosno u najvećoj mjeri heroína (Volkow, 2019).

### 1.4.1. Opioidi

Opioidi su endogene ili egzogene supstance koje se u tijelu vežu na opioidne receptore. To je širi pojam koji obuhvaća opijate – spojeve izolirane iz opija maka, *Papaver somniferum*, (npr. morfin, kodein, tebain), polusintetske opioide koji su derivati opijata (npr. heroin, hidrokodon, oksikodon, buprenorfin), sintetske opioide (npr. metadon, fentanil), antagoniste opioidnih receptora (npr. nalokson) te endogene peptide koji se vežu za spomenute receptore (npr. endorfini, enkefalini, dinorfin) (Baidoo i sur., 2020).

Sam pojam ovisnosti o drogama često se veže uz ulične narkomane, disfunkcionalne osobe, život na ulici, predoziranje u bijedi, no iz ovog kratkog pregleda raznovrsnosti opioida, vidljivo je da su neki od njih u širokoj uporabi kao legalno dostupna sredstva, odnosno najučinkovitiji lijekovi protiv boli – opioidni analgetici, čije neracionalno propisivanje i primjena bez adekvatnog praćenja često dovodi do razvoja ovisnosti. U SAD-u opioidni analgetici su najpropisivanija skupina lijekova, čemu doprinosi njihova široka dostupnost zbog koje se često propisuju u terapiji akutne boli, karcinomske boli i postoperativne boli, a zatim se nastavljaju neopravdano primjenjivati kroz duže vrijeme čime se kod dijela pacijenata razvija ovisnost. Ovakvi su slučajevi vrlo često zabilježeni nakon registracije oksikodona (Oxycontin®) u obliku tablete s produljenim oslobađanjem, za kojeg se pogrešno smatralo da je siguran i učinkovit lijek za terapiju boli, s niskim potencijalom izazivanja ovisnosti. (Soffin i sur., 2019)

U razdoblju od 1999. do 2011. broj smrtnih slučajeva uzrokovanih opioidnim analgeticima u SAD-u se učetverostručio. Nakon sinteze fentanila 1960., sintetizirani su brojni analozi koji se primjenjuju u medicinske i veterinarske svrhe, poput sufentanila, alfentanila,

remifentanila i karfentanila. Sintetski opioidi poput fentanila, analoga fentanila i slični novi spojevi postaju sve veći problem za zdravstvene sustave jer, kao visokopotentne molekule uzrokuju duboku respiratornu depresiju i jaku depresiju središnjeg živčanog sustava, zbog čega su opasniji kod akutnog predoziranja od morfina i heroina. Također, kako bi se njihov učinak poništio, potrebne su mnogo veće doze antagonista naloksona nego u slučaju predoziranja heroinom. Iako su brojni analozi fentanila i slični spojevi u SAD-u zabranjeni, na ilegalnom tržištu proizvode se mnogo brže nego što je to moguće kontrolirati, a često se mogu detektirati kao onečišćenje u heroinu. (Armenian i sur., 2018)

Ono na što se najčešće referira pod ovisnosti o opioidima, i što se obrađuje u ovome radu, je najteži tip ovisnosti, odnosno ovisnost o ilegalnoj drogi heroinu.

#### **1.4.2. Dijagnostički kriteriji (DSM-5)**

Američko psihološko udruženje (APA) izdalo je kriterije prema kojima se dijagnosticira poremećaj uporabe opioida (lijekovi i ilegalne supstance), a za koje je potrebno zadovoljiti barem dva od kriterija navedenih u nastavku, s time da se oni pojavljuju u razdoblju od 12 mjeseci.

Kriteriji su sljedeći (American Psychiatric Association, 2013):

1. Opioidi se često uzimaju u većoj količini ili tijekom duljeg razdoblja nego je namjeravano.
2. Prisutna je neprestana želja ili neuspješan napor za smanjenjem uzimanja opioida.
3. Puno vremena se troši na aktivnosti neophodne za nabavu opioida, njegovo korištenje ili oporavak od učinaka.
4. Žudnja ili snažna želja ili nagon za korištenjem opioida.
5. Opetovana uporaba opioida dovodi do neuspjeha u ispunjavanju bitnih dužnosti na poslu, u školi ili kod kuće.
6. Kontinuirana upotreba opioida, unatoč ponavljajućim društvenim međuljudskim problemima uzrokovanim ili pogoršanim učincima opioida.
7. Važne socijalne, profesionalne ili rekreativne aktivnosti se propuštaju ili smanjuju zbog uporabe opioida.
8. Ponavljajuća uporaba opioida u situacijama u kojima je to fizički opasno.

9. Kontinuirana uporaba opioida, unatoč znanju o konstantnim ili ponavljajućim fizičkim ili psihičkim problemima koji su vjerojatno uzrokovani ili pojačani uporabom.
10. Tolerancija koja se definira kao:
  - a) Potreba za velikim povećanjem količine opioida za postizanje intoksikacije ili željenog učinka.
  - b) Značajno smanjeni učinak kontinuiranom primjenom iste količine opioida.Napomena: Ne uzima se u obzir kod uzimanja opioida pod odgovarajućim medicinskim nadzorom.
11. Sindrom ustezanja u nedostatku opioida.

### **1.4.3. Sindrom ustezanja**

Sindrom ustezanja je po život opasno stanje, a javlja se u slučajevima kada osoba ovisna o opioidima naglo smanji dozu opioida ili ih u potpunosti prestane uzimati. Može se javiti i u slučaju kada pacijent koji još ima opioida u cirkulaciji uzme parcijalni agonist opioidnih receptora poput buprenorfina ili antagonist poput naloksona ili naltreksona. *Locus coeruleus*, glavni izvor noradrenergičke inervacije limbičkog sustava, sadrži velik broj opioidnih receptora i smatra se ključnom regijom mozga za razvoj sindroma ustezanja. Prema kriterijima opisanima u Dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje, peto izdanje (DSM-5), sindrom ustezanja uključuje brojne simptome i znakove poput lakrimacije ili rinoreje, piloerekcije, mijalgije, dijareje, mučnine/povraćanja, dilatacije zjenica i fotofobije, nesanice, zijevanja i hiperaktivnosti autonomnog živčanog sustava (tahipneja, hiperrefleksija, tahikardija, znojenje, hipertenzija, hipertermija) (Shah, 2020).

Težina simptoma ustezanja najčešće se procjenjuje prema COWS (*eng.* Clinical Opioid Withdrawal Scale) ljestvici za procjenu, koja uključuje 11 znakova i simptoma sindroma ustezanja te se prema njihovoj prisutnosti i težini dodjeljuju određeni bodovi prema kojima se procjenjuje težina sindroma ustezanja. Sindrom ustezanja liječi se postepenim smanjenjem doze opioidnog agonista, metadona, kratkotrajnom terapijom parcijalnim agonistom, buprenorfinom ili detoksifikacijom uz opioidne antagoniste, nalokson i naltrekson. Simptomatsko liječenje sindroma ustezanja uključuje upotrebu loperamida za proljev, prometazina za mučninu i

povraćanje, ibuprofena za bolove u mišićima te klonidina za smanjenje krvnog tlaka (Shah, 2020).

#### **1.4.4. Predoziranje opioidima**

Prema statistici Europskog centra za praćenje droga i ovisnosti o drogama, u 85% slučajeva predoziranja sa smrtnim ishodom pronađeni su opioidi (Europski centar za praćenje droga i ovisnosti o drogama, 2019).

Smrtni ishod najčešće je posljedica respiratorne depresije, do koje može doći zbog učinka opioida na centar za disanje u produženoj moždini. Uzme li se u obzir da su česti slučajevi uzimanja ovakvih supstanci u kombinaciji s alkoholom ili sedativima, ovakve negativne statistike nisu iznenađujuće. Predoziranje opioidima može se prepoznati u slučaju kombinacije tri simptoma, često referirana kao „trijada predoziranja opioidima“, koju čine sužene zjenice, nesvijest i respiratorna depresija ([www.who.int](http://www.who.int)).

#### **1.5. Ovisnost o heroinu**

Kronični ovisnici o heroinu imaju značajno povećan rizik preuranjene smrti predoziranjem, nasilnim okolnostima, samoubojstvom i uzrocima povezanim s infektivnim bolestima (HIV, hepatitis). Rizik fatalnog predoziranja veći je kod muškaraca koji uzimaju heroin te se povećava duljinom trajanja ovisnosti. Povećan je rizik od predoziranja i kod kombiniranja heroina s alkoholom, kokainom ili benzodiazepinima kao depresorima središnjeg živčanog sustava (Department of Mental Health and Substance Abuse, 2004).

Prema statističkim podacima SAD-a za 2018. godinu, procjenjuje se da je 808 000 osoba starijih od 12 godina koristilo heroin u proteklih godinu dana, što odgovara 0,3% populacije SAD-a. Ta brojka slična je procjenama posljednjih 8 godina. Po prvi puta, heroin je u 2018. godini koristilo 117 000 ljudi starijih od 12 godina, odnosno otprilike 320 osoba dnevno (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2019).



