

PRIKLAUSOMYBĖS NUO OPIOIDŲ GYDYMO BUPRENORFINU IR BUPRENORFINU/NALOKSONU METODIKA

I. BENDRA DALIS

1. Ligos pavadinimas ir TLK-10 kodas pagal Tarptautinę statistinę ligų ir sveikatos problemų klasifikaciją

1.1. Priklausomybės nuo opioidų sindromas diagnozuojamas kuomet per pastaruosius 12 mėnesių pasireiškė 3 iš 6 nurodytų Tarptautinėje statistinėje ligų ir sveikatos problemų klasifikacijos dešimtoje redakcijoje (toliau – TLK–10) simptomų (Lietuvos psichiatrių asociacija, Pasaulio sveikatos organizacija, 1992).

1.2. Priklausomybės nuo opioidų sindromas – tai fiziologinių ir kognityvinių reiškinių kompleksas, kuriame opioidų vartojimas individui yra daug svarbesnis nei kitas elgesys, anksčiau labiau vertintas. Svarbiausias priklausomybės nuo opioidų sindromo požymis yra troškimas (dažnai stiprus, kartais nenugalimas) vartoti opioidus. (Lietuvos psichiatrių asociacija, Pasaulio sveikatos organizacija, 1992).

1.3. Priklausomybės nuo opioidų sindromas – tai psichikos ir elgesio sutrikimas, sąlygotas pakitusių smegenų funkcijų, kurią sukėlė opioidų vartojimas. Opioidai veikia į smegenų μ (miu) ir δ (delta) receptorius. Šie receptoriai išsidėstę vidurinėse smegenyse, kurioje vyksta mezolimbine dopamino apykaitos grandinė. Ligos etiologijoje svarbiausią vaidmenį vaidina tai, kad pakartotinis opioidų vartojimas aktyvina smegenų motyvacijos sistemas, kurios įprastai sužadinamos tik tokių svarbių stimulų kaip maistas, vanduo, pavojus arba lytinis partneris. Pakitusių smegenų funkcijų išdava yra pakitęs mąstymas ir elgesys, todėl smegenų funkcijų pakitimai gali reikšmingai keisti elgseną. Kitaip tariant, priklausomybė nuo opioidų yra liga, kurią sąlygoja pakitusi smegenų veikla, kaip ir kitų neurologinių ir psichikos ligų atveju. Ligos susiformavimą veikia individualūs psichologiniai, genetiniai, socialiniai, aplinkos faktoriai, kurie svarbesni ligos formavimosi pradžioje (WHOa, 2004).

1.4. Ligos eigai dėl ilgalaikių dopamino, endorfinų ir kitų centrinės nervų sistemos neuromediatorių apykaitos sutrikimų būdingi atkryčiai kaip ir kiekvienai lėtinei ligai. Todėl yra reikšmingas tęstinis gydymas, kurio tikslas – atkryčių profilaktika, tęstinė medicinos ir psichologinė – socialinė pagalba nuo opioidų priklausomiems asmenims. Lietuvoje dažniausiai priklausomybė formuojasi nuo heroino, kuris yra dažniausiai švirkščiamas. Aukštesnės koncentracijos heroinas dar naudojamas įkvepiant jo garus nuo folijos.

1.5. Lietuvos Respublikos Valstybinio psichikos sveikatos centro duomenimis 2007 metais šalyje buvo registruotas 4616 asmuo, kuriems buvo diagnozuotas priklausomybės nuo opioidų sindromas (kodas pagal TLK–10 F11.2). Jie sudarė 80,8 proc. visų Lietuvoje registruotų sergančių priklausomybe nuo narkotinių ir psichotropinių medžiagų. Statistinių tyrimų duomenimis Lietuvoje 2006 m. buvo apie 4300 opioidų vartotojų, turinčių dėl vartojimo sveikatos ir / ar psichologinių – socialinių problemų, iš jų 3200 švirkščiamųjų narkotikų vartotojų (Hay G., 2007).

1.6. Valstybinio psichikos sveikatos centro duomenimis net 92,7 proc. asmenų, užregistruotų dėl psichikos ir elgesio sutrikimų, vartojant narkotines ir psichotropines medžiagas, jas vartojo švirkščiamuoju būdu. Šiuo būdu daugiausia buvo vartojami opioidai (79,5 proc.). Lietuvoje, kaip ir kitose Baltijos ir Rytų Europos šalyse opioidų švirkštėjimas susijęs su ŽIV ir hepatito C plitimu. Iki 2009 m. Lietuvoje registruotas 1401 ŽIV infekuotas asmuo, $\frac{3}{4}$ iš kurių užsikrėtė per švirkščiamuosius narkotikus. 2008 m. Lietuvoje registruota 95 nauji ŽIV atvejai. Pagal ŽIV paplitimą 100 000 gyventojų Lietuva 2007 m. su 38,6 atveju buvo žymiai geresnėje padėtyje nei dauguma kaimyninių šalių (Latvijoje 2007 m. šis rodiklis buvo 173, Estijoje – 482, Baltarusijoje – 90,3). Esant nepakankamai prieinamam priklausomybės nuo švirkščiamųjų narkotikų gydymui,

didėja rizika toliau plisti infekcinėms ligoms, tokioms kaip ŽIV ir hepatitas C, kurių gydymas yra ilgas ir brangus.

1.7. 2007 m. šalyje mirė 72 asmenys nuo narkotikų vartojimo (2006 m. – 62).

1.8. Pirminio lygio ambulatorines psichikos sveikatos priežiūros paslaugas 2008 m. teikė 85 psichikos sveikatos centrai, vadovaudamiesi Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. gegužės 3 d. įsakymu Nr. 204 „Dėl priklausomybės ligų gydymo ir reabilitacijos standartų patvirtinimo“ (Žin., 2002, Nr. 47-1824).

1.9. Farmakoterapija buprenorfinu¹ ir buprenorfinu/naloksonu² 2008 m. pabaigoje buvo taikoma priklausomybės ligų centruose, kai kuriuose psichikos sveikatos centruose ir privačiose įstaigose. Farmakoterapija buprenorfinu ir buprenorfinu/naloksonu taikoma Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2007 m. rugpjūčio 6 d. įsakymu Nr. V – 653 „Dėl pakaitinio gydymo skyrimo ir taikymo priklausomybei nuo opioidų gydyti ir pakaitinių opioidinių vaistinių preparatų išrašymo, išdavimo, laikymo ir apskaitos asmens sveikatos priežiūros įstaigose tvarkos aprašų patvirtinimo“. Šiuo įsakymu ir kitais galiojančiais teisės aktais medicinos specialistai vadovaujasi organizuodami farmakoterapiją buprenorfinu ir buprenorfinu/naloksonu, taikant šią klinikinę metodiką.

1.10. Sisteminės mokslinių tyrimų apžvalgos vieningai parodo, kad farmakoterapija buprenorfinu efektyviai mažina heroino vartojimą ir išlaiko pacientus gydyme (Mattick R. ir kiti, 2008). Farmakoterapija buprenorfinu mažina riziką užsikrėsti ŽIV (Gowing L. ir kiti, 2008). Atsižvelgiant į mokslo duomenis, bylojančius apie farmakoterapijos buprenorfino efektyvumą (WHO, 2004), Pasaulio sveikatos organizaciją įtraukė buprenorfiną į Keturioliktąjį Pasaulio sveikatos organizacijos būtinųjų vaistinių preparatų sąrašą (WHO, 2005).

II. PRIKLAUSOMYBĖS NUO OPIOIDŲ DIAGNOSTIKOS KRITERIJAI

2. Diagnostikos kriterijai priklausomybės nuo opioidų sindromui nustatyti

Diagnozę gydytojas psichiatras nustato surinkdamas duomenis iš paciento anamnezės, psichiką veikiančių medžiagų vartojimo bei gydymosi nuo priklausomybės istorijos, informaciją apie gyvenimo sąlygas, darbinę ir teisinę situaciją. Subjektyvūs duomenys yra papildomi objektyvios apžiūros duomenimis (objektyvūs abstinencijos ir apsvaigimo simptomai, švirkštimo ir švirkštimo komplikacijų žymės ir pan.).

2.1. Priklausomybės nuo opioidų sindromas diagnozuojamas kuomet per pastaruosius 12 mėnesių pasireiškė 3 iš 6 nurodytų TLK-10 klasifikacijoje nurodytų simptomų (Lietuvos psichiatrų asociacija, Pasaulio sveikatos organizacija, 1992). Šie simptomai yra:

- stiprus troškimas arba kompulsyvus noras vartoti opioidus;
- sunku valdyti elgesį, t.y. opioidų vartojimo pradžią, pabaigą arba vartojimo intensyvumą;
- fiziologinės abstinencijos būseną, kai opioidų vartojimas buvo nutrauktas arba sumažintas, pasireiškianti būdingu abstinencijos sindromu (čiaudulys, žiovulys, ašarojimas, platus vyzdžiai, viduriavimas, įvairūs skausmai, stiprus potraukis pavartoti opioidus, nemiga, bloga nuotaika, nerimas, dirglumas);
- tolerancijos požymiai, rodantys, kad didesnės opioidų dozės reikalingos tam, kad būtų pasiektas poveikis, kuris pradžioje buvo pasiekiamas mažesnėmis dozėmis (tolerancija opioidams gali išaugti kelis ar net keliolika kartų ir viršyti dozes, sukeliančias kvėpavimo slopinimą ir mirtį sveikam žmogui);
- visiškas nesidomėjimas alternatyviais pomėgiais ar interesais, daug laiko skiriama opioidams gauti arba vartoti, arba atsigauti nuo jos poveikio;
- opioidų vartojimas nepaisant akivaizdžių žalingų pasekmių, pvz., švirkštimo komplikacijų.

¹ Buprenorfinas opioidų priklausomybei gydyti registruotas kaip SUBUTEX® 0,4 mg, 2 mg ir 8 mg tabletės

² Buprenorfinas/naloksonas registruotas kaip SUBOXONE® 2/0,5 mg ir 8/2 mg tabletės

2.2. Informaciją apie naudojamą narkotines ir psichotropines medžiagas galima papildyti atlikus seilių / šlapimo testą. Šis testas diagnozės nustatymui nėra privalomas.

2.3. Naloksono išvirkštimas tikslu nustatyti opioidų vartojimą nėra rekomenduojamas, kadangi jis sukelia abstinencijos reiškinius.

2.4. Pacientui turėtų būti pasiūlytas pokalbis dėl ŽIV tyrimo ir pasiūlyta išsitiirti dėl ŽIV, hepatito B ir C bei tuberkuliozės.

2.5. Nėštumo testas gali būti pasiūlytas kaip sudėtinė paciento įvertinimo dalis. Nėštumo nustatymas svarbus parenkant pakaitinius opioidinius vaistinius preparatus, kadangi buprenorfino/naloksono negalima skirti nėščiosioms.