Slični podaci o prevalenciji uporabe opijata prisutni su i za područje Europe. Prema izvješću Europskog centra za praćenje droga i ovisnosti o drogama stopa prevalencije visokorizične upotrebe opioida među osobama u dobi od 15 do 64 godine je oko 0,4% ukupnog stanovništva Europske unije, što znači oko 1,3 milijuna visokorizičnih korisnika opioida u 2017. godini. Tijekom iste godine, u Europi je oko 171 000 osoba navelo upravo heroin kao glavni razlog za početak specijaliziranog tretmana ovisnosti, što čini 35% ukupnog broja osoba uključenih u procese liječenja ovisnosti. U Republici Hrvatskoj više od 7 100 ljudi je uključeno u program terapije ovisnosti u 2017. godini, a primarni razlog uključivanja u terapiju je ovisnost o opioidima, ponajviše o heroinu (Europski centar za praćenje droga i ovisnosti o drogama, 2019).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Na tjednoj bazi mogu se vidjeti medijski napisi u rubrici crne kronike koji opisuju novi slučaj predoziranja heroinom ili nekim drugim opioidom. To je problem koji je nažalost i u Hrvatskoj postao svakodnevnica. Iako vrlo prisutan te u zdravstvenoj struci osviješten problem, u javnosti se ne percipira kao takav. Stigmatizacija ovisnika i dalje predstavlja problem svakog društva. Uvođenje supstitucijske terapije u liječenje ovisnosti o heroinu omogućilo je mnogim ovisnicima o opijatima relativno normalno funkcioniranje u socijalnom okruženju. Takav preokret dogodio se uvođenjem metadona, a nastavio uvođenjem buprenorfina kao terapijskih opcija za liječenje ovisnosti o opijatima. Dostupnost lijekova utjecala je na društvo koje je ovisnost počelo doživljavati kao bolest koja se može (iz)liječiti, a ovisnike kao bolesnike kojima je potrebno liječenje. Ovisnici su dobili šansu vratiti se u relativno normalan život, postati socijalno aktivni, zarađivati i funkcionirati u okruženju vlastitih obitelji.

Glavni problem liječenja ovisnosti je što ne postoji oblik terapije koji djeluje na sam fiziološki uzrok bolesti, odnosno dostupnim terapijskim opcijama nije moguće mijenjati kompleksne patofiziološke procese u pozadini ovisnosti kao kronične relapsirajuće bolesti mozga. Zbog toga su i kod ovisnika koji su uspješno prošli i završili procese liječenja vrlo česti recidivi te se, samim time, nastavlja, a dodatno i učvršćuje njihova stigmatizacija jer je percepcija društva sada takva da ovisnost doživljava kao neizlječivu bolest, a ovisnike kao neizlječive bolesnike koji predstavljaju prijetnju za društvo.

Metadon i buprenorfin trenutno su jedina odobrena supstitucijska metoda liječenja ovisnika o opijatima, a jedan od značajnih doprinosa takve terapije je nada da je oporavak/izlječenje od ovisnosti ipak moguće. Statistički podaci, nažalost, tome ne idu u prilog.

Buprenorfin je prilikom registracije najavljen kao superiornija terapijska alternativa metadonu, a uspoređujući isključivo farmakodinamičke karakteristike, on to i jest. Ipak, sefovi u ljekarnama i dalje su višestruko popunjeniji metadonom nego buprenorfinom. Cilj ovog rada je usporediti ova dva lijeka te pokušati objasniti primat metadona u liječenju opijatne ovisnosti.

### 3. MATERIJALI I METODE

Za izradu ovog teorijskog diplomskog rada korišteni su podaci objavljeni u udžbenicima, stručnim priručnicima i znanstvenim radovima na ovu temu. Znanstveni radovi pronađeni su pretraživanjem baza podataka Pubmed, Medscape, Cochrane, uz korištenje ključnih riječi *addiction, opioid use disorder, heroin, methadone, buprenorphine, opioid withdrawal* te njihovom kombinacijom. Podaci o oblicima terapije i doziranju preuzeti su iz opisa svojstava lijekova s mrežnih stranica Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europske agencije za lijekove (EMA). Statistički podaci o broju ovisnika, smrtnosti te propisivanju terapije preuzeti su s mrežnih stranica javnozdravstvenih ustanova, mrežne stranice Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) i mrežne stranice Europskog centra za praćenje droga i ovisnosti (EMCDDA).

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

### **4.1. Farmakoterapija opijatnih ovisnika u Hrvatskoj**

Liječenje ovisnosti o opijatima u Hrvatskoj se provodi prema posebnom režimu, odnosno prema smjernicama Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske. Kao dugoročna terapija prve linije, primjenjuju se metadon i buprenorfin, i to na temelju dugogodišnjeg iskustva potkrepljenog znanstvenim činjenicama. Iako opisana u zasebnim smjernicama, terapija metadonom i buprenorfinom zasniva se na određenim zajedničkim postulatima.

Cilj je osigurati što lakšu dostupnost različitih vrsta programa te individualizirati terapijski pristup, odnosno personalizirati terapiju za svakog pacijenta. Nastavno na spomenuto, cilj je ostvariti tri temeljna ishoda u tretmanu ovisnika:

1. Otkrivati heroinske ovisnike u što ranijoj fazi bolesti i uvoditi ih u sustav s ciljem započinjanja terapijskog procesa,
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 dulje zadržavanje u terapijskom procesu (Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, 2007).

Indikacija za primjenu supstitucijske opioidne terapije je potvrđena ovisnost o opijatima nakon provedenog dijagnostičkog postupka temeljem prethodno opisanih kriterija u DSM-5, od kojih su posebno istaknuti kriteriji u Tablici 2.

Tablica 2. Kriteriji za dijagnosticiranje ovisnosti o opijatima prema DSM-5 (Preuzeto i prilagođeno iz Smjernice za farmakoterapiju opijatskih ovisnika)

<b>PSIHOLOŠKI KRITERIJI</b>	Prisutnost snažne žudnje odnosno prisile da se uzima opijatsko sredstvo
	Teškoće u kontroli ponašanja koje bi vodilo prekidu ili smanjenju uzimanja
<b>FIZIOLOŠKI KRITERIJI</b>	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
<b>SOCIJALNI KRITERIJI</b>	Progresivno zanemarivanje drugih interesa/izvora zadovoljstava i potreba angažiranja sve više vremena da se nabavi, uzima ili oporavi od uzimanja sredstva
	Ustrajanje u uzimanju sredstva unatoč negativnim štetnim posljedicama

Kako bi mogao propisati supstitucijsku terapiju buprenorfinom ili metadonom, liječnik specijalist mora proći posebnu edukaciju o farmakoterapiji opioidnim agonistima, odnosno parcijalnim agonistima. Specifična zdravstvena skrb o opijatnim ovisnicima uključuje osim propisivanja same supstitucijske terapije i druge mjere i postupanja, kao što su redoviti zdravstveni pregledi ovisnika te nenajavljene kontrole održavanja apstinencije testiranjem urina, sline i kose, zatim provođenje mjera prevencije zaraze infekcijama kao što su hepatitis ili HIV. Propisivanje terapije u Hrvatskoj isključivo je u domeni ovlaštenih liječnika specijalista, dok adherenciju i kontrolne preglede obično obavljaju obiteljski liječnici, također educirani u ovom području (Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, 2007).

#### 4.2. Statistika propisivanja opioidne supstitucijske terapije u Hrvatskoj

Prema Anatomske terapijske klasifikaciji lijekova (ATK), buprenorfin i metadon spadaju u glavnu anatomske skupine N – lijekovi koji djeluju na živčani sustav, terapijske podskupine N07 – lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav. Specifičnije, spadaju u farmakološku

podskupinu N07B – lijekovi za liječenje ovisnosti, odnosno dodatnu podskupinu N07BC – lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima (Draganić i sur., 2019).

Iako se pojavom buprenorfina na tržištu, s obzirom na njegove farmakološke posebnosti, očekivalo zauzimanje prvog mjesta u liječenju heroinske ovisnosti, do toga nije došlo. U zapadnim zemljama otprilike se izjednačio s metadonom po brojčanom udjelu u broju propisanih recepata, dok je u Hrvatskoj ostao i dalje puno manje zastupljen.

Statistički, lijekovi se uspoređuju mjerom DDD/TSD, gdje DDD označava definiranu dnevnu dozu lijeka, odnosno prosječnu dnevnu dozu održavanja za lijekove korištene u njihovoj glavnoj indikaciji kod odraslih osoba, a oznaka DDD/TSD označava definiranu dnevnu dozu na 1000 stanovnika na dan. Podaci za buprenorfin i metadon za 2018. godinu prikazani su u Tablici 3.

Tablica 3. Potrošnja u DDD/TSD i kunama za ATK skupinu N07BC – lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima. Iz podataka je vidljivo da je terapija buprenorfinom skuplja unatoč višestruko većem broju prosječnih dnevnih doza metadona (*Preuzeto i prilagođeno iz Ukupna potrošnja lijekova u 2018. godini, www.halmed.hr*)

ATK	INN	DDD/TSD	UKUPNI IZNOS(kn)	DDD/TSD	UKUPNI IZNOS(kn)
N07BC01	buprenorfin	0,57	9.698.715	1,02	21.880.930
N07BC51	buprenorfin, kombinacije	0,45	12.182.215		
N07BC02	metadon	4,66	21.506.770	4,66	21.506.770

U Tablici 4 prikazani su podaci o broju izdanih pakiranja lijekova iz ATK kemijske podskupine N07BC, odnosno o broju izdanih pakiranja različitih oblika metadona i buprenorfina u jednoj zagrebačkoj ljekarni. Iz ove tablice vidljivo je da je u šestomjesečnom razdoblju izdano 7 do 8 puta više lijekova koji u svom sastavu imaju metadon, od onih koji sadrže buprenorfin ili buprenorfin u kombinaciji s naloksonom.

Tablica 4. Broj izdanih lijekova za terapiju liječenja heroinske ovisnosti u jednoj zagrebačkoj ljekarni kroz razdoblje od 6 mjeseci (10.2.2020. – 10.8.2020.)

	NAZIV® (oblik, pakiranje, doza)	BROJ IZLAZA	UKUPNO
BUPRENORFIN	BUPRENORFIN SANDOZ subl.tbl 7x2mg	44	427
	BUPRENORFIN SANDOZ subl.tbl 7x8mg	26	
	BUPRENORFIN ALKALOID subl.tbl 7x2mg	2	
	BUPRENORFIN ALKALOID subl.tbl 7x8mg	81	
	SUBUTEX sublingv.tbl 7x2mg	268	
	SUBUTEX sublingv.tbl 7x8mg	6	
BUPRENORFIN + NALOKSON	BULNEXO subl.tbl 7x(8mg/2mg)	22	60
	SUBOXONE subling.tbl 7x(2mg+0,5mg)	24	
	SUBOXONE subling.tbl 7x(8mg+2mg)	8	
	BUPRENORFIN/NALOKSON subl.tbl 7x(8mg+2mg)	6	
METADON	HEPTANON tbl 20x5mg	1785	3709
	HEPTANON kapi 1% 10ml	444	
	METADON ALKALOID kapi oralne 10ml (10mg/ml)	1148	
	METADON MOLTENI otalna otop 1x20ml (5mg/ml)	332	

*Napomena:* lijekovi koji u sastavu imaju metadon izdaju se liječnicima/medicinskim sestrama u čijim ambulantomama su pacijenti ili ih ljekarnici u ambulante dostavljaju, dok se lijekovi koji u sastavu imaju buprenorfin izdaju pacijentima u ljekarni.

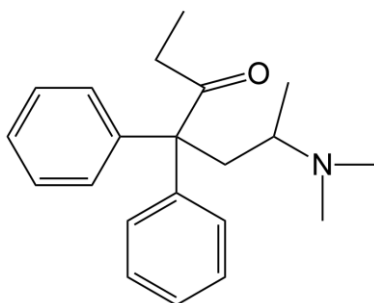
#### 4.3. Farmakološke karakteristike lijekova u liječenju opijatne ovisnosti

Kao što je u prethodnom tekstu navedeno, danas se u terapiji ovisnosti o opijatima koristi supstitucijska terapija, odnosno primjenjuju se supstance koje u mozgu zamjenjuju djelovanje opijata (heroina). U Hrvatskoj se koriste, i za tu su indikaciju registrirani, agonisti opioidnih receptora, metadon i buprenorfin. Metadon je stariji lijek dobro poznatih karakteristika, dok je

buprenorfin lijek koji je po mnogim farmakološkim svojstvima bolji od metadona, te je postepeno trebao zamijeniti ili u potpunosti izbaciti metadon iz upotrebe za ovu indikaciju.

#### 4.3.1. Metadon

Metadon (Slika 3) je sintetski analgetik koji djeluje kao potpuni agonist  $\mu$ -opioidnih receptora (R-enantiomer) te kao antagonist glutamatnih N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora (S-enantiomer). Metadon također djeluje i kao slabiji agonist  $\kappa$ -opioidnih receptora (KOR) te  $\delta$ -opioidni receptora (DOR).



Slika 3. Struktura metadona

U Republici Hrvatskoj registriran je u obliku tableta (Heptanon<sup>®</sup> tablete) i oralnih otopina (Heptanon<sup>®</sup> oralne kapi, Metadon<sup>®</sup> Alkaloid oralne kapi, Metadon Molteni<sup>®</sup> oralna otopina). Osim kao supstitucijska terapija za liječenje ovisnosti o opijatima, metadon je indiciran kao analgetik, za olakšavanje jake boli na koju ne djeluju neopioidni analgetici ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Metadon je potpuni agonist MOR (manji afinitet za receptor, ali veća intrinzična aktivnost od morfina) te kao takav postiže slične učinke kao ostali agonisti opioidnih receptora. Većina farmakoloških aktivnosti metadona rezultat su vezanja na spomenute receptore, a uključuju analgeziju, sedaciju, miozu, znojenje, hipotenziju, bradikardiju i konstipaciju. U višim dozama, što je slučaj kod predoziranja, postoji mogućnost respiratorne depresije te u krajnjem slučaju, smrtnog ishoda. Ove opasnosti očekivane su kod ilegalne uporabe metadona, no oprez je potreban i kod uvođenja terapije te kod naglog povećanja doza (Ferrari i sur., 2004).



Razlozi zbog kojih se metadon počeo primjenjivati u liječenju heroinske ovisnosti su njegove određene fizikalno-kemijske i farmakokinetičke posebnosti. Kao vrlo lipofilna molekula, ima visoku bioraspoloživost koja iznosi od 70 do 80% (nakon oralne primjene) te dug poluživot koji varira, ovisno o individualnim karakteristikama pojedinca, od 7 do 59 sati. U visokom postotku vezan je za proteine plazme (70-90%), te podliježe sporom metabolizmu u jetri N-demetilacijom. Metadon se u najvećoj mjeri metabolizira u jetri i to posredstvom enzima CYP3A4, CYP2D6 i CYP2B6. Ovi enzimi sudjeluju u metabolizmu velikog broja lijekova, što predstavlja potencijalni problem zbog mogućnosti mnogobrojnih interakcija u terapiji. Geni koji kodiraju za CYP2D6 i CYP2B6 podložni su brojnim polimorfizmima koji utječu na katalitičku aktivnost enzima i klirens lijeka, što može objasniti velike varijacije u brzini eliminacije metadona (od 4 do čak 130 sati). Većina metabolita metadona je farmakološki neaktivno ili slabo aktivno te zbog toga on ima manji rizik neurotoksičnosti u usporedbi s ostalim opioidima. Osim u jetri, metadon se djelomično metabolizira već u procesu apsorpcije intestinalnim CYP3A4 enzimima ([www.drugbank.ca](http://www.drugbank.ca)).

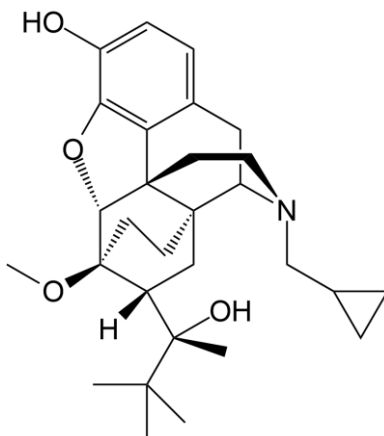
Nakon apsorpcije te distribucije u tkiva, metadon suprimira simptome ustezanja ostalih opioida te žudnju za istima, na način da se sam veže na opioidne receptore. Uz to, oslabljuje toleranciju uzrokovanu opioidima mehanizmima vezanim uz anatagonizam NMDA receptora.

Nuspojave koje se mogu javiti kao posljedica uporabe metadona uključuju pospanost, kognitivne poremećaje, depresiju, glavobolju, znojenje, kroničnu konstipaciju, ejakulatorne probleme. S kroničnom upotrebom, mogući su problemi sa spavanjem, menstrualne nepravilnosti te bol u zglobovima i kostima. Uočeno je da metadon produljuje QT interval, što je uz pomoć laboratorijskih istraživanja objašnjeno inhibicijom kalijevih kanala u srcu. U kombinaciji s nekim lijekovima postoji opasnost od pojave aritmija, što je češće slučaj kod primjene viših doza metadona (Lorman, 2014).

#### **4.3.2. Buprenorfin**

Buprenorfin (Slika 4) je polusintetski opioid koji djeluje kao parcijalni agonist  $\mu$ -opioidnih receptora. Ova posebnost parcijalnog agonizma omogućuje mu da se veže na opioidni

receptor, aktivira ga, no uzrokuje samo parcijalnu intrinzičnu postreceptorsku aktivnost, dovoljnu da zaustavi simptome ustezanja, no nedovoljnu da uzrokuje jaku euforiju koja je značajka potpunih agonista. Buprenorfin se s velikim afinitetom, uz sporu disocijaciju, veže na opioidni receptor, istiskuje molekule slabijeg afiniteta vezanja te aktivira receptor slabije nego što to čini opioid koji je pravi agonist. Značajno u ovom procesu je što, kad se postigne određena doza, učinci buprenorfina postižu plato (eng. ceiling effect). Drugim riječima, nakon postizanja maksimalnog učinka, daljnje povećanje doze nije povezano s daljnjim povećanjem učinaka, kako terapijskih, tako i neželjenih. Nuspojave ovisne o dozi, kao što su respiratorna depresija, sedacija i intoksikacija manje su vjerojatne te je time smanjen rizik predoziranja u odnosu na potpune agoniste (www.naabt.org, Koehl i sur., 2019).



Slika 4. Struktura buprenorfina

U Republici Hrvatskoj, buprenorfin je registriran u obliku sublingvalnih tableta (Bulnexo<sup>®</sup>, Buprenorfin Alkaloid<sup>®</sup>, Buprenorfin Sandoz<sup>®</sup>, Buprenorfin/Nalokson Mylan<sup>®</sup>, Nimedol<sup>®</sup>, Bunalict<sup>®</sup>, Suboxone<sup>®</sup>, Subutex<sup>®</sup>, Zubsolv<sup>®</sup>, Bupensanduo<sup>®</sup>), injekcija s produljenim oslobađanjem (Buvidal<sup>®</sup>), transdermalnih naljepaka (Laribon<sup>®</sup>, Transtec<sup>®</sup>) te implantata (Sixmo<sup>®</sup>). U obliku sublingvalnih tableta, injekcija s produljenim oslobađanjem i implantata indiciran je za nadomjesno liječenje ovisnosti o opioidima, dok je u obliku transdermalnih naljepaka indiciran za umjerenu do jaku bol koju uzrokuje rak te jaku bol koja ne reagira na neopioidne analgetike (www.halmed.hr).