III. GYDYMO APRAŠYMAS

3. Priklausomybės nuo opioidų sindromo farmakoterapijos buprenorfinu ir buprenorfinu/naloksonu vieta priklausomybių gydymo ir reabilitacijos sistemoje bei ŽIV prevencijoje.

3.1. Gydymas parenkamas atsižvelgiant į nuodugnų paciento būklės ir poreikių įvertinimą, taip pat į gydymo būdo pagrįstumą įrodymais, jo priimtinumą ir prieinamumą pacientui.

3.2. Lyginant su tik opioidų abstinencijos gydymu ir gydymu placebo, farmakoterapija buprenorfinu ženkliai dažniau sumažina heroino vartojimą ir išlaiko pacientus gydyme (Mattick R. ir kiti, 2008). Įrodymų lygis A³.

3.3. Farmakoterapija opioidiniais vaistinėmis preparatais ženkliai sumažina rizikingą švirkštimo elgesį užsikrėsti ŽIV. Tačiau farmakoterapija pakaitiniais opioidiniais vaistinėmis preparatais neturi žymesnės įtakos į rizikingą lytinį elgesį (Gowing L. ir kiti, 2008). Įrodymų lygis A.

3.4. Parenkant medikamentą pacientui, kompleksiskai vertinam potencialūs kiekvieno iš medikamentų privalumai, potenciali sąveika su kitais vartojamais medikamentais, paciento pageidavimai bei kitos aplinkybės.

3.5. Buprenorfinas/naloksonas turi svarbų privalumą, lyginant su buprenorfinu, t.y. ženkliai mažesnę buprenorfino/naloksono neteisingo vartojimo riziką tikslu pajusti euforiją (švirkštimą). Atsižvelgiant į didesnes socialinės integracijos galimybes ir saugesnio išdavimo vaistus vartoti namuose, rekomenduojama skirti pacientams buprenorfiną/naloksoną, o buprenorfiną skirti nėščiosioms moterims ir pacientams, kuriems buprenorfinas/naloksonas sukelia pašalinių reiškinių.

Klinikinė rekomendacija 1. Pacientams su priklausomybe nuo opioidų, gydytojai turėtų pasiūlyti pasirinkti tarp įvairių gydymo būdų, tačiau pirmenybė turėtų būti teikiama farmakoterapijai pakaitiniais opioidiniais vaistinėmis preparatais. Rekomendacijų klasė I⁴, įrodymų lygis A. Pirmo pasirinkimo vaistas, gydant pacientus su priklausomybe nuo opioidų, rekomenduojamas buprenorfino/naloksono derinys. Rekomendacijų klasė I, įrodymų lygis C.

³ Įrodymų lygiai (LR SAM 2008 m. lapkričio 26 d. įsakymas Nr. V- 1148):

A lygis – duomenys pagrįsti daugybiniais atsitiktinių imčių klinikiniais tyrimais ar metanalizėmis.

B lygis – duomenys pagrįsti vienu atsitiktinių imčių klininiu tyrimu ar neatsitiktinių imčių tyrimu.

C lygis – ekspertų susitarimas ir/ar nedideli tyrimai

⁴ Rekomendacijų klasės (LR SAM 2008 m. lapkričio 26 d. įsakymas Nr. V- 1148):

I klasė – Įrodymais pagrįsta ir/ar bendru ekspertu sutarimu priimta, kad procedūra/gydymas yra naudingas ir veiksmingas

II klasė – Įrodymai ir/ar nuomonės apie procedūros/gydymo naudą/veiksmingumą prieštaringi.

II a klasė – Yra daugiau įrodymu/nuomonių, kad procedūra/gydymas yra naudingas/veiksmingas;

II b klasė - Yra daugiau įrodymu/nuomonių, kad procedūra/gydymas yra nenaudingas/neveiksmingas.

III klasė – Įrodymais pagrįsta ir/ar bendru ekspertu sutarimu priimta, kad gydymas nenaudingas/neveiksmingas ir tam tikrais atvejais gali būti žalingas.

4. Indikacijos ir kontraindikacijos

4.1. Indikacijos skirti farmakoterapiją buprenorfinu ir buprenorfina/naloksoną:

4.1.1. diagnozuotas psichikos ir elgesio sutrikimas vartojant opioidus, priklausomybės sindromas (TLK–10 F11.2).

4.1.2. pacientas gali pasirašyti informuoto sutikimo formą ir pateikia asmens dokumentą. Gydytojas, duodamas pasirašyti informuoto sutikimo formą, supažindina su skiriamo medikamento savybėmis, sveikatos priežiūros įstaigos reikalavimais pacientui.

4.1.3. tipiniu atveju pacientas turi būti vyresnis nei 18 metų⁵, tačiau esant klinikinėms indikacijoms buprenorfiną ir buprenorfiną/naloksoną galima skirti vaikams nuo 15 metų.

4.2. Kontraindikacijos:

4.2.1. žinomas jautrumas buprenorfinui, naloksonui arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

4.2.3. sunkus kvėpavimo nepakankamumas

4.2.3. sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas.

4.2.4. ūminė alkoholinė intoksikacija ar *delirium tremens*

4.2.4. pacientas negali pasirašyti informuoto sutikimo formos dėl sunkių psichikos sutrikimų;

4.3. Skirti atsargiai, jei yra:

4.3.1. daugelio psichiką veikiančių medžiagų vartojimas, ypač raminamųjų ir migdomųjų vartojimas;

4.3.2. priklausomybė nuo alkoholio;

4.3.3. gretutiniai psichikos ir elgesio sutrikimai.

4.3.4. išreikštos somatinės ligos (galvos sužeidimai bei padidėjęs intrakranialinis spaudimas, bronchinė astma ir kiti kvėpavimo sutrikimai dėl buprenorfino poveikio į kvėpavimą, sunkios kepenų, inkstų, endokrininės ligos ir kt.

4.3.5. jei pacientas pervedamas iš farmakoterapijos metadonu arba gydomas opioidiniais analgetikais.

4.3.6. žema tolerancija opioidams, pvz., išėjus pacientui iš laisvės atėmimo vietos.

4.3.7. Nėštumas. Buprenorfino/naloksono derinio nėštumo laikotarpiu vartoti negalima dėl galimo naloksono neigiamo poveikio vaisiui. Jei moteris pastojo buprenorfino/naloksono vartojimo metu, motiną ir būsimą vaiką reikia atidžiai stebėti ir, jei tolesnis gydymas būtinas, pervesti į gydymą buprenorfinu (žr. 12 skyrių).

5. Buprenorfino ir buprenorfino/naloksono farmakodinamika ir farmakokinetika

5.1. Buprenorfino farmakodinamika. Egzogeninės medžiagos, kurios jungiasi prie specifinių opioidų receptorių centrinėje nervų sistemoje bei sukelia panašų poveikį, vadinamos *opioidų agonistais*. Tokios medžiagos, kurios jungiasi su opioidų receptoriais, bet nesukelia jokio opioidams būdingo poveikio, vadinamos *opioidų antagonistais*. Opioidų receptoriai yra kelių tipų: miu, kapa, delta. Tai jau seniau žinomi receptorių tipai. Dauguma opioidų yra tipiški μ (miu) receptorių agonistai.

5.2. Greta egzogeninių opioidų žinomi ir endogeniniai opioidai. Aprašytos penkios skirtingos endogeninių, arba neurobiologinių, opioidų sistemos. Šiuos skirtingus neurobiologinius opioidus gamina skirtingos ląstelių grupės.

5.3. Buprenorfinas yra morfino alkaloido tebaino derivatas. Šis junginys yra *dalinis opioidinis agonistas*, besijungiantis su μ opioidiniais receptoriais. Buprenorfinas turi didesnę afinitetą μ receptoriams negu tikrieji opioidų agonistai (pvz., heroinas, metadonas, fentanilis). Taigi,

⁵ LR SAM 2007 m. rugpjūčio 6 d. įsakyme Nr. V-653 „Dėl pakaitinio gydymo skyrimo ir taikymo priklausomiems nuo opioidų gydyti ir pakaitinių opioidinių vaistinių preparatų išrašymo, išdavimo, laikymo ir apskaitos asmens sveikatos priežiūros įstaigose tvarkos aprašų patvirtinimo“ nurodyta, kad asmenų iki 18 metų ir vyresnių nei 15 metų farmakoterapijai (abstinencijos ir palaikomajai) skiriamas tik buprenorfinas. Tęstinė farmakoterapija skiriama ypatingais atvejais, nurodytais teisės akte.

priklausomai nuo dozės, buprenorfinas blokuoja kitų opioidinių agonistų poveikį. Taip pat buprenorfinas yra κ (kappa) opioidinių receptorių antagonistas.

5.4. Dėl savo, kaip dalinio opioidinių receptorių agonisto ir antagonisto savybių, skirtingai nuo metadono ir kitų tikrųjų opioidų receptorių agonistų, slopinamasis buprenorfino poveikis kvėpavimui turi taip vadinamas „lubas“, kai toliau didinant medikamento dozę, kvėpavimo slopinimas nedidėja. Dėl šio skirtumo, buprenorfiną, buprenorfiną/naloksoną yra saugiau išduoti į namus kelioms dienoms nei metadoną, kadangi vaisto perdozavimo rizika neteisingai jį vartojant ar perparoduodant yra ženkliai mažesnė (WHO, 2004)..

5.5. Buprenorfino farmakokinetika. Buprenorfinas, buprenorfinas/naloksonas, vartojamas po liežuvio, Kad tabletė ištirptų, užtrunka 5-10 minučių. Buprenorfinas patenka į kraują, toliau patenka į smegenis. Poveikis prasideda po 30-60 minučių, ryškiausias veikimas būna po 1-4 valandų. Buprenorfino pusinės eliminacijos laikas 24-37 valandos. Buprenorfinas labai tampriai susiriša su opioidų receptoriais ir iš jų pasišalina labai pamažu. Dėl to, staiga nutraukus buprenorfino, buprenorfino/naloksono vartojimą, abstinencijos simptomai gali atsirasti ne iš karto.

5.6. Jei buprenorfino tabletę pacientas praryja, poveikis būna mažesnis, kadangi medikamentas metabolizuojamas kepenyse. Buprenorfino metabolizmui svarbus citochromo P4503A4 izofermentas. Metabolizmas vyksta kepenyse jungiantis su gliukuronidais ir N-dealkilinimo būdu. Tuo būdu, medikamentai, slopinantys citochromą P450 gali veikti į buprenorfino veiksmingumą. Šių medžiagų sąrašas pateikiamas 7 priede.