Peroralna bioraspoloživost buprenorfina je izrazito mala te se zbog toga u terapiji primjenjuje u obliku sublingvalnih tableta (bioraspoloživost oko 50%). Na taj se način buprenorfin preko oralne mukoze apsorbira direktno u sistemski krvotok. Zbog svoje velike lipofilnosti brzo prelazi krvno moždanu barijeru, ali se i snažno veže za proteine plazme s kojih sporo disocira, što mu produljuje poluvijek života te omogućuje doziranje jednom dnevno, u nekim slučajevima čak i svaki drugi dan (Coe i sur., 2019).

Metabolizira se u jetri putem CYP3A4 u aktivni norbuprenorfin te oba spoja kasnije podliježu glukuronidaciji u neaktivne metabolite. Primarno se izlučuje fecesom, dok se glukuronidi izlučuju urinom (Elkader i Sproule, 2005).

#### **4.3.3. Sigurnost supstitucijske opioidne terapije**

Zbog svog potpunog opioidnog učinka, metadon se često zloupotrebljava izvan ambulantne primjene kao droga za postizanje euforije. Iako je buprenorfin najavljan kao potpuno sigurna alternativa, u praksi je ta sigurnost ubrzo dovedena u pitanje nakon što su se pojavili slučajevi predoziranja primjenom buprenorfina intravenski, načinom primjene koji terapijski nije predviđen u liječenju ovisnosti (Noble i Marie, 2019). Iako buprenorfin uobičajeno ne uzrokuje respiratornu depresiju, zbog parcijalnog agonističkog djelovanja i učinka platoa koji postiže, u kombinaciji s ostalim depresorima živčanog sustava, kao što su benzodiazepini ili alkohol, a koji su u čestim kombinacijama kod ovisnika, moguć je fatalni ishod. Kako bi se taj problem pokušao spriječiti, razvijena je formulacija buprenorfina u kombinaciji s naloksonom, opioidnim antagonistom za sublingvalnu primjenu (Schuckit, 2016).

Osim vrlo česte zlouporabe, problemi sa sigurnošću u primjeni metadona mogu nastati i u kliničkom okruženju. Predoziranje metadonom moguće je ako mu se doza povisuje prebrzo u početnim stadijima liječenja te zbog toga postoje predviđene sheme doziranja koje bi se trebale pratiti, a temeljene su na kliničkim studijama. U dozama višim od 100 mg dnevno, osim izražene sedacije, metadon može produžiti QT interval te uzrokovati srčane aritmije (Schuckit, 2016), iako novije studije ne potvrđuju kliničku značajnost ovog učinka (Bart i sur., 2017).

Opasnost kod primjene oba lijeka, koja je posljedica njihove potencijalne zlouporabe, jest infekcija zaraznim bolestima intravenskim injiciranjem, najznačajnije virusom hepatitisa C (HCV) i HIV-om (Ćelić, 2019).

Metadon i buprenorfin imaju veliki potencijal ulaska u interakcije s drugim lijekovima i supstancama koji su snažni induktori ili inhibitori enzima koji kataliziraju njihovu biotransformaciju. Ovisnici zbog brojnih komorbiditeta često istovremeno uz metadon ili buprenorfin primjenjuju i lijekove iz skupine antiinfektiva i one koji djeluju na središnji živčani sustav. Metadon se u jetri metabolizira putem CYP3A4 i CYP2D6, enzimima koji metaboliziraju veliki broj lijekova, ali su podložni inhibiciji ili indukciji. Ako se metadon primjenjuje s lijekovima koji su inhibitori ovih enzima, manje metadona će se metabolizirati u neaktivni oblik, odnosno plazmatska koncentracija aktivnog metadona bit će veća od terapijski predviđene, što se dovodi u vezu s većim rizikom od o dozi-ovisnih nuspojava i depresije disanja. Lijekovi koji su inhibitori CYP3A4 enzima, a često su u politerapiji uključuju antimikotike (ketokonazol, flukonazol, itrakonazol), makrolidne antibiotike (eritromicin, klaritromicin) inhibitore HIV proteaze (ritonavir, indinavir) te mogu prouzročiti klinički značajne interakcije. Lijekovi koji su, uz CYP3A4, inhibitori i CYP2D6 enzima uključuju najčešće antidepressive, kao što su fluoksetin i fluvoksamin. Ako se metadon primjenjuje s lijekovima koji su induktori ovih enzima, metadon će se pojačano metabolizirati u inaktivne metabolite. U ovu interakciju najčešće je uključen CYP3A4, čijom indukcijom plazmatsku koncentraciju metadona smanjuju karbamazepin, fenitoin, risperidon, deksametazon, rifampicin, ritonavir, efavirenz (Ferrari i sur., 2004).

Buprenorfin se primarno metabolizira u jetri putem CYP3A4 enzima N – dealkilacijom u aktivni metabolit norbuprenorfin. Obje molekule podliježu kasnijoj glukuronidaciji u slabo aktivne ili neaktivne metabolite. Norbuprenorfin, prema nekim studijama na životinjama, posjeduje trećinu analgetske aktivnosti buprenorfina, a kako je on potpuni agonist opioidnih receptora uzrokuje i jaču respiratornu depresiju. Ipak, norbuprenorfin je supstrat P-glikoproteina, koji u normalnim uvjetima sprečava njegov prolazak kroz krvno-moždanu barijeru te pojavu neželjenih učinaka. Međutim, u uvjetima predoziranja kada P-gp postaje prezasićen ili ukoliko se u terapiji nalazi lijek koji je inhibitor tog prijenosnog proteina (pr. verapamil, amiodaron), pretpostavlja se da je upravo prelazak norbuprenorfina preko krvno-moždane barijere mogući

uzrok fatalnog ishoda predoziranja buprenorfinom (Brown i sur., 2011). Interakcije koje valja spomenuti su i u ovom slučaju one s inhibitorima ili induktorima CYP3A4 enzima, a koje utječu na plazmatsku koncentraciju buprenorfina i njegovog aktivnog metabolita (Elkader i Sproule, 2005).

Osim spomenutih farmakokinetičkih interakcija, potrebno je u obzir uzeti i aditivnu farmakodinamsku interakciju između metadona i buprenorfina s depresorima središnjeg živčanog sustava kao što su benzodiazepini ili alkohol, koji u kombinaciji mogu dovesti do respiratorne depresije (Kyzer i Wenthur, 2020).

Iako produljenje QT intervala koje uzrokuje sam metadon najčešće nema klinički značajne posljedice, poseban oprez potreban je u kombinaciji s lijekovima koji također produljuju QT interval (primjerice, antipsihoticima, antiaritmecima, nekim antimikrobnim lijekovima) gdje taj aditivni učinak može prouzročiti i fatalne aritmije.

#### **4.3.4. Vrste programa, doziranje i formulacije lijekova u supstitucijskoj terapiji**

Postoji nekoliko vrsta programa odvikavanja u supstitucijskoj terapiji, a koji od programa će se primjenjivati ovisi o procjeni liječnika, ali i o dogovoru s pacijentom.

Program kratke detoksifikacije je postupak kojim se ovisniku postupno reducira dnevna doza metadona kroz razdoblje od mjesec dana, a ovakav program olakšava simptome apstinencijskog sindroma nakon prekida uzimanja opijata. Kratka detoksifikacija indicirana je u slučajevima u kojima je dogovoreni terapijski cilj potpuno odvikavanje i nakon toga održavanje apstinencije.

Program spore detoksifikacije je postupak u kojem se ovisniku dnevna doza metadona reducira kroz razdoblje od jednog do šest ili više mjeseci, a indicirana je u slučajevima kada prethodni pokušaji brze detoksifikacije nisu bili uspješni. Preporuča se ako je dogovoreni terapijski cilj potpuno odvikavanje i nakon toga održavanje apstinencije, ali je procijenjeno da zbog težine ovisnosti to nije moguće ostvariti u kratkom vremenu.

Kratko ili privremeno održavanje je postupak u kojem se ovisniku dnevna doza metadona ne mijenja kroz razdoblje od šest mjeseci. Ovakav se oblik terapije preporuča kao početni oblik

tretmana ovisnika za koje se procijeni da trenutno nema mogućnosti za potpuno odvikavanje, kod ovisnika kod kojih se prethodnim pokušajem detoksifikacije nije uspjelo uspostaviti i održati stanje apstinencije, kod ovisnika kod kojih nakon detoksifikacije postoji jaka žudnja za drogom, kao privremeni oblik tretmana koji olakšava zadržavanje u programu, te kod ovisnika koji tijekom detoksifikacije strahuju od relapsa zbog čega inzistiraju da se zaustavi redukcija doze.

Dugotrajno održavanje je postupak u kojem se ovisniku omogućuje primjena odgovarajućih dnevnih doza metadona kroz razdoblje dulje od 6 mjeseci. Dio ovisnika je doživotno u ovom programu održavanja, a indiciran je u slučajevima kada je klinička slika ovisnosti toliko teška da se ovakav oblik tretmana procijeni kao najbolji za samog ovisnika, kod ovisnika koje se tijekom terapijskog postupka nije uspjelo motivirati na odvikavanje, kod trudnica, kod ovisnika zaraženih HIV-om te kod ovisnika s komorbiditetima (Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, 2007).

Posebnu pozornost u supstitucijskoj terapiji metadonom i buprenorfinom treba obratiti na doziranje. Metadon se obično koristi u dozama od 50 do 100 mg dnevno. Nedovoljna doza metadona je neučinkovita te samim time može biti uzrok izlaska pacijenata iz programa liječenja ovisnosti ili vraćanja zloupotrebi heroina. Previsoke doze mogu imati izraženije neželjene učinke (produljenje QT intervala, opioidne nuspojave), dok preniske uslijed neučinkovitosti mogu povećati žudnju osobe za heroinom (Shen i sur., 2019). Buprenorfin ima dokaze za učinkovitost u dozama od 2 do 16 mg dnevno (Fareed i sur., 2010), no novije studije, iako na malom broju ispitanika, pokazuju njegovu potencijalnu učinkovitost i u dozama manjim od 2 mg dnevno (Shen i sur., 2019).

U Sažetku opisa svojstava Heptanon<sup>®</sup> tableta (metadon) stoji upozorenje da sve bolesnike koji se liječe od ovisnosti, a primaju više od 100 mg metadona na dan treba tijekom prva tri mjeseca liječenja svakodnevno nadzirati ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Primjena metadona je pod nadzorom, što znači da pacijent mora svaki, ili svaki drugi dan, dolaziti u ambulantu te pred liječnikom popiti određenu količinu tableta. Primjerice, jedna Heptanon<sup>®</sup> tableta sadrži 5 mg metadona, što je 16-20 tableta dnevno ako je doza održavanja 80-100 mg.

Prema Cochrane sistemskom preglednom radu objavljenom 2014. godine uspoređena je terapija održavanja metadonom, odnosno buprenorfinom u liječenju ovisnosti o opioidima. Rad uključuje 31 studiju, odnosno ukupno 5430 ispitanika, ovisnika o heroinu ili drugim opioidima, uz izuzetak trudnica. Većina studija uključenih u razmatranje uključuje usporedbe niskih (do 40 mg), srednjih (40 – 85 mg), odnosno visokih doza (više od 85 mg) metadona te analogno tome niskih (2-6 mg), srednjih (7-15 mg) te visokih doza (više od 16 mg) buprenorfina. Usporedba terapije fleksibilnim dozama buprenorfina i metadona pokazala je da manje pacijenata na terapiji buprenorfinom ostaje u programu odvikavanja, odnosno da je metadon u tom pogledu učinkovitiji. Niske doze metadona pokazale su se učinkovitijim u zadržavanju pacijenata na terapiji od niskih i srednjih doza buprenorfina. Usporedbom visokih doza metadona i visokih doza buprenorfina pokazalo se kako nema statistički značajne razlike u broju pacijenata koji su se zadržali na terapiji odvikavanja. Također, buprenorfin i metadon imaju jednako djelovanje na simptome ustezanja iako se pokazalo da buprenorfin djeluje brže na poboljšanje simptoma. Ključan faktor za izbor lijeka je težina ovisnosti pacijenta. Buprenorfin se preporuča u slučajevima blage do umjerene ovisnosti, dok se metadon zbog svoje veće učinkovitosti preporuča kod svih stupnjeva ovisnosti. Ukoliko postoji povećan rizik od neadherencije, preporuča se propisivanje metadona zbog veće mogućnosti nadzora terapije nego što je to slučaj s buprenorfinom. Potreban je oprez prilikom zamjene terapije metadonom za buprenorfin jer metadon zbog svojeg dugog poluvremena života može uzrokovati dugotrajnije simptome ustezanja. Iz istog razloga, ne preporuča se zamjena terapije kod pacijenata koji uzimaju dnevnu dozu metadona veću od 60 mg (Mattick i sur., 2014).

Prema smjernicama za farmakoterapiju buprenorfinom, ukoliko se pacijentu koji je prethodno bio na terapiji metadonom mijenja terapija u buprenorfin, postoji poseban način na koji se to radi, koji propisuje Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, a naveden je u nastavku.

Ako je osoba prethodno uzimala metadon, početna doza buprenorfina može se dati 24-48 sati nakon posljednjeg uzimanja metadona, ali samo u slučaju da su dnevne doze metadona bile 30 mg ili manje. Ako je osoba prethodno uzimala više dnevne doze metadona, potrebno je najprije reducirati dnevnu dozu metadona na 30 mg ili manje te nakon što prođe minimalno 30 sati od uzimanja posljednje doze metadona i počnu se javljati prvi fizički znakovi apstinencijskog

sindroma, osobi se daje početna, testna doza od 2 mg buprenofrina. Ukoliko dođe do smanjenja znakova apstinencije, pacijentu se savjetuje da prati svoje stanje tijekom dana te ako se nakon nekoliko sati ponovno počnu javljati apstinencijski simptomi, smije uzeti još jednu dozu od 2 mg unutar istog dana. Sljedeći dan, ukupna doza koja je uzeta prethodnog dana uzima se jednokratno. (Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, 2007)

Metadon i buprenorfin u Hrvatskoj su dostupni u nekoliko formulacija. Što se tiče metadona, dostupan je u obliku tableta i u obliku oralnih otopina ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Oralne otopine omogućuju preciznije doziranje ukoliko je to potrebno i pacijentu prihvatljivo. Osim toga, često su prihvatljiviji ovisnicima koji imaju određene komorbiditete, kao što je nemogućnost gutanja, a liječnicima omogućuju lakšu kontrolu adherencije, jer onemogućuje zadržavanje tablete u usnoj šupljini te njezino kasnije izbacivanje van iz usta.

Buprenorfin je u Hrvatskoj dostupan u obliku sublingvalnih tableta (najveći broj pripravaka) te u obliku sporootpuštajućeg implantata ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Budući da je buprenorfin prilikom izlaska na tržište bio proglašen sigurnijim lijekom od metadona, te je kao kronična terapija postao dostupan liječenim ovisnicima za primjenu van liječničke ambulante, počeo je rasti i broj slučajeva zlouporabe buprenofrina intravenskim iniciranjem, s ciljem postizanja narkotičkog učinka. Da bi se taj rizik zlouporabe smanjio, uvedena je sublingvalna formulacija buprenofrina u kombinaciji s antagonistom opioidnih receptora naloksonom. Oralna i sublingvalna bioraspoloživost naloksona su niske te ne utječu na bukalnu apsorpciju i farmakokinetiku buprenofrina kad se sublingvalna tableta primijeni pravilno. No, ako se tablete smrve s ciljem njihove zlouporabe, intravenskim iniciranjem, nalokson se veže na opioidne receptore te ispoljava svoj antagonistički učinak blokadom receptora i blokadom pojave opioidnih efekata buprenofrina (Elkader i Sproule, 2005). Posljednih godina istražuju se formulacije buprenofrina koje bi se primjenjivale jednom tjedno ili rjeđe. Jedna od takvih formulacija je potkožni implantat buprenofrina koji se primjenjuje jednom tjedno ili jednom mjesečno, u Europskoj uniji registriran kao Buvidal<sup>®</sup>. Implantat ugrađuje liječnik specijalist te je time primjena lijeka pod kontrolom, bez rizika zlouporabe. Također, nije potrebno svakodnevno uzimanje lijeka u obliku tableta te, koliko je za sad poznato, ne postoji problem neadherencije (Haasen i sur., 2017).



Svi ovi oblici omogućuju postepeni ulazak lijeka u cirkulaciju, izbjegavajući nagli porast koncentracije koji doprinosi ovisnosti. Što se tiče oralne i sublingvalne primjene, maksimalne koncentracije lijeka u krvi, a i pojava samih učinaka, postižu se nakon prosječno 4 sata za metadon, a 1 sat za buprenorfin. Osim toga, lijekovi imaju dovoljno dugo poluvrijeme eliminacije što im omogućuje doziranje jednom dnevno, olakšavajući primjenu i pacijentima i liječnicima (Noble i Marie, 2019).

Kronična primjena buprenorfina stvara tjelesnu ovisnost opioidnog tipa koja je obično blaža u odnosu na potpune agoniste te se javlja odgođeno. Ako se terapija buprenorfinom započinje kod ovisnika o opioidima, buprenorfin će zbog većeg afiniteta istisnuti potpune opioidne agoniste s receptora, a postreceptorski učinci bit će slabiji što se može povezati s pojavom simptoma ustezanja. Zbog toga, pacijenti moraju biti u stanju blagog do srednjeg ustezanja, kako bi se započela terapija buprenorfinom te izbjegao takav učinak ([www.drugbank.ca](http://www.drugbank.ca)).

#### **4.3.5. Razlozi zbog kojih se u Hrvatskoj metadon propisuje više od buprenorfina**

Ne postoje čvrsta pravila prema kojima bi se pacijentu koji je ovisan o heroinu propisivao metadon ili buprenorfin. Odabir između ta dva lijeka ovisi o više faktora, koji uključuju stadij ovisnosti, trenutnu terapiju pacijenta, cijenu liječenja, dostupnost liječenja, objektivnu i subjektivnu procjenu liječnika specijalista.

Iako u izravnim usporedbama i metadon i buprenorfin poboljšavaju ishode terapije ovisnosti o heroinu, većina studija povezuje metadon s duljim zadržavanjem pacijenata u programu terapije ovisnosti. Metadon je u primjeni dulje od buprenorfina, iza sebe ima veći broj kliničkih studija i znanstveno-utemeljenih dokaza, lijek je s poznatim nedostacima i prednostima te je kao takav, prema mišljenju velikog broja liječnika, često sigurniji lijek za propisivanje. Ukoliko liječnici određeni lijek propisuju dugi niz godina, znaju što od njega mogu očekivati, te se u većem broju slučajeva odlučuju propisati njega kao opciju s kojom su bolje upoznati. Samim time, u startu je veći broj pacijenata na terapiji metadonom, te ukoliko bi i postojala želja

liječnika za promjenom terapije u buprenorfin, pacijent najčešće odbija takvu opciju. Osim toga, buprenorfin je skuplja terapijska opcija, što ga na prvi pogled čini većim opterećenjem za zdravstveni sustav, iako bi u konačnici zbog svoje sigurnosti i dostupnosti mogao smanjiti ukupne troškove, no nedostaju farmakoeekonomska istraživanja koja bi dala uvid u kompletnu sliku.