5.7. Kombinuotas buprenorfino/naloksono preparatas sukurtas tikslu užkirsti kelią buprenorfino švirkštimui. Naloksono farmakodinamika: ši medžiaga yra μ receptorių *antagonistas*. Farmakokinetika: naloksoną vartojant į burną arba po liežuvio, jo farmakologinis poveikis būna minimalus, dėl to kad metabolizuojamas kepenyse. Tačiau vartojant į veną asmenims, priklausomiems nuo opioidų, sukelia ryškų antagonistinį poveikį bei abstinencijos požymius. Toks poveikis turi atstumiantį poveikį švirkštimui į veną. Naloksono veikimas būna trumpas (15-20 minučių). Naloksonas metabolizuojamas gliukuronidacijos būdu ir dealkilinimo būdu. Jo metabolizme citochromo P450 izofermentai nedalyvauja. Naloksonas neturi įtakos buprenorfino koncentracijai kraujyje. Farmakokinetinės sąveikos su buprenorfinu požiūriu naloksonas yra neutralus, pusinės eliminacijos periodas apie 1 valandą.

5.8. Buprenorfino poveikis:

5.8.1. Buprenorfino poveikis į centrinę ir periferinę nervų sistemas pasižymi opioidams būdingu poveikiu (t.y. skausmo malšinimas, centrinės nervų sistemos ir kvėpavimo slopinimas, miozė, sulėtėjusi peristaltika, kraujospūdžio sumažėjimas ir kt.). Kadangi buprenorfinas yra dalinis opioidinių receptorių agonistas ir dalinis antagonistas, šis opioidams būdingas poveikis išreikštas mažiau, o vartojant pastovias medikamento dozes šis poveikis išnyksta arba ženkliai sumažėja dėl neuroadaptacijos (tolerancijos).

5.8.2. Dėl histaminą išlaisvinančio poveikio į putliųjų ląstelių, gali būti odos paraudimas ir niežulys.

IV. LIGOS EIGOS ĮVERTINIMAS IR GYDYMO TAKTIKA

6. Pradinių buprenorfino ir buprenorfino/naloksono dozių skyrimas

6.1. Pradinių buprenorfino ir buprenorfino/naloksono dozių skyrimo – farmakoterapijos pradžios etapo - tikslas – išlaikyti pacientą gydyme, sušvelninant opioidinės abstinencijos simptomus, ir užtikrinti jo saugumą.

6.2. Kaip pirmo pasirinkimo vaistas, gydant nuo opioidų priklausomus pacientus, rekomenduojamas buprenorfino/naloksono derinys.

6.3. Kiekvienam pacientui pirmoji dozė parenkama, atsižvelgiant į priklausomybės bei abstinencijos sunkumą ir toleranciją. Pradinė buprenorfino paros dozė yra nuo 2 iki 8 mg. Pirmą buprenorfino dozę turi būti paskirta, kai pacientas patiria pirmuosius abstinencijos simptomus po

opioidų vartojimo bent jau praėjus šešioms, o geriau 12-ai valandų nuo paskutinio heroino naudojimo. Kitaip galima iššaukti opioidų abstinencijos simptomus ir pacientas nebesilankys.

6.4. Tipiniais atvejais antrąją ir trečią dieną buprenorfino paros dozė rekomenduojama 8-16 mg. Skiriant buprenorfiną (buprenorfiną/naloksoną) medikamento perdozavimo ir kvėpavimo centro slopinimo rizika yra nežymi, todėl pacientą tikslinga stabilizuoti parenkant tinkamą paros dozę per 2-3 dienas. Šiuo atveju rekomenduojama gydymo pradžios schema: 1 dieną – 8 mg, 2-ą dieną – 16 mg 3-ą ir vėlesnes dienas po 16 mg. Parenkant buprenorfino ir buprenorfino/naloksono dozę farmakoterapijos pradžioje rekomenduojama naudoti vaisto dozavimo algoritmais, pateiktais priede Nr. 3.

6.5. Pirmomis farmakoterapijos dienomis rekomenduojama kasdien apžiūrėti pacientą ir vertinti intoksikacijos/abstinencijos reiškinius. Stabilizuojant paciento būseną, buprenorfino dozė keliami po 2-4 mg esant paros dozėms mažiau 16 mg ir po 4-8 mg, esant paros dozei daugiau nei 16 mg.

6.6. Jeigu pacientas vartojo ilgai veikiančius opioidus, pvz. metadoną, buprenorfiną skirti rekomenduojama ne anksčiau kaip po 24 valandų po paskutinio vartojimo. Siekiant išvengti abstinencijos simptomų sukėlimo, buprenorfinui išstumiant metadoną iš μ receptorių, keičiant farmakoterapiją metadonu į farmakoterapiją buprenorfinu, buprenorfinu/naloksonu rekomenduojama prieš tai metadono paros dozę sumažinti iki 30 mg. Taip pat turi būti aiškūs abstinencijos simptomai. Šiuo atveju galima tikėtis minimalaus diskomforto. Rekomenduojama pirmoji buprenorfino dozė 2-4 mg, pakartotinai įvertinant pacientą po 2-4 valandų (žr. priedą Nr. 3).

6.7. Jeigu pacientas perkeliamas iš farmakoterapijos metadonu, kai metadono dozė yra 40-60 mg per parą (t.y. nesumažinus metadono dozės iki rekomenduotinos 30 mg per parą), rekomenduojama, nutraukus metadono skyrimą, buprenorfino pirmą dozę skirti atsiradus abstinencijos reiškiniams (48-96 val. po paskutinės metadono dozės). Pacientai turi būti įspėjami, kad heroino ar kitų opioidų vartojimas pasunkina buprenorfino skyrimo pradžią. Pirmoji buprenorfino dozė turėtų būti 4 mg. Pacientą rekomenduojama apžiūrėti po 3-4 valandų. Jei pacientui nėra abstinencijos pasunkėjimo, skiriami 2-4 mg buprenorfino. Jei pacientams pasunkėjo abstinencija, tą dieną buprenorfino daugiau neskirti. Skiriami simptominiai vaistai (pvz., benzodiazepinai). Nuo antros dienos buprenorfino dozė koreguojama pagal abstinencijos reiškinių sunkumą. Pirmoji buprenorfino skyrimo diena yra sunkiausia, tačiau pacientas gali jausti diskomfortą apie savaitę.

6.8. Paciento farmakoterapijos metadonu pakeitimas farmakoterapija buprenorfinu turėtų būti planuojamas, kai pacientas neturi svarbių ar kitų darbinių įsipareigojimų, ir gydytojo konsultacija yra prieinama.

6.9. Nerekomenduotina keisti farmakoterapijos metadonu į farmakoterapiją buprenorfinu, jei metadono paros dozė didesnė nei 60 mg.

7. Palaikomųjų buprenorfino ir buprenorfino/naloksono dozių skyrimas

7.1. Palaikomosios buprenorfino ir buprenorfino/naloksono dozės parenkamos individualiai ir priklauso nuo medikamento absorbcijos ir metabolizmo, tolerancijos opioidams, pašalinių reiškinių, kitų psichiką veikiančių medžiagų vartojimo. Efektyvi palaikomoji buprenorfino ir buprenorfino/naloksono paros dozė yra 12-24 mg (WHO, 2004b). Šios dozės leidžia daugiausiai pacientus gydyme ir slopinti heroino vartojimą, dėl blokuojančio buprenorfino poveikio į opioidinius centrines nervų sistemos receptorius. Maksimali leidžiama buprenorfino ir buprenorfino/naloksono paros dozė yra 24 mg.

7.2. Sprendimą dėl maksimalios farmakoterapijos trukmės priima gydantis gydytojas.

Klinikinė rekomendacija 2. Pacientams, gydomiems farmakoterapija buprenorfinu bei buprenorfinu/naloksonu rekomenduojama skirti 12-24 mg buprenorfino paros dozes ir jų nemažinti, ypač, jeigu pacientas tebevartoja heroiną ar kitus opioidus. Rekomendacijų klasė I, įrodymų lygis A.

7.4. Farmakoterapija buprenorfinu ir buprenorfinu/naloksonu turėtų pradžioje būti skiriama medicinos specialistų priežiūroje, kad būtų vertinamas paciento atsakas į gydymą. Stabilizavus paciento būklę (teigiami pokyčiai šeimos, darbo sferose, psichoaktyvių medžiagų vartojime, medžiagų nesišvirkštimas), taip pat įvertinus medikamentų naudojimo ne pagal gydytojo rekomendacijas riziką, buprenorfiną ir buprenorfiną/naloksoną rekomenduojama išduoti ir vartoti į namus⁶. Buprenorfino/naloksono preparato išdavimas vartoti namuose sukelia ženkliai mažiau rizikos, kad bus vartojamas ne pagal paskirtį (švirkščiamas). Medikamentų išdavimas į namus yra svarbi sąlyga pacientams ilgiau tęsti farmakoterapiją ir siekti visapusiškos paciento socialinės adaptacijos.

Klinikinė rekomendacija 3. Medikamento dozės gali būti išduodamos į namus pacientams, kuriems yra nustatyta stabili palaikomoji medikamentų dozė ir palanki socialinė situacija, taip pat jeigu yra nedidelė rizika medikamentų panaudojimui ne pagal paskirtį. Rekomendacijų klasė I, įrodymų lygis C.

7.5. Dėl lėto buprenorfino pasišalinimo iš opioidų receptorių ir tais atvejais, kai būtina skirti vaistą medicinos darbuotojų priežiūroje, buprenorfiną galima skirti kas 48 valandas, skiriant dvigubą paros dozę, tačiau neviršijant maksimalios paros dozės 24 mg. Ne visiems pacientams šis būdas tinkamas, kadangi kai kurie pacientai dienomis, kai nevartojami medikamentai jaus potraukį arba abstinencijos simptomus. Būtina atsižvelgti į padidėjusią intoksikacijos riziką dėl galimo alkoholio, raminamųjų ar opioidų vartojimo.

7.6. Skiriant medikamentus kas 24 valandas, praleidus paros dozę, rekomenduojama tęsti gydymą buprenorfinu įprastomis dozėmis. Praleidus 2 ar daugiau dienų, gydytojas turi įvertinti paciento būklę ir gali skirti tą pačią ar mažesnę dozę.

7.7. Jei pacientas praleidžia 5-7 dienas ir paros dozė viršija 8 mg, paciento būklę įvertinus gydytojui, rekomenduojama skirti 8 mg. Kitais atvejais, įvertinus paciento būklę buprenorfinas tęsiamas, skiriant 2-8 mg.

7.8. Šlapimo/seilių tyrimai dėl psichiką veikiančių medžiagų atliekami, atsižvelgiant į paciento klinikinę ir socialinę būklę individualiu dažnumu. Rekomenduojama šlapimo/seilių testus atlikti, kai to reikia diagnostikai. Atliekant šlapimo tyrimus rekomenduojama imtis priemonių, sumažinančių apgaulės tikimybę.

7.9. Šlapimo/seilių tyrimai nėra visiškai tikslūs. Jie rodo tik neseniai buvusį medžiagų vartojimą. Nustačius heroino ar kitų opioidų vartojimą, ypač jų švirkštimą, rekomenduojama aptarti su pacientu buprenorfino ar buprenorfino/naloksono paros dozės padidinimą, siekiant blokuojančio medikamentų poveikio, taip pat nustatyti psichologinius-socialinius faktorius, skatinančius psichoaktyviųjų medžiagų vartojimą bei mažinti jų įtaką. Jeigu nepavyksta nuslopinti potraukio opioidams ir užblokuoti opioidų poveikio, su pacientu reikėtų aptarti farmakoterapijos metadonu galimybę.