#### **4.4. Opijatska supstitucijska terapija u vremenu COVID-19**

Pandemija koronavirusom (COVID-19) predstavlja velik izazov za zdravstveni sustav, kako u svijetu tako i u Hrvatskoj. Do sada se pokazalo kako je većina težih oblika bolesti i smrtnih slučajeva zabilježena kod starijih osoba i osoba s kroničnim bolestima, poput dijabetesa, raka i različitih respiratornih bolesti. Osobe s poviješću uzimanja droga često su imunokompromitirane te često imaju značajno veću prevalenciju kroničnih respiratornih bolesti, poput astme i kronične opstruktivne plućne bolesti, od opće populacije i u skladu s time pod povećanim su rizikom od ozbiljnih komplikacija uzrokovanih COVID-19. Osim zdravstvenog stanja, određeni socijalni čimbenici, poput ograničenog pristupa adekvatnoj zdravstvenoj skrbi, beskućništva i veće vjerojatnosti uhićenja ili zadržavanja u bolnici također povećavaju rizik zaraze kod ovisnika. Smatra se kako su konzumenti droga potencijalno jedna od najrizičnijih skupina za COVID-19, zbog čega je potrebno prilagoditi njihovo liječenje. Za osobe na opijatskoj supstitucijskoj terapiji klinički prioritet je osigurati terapiju metadonom ili buprenorfinom, te osigurati pristup iglama i špricama kako bi se spriječila njihova razmjena te minimalizirala moguća šteta. Zbog toga moraju često posjećivati liječničke ordinacije ili ljekarne te u nekim slučajevima radije prekidaju liječenje kako ne bi sebe i svoje bližnje izlagali riziku od zaraze. Preporuka Britanskog kraljevskog psihijatrijskog društva je da se u novonastaloj situaciji razmotri opcija relaksiranja određenih zahtjeva i nastavi liječenje. Smatra se kako je gotovo uvijek sigurnije da ovisnici ostanu na supstitucijskoj terapiji, odnosno da im se terapija daje „u ruke“ nego da od nje odustanu i počnu koristiti ilegalne opioide nepoznate čistoće i potentnosti.

Liječenje ove skupine pacijenata vrlo je izazovno te je zbog toga potrebno dobro procijeniti može li se pacijentu dati terapija bez nadzora i za koje vremensko razdoblje. Ukoliko pacijent već dobiva terapiju „na ruke“ može se razmotriti izdavanje terapije za dulje vremensko razdoblje, primjerice dva tjedna ili dulje. Izbor lijeka ključan je za suradljivost, a svakako se preporuča kad god je to moguće nastaviti s trenutnim lijekom te na odgovarajući način

optimizirati dozu. Preporuča se odgoditi detoksikaciju i smanjenje doze, jer je u ovom periodu neizvjesnosti najvažnije održavati stabilnu terapiju, ali ako osoba inzistira na detoksikaciji treba je podržati. Osobe koje su u samoizolaciji, a koje se ne liječe u bolnici, trebale bi imenovati osobu koja će umjesto njih preuzeti lijek ili recept i osigurati im daljnje uzimanje terapije. Ako to nije moguće, član zdravstvenog osoblja trebao bi preuzeti i dostaviti lijek pacijentu. Vrlo je važna i kontinuirana komunikacija s nadležnim liječnikom i redovito praćenje stanja pacijenta tijekom ovog razdoblja (<https://bolnica-vrapce.hr/opijatska-supstitucijska-terapija-u-vremenu-covid-19/>).

#### **4.5. Terapije heroinske ovisnosti u trudnoći**

Trudnice i dojilje su, uz djecu, u svim aspektima farmakoterapije skupina na koju se obraća posebna pozornost i često primjenjuju posebni protokoli ili upozorenja. Tijekom intoksikacije opioidima, kod majke se može javiti respiratorna depresija te predoziranje koji mogu utjecati na fetus, dok kod fetusa postoji rizik od hipoksemije i acidoze. U fazi ustezanja kod majke se mogu javiti simptomi kao što su tahikardija, hipertenzija, mučnina, i povraćanje, što također može imati negativne posljedice na dijete, a u najgorem slučaju dovesti do preuranjenog poroda ili pobačaja. Prema podacima američke nacionalne studije iz 2013. godine, provedene od strane Odjela za prevenciju ovisnosti i mentalno zdravlje, 5,4% trudnih žena u dobi od 15 do 44 godine aktivno su koristile neko ilegalno sredstvo ovisnosti (Noormohammadi i sur., 2016).

Metadon je još uvijek lijek izbora u terapiji ovisnosti o heroinu kod trudnica. Iako prelazi posteljicu, korist terapije nadmašuje potencijalne rizike izloženosti majke i fetusa (Koehl i sur., 2019). Metadon smanjuje rizik perinatalne i novorođenačke smrtnosti te se ne povezuje s neželjenim posljedicama u kasnijem razvoju djeteta. Doziranje mora biti prilagođeno stanju, najčešće se povećavati kroz trudnoću, a zatim i smanjivati nakon poroda. Mala količina metadona može se naći u majčinom mlijeku pa se preporuča odvajanje dojenja od uzimanja terapije (Lorman, 2014).

Što se tiče buprenorfina, iz novijih studija vidljive su određene prednosti koje ima u terapiji heroinske ovisnosti kod trudnica nad metadonom. Prema jednoj studiji, apstinencijski sindrom javio se kod 62,5% novorođenčadi čije su majke uzimale metadon tijekom trudnoće, dok je 41,2% novorođenčadi čije su majke primjenjivale buprenorfin razvilo simptome ustezanja.

Također, simptomi ustezanja bili su teži kod djece čije su majke koristile metadon (Kyzer i Wenthur, 2020).

Iako se u novijim studijama primjena buprenorfina kod trudnica pokazala kao sigurnija, broj takvih studija je premalen da bi se uveo kao standard u takvom liječenju. Dugogodišnji dokazi za djelotvornost i poznati učinci metadona kod trudnica u široj populaciji za sad mu daju prednost te metadon zadržava mjesto prvog izbora u terapiji heroinske ovisnosti trudnica (Noormohammadi i sur, 2016).

Korištenje ilegalnih opioidnih supstanci, ali i legalnih opioidnih analgetika u trudnoći dovodi fetus u velik rizik od razvoja neonatalnog apstinencijskog sindroma (NAS) čija se prevalencija povećava s povećanjem broja trudnica koje koriste opioide. Klinička slika NAS-a uključuje najčešće tremor, iritabilnost, neprestan plač i proljev. Mogu se javiti simptomi autonomnog živčanog sustava poput znojenja i kihanja, problemi s respiratornim sustavom poput tahipneje i nazalne kongestije te problema s probavnim sustavom poput povraćanja, proljeva i problema s hranjenjem. Trajanje i težina simptoma ovise o vrsti droge koju je majka uzimala, količini i njezinim farmakološkim karakteristikama. Postoje brojni upitnici za procjenu težine simptoma kod novorođenčeta prema kojima se određuje daljnje postupanje i procjenjuje postoji li potreba za farmakološkom intervencijom. Nefarmakološke mjere su prva opcija u svim slučajevima, iako u slučaju težih simptoma neće biti dovoljna, a uključuje često držanje djeteta na rukama, često hranjenje visokokaloričnom hranom i kontinuiranu stimulaciju prigušenim svjetlima i tihim zvukovima. Povećana razdražljivost kod novorođenčadi uzrokuje probleme sa spavanjem i nekontrolirano, neutješno plakanje pa je zbog toga potrebno nježno postupati s djetetom i izbjegavati buđenje, a ponekad mogu pomoći i terapija tihom glazbom ili masaža. Ukoliko ovakve mjere nisu dovoljne, potrebno je uvesti farmakološko liječenje. Mnogi su lijekovi dostupni za terapiju simptoma, ali ne postoji jedinstveni lijek ili režim doziranja za sve pacijente. Najčešće je u upotrebi morfin koji omogućuje kontrolu teških simptoma, ali njegova upotreba produljuje vrijeme boravka u bolnici. Alternativa morfinu je metadon kojem je, zbog njegovog dugog poluvremena života, ponekad problematično titirati dozu. Buprenorfin je logična zamjena za metadon, ali nedostaju veće studije koje bi opravdale njegovu upotrebu. U upotrebi su još i fenobarbital, koji se može koristiti sam, u slučajevima ne-opioidnog NAS-a, ili u

kombinaciji s metadonom i morfinom te klonidin koji se također može koristiti sam ili kao dopuna terapiji. Klonidin i fenobarbital u kombinacijama s metadonom i buprenorfinom skraćuju trajanje terapije i omogućuju upotrebu nižih doza morfina i metadona (Kocherlakota, 2014).

#### **4.6. Problemi u terapiji opioidima uzrokovane ovisnosti**

Terapija opioidima uzrokovane ovisnosti zasnovana je na supstitucijskom pristupu, odnosno zamjeni „težeg“ sredstva ovisnosti supstancama koje djeluju na isti način, ali su molekularni učinci, te djelovanja koje postižu prihvatljiviji, odnosno slabiji ili se lakše podnose i kontroliraju. U konačnici, cilj ovakve vrste terapije je učiniti socijalni život ovisnika funkcionalnim.