8. Farmakoterapijos buprenorfinu ir buprenorfinu/naloksonu trukmė

8.1. Farmakoterapijos buprenorfinu ar buprenorfinu/naloksonu trukmė proporcinga paciento sveikatos ir socialinės būklės pagerėjimui. Pacientai turi būti skatinami pasilikti farmakoterapijoje ne mažiau 12 mėnesių, kad įvyktų elgesio pokyčiai (WHO, 2004b) Farmakoterapijos nutraukimas turi būti vykdomas abipusiu gydytojo ir paciento susitarimu.

8.2. Staigus farmakoterapijos buprenorfinu ir buprenorfinu/naloksonu nutraukimas gali sukelti opioidų abstinencijos sindromą. Dozės mažinimas neturi sukelti fizinių ir psichologinių

⁶ LR SAM 2007 m. rugpjūčio 6 d. įsakyme Nr. V-653 „Dėl pakaitinio gydymo skyrimo ir taikymo priklausomiems nuo opioidų gydyti ir pakaitinių opioidinių vaistinių preparatų išrašymo, išdavimo, laikymo ir apskaitos“ asmens sveikatos priežiūros įstaigose tvarkos aprašų patvirtinimo“ nurodyta, kad pakaitinius opioidinius vaistinius preparatus galima išduoti pacientams išsinešti, esant stabiliai remisijai, tačiau ne rečiau kaip 1 kartą per savaitę.

problemų. Rekomenduojama, kad buprenorfino dozė būtų mažinama 4 mg per 7-14 dienų kai dozė didesnė nei 16 mg, 2- 4 mg per 7-14 dienų kai dozė 8-16 mg ir po 2 mg per 7-14 dienų kai dozė mažesnė nei 8 mg (Lintzeris N., Clark N., Muhleisen R. ir kiti, 2001). Dozės mažinimo greitis turi būti derinamas su pacientu. Jeigu reikia nutraukti farmakoterapiją greičiau, galima nutraukti farmakoterapiją buprenorfinu, skiriant simptominių gydymą, pvz., raminamuosius ir kitus vaistus.

9. Pašalinis buprenorfino ir buprenorfino/naloksono poveikis ir jo korekcija

Pašalinis buprenorfino ir buprenorfino/naloksono poveikis ir toksiškumas yra panašūs į kitų opioidų.

9. 1. Farmakoterapija buprenorfinu bei buprenorfinu/naloksonu ir opioidų perdozavimo rizika.

9.1.1. Aprašyti mirties atvejai dėl kvėpavimo slopinimo tarp pacientų, kurie naudojo buprenorfiną ir benzodiazepinus, dėl abiejų vaistų kombinuoto slopinančio poveikio į centrinę nervų sistemą. Buprenorfiną ir buprenorfiną/naloksoną rekomenduojama skirti atsargiai, jei pacientas vartoja raminamuosius vaistus ir didelį kiekį alkoholio.

9.1.2. Mirties rizika nuo opioidų perdozavimo didėja pacientams, nutraukusiems farmakoterapiją buprenorfinu bei buprenorfinu/naloksonu. Apie tai gydytojas turėtų įspėti pacientą. Mirties nuo opioidų perdozavimo rizika mažėja, pacientui iš naujo pradėjus farmakoterapiją.

9.2. Buprenorfino pašalinis poveikis (daugiau nei 1 proc. visų gydymų) gali pasireikšti vidurių užkietėjimu, galvos skausmu, nemiga, astenija, mieguistumu, prakaitavimu, pykinimu, vėmimu, galvos svaigimu, ortostatine hipotenzija (Lintzeris N., Clark N., Muhleisen R. ir kt, 2001). Labai retai gali būti kvėpavimo centro slopinimas, padidėjęs transaminazių lygis/gelta, haliucinacijos, jautrumas medžiagai (išbėrimas, niežulys, bronchospazmas, Kvinkės edema, anafilaktinis šokas).

9.3. Buprenorfino/naloksono pašalinis poveikis būna retai ir gali pasireikšti nemiga, vidurių užkietėjimu, pykinimu, prakaitavimu, abstinencijos sindromu, galvos skausmu. Kaip ir gydant buprenorfinu labai retai gali būti kvėpavimo centro slopinimas, padidėjęs transaminazių lygis/gelta, haliucinacijos, jautrumas medžiagai (išbėrimas, niežulys, bronchospazmas, Kvinkės edema, anafilaktinis šokas).

10. Socialinė ir psichologinė pagalba pacientui, esančiam farmakoterapijoje buprenorfinu ir buprenorfinu/naloksonu.

10.1. Farmakoterapijos buprenorfinu ir buprenorfinu/naloksonu metu, pacientui rekomenduojama užtikrinti individualų ir/ar grupinį socialinį darbą, kurio tikslas – stiprinti paciento savivertę, gebėjimą pačiam spręsti savo problemas, tam pasitelkiant socialinį darbuotoją ir/ar kitus specialistus.

10.2. Farmakoterapijos pradžioje socialinis darbuotojas įvertina paciento socialinę situaciją bei paciento poreikius.

10.3. Kiekvienam farmakoterapijos buprenorfinu ir buprenorfinu/naloksonu pacientui socialinis darbuotojas ar kitas specialistas sudaro individualus gydymo ir tyrimų planą, sudarantį sąlygas paciento poreikių tenkinimui ir socialinei integracijai. Individualus gydymo ir tyrimų planas turi būti paremtas išsamiu ir visapusišku paciento poreikių, lūkesčių, realių galimybių vertinimu.

10.4. Sudarant individualų gydymo ir tyrimų planą yra numatomos konkrečios priemonės, kurių pagalba bus siekiama konkrečių rezultatų per konkretų laiko tarpą. Pacientas yra įtraukiamas į gydymo ir tyrimų plano sudarymą, t.y. į asmens poreikių vertinimą. Gydymo ir tyrimų plano sudaryme ir peržiūrėjime dalyvauja pats asmuo, asmeniui pageidaujant - jo teisėti atstovai (tėvai, globėjas ir pan.), visi reikalingi atitinkamų sričių (sveikatos priežiūros, socialinio darbo, psichologinės pagalbos ir kt.) specialistai.

10.5. Gydymo ir tyrimų planas farmakoterapijos eigoje peržiūrimas ne rečiau kaip kartą per vieną mėnesį dalyvaujant pačiam pacientui, o atsiradus naujoms aplinkybėms, iš karto po šių aplinkybių paaiškėjimo. Gydymo ir tyrimų plano peržiūros metu įvertinami ir fiksuojami raštu

paciento poreikių pokyčiai, pasiekti rezultatai. Gydomo ir tyrimų planas formuluojamas raštu ir saugomas paciento ligos istorijoje.

10.6. Gydomo plane rekomenduojama numatyti:

10.6.1. apsilankymus pas gydytoją, socialinį darbuotoją, psichologą, kitus specialistus, pvz. ištyrimo dėl ŽIV, infekcinių ligų gydytojo konsultacija;

10.6.2. socialinės rehabilitacijos priemonės, pvz., registraciją darbo biržoje, darbo paiešką.

10.6.3. savivalbos grupių lankymą, konsultacijas šeimos nariams ir kitas priemones.

10.7. Įvertinęs paciento socialinės situacijos specifiką, esant poreikiui, socialinis darbuotojas atlieka psichosocialines intervencijas. Psichosocialinės intervencijos metu socialinis darbuotojas:

10.7.1. tarpininkauja bei padeda atstatyti (sukurti) socialinių ryšių tinklą su šeima, artimaisiais, bendruomene;

10.7.2. tarpininkauja dėl sveikatos priežiūros paslaugų gavimo;

10.7.3. tarpininkauja dėl asmens apsirūpinimo drabužiais, avalyne, maistu bei kitų materialinių problemų sprendimo;

10.7.4. tarpininkauja dėl teisinės pagalbos, pvz., teismo antstolių veiklos ir kt. institucijų teikiamų paslaugų;

10.7.5. užtikrina pastovų informavimą, konsultavimą, pagalbą susitvarkant reikalingus dokumentus;

10.7.6. lavina socialinius įgūdžius, t.y. moko elgesio tarpasmeninėse situacijose;

10.7.7. motyvuoja pacientą ir jo artimuosius lankyti savivalbos grupes ir kt.

10.8. Tyrimų apžvalga parodė, kad psichologinė-socialinė parama ženkliai padidina pacientų, susilaikančių nuo kitų psichoaktyvių medžiagų procentą. Tačiau farmakoterapijos buprenorfinu su ir be psichologinės-socialinės paramos nesiskyrė pagal išliekančių gydyme pacientų skaičių (Amato L., 2008).

Klinikinė rekomendacija 4. Psichologinė-socialinė parama turėtų būti suteikiama visiems pacientams, esantiems farmakoterapijoje buprenorfinu, buprenorfinu/naloksonu. Ten, kur nėra psichosocialinės paramos galimybių, gydytojai gali taikyti farmakoterapiją buprenorfinu bei buprenorfinu/naloksonu. Pacientai, kurie yra farmakoterapijoje buprenorfinu bei buprenorfinu/naloksonu ir yra stabilūs, neturėtų būti verčiami dalyvauti psichologinės-socialinės paramos užsiėmimuose. Rekomendacijų klasė I, Įrodymų lygis A.

11. Farmakoterapijos buprenorfinu ir buprenorfinu/naloksonu taikymo ypatumai pacientams, sergantiems infekcinėmis ligomis.

11.1. Sveikatos priežiūros įstaiga, vykdanči farmakoterapiją buprenorfinu ar buprenorfinu/naloksonu, turi užtikrinti, kad ŽIV užsikrėtę pacientai būtų stebimi infekcinių ligų gydytojo ir laiku gautų reikiamą pagalbą. Glaudus įstaigų, vykdančių farmakoterapiją buprenorfinu ar buprenorfinu/naloksonu bei priežiūrą dėl ŽIV, bendradarbiavimas, paciento palaikymas ir deramas dėmesys šiai ligonių kategorijai yra lemiamas sėkmingo ŽIV infekcijos gydymo elementas.

11.2. Gydytojas turi paaiškinti ištyrimo dėl ŽIV svarbą sėkmingam tolesniam paciento būklės stebėjimui ir gydymo koordinavimui. Jei ŽIV antikūnų nerandama, tyrimas kartojamas kartą metuose. Pacientas turi teisę atsisakyti ištyrimo dėl ŽIV.

11.3. Gydytojas, diagnozavęs ŽIV infekciją, atvejį registruoja ir teikia duomenis apie jį, vadovaudamasis Lytiškai plintančių infekcijų, ŽIV nešiojimo ir ŽIV ligos epidemiologinės priežiūros tvarka asmens ir visuomenės sveikatos priežiūros įstaigose, patvirtinta Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2003 m. vasario 25 d. įsakymu Nr. V-117 (Žin., 2003, Nr. 27-1105, 2008, Nr.74-2890).