Iz samog pristupa vidljiv je prvi nedostatak terapije, a to je da ona zapravo ne liječi u pravom smislu riječi, odnosno ne djeluje na složene promjene u fiziologiji mozga koje su nastale kao posljedica dugotrajne primjene sredstava ovisnosti. Već je iz samog naziva terapije jasno da je osnovni princip zamijeniti „gore zlo“ (heroin) prihvatljivijim (metadonom ili buprenorfinom). Ovakav oblik terapije zapravo ovisnike o heroinu pretvara u ovisnike o metadonu ili buprenorfinu.

Jedan od većih problema terapije koji utječe i na konačne (loše) ishode je nesuradljivost pacijenata, koja može biti posljedica više čimbenika. Takvi pacijenti su često stigmatizirani od okoline, unatoč pokušajima da ih se uklopi u socijalno okruženje, a s obzirom na gotovo svakodnevne posjete ambulanti, teško im je takav problem sakrivati. To je posebno izraženo u terapiji metadonom, gdje pacijent mora svakodnevno pod nadzorom liječnika uzimati terapiju. Pokušaj skrivanja ili nepriznavanja problema, nepovjerenje u zdravstveni sustav, liječnike, razočaranje u privatnom životu, često negativno i pesimistično raspoloženje praćeno narušenim mentalnim zdravljem izrazito negativno utječu na suradljivost pacijenata i adherenciju prema bilo kojem terapijskom pristupu.

U Sažetku opisa svojstava Heptanon® tableta (metadon) stoji upozorenje da sve bolesnike koji se liječe od ovisnosti, a primaju više od 100 mg metadona na dan treba tijekom prva tri mjeseca liječenja svakodnevno nadzirati ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Primjena metadona je pod nadzorom, što znači da pacijent mora svaki, ili svaki drugi dan, dolaziti u ambulantu te pred liječnikom popiti određenu količinu tableta. Primjerice, jedna Heptanon® tableta sadrži 5 mg metadona, što

je 16-20 tableta dnevno ako je doza održavanja 80-100 mg. U praksi je takav postupak vrlo često teško ili nemoguće provoditi, najčešće zbog nesuradljivosti pacijenata. Tome doprinosi preveliki obim posla koji pada na liječnike opće prakse u čijim ambulancama se ovakav tip terapije provodi, odnosno trebao bi se provoditi. Jedno od mogućih rješenja bilo bi osnivanje centara za terapiju ovisnosti o opioidima, u kojima bi radili specijalisti posvećeni isključivo praćenju i provođenju ovakvog oblika terapije, no za tako nešto trenutno ne postoji dovoljna količina sredstava u zdravstvenom sustavu.

Vrlo bitno je za ustrajnost u terapiji imati podršku bližnjih i okoline, terapiju uzimati redovito i prema uputama specijalista. Iako se broj ljudi koji ulaze u sustav terapije ovisnosti o opioidima konstantno povećava, vrlo su česti relapsi koji osobu ponovno vraćaju na sam početak.

## 5. ZAKLJUČCI

Ovisnost je stanje neodoljive potrebe za uporabom opojne droge, kronična bolest mozga do koje dolazi ponavljajućim izlaganjem sredstvu ovisnosti, a čiji učinci dovode do najčešće ireverzibilnih promjena u određenim regijama mozga. Sva sredstva ovisnosti različitim mehanizmima dovode do povećanja koncentracije dopamina u moždanim regijama za nagradu. Opijati i opiodi, u koje spada heroin, do povećanja koncentracije dopamina dovode posredno, aktivirajući opiodne receptore.

U kroničnoj terapiji ovisnosti o heroinu koriste se lijekovi koji zamjenjuju sredstvo ovisnosti, odnosno djeluju kao agonisti ili parcijalni agonisti opiodnih receptora. Trenutno su za terapiju ovisnosti odobreni agonist opiodnih receptora, metadon i parcijalni agonist opiodnih receptora, buprenorfin.

Metadon je lijek koji je u upotrebi puno dulje, što je jedan od razloga zbog kojih se još uvijek primjenjuje više od buprenorfina. Ima poznat profil učinaka i nuspojava, nisku cijenu i velik broj studija iza sebe. Iako učinkovit u indikaciji liječenja ovisnosti o opiodima, podložan je zloupotrebi. Kako bi se to spriječilo, predviđena je njegova primjena isključivo u liječničkim ambulantama uz nadzor zdravstvenog djelatnika.

Buprenorfin je lijek koji zbog svojeg mehanizma parcijalnog agonizma ne postiže učinke jednakog intenziteta kao potpuni agonisti, samim time je sigurniji, te ima manji rizik predoziranja. Nakon određenog perioda kontroliranog uzimanja terapije u liječničkim ambulantama, dostupan je pacijentima za podizanje u ljekarni te primjenu kod kuće. Kako bi se spriječila zlouporaba, razvijena je formulacija u kombinaciji s opiodnim antagonistom naloksonom, koji poništava opiodne učinke u slučaju intravenskog iniciranja.

Metadon je, zbog dugotrajne primjene i većeg broja studija, lijek izbora u trudnoći, iako novije studije idu u prilog uporabe buprenorfina kod trudnica.

U konačnici, metadon i buprenorfin smanjuju žudnju za opioidima, povećavaju zadržavanje ovisnika u tretmanu, smanjuju zlouporabu droga, povećavaju kvalitetu života kako ovisnika, tako i njegove obitelji, te smanjuju rizik od prerane smrti.



## 6. LITERATURA

American Psychiatric Association: Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders. 5th ed. Arlington: *American Psychiatric Association*, 2013, str. 540 - 549.

Armenian P, Vo KT, Barr-Walker J, Lynch KL. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review, *Neuropharmacology*, 2018, 134, 121-132.

Baidoo N, Wolter M, Leri, F. Opioid withdrawal and memory consolidation. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 114, 5-9.

Bart G, Wyman Z, Wang Q, Hodges J, Karim R, Bart B. Methadone and the QTc Interval. *J Addict Med*, 2017, 11(6), 489-493.

Baza lijekova, <https://www.halmed.hr>, pristupljeno 25.5.2020.

Brown S, Holtzman M, Kim T, Kharasch E. Buprenorphine Metabolites, Buprenorphine-3-glucuronide and Norbuprenorphine-3-glucuronide, Are Biologically Active. *Anesthesiology*, 2011, 115, 1251-1260.

Buprenorphine, <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00921>, pristupljeno 11.6.2020.

Ćelić I. Doktorska disertacija: Utjecaj supstitucijske terapije i zaraženosti virusom hepatitisa C na kvalitetu života ovisnika o opijatima. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 2019. str. 1-11.

Coe M, Lofwall M, Walsh, S. Buprenorphine Pharmacology Review. *Addict Med*, 2019, 13, 93-101.

Department of Mental Health and Substance Abuse. Proposal for the inclusion of buprenorphine in the who model list of essential medicines, Dostupno na: [https://www.who.int/substance\\_abuse/activities/buprenorphine\\_essential\\_medicines.pdf?ua=1%3E](https://www.who.int/substance_abuse/activities/buprenorphine_essential_medicines.pdf?ua=1%3E); pristupljeno: lipanj 2020.

Draganić P, Škribulja M, i Oštarčević S. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2014. – 2018., Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode, 2019, str. 8.

Elkader A, Sproule B. Buprenorphine: Clinical Pharmacokinetics in the Treatment of Opioid Dependence. *Clin Pharmacokin*, 2005, 44, 663-676.

Europski centar za praćenje droga i ovisnosti o drogama. *Europsko izvješće o drogama 2019.: trendovi i razvoj*. Ured za publikacije Europske unije, Luksemburg, 2019, str. 15-57.

Fareed A, Vayalapalli S, Casarella J, Amar R, Drexler K. Heroin anticraving medications: A systematic review. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2010, 36, 336-338.

Ferrari A, Coccia C, Bertolini A, Sternieri E. Methadone—metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res*, 2004, 50, 553-556.

Haasen C, Linden M, Tiberg F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a buprenorphine subcutaneous depot formulation (CAM2038) for once-weekly dosing in patients with opioid use disorder. *J Subst Abuse Treat*, 2017, 78, 22-29.

Information sheet on opioid overdose, 2018, <https://www.who.int>, pristupljeno 30.4.2020.

Katzung B. Basic & Clinical Pharmacology. New York: McGraw-Hill, 2018., str. 553 - 589.

Katalinić D, Huskić A. Izvješće o osobama liječenim zbog zlouporabe psihoaktivnih droga u Hrvatskoj u 2017. godini. Zagreb, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2018, 28-34.

Kocherlakota P. Neonatal Abstinence Syndrome. *Pediatrics*, 134, 2014, 547-561.

Koehl J, Zimmerman D, Bridgeman P. Medications for management of opioid use disorder. *Am J Health Sys Pharm*, 2019, 76, 1098-1100.

Kyzer J, Wenthur C. Classics in Chemical Neuroscience: Buprenorphine. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11, 7-10.

Lorman W. Pharmacology Corner: Methadone. *J Addict Nurs*, 2014, 25, 209-210.

Mattick R., Breen C., Kimber J. and Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database of Syst Rev*, 2014, 1-19.

McBride W, Murphy J, Ikemoto S. Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies. *Behav Brain Res*, 1999, 101, 130-132.

Methadone, <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00333>, pristupljeno 5.6.2020.

Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske. Smjernice za farmakoterapiju opijatskih ovisnika buprenorfinom. Dostupno na: <https://drogeiovisnosti.gov.hr/UserDocsImages/dokumenti/Smjernice/Smjernice%20za%20farma koterapiju%20buprenorfinom.pdf> Pristupljeno: lipanj 2020.

Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske. Smjernice za farmakoterapiju opijatskih ovisnika metadonom. Dostupno na: [https://drogeiovisnosti.gov.hr/UserDocsImages//dokumenti/Smjernice//smjernice\\_metadon.pdf](https://drogeiovisnosti.gov.hr/UserDocsImages//dokumenti/Smjernice//smjernice_metadon.pdf) ; Pristupljeno: lipanj 2020.

Noble F, Marie N. Management of Opioid Addiction With Opioid Substitution Treatments: Beyond Methadone and Buprenorphine, *Front Psychiatry*, 2019, 9, 2-5.

Noormohammadi A, Forinash A, Yancey A, Crannage E, Campbell K, Shyken J. Buprenorphine Versus Methadone for Opioid Dependence in Pregnancy. *Ann Pharmacother*, 2016, 50, 666-671.

Schuckit M. Treatment of Opioid-Use Disorders. *N Eng J Med*, 2016, 375, 357-365.

Shah M, Huecker MR. Opioid Withdrawal. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526012/?report=classic>

Shang Y, Filizola M. Opioid receptors: Structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling. *Eur J Pharmacol*, 2015, 763, 1-3.

Shen W, Wang Q, Zhang J, Ping W, Zhang J, Ye W, Hu Q, Cerci D, Zhou W. A Retrospective Survey of Buprenorphine Substitute Treatment With Minimal Dosage in Heroin Use Disorder. *Front Psychiatry*, 2019, 10, 2-6.

Soffin EM, Lee BH, Kumar KK, Wu CL. The prescription opioid crisis: role of the anaesthesiologist in reducing opioid use and misuse. *Br J Anaesth*. 2019, 122, 198-208.

Spanagel R. Animal models of addiction. *Dialogues Clin Neurosci*, 2017, 19, 247-258.

Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2018 National Survey on Drug Use and Health (HHS Publication No. PEP19-5068, NSDUH Series H-54). Rockville, MD: Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2019, str. 15-36.

The National Alliance of Advocates for Buprenorphine Treatment, [https://www.naabt.org/documents/naabt\\_brochure%20Version%202.pdf](https://www.naabt.org/documents/naabt_brochure%20Version%202.pdf), pristupljeno 20.6.2020.

Volkow N, Koob G, McLellan A. Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N Eng J Med*, 2016, 374, 364-367.

Volkow N, Michaelides M, Baler R. The Neuroscience of Drug Reward and Addiction. *Physiol Rev*, 2019, 99, 2115-2128.

Zakon o suzbijanju zlouporabe opojnih droga, 2001, Zagreb, Narodne novine, broj 107 (NN/107/2001)

## 7. SAŽETAK/SUMMARY

Ovisnost o heroinu i sintetskim opioidima veliki je javnozdravstveni problem, kako u svijetu, tako i u Hrvatskoj. Jedan od pristupa liječenju ovisnosti o heroinu uključuje primjenu sintetskih opioida metadona ili buprenorfina u okviru supstitucijske terapije. Metadon je potpuni agonist opioidnih receptora, te kao takav ostvaruje opioidne učinke, no njegova farmakokinetička svojstva kao što su visok postotak vezanja za proteine plazme i dugo, ali vrlo različito poluvrijeme eliminacije zbog interindividualnih varijacija u brzini i stupnju biotransformacije čine ga lijekom s nepredvidivim farmakološkim učincima te većim rizikom od nuspojava u odnosu na buprenorfin. Buprenorfin je parcijalni agonist opioidnih receptora, a ta farmakodinamska posebnost omogućuje mu da vezanjem na opioidne receptore uzrokuje slabiji opioidni odgovor popraćen manjim rizikom od predoziranja i neželjenih učinaka. Njegova sigurnost, za razliku od metadona, posebno u kombinaciji s opioidnim antagonistom naloksonom, omogućuje provođenje terapije i izvan medicinskih ustanova. Unatoč brojnim farmakološkim prednostima koje buprenorfin ima nad metadonom, potonji i dalje ostaje prva opcija u pozamašnom broju slučajeva terapije heroinske ovisnosti. Razlozi tome leže u njegovoj značajno dužoj uporabi u ovoj indikaciji, velikom broju pacijenata koji su terapiju započeli metadonom te ne žele primjenjivati drugi lijek, u stavu liječnika koji imaju veće povjerenje u metadon, te u njegovoj nižoj cijeni. Metadon je također zbog svoje dugotrajne uporabe lijek izbora u trudnica ovisnih o heroinu.

Heroin and synthetic opioid addiction is a major public health problem, both in the world and in Croatia. Opioid substitution treatment with methadone and buprenorphine is used in heroin addiction. Methadone is a full opioid receptor agonist and as such produces full opioid effects, but its pharmacokinetic properties such as high plasma protein binding, and long but very different elimination half-lives due to interindividual variations in rate and degree of biotransformation make it a drug with unpredictable pharmacological effects and a higher risk of side effects compared to buprenorphine. Buprenorphine is a partial opioid receptor agonist and this pharmacodynamic specificity allows it to bind to opioid receptors and produce a weaker opioid response accompanied by a lower risk of overdose and fewer side effects. Its greater safety, especially in combination with opioid antagonist naloxone, allows the therapy to be carried out outside medical institutions. Despite the numerous pharmacological advantages that buprenorphine has over methadone, the latter still remains the first option in a large number of cases of heroin addiction therapy. The reasons for this lie in its significantly longer use in this indication, the large number of patients who started therapy with methadone and do not want to use another drug, the attitude of doctors who have more confidence in methadone and its lower cost. Methadone is also, due to its long term use, the drug of choice in pregnant women addicted to heroin.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za Farmakologiju  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### USPOREDBA METADONA I BUPRENORFINA U TERAPIJI OVISNOSTI O OPIOIDIMA U HRVATSKOJ

**Damjan Grđan**

#### SAŽETAK

Ovisnost o heroinu i sintetskim opioidima veliki je javnozdravstveni problem, kako u svijetu, tako i u Hrvatskoj. Jedan od pristupa liječenju ovisnosti o heroinu uključuje primjenu sintetskih opioida metadona ili buprenorfinu u okviru supstitucijske terapije. Metadon je potpuni agonist opioidnih receptora, te kao takav ostvaruje opioidne učinke, no njegova farmakokinetička svojstva kao što su visok postotak vezanja za proteine plazme i dugo, ali vrlo različito poluvrijeme eliminacije zbog interindividualnih varijacija u brzini i stupnju biotransformacije čine ga lijekom s nepredvidivim farmakološkim učincima te većim rizikom od nuspojava u odnosu na buprenorfin. Buprenorfin je parcijalni agonist opioidnih receptora, a ta farmakodinamska posebnost omogućuje mu da vezanjem na opioidne receptore uzrokuje slabiji opioidni odgovor popraćen manjim rizikom od predoziranja i neželjenih učinaka. Njegova sigurnost, za razliku od metadona, posebno u kombinaciji s opioidnim antagonistom naloksonom, omogućuje provođenje terapije i izvan medicinskih ustanova. Unatoč brojnim farmakološkim prednostima koje buprenorfin ima nad metadonom, potonji i dalje ostaje prva opcija u pozamašnom broju slučajeva terapije heroinske ovisnosti. Razlozi tome leže u njegovoj značajno dužoj uporabi u ovoj indikaciji, velikom broju pacijenata koji su terapiju započeli metadonom te ne žele primjenjivati drugi lijek, u stavu liječnika koji imaju veće povjerenje u metadon, te u njegovoj nižoj cijeni. Metadon je također zbog svoje dugotrajne uporabe lijek izbora u trudnica ovisnih o heroinu.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 42 stranice, 4 grafička prikaza, 4 tablice i 41 literaturni navod. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: ovisnost, poremećaj uporabe opioida, heroin, metadon, buprenorfin, ustezanje

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Renata Jurišić Grubešić**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: rujan 2020.



## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmacology  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### COMPARISON OF METHADONE AND BUPRENORPHINE IN OPIOID DEPENDENCE THERAPY IN CROATIA

**Damjan Grđan**

#### SUMMARY

Heroin and synthetic opioid addiction is a major public health problem, both in the world and in Croatia. Opioid substitution treatment with methadone and buprenorphine is used in heroin addiction. Methadone is a full opioid receptor agonist and as such produces full opioid effects, but its pharmacokinetic properties such as high plasma protein binding, and long but very different elimination half-lives due to interindividual variations in rate and degree of biotransformation make it a drug with unpredictable pharmacological effects and a higher risk of side effects compared to buprenorphine. Buprenorphine is a partial opioid receptor agonist and this pharmacodynamic specificity allows it to bind to opioid receptors and produce a weaker opioid response accompanied by a lower risk of overdose and fewer side effects. Its greater safety, especially in combination with opioid antagonist naloxone, allows the therapy to be carried out outside medical institutions. Despite the numerous pharmacological advantages that buprenorphine has over methadone, the latter still remains the first option in a large number of cases of heroin addiction therapy. The reasons for this lie in its significantly longer use in this indication, the large number of patients who started therapy with methadone and do not want to use another drug, the attitude of doctors who have more confidence in methadone and its lower cost. Methadone is also, due to its long term use, the drug of choice in pregnant women addicted to heroin.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 42 pages, 4 figures, 4 tables and 41 references. Original is in Croatian language.

Keywords: addiction, opioid use disorder, heroin, methadone, buprenorphine, opioid withdrawal

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Renata Jurišić Grubešić, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2020.