11.4. ŽIV užsikrėtę asmenys dėl šios infekcijos stebimi visą gyvenimą vadovaujantis LR Sveikatos apsaugos ministerijos teisės aktais (2004).

11.5. Atsižvelgiant į tai, kad pacientai į farmakoterapiją opioidiniais vaistinėmis preparatais patenka pažengusios ŽIV infekcijos stadijoje, svarbu vertinti aktyvių oportunistinių infekcijų galimybę. Kiekvienas oportunistinės infekcijos atvejis ištiriamas ir gydomas stacionare arba ambulatoriškai.

11.6. Antiretrovirusinė terapija (toliau – ART) skiriama:
11.6.1. diagnozavus AIDS arba simptominę ŽIV ligą, esant bet kokiam CD4 limfocitų skaičiui (įrodymų lygis A);
11.6.2. esant besimptomėi infekcijai, kai CD4 limfocitų skaičius $<200/\text{mm}^3$ (įrodymų lygis A);

11.6.3. esant besimptomėi infekcijai, kai CD4 limfocitų skaičius pakartotinai yra $200\text{--}350/\text{mm}^3$ (įrodymų lygis B);

11.6.4. ŽIV užsikrėtusiai moteriai nėštumo ir gimdymo metu (įrodymų lygis A).

11.7. ART skiria infekcinių ligų gydytojas, kai pacientas pasiruošęs ir motyvuotas pradėti gydymą. Pacientas informuojamas apie būtinybę laikytis griežto vaistų vartojimo režimo, apie galimas vaistų nepageidaujamas reakcijas, ART ir kitų vartojamų vaistų (buprenorfino, buprenorfino/naloksono ir kt.) tarpusavio sąveiką, gydymo nepertraukiamumą, viruso atsparumo vaistams vystymosi grėsmę ir pan. (įrodymų lygis C).

11.8. Pasiruošimą skirti ART sudaro:

- priklausomybės nuo narkotinių medžiagų ir alkoholio gydymas;
- gyvenimo sąlygų stabilizavimas;
- psichikos sutrikimų gydymas;
- oportunistinių infekcijų ir kitų sunkių gretutinių ligų gydymas.

11.9. ART sudarančios vaistų grupės (žr. 6 priedą):

11.9.1. nukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (toliau – NATI);

11.9.2. nenukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (toliau – NNATI);

11.9.3. proteazių inhibitoriai (toliau – PI);

11.9.4. fuzijos inhibitoriai (toliau – FI);

11.9.5. integrazės inhibitoriai (toliau – II);

11.9.6. koreceptorių antagonistai (toliau – KA).

11.10. Pradiniam ŽIV infekcijos gydymui rekomenduojami ART deriniai:

- 2 NATI ir 1 NNATI;
- 2 NATI ir 2 PI (kurių vienas – ritonaviras, skiriamas stiprinančiomis dozėmis);
- 3 NATI (AZT+3TC+ABC) tęsti pradėtą gydymą.

ART derinys sudaromas vadovaujantis ŽIV infekcijos stadija, simptomais, oportunistinių infekcijų buvimu; CD4 ląstelių ir ŽIV RNR kopijų skaičiumi; numatomu vaistų vartojimo reguliarumu, paros tablečių skaičiumi; galimomis vaistų nepageidaujamomis reakcijomis; koinfekcija su HBV ir HCV, kita gretutine patologija ir būklėmis (lipidų apykaitos sutrikimai, cukrinis diabetas, širdies, kepenų, inkstų funkcijos sutrikimai); priklausomybe narkotinėms medžiagoms; moters reprodukcinė būkle.

11.11. Buprenorfinas pasižymi mažesne sąveika su ART vaistais (priedas 5)

11.12. Medicinos personalas turi sustiprinti paciento motyvaciją reguliariai vartoti ART. Siekiant ilgalaikio virusologinio atsako, ypač svarbu ART vartoti reguliariai pirmuosius 4-6 mėnesius.

11.13. Konsultacijos prieš paskiriant ART metu infekcinių ligų gydytojas turi įsitikinti, kad paciento emocinė būklė stabili, ART vaistų dienos režimas netrukdo įprastinei veiklai, pacientas įsisąmoninęs, kad nereguliarus vaistų vartojimas lemia atsparumą ir gydymo nesėkmę, žino ART nepageidaujamų reiškinių ir tarpusavio sąveikos su buprenorfinu ar buprenorfinu/naloksonu raiškos ypatumus bei kritinius atvejus, kuriais reikia nedelsiant kreiptis į gydymo įstaigą.

Klinikinė rekomendacija 5. Pretestinis ir potestinis konsultavimas ir tyrimas dėl ŽIV turėtų būti pasiūlyti priklausomiems nuo opioidų pacientams. Rekomendacijos klasė I, įrodymų lygis A.

Klinikinė rekomendacija 6. Priklausomi nuo opioidų pacientai, dėl didelės ŽIV plitimo rizikos per švirškimo priemones, turi pirmenybę priimant juos į farmakoterapiją buprenorfinu, buprenorfinu/naloksonu bei antiretrovirusinę terapiją. Rekomendacijos klasė I, įrodymų lygis A.

11.14. Vertinant didelį C hepatito paplitimą tarp buvusių ir esamų švirksčiamųjų narkotikų vartotojų, jiems turi būti pasiūlytas C hepatito viruso antikūnų (anti-HCV) II ar III kartos imunofermentinės analizės tyrimas. Teigiamas rezultatas patvirtinamas C hepatito viruso (HCV) ribonukleininės rūgšties (HCV-RNR) kraujo serume nustatymu, atliekant polimerazės grandinių reakciją (PGR). Taip pat nustatomas HCV genotipas. Jei anti-HCV nerandama, tyrimas kartojamas kartą metuose (jei paciento elgesyje išlieka rizikos užsikrėsti veiksniai).

11.15. HCV užsikrėtusiems pacientams griežtai rekomenduojama nevartoti alkoholio. Šiuo tikslu turi būti suteikta psichologinė, socialinė ir medicininė pagalba.

11.16. Hepatito C gydymas skiriamas vadovaujantis bendrosiomis hepatito C gydymo rekomendacijomis, patvirtintomis LR Sveikatos apsaugos ministerijos (2008).

11.16.1. Pasirinkimo vaistai HCV infekcijai gydyti – pegiliuoto alfa interferono (peg-INF α) ir ribavirino (RBV) derinys.

11.16.2. Jei pacientas serga mišria ŽIV ir HCV infekcija, C hepatito gydymas skiriamas, kai CD4 limfocitų yra >200 ląstelių/mm³. Jei CD4 limfocitų yra ≤ 200 ląstelių/mm³, pirmiausia skiriamas antiretrovirusinis gydymas. C hepatito gydymas pradamas, kai būklė stabilizuojasi ir CD4 ląstelių skaičius pakyla iki >200 ląstelių/mm³.

11.17. Vienas interferono nepageidaujamų reiškinių yra depresija. Esant indikacijų priklausomybės ligų ar psichikos sveikatos centre suteikiama psichiatro ir (arba) psichologo konsultacija, nustačius depresiją skiriamas gydymas antidepresantais.

11.18. Hepatitui B nustatyti, skiriamas hepatito B serologinių žymenų (HBsAg ir antiHBcor) tyrimas. Teigiamo rezultato atveju pacientas toliau tiriamas vadovaujantis bendrosiomis hepatito B diagnostikos ir gydymo rekomendacijomis (LR Sveikatos apsaugos ministerija, 2005).

11.19. Pasirinkimo vaistai HBV infekcijai gydyti – nukleozidų analogų ir interferono preparatai.

11.20. HBV, kaip ir HCV, užsikrėtusiems pacientams griežtai rekomenduojama nevartoti alkoholio. Pacientui turi būti suteikta informacija apie itin žalingą alkoholio poveikį kepenims, esant priklausomybei nuo alkoholio, rekomenduojamas gydymas.

11.21. Jei pradinio ištyrimo metu nerandama hepatito B antikūnų, rekomenduojama vakcinacija nuo hepatito B.

Klinikinė rekomendacija 7. Priklausomiems nuo opioidų pacientams reikia pasiūlyti išsirtinti dėl virusinių hepatitų B ir C. Pacientus, užsikrėtusius virusinio hepatito C infekcija, nukreipti infekcinių ligų gydytojo stebėjimui ir, esant reikalui, gydymui. Rekomendacijos klasė I, įrodymų lygis B.

12. Nėštumas ir maitinimas krūtimi

12.1. Nors kai kurios nėščios moterys gali norėti nutraukti heroino vartojimą, opioidų abstinencijos būklė kelia persileidimo riziką pirmąjį nėštumo trimestrą bei prieššlaikinio gimdymo riziką paskutinį nėštumo trimestrą. Kita vertus, heroino vartojimo atsinaujinimas po susilaikymo nuo heroino gali turėti ypatingai nepageidaujamų pasekmių vaisiui dėl heroino bei kitų narkotinių bei psichotropinių medžiagų vartojimo, švirksčio medicininė komplikacijų, socialinių-teisinių problemų. Farmakoterapija opioidiniais vaistais turi minimalią riziką vaiko vystymuisi, lyginant su rizika atkristi į heroino vartojimą ir su tuo susijusia žala.

12.2. Buprenorfinas gali būti skiriamas nėščiosioms moterims. Esamos tyrimų apžvalgos, skirtos opioidinių vaistinių preparatų taikymui nėščiosioms moterims, neparodė reikšmingų skirtumų (Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M., 2008).

12.3. Įvertindamas nėščiosios būklę ir indikacijas farmakoterapijai opioidiniais vaistais preparatais, gydytojas psichiatras išsiaiškina, ar pacientė dėl nėštumo buvo apžiūrėta šeimos gydytojo. Jei pacientė nebuvo apžiūrėta dėl nėštumo, gydytojas psichiatras nedelsiant nukreipia pacientę pas šeimos gydytoją dėl nėštumo priežiūros. Siekiant kuo greičiau stabilizuoti pacientės būklę ir sumažinti narkotinių ir psichotropinių medžiagų švirksčio keliamą riziką ir esant indikacijoms, rekomenduojama gydymą opioidiniais vaistais preparatais pradėti kiek įmanoma greičiau

12.4. Buprenorfino/naloksono nerekomenduojama skirti nėščiosioms moterims dėl galimo naloksono poveikio vaisiui.

Klinikinė rekomendacija 8. Farmakoterapija buprenorfinu gali būti skiriamas nėščiuju, priklausomų nuo opioidų, gydymui. Nėščiosios moterys, kurios gauna farmakoterapiją buprenorfinu, turėtų būti skatinamos tęsti gydymą. Rekomendacijos klasė I įrodymų lygis A.

12.4. Buprenorfino randama motinos piene. Trūkstant klinikinių duomenų, rekomenduojama maitinimą krūtimi nutraukti.

12.5. Daliai naujagimių gali pasireikšti neonatalinis abstinencijos sindromas (NAS). Negydomas opioidų abstinencijos sindromas gali sukelti diskomfortą naujagimiui, retais atvejais traukulius. Mokslinių tyrimų apžvalgos rodo, kad opioidai ir barbituratai yra efektyvesni nei placebo arba benzodiazepinai, ir opioidai yra efektyvesni nei barbituratai (Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ.,2005a, 2005b).

13. Skausmo malšinimas pacientams, esantiems farmakoterapijoje buprenorfinu ir buprenorfinu/naloksonu.

Pacientams, esantiems farmakoterapijoje buprenorfinu bei buprenorfinu/naloksonu, yra stebima padidėjusi tolerancija opioidams. Todėl skausmo malšinimas šiems pacientams turi savo specifiką.

13.1. Nedidelio skausmo malšinimui rekomenduojami ne opioidų kilmės skausmą malšinantys vaistai (paracetamolis, ibuprofenas, ketorolakas ir kt.). Pacientų, vartojančių buprenorfiną, ūmiam stipriam skausmui malšinti reikia didesnių opioidinių analgetikų (pvz., fentanilio) dozių dėl padidėjusios paciento tolerancijos opioidams ir didelio buprenorfino afiniteto su opioidiniais receptoriais. Vidutinio stiprumo skausmui rekomenduojama padidinti buprenorfino dozę arba šalia buprenorfino skirti tramadolį. Ilgalaikeiam skausmo malšinimui rekomenduojama pacientą perkelti į farmakoterapiją visiškais agonistais

13.2. Pakaitinius opioidinius vaistinius preparatus ir skausmą malšinančius turėtų skirti vienas gydytojas arba koordinuoti vaistų skyrimą su kitais vaistus skiriančiais gydytojais.

14. Vairavimas ir darbas su įrengimais.

14.1. Opioidų sukeltas apsvaigimas (mieguistumas, pablogėjusi koordinacija) gali pasitaikyti, skiriant pradines buprenorfino ir buprenorfino/naloksono dozes. Todėl gydantis gydytojas turi įspėti pacientus dėl šių medikamentų įtakos vairavimui, ypač farmakoterapijos pradžioje ar keičiant dozę. Atlikti tyrimai parodė, kad pacientų, gydomų buprenorfinu ar buprenorfinu/naloksonu, ir gaunančių stabilias medikamento dozes, reakcijos laikas tik nežymiai ilgesnis, lyginant su sveikais žmonėmis.

14.2. Paciento sveikatos būklės patikrinimas dėl vairuotojo pažymėjimo vykdomas pagal galiojančius teisės aktus (Sveikatos apsaugos ministerija, 2008).

15. Gretutinių psichikos sutrikimų gydymas vaistais.

Opioidų vartotojai linkę dažniau sirgti kitais psichikos sutrikimais, nei likusi gyventojų populiacija. Dažnai sunku nustatyti, ar priklausomybė nuo opioidų yra pirminis psichikos sutrikimas, ar yra susijusi su opioidų vartojimu pasekmė.

14.1. Pacientus, esančius farmakoterapijoje buprenorfinu ir buprenorfinu/naloksonu, reikėtų įvertinti dėl psichikos sutrikimų gydymo pradžioje ir periodiškai gydymo eigoje, nustatčius stabilią medikamento dozę. Depresija ir nerimas yra du labiausiai paplitę psichikos sutrikimai, diagnozuojamos opioidų vartotojams. Gydymo pradžioje nerimas gali būti susijęs su opioidų abstinencijos simptomais ir per keletą savaičių gali praeiti. Kadangi priklausomi nuo opioidų pacientai priklauso padidėjusiai rizikos dėl savižudybės grupei, todėl visus pacientus, esančius

farmakoterapijoje buprenorfinu ir buprenorfinu/naloksonu, reikia įvertinti dėl galimų nuotaikos sutrikimų. Nediagnozuota depresija blogina psichologinį – socialinį funkcionavimą ir didina atkryčio riziką.

14.2. Antidepresantus rekomenduojama skirti tuomet, kai nustatoma depresijos diagnozė sutinkamai su TLK – 10 kriterijais (įskaitant pablogėjusią nuotaiką, miego sutrikimus, svorio kritimą ir kt.). Gydytas skiriamas, vadovaujantis LR Sveikatos apsaugos ministerijos patvirtintomis depresijų gydymo rekomendacijomis. Skiriant triciklius antidepresantus (amitriptiliną) reikia atsižvelgti, kad farmakodinamiškai jie slopina centrinę nervų sistemą ir skirti reikia atsargiai (WHO, 2008).

Klinikinė rekomendacija 9: Gretutinių psichikos sutrikimų įvertinimas turėtų būti sudėtinė paciento pradinio įvertinimo ir diagnostikos dalis. Gretutiniai psichikos sutrikimai turėtų būti gydomi lygiagrečiai, arba pacientai nukreipiami į kitas specializuotas psichiatrijos įstaigas. Rekomendacijų klasė I, Įrodymų lygis A.

16. Priklausomybė nuo kelių psichiką veikiančių medžiagų.

16.1. Pacientams, vartojantiems dideles raminamųjų, migdomųjų ir alkoholio dozes buprenorfinas ir buprenorfinas/naloksonas turi būti skiriamas atsargiai.

16.2. Jeigu pacientas atvyksta vartoti buprenorfino ar buprenorfino/naloksono apsvaigęs nuo alkoholio, raminamųjų ar migdomųjų vaistų, buprenorfinas ir buprenorfinas/naloksonas pacientui neskiriami arba skiriama sumažinta paros dozė, pvz., pusė ar mažiau paros dozės. Intoksikacijos alkoholiu laipsnį rekomenduojama nustatyti alkolotesteriu. Esant vidutiniam ir sunkiam intoksikacijos alkoholiu laipsniui, pacientui galima pasiūlyti ateiti po keleto valandų ir tik tada spręsti dėl medikamentų skyrimo.

16.3. Pacientams, sergantiems priklausomybe nuo alkoholio ir esantiems farmakoterapijoje buprenorfinu ar buprenorfinu/naloksonu, galima skirti gydymą disulfiramu. Tai pat, gali būti rekomenduojami alkoholio abstinencijos gydymas bei gydymas be vaistų, atkryčių prevencija.

17. Farmakoterapija buprenorfinu ir buprenorfinu/naloksonu laisvės atėmimo vietose ir policijos areštinėse

17. Pacientams, gaunantiems farmakoterapiją buprenorfinu ar buprenorfinu/naloksonu, tikslinga tęsti farmakoterapiją šiais vaistais laisvės atėmimo vietose bei areštinėse, o taip pat išėjus iš jų į laisvę. Ši pastaroji aplinkybė yra svarbi mirčių nuo opioidų perdozavimo prevencijai.

Rekomendacija 10: Pacientams, gaunantiems farmakoterapiją buprenorfinu ar buprenorfinu/naloksonu laisvėje, rekomenduojama tęsti gydymą šiais medikamentais laisvės atėmimo vietose ir policijos areštinėse. Rekomendacijų klasė I, Įrodymų lygis B.

18. Neatidėliotina pagalba apsinuodijus opioidais

18.1. Apsinuodijimas opioidais (heroinu, metadonu) nustatomas pagal simptomų kompleksą, įskaitant „taškinius“ vyzdžius (miozė), kvėpavimo dažnio suretėjimą. Perdozavimui būdingas staigus centrinės nervų sistemos slopinimas iki komos, bradipnėja 2-4 kartai/min. labai ryški cianozė, plaučių edema, hipoksija, bradikardija, hipotermija, pykinimas, vėmimas. Intoksikaciją opioidais reikia gydyti jeigu kvėpavimo dažnis yra 10 ar mažiau kartų per minutę.

18.2. Naloksonas (Naloxon 0.4 mg 1 ml), būdamas opioidinių receptorių konkurencinis antagonistas, yra patikimas priešnuodis. Principinė gydymo schema - pradinė vienkartinė 0,4-2 mg injekcija, suleidžiama kiek galima greičiau į veną arba raumenis. Ji gali būti kartojama kol grįžta

šamonė arba kvėpavimas. Suleidus į veną, vaistas veikia po 1-2 min., trunka 5-10 min. Suleidus į raumenis, vaistas pradeda veikti 5-10 min.

18.3. Buprenorfinas turi plačias teorines saugumo ribas, nes iš dalies pasižymi opioidams jautrių receptorių agonisto savybėmis. Netyčia perdozavus buprenorfino, būtinos bendros palaikomosios priemonės, įskaitant paciento kvėpavimo ir širdies veiklos funkcijų stebėjimą. Svarbiausias simptomas, reikalaujantis medicininės intervencijos, yra kvėpavimo slopinimas, dėl kurio gali visiškai sustoti kvėpavimas ir ištikti mirtis. Jei pacientas vemia, pasirūpinkite, kad jis neužspringtų vėmalais.

19. Buprenorfino ir buprenorfino/naloksono skyrimas nepilnamečiams nuo 15 metų

19.1. Heroinas ir kitos narkotinės ir psichotropinės medžiagos sukelia ilgalaikius funkcinis pokyčius centrinėje nervų sistemoje, kuri veda prie pakartotinių heroino vartojimo atkryčių. Svarbu pacientus išlaikyti terapiniame procese. Priklausomybę nuo opioidų nepilnamečiams dažniausiai lydi visa eilė kliniškai reikšmingų klausimų, įskaitant rizikingą švirkštimo ir lytinį elgesį, įvairių psichoaktyvių medžiagų vartojimą, psichikos ir elgesio sutrikimus, poreikį auklėjamosioms ir švietimo priemonėms. Šiems pacientams šalia priklausomybės gydymo reikalinga kompleksinė pagalba sprendžiant minėtas įvairialypes problemas, atsižvelgiant į konkrečius vaiko poreikius (Karalienė V., Lesinskienė S., Subata E., 2008).

19.2. Nepilnamečiams nuo 15 metų ir vyresniems opioidų abstinencijos sindromą rekomenduojama gydyti buprenorfinu ar buprenorfinu/naloksonu pagal tipines schemas, pateiktas 4 priede, tačiau rekomenduojama ne ilgiau 10-12 dienų. Pabaigus abstinencijos gydymą, rekomenduojamas tęstinis ambulatorinis arba stacionarinis gydymas be vaistų, atkryčių prevencija, reabilitacija ne mažiau 6-12 mėn.

19.3. Tęstinė farmakoterapija buprenorfinu ir buprenorfinu/naloksonu yra nepilnamečiams nuo 15 metų rekomenduojama ypatingais atvejais (ŽIV, tuberkuliozė, kiti sunkūs infekciniai ir psichikos sutrikimai, esant nėštumui). Farmakoterapija buprenorfinu ir buprenorfinu/naloksonu skiriama, kai neefektyvūs kiti gydymo metodai. Farmakoterapija buprenorfinu ir buprenorfinu/naloksonu gali būti skiriama ypatingais atvejais tėvų (globėjų) ir paties paciento pageidavimu, jei tai geriausiai atitinka nepilnamečio poreikius, pvz., mokymosi tęsimą, darbą. Skiriant gydymą buprenorfinu bei buprenorfinu/naloksonu nepilnamečiams, taip pat tęsiant jiems šį gydymą, rekomenduojama organizuoti gydytojų konsiliumus, vadovaujantis galiojančiais teisės aktais (Sveikatos apsaugos ministerija, 2007). Atsižvelgiant į daugybinius vaikų, sergančių priklausomybe nuo opioidų poreikius, gydymas turi būti kompleksinis ir ilgalaikis.

19.4. Farmakoterapija buprenorfinu ir buprenorfinu/naloksonu pradama ir tęsiama, skiriant vaistų dozavimo principus aprašytus 6-ame ir 7-ame skyriuje.

Klinikinė rekomendacija 11: Nepilnamečių, priklausomų nuo opioidų gydymui, reikalingos specializuotos paslaugos. Gydymas turi atsižvelgti daugybinius nepilnamečio poreikius, turi būti kompleksinis ir ilgalaikis. Esant indikacijoms, farmakoterapija buprenorfinu ar buprenorfinu/naloksonu skiriama 15 metų ir vyresniems nepilnamečiams. Rekomendacijos klasė I, Įrodymų lygis C.

20. Farmakoterapijos buprenorfinu ir buprenorfinu/naloksonu efektyvumo vertinimas

20.1. Farmakoterapijos buprenorfinu ir buprenorfinu/naloksonu efektyvumas vertinamas tam tikrais laiko intervalais (kas 6–12 mėn.), įvertinant daugelį rodiklių, atspindinčių pasikeitimus įvairiose gyvenimo sferose, lyginant su paciento būkle prieš gydymą.

20.2. Efektyvumą rekomenduojama vertinti pagal sveikatos būklės pokyčius (nėra potraukio heroinui, abstinencijos būklių), socialinės adaptacijos lygį, rizikingą elgseną (pvz., dienų skaičių per paskutines 30 dienų, kai narkotinės ir psichotropinės medžiagos buvo vartojamos švirkštimo būdu), gyvenimo kokybę, opioidų ir kitų psichoaktyvių medžiagų vartojimo sumažėjimą/nutraukimą (pvz.:

įvertinant kiek dienų per paskutines 30 dienų buvo vartojami opioidai ar kitos narkotinės ir psichotropinės medžiagos).

20.3. Farmakoterapijos buprenorfinu ir buprenorfinu/naloksonu efektyvumo įvertinimui rekomenduojamos Lietuvoje adaptuotos metodikos, tarp jų ir Pasaulio sveikatos organizacijos daugiacentrio tyrimo „Opioidinės priklausomybės pakaitinis gydymas ir ŽIV“ apklausos metodikos (WHO Collaborative Study of Substitution Therapy of Opioid Dependence and HIV, 2003). Šios metodikos išverstos į lietuvių kalbą ir adaptuotos pagal PSO reikalavimus: „Opioidinės priklausomybės gydymo indeksas“ (Opioid Treatment Index), „Priklausomybės sunkumo indeksas“ (Addiction Severity Index-Lite), „Gyvenimo kokybės klausimynas – sutrumpinta forma“ (WHOQOL-BREF), „Per kraują plintančių virusų rizikos vertinimo klausimynas (BBV-TRAQ). Šios metodikos lietuvių kalba prieinamos Pasaulio sveikatos organizacijos interneto svetainėje (http://www.who.int/substance_abuse/research_tools/en/).

20.4. Priklausomybės sunkumo indekso (Addiction Severity Index) UNODC versija yra kompleksinis klausimynas įvertinti pokyčius fizinės ir psichinės sveikatos, psichiką veikiančių medžiagų vartojimo, šeimos, darbo, socialinės bei teisinėje srityse.

V. REMISIJOS KRITERIJAI

21. Priklausomybės nuo opioidų sindromas pasižymi lėtine eiga, kuriai būdingi periodinės remisijos ir atkryčiai (paūmėjimai), pasireiškiantys opioidų ir / ar kitų psichoaktyvių medžiagų vartojimu.

21.1. Remisija apibrėžiama kaip mėnesio laikotarpis, per kurį sveikatos sutrikimo simptomai sumažėja arba išnyksta (American Psychiatric Association, 2004). Medikamentinės remisijos būdingos ir kitoms lėtinėms ligoms. Remisija gali būti skirstoma į pilną ir dalinę (Rasmussen, S., 2000):

21.1.1. *Ankstyna pilna remisija*: pacientui nenustatytas nė vienas iš priklausomybės kriterijų nemažiau, kaip mėnesį, bet neilgiau kaip 12 mėnesių (žr. II dalį)..

21.1.2. *Ankstyna dalinė remisija*: vienas ar du priklausomybės sindromo kriterijai nustatyti per paskutinį mėnesį, tačiau ne per ilgesnį nei 12 mėnesių laikotarpį.

21.1.3. *Ilgalaikė pilna remisija*: Nė vienas iš priklausomybės sindromo kriterijų nenustatytas per paskutinius 12 mėnesių arba daugiau.

21.1.4. *Ilgalaikė dalinė remisija*: Vienas arba du priklausomybės sindromo kriterijai nustatyti per paskutinius 12 mėnesių ar daugiau.

VI. KITOS SVARBIOS YPATYBĖS

22. Buprenorfinas bei buprenorfinas/naloksonas, veiksmingas opioidų abstinencijos gydymui, siekiant palengvinti abstinencijos simptomus. Savaimė vien opioidų abstinencijos gydymas nėra efektyvus, ir jį dažniausiai seka ligos atkrytis.

22.1. Tyrimo apžvalgos rodo, kad taikant abstinencijos gydymą buprenorfinu, gydymą baigia daugiau pacientų nei alfa2 agonistais (Gowing L, Ali R, White JM., 2006).

Klinikinė rekomendacija: 12. Abstinencijos gydymui rekomenduojama skirti buprenorfiną, buprenorfiną/naloksoną mažėjančiomis dozėmis. Rekomendacijos klasė I, įrodymų lygis A.

22.2. Tyrimų apžvalgos parodė, kad psichologinė-socialinė parama abstinencijos gydymo metu ženkliai padidina sėkmingai baigusią abstinencijos gydymą pacientų skaičių, nepaisant ar kuriais opioidiniais vaistinėmis preparatais buvo gydoma abstinencijos būklė (Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri MMF, Mayet S., 2008a)

Klinikinė rekomendacija: 13. Pacientams, kuriems taikomas abstinencijos gydymas buprenorfinu ar buprenorfinu/naloksonu, turėtų būti teikiama psichologinė-socialinė parama. Rekomendacijos klasė I, Įrodymų lygis A.

22.3.. Skiriant buprenorfiną ar buprenorfiną/naloksoną opioidų abstinencijos ambulatoriniam ir stacionariniam gydymui rekomenduojama vadovautis medikamentų skyrimo tipinėmis schemomis, kurios pateiktos 4 priede. Opioidų abstinencijos gydymo metu, rekomenduojama paciento būklę įvertinti kasdien, vaistus skirti medicinos specialistų priežiūroje. Esant nemigai, galima kelias dienas skirti raminamųjų vaistų.

22.4 Opioidų abstinencijos gydymas laikomas sėkmingu, jei pacientui, nutraukė heroino vartojimą ir išnyko dauguma abstinencijos reiškinių. Kadangi pats savaime abstinencijos gydymas nėra efektyvus priklausomybės nuo opioidų gydyme, rekomenduojama toliau skirti farmakoterapiją opioidų antagonistais (naltreksonu) ir/ar nemedikamentinį gydymą.

VII. METODIKOS RENGĖJAI

23. Metodikos autoriai: doc. dr. Emilis Subata, Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Psichiatrijos klinikos docentas, Vilniaus priklausomybės ligų centro direktorius; doc. dr. Vita Danilevičiūtė, Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Psichiatrijos klinikos vadovė; doc. dr. Virginija Adomaitienė, Kauno medicinos universiteto psichiatrijos klinikos vadovė, doc. dr. Raimonta Matulionytė, Vilniaus universiteto infekcinių ligų, dermatovenerologijos ir mikrobiologijos klinika, gyd. Jelena Kuznecova, Šiaulių Pirminės sveikatos priežiūros centro gydytoja psichiatrė; gyd. Neringa Šinkūnienė, Panevėžio apskrities priklausomybės ligų centro vyriausioji gydytoja; gyd. Svetlana Zamkovaja, Klaipėdos apskrities priklausomybės ligų centro vyriausioji gydytoja; gyd. T. Zikaras, Kauno priklausomybės ligų centro direktorius, gyd. Stefa Naujokienė, UAB „Žemaitijos psichikos sveikatos centro vadovė, Aušra Malinauskaitė, Vilniaus priklausomybės ligų centro socialinės pagalbos ir prevencijos skyriaus vedėja.

23.1. Metodiką parengė Lietuvos psichiatrų asociacijos darbo grupė, 2009.

VIII. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Karalienė V., Lesinskienė S., Subata E., 2008. Vaikų, vartojančių narkotines, psichotropines, kitas psichiką veikiančias medžiagas ankstyva diagnostika ir gydymas pirminės asmens sveikatos priežiūros įstaigose. Diagnostikos ir gydymo metodika. Lietuvos vaikų ir paauglių psichiatrų draugija, 2008.

2. LR Sveikatos apsaugos ministerija, 2008. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro 2008 m. spalio 10 d. įsakymas „Dėl profilaktinių sveikatos tikrinimų sveikatos priežiūros įstaigose“ (Žin., 2008, Nr. 47-1365);

3. LR Sveikatos apsaugos ministerija, 2008. Lėtinio virusinio C hepatito diagnozavimo ir ambulatorinio gydymo kompensuojamaisiais vaistais tvarkos aprašas. (Žin., 2008, Nr.74-2897).

4. LR Sveikatos apsaugos ministerija, 2007. LR Sveikatos apsaugos ministro 2007 m. rugpjūčio 6 d. įsakymas Nr. V-653 „Dėl pakaitinio gydymo skyrimo ir taikymo priklausomiems nuo opioidų gydyti ir pakaitinių opioidinių vaistinių preparatų išrašymo, išdavimo, laikymo ir apskaitos asmens sveikatos priežiūros įstaigose tvarkos aprašų patvirtinimo“.

5. LR Sveikatos apsaugos ministerija, 2004. Žmogaus imunodeficito viruso ligos diagnostikos ir gydymo, kompensuojamo centralizuotai perkamais vaistais, metodika. Žin., 2004, 89-3299.

6. Narkotikų kontrolės departamentas prie Lietuvos Respublikos Vyriausybės (2008). Metinis pranešimas 2008.

7. Reingardienė D., Vilčinskaitė J., Pilvinis V., Stasiukynienė V., Stonys A., Adomaitienė V. 2007. Apsinuodijimai narkotinėmis ir psichotropinėmis medžiagomis. Kauno medicinos universitetas, Kaunas.
8. Subata E., Pincevičiūtė E., 2008. Priklausomybės nuo opioidų gydymo naltreksonu metodika. Lietuvos psichiatrijos asociacija.
9. Švirksčiamų narkotikų vartotojų motyvacinis interviu, 2006. Metodinės rekomendacijos ŽIV/AIDS profilaktikos programų socialiniams darbuotojams. Tarptautinė ŽIV/AIDS Sąjunga Ukrainoje. Vilniaus priklausomybės ligų centras, Vilnius, 2006. – 86 p.
10. Tarptautinė ligų klasifikacija – 10. Psichikos ir elgesio sutrikimai, 1992. Lietuvos psichiatrijos asociacija, Pasaulio sveikatos organizacija.
11. American Psychiatric Association, 1994. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition (DSM-IV). Washington DC.
12. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri MMF, Mayet S., 2008a. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD005031. DOI: 10.1002/14651858.CD005031.pub3.
13. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri MMF, Mayet S., 2008b. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD004147. DOI: 10.1002/14651858.CD004147.pub3.
14. Batki MD. Et al., 2005. Medication-Assisted Treatment for Opioid Addiction in Opioid Treatment Programs. A Treatment Improvement Protocol TIP 43. US Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Administration, Center for Substance Abuse Treatment.
15. Gowing L, Ali R, White JM., 2006. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD002025. DOI: 10.1002/14651858.CD002025.pub3.
16. Gowing L, Farrell M, Bornemann R, Sullivan LE, Ali R., 2008. Substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD004145. DOI: 10.1002/14651858.CD004145.pub3.
17. Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM., 2004. Alpha2 adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD002024. DOI: 10.1002/14651858.CD002024.pub2.
18. Hay G., 2007. Estimation of the Prevalence of problem Drug Use in Lithuania. Executive Report for United Nations Office on Drugs and Crime, November, 2007.
19. Handelsman I., Cochrane K., Aronson M.J. et al., 1987. Two new rating scales for Opiate Withdrawal, *American Journal of Alcohol Abuse*, 13, 293-308.
20. Johnson R.E., Strain E.C., Amass L., 2003. *Drug Control Depend.* 2003; 70:59-77.
21. Lintzeris N., Clark N., Muhleisen R., Ritter A., 2001. National Clinical Guidelines and Procedures for the use of Buprenorphine in the Treatment of Heroin Dependence. Commonwealth of Australia.
22. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M., 2008. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD002207. DOI: 10.1002/14651858.CD002207.pub3.
23. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M, Breen R., 2003. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD002209. DOI: 10.1002/14651858.CD002209
24. Mayet S, Farrell M, Ferri MMF, Amato L, Davoli M., 2004. Psychosocial treatment for opiate abuse and dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD004330. DOI: 10.1002/14651858.CD004330.pub2.
25. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M., 2008. Maintenance agonist treatments for opiate dependent pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006318. DOI: 10.1002/14651858.CD006318.pub2.

26. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ.,2005a. Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD002053. DOI: 10.1002/14651858.CD002053.pub2.
27. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ., 2005b. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD002059. DOI: 10.1002/14651858.CD002059.pub2.
28. Rasmussen, S. 2000. *Addiction Treatment: Theory and Practice*. Sage Publications, Inc.
29. UNODC, 2008. *Treatnet Capacity Building Package*. http://www.unodc.org/treatment/en/UNODC_documents.html
30. WHO, 2008. *Operational guidelines for the treatment of opioid dependence*. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia.
31. WHO, 2007. *Health in prisons. A WHO guide to the essentials in prison health*. WHO Copenhagen 2007 (<http://www.euro.who.int/document/e90174.pdf> (English) or <http://www.euro.who.int/Document/E90174R.pdf> (Russian))
32. WHO, 2006. *HIV/AIDS Treatment and care for Injecting Drug users. Clinical protocol for injecting drug users*. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark.
33. WHO, 2005a. *Status Paper on Prisons, Drugs and Harm Reduction*. WHO, Office for Europe, Copenhagen. Accessed on 8th December 2008: www.euro.who.int/document/e85877.pdf
34. WHO, 2005b. *Effectiveness of Drug Dependence Treatment in Preventing HIV among Injecting Drug Users*. WHO. Geneva. Accessed on 8th December 2008: www.who.int/hiv/pub/idu/idupub/en/
35. WHO, 2005c. *WHO Model List (revised March 2005)* http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/a87017_eng.pdf
36. WHO, 2004a *Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. Summary*. http://www.who.int/entity/substance_abuse/publications/en/Neuroscience.pdf
37. WHO, 2004b. *Proposal for the inclusion of buprenorphine in the WHO model list of essential medicines*. Department of Mental Health and Substance Abuse, Geneva. http://www.who.int/entity/substance_abuse/activities/methadone_essential_medicines.pdf
38. WHO/UNODC/UNAIDS, 2004 *Substitution maintenance therapy in the management of opioid dependence and HIV/AIDS prevention. Position paper*, WHO. Geneva. Accessed on 8th December 2008: www.who.int/substance_abuse/publications/treatment/en/index.html

Priedas Nr. 1.

Objektyvi opioidų abstinencijos skalė

Handelsman I., Cochrane K., Aronson M.J. et al. (1987). Two new rating scales for opiate withdrawal. *American Journal of Alcohol Abuse*, 13, 293-308.

Nurodymai. Stebėkite pacientą 5 minučių laikotarpiu, tada balais įvertinkite kiekvieną iš žemiau išvardintų opioidinės abstinencijos požymių („Yra“ – 1 balas). Sudėję visus punktus apskaičiuokite bendrą balų sumą.

Klausimas	Nėra	Yra
1. Žiovulys	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Rinorėja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Žąsies oda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Prakaitavimas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ašarojimas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Mėdriazė	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Tremoras (rankų)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Karščio pylimas ir šaltkrėtis (drebulys, susigūžęs nuo šalčio)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Nenustygsta vietoje (dažnai keičia kūno padėtį)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Vėmimas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Raumenų trukčiojimas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Pilvo spazmai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Nerimas (gniaužo pirštais, ažitacija)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bendra balų suma (0-13)		

Priedas Nr. 2.

Subjektyvi opioidų abstinencijos skalė

Handelsman I., Cochrane K., Aronson M.J. et al. (1987). Two new rating scales for opiate withdrawal. *American Journal of Alcohol Abuse*, 13, 293-308.

Nurodymai: Kaip galima tiksliau atsakykite į šiuos teiginius. Įvertinkite savo savijautą per PRAĖJUSIAS 24 VALANDAS pažymėdami skalėje.

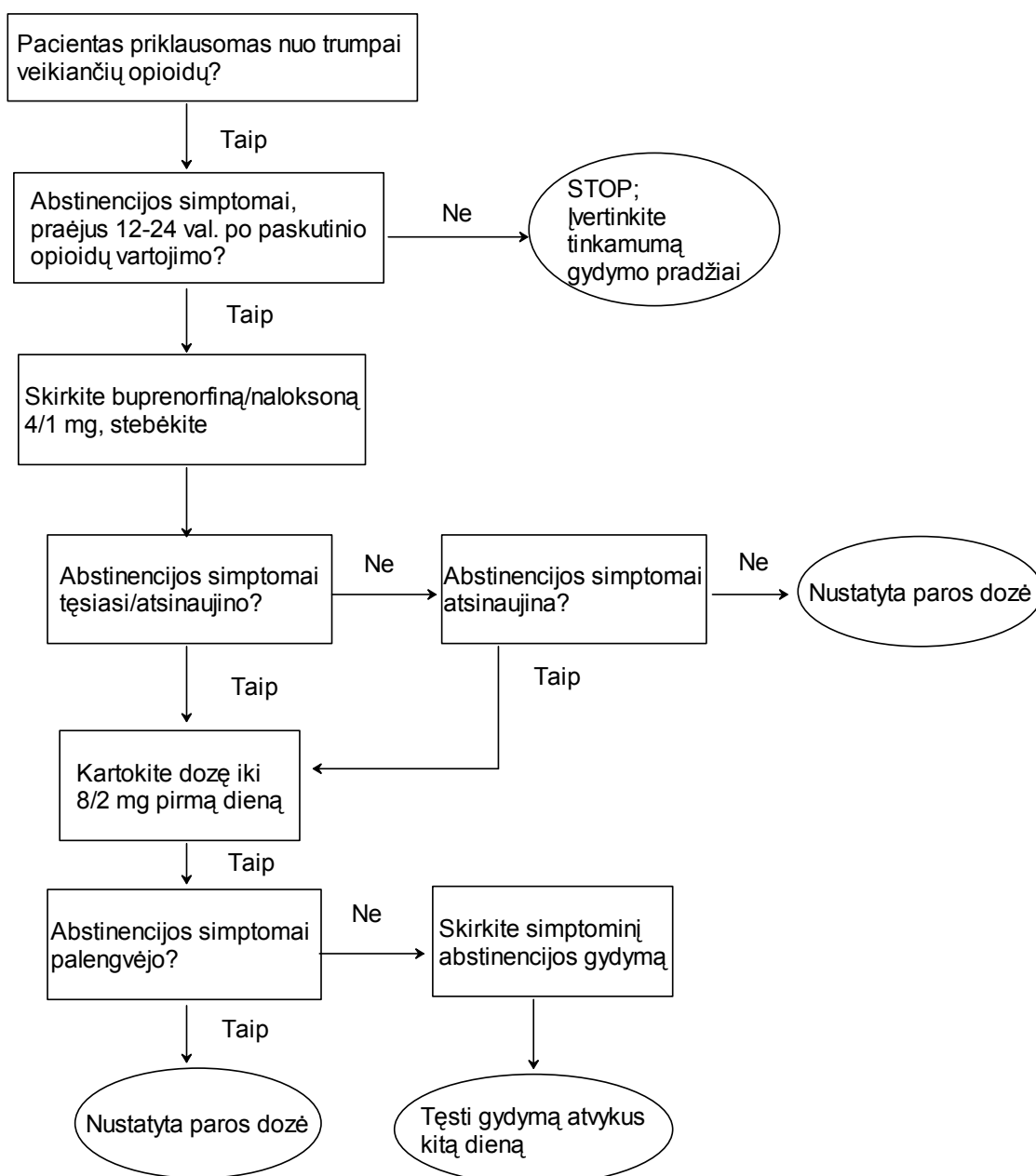
Klausimas	Visiškai ne	Šiek tiek	Vidutiniškai	Žymiai	Labai
1. Aš jaučiausi sunerimęs	0	1	2	3	4
2. Mane ėmė žiovilys	0	1	2	3	4
3. Aš prakaitavau	0	1	2	3	4
4. Mano akys ašarojo	0	1	2	3	4
5. Man iš nosies tekėjo vandeningos išskyros	0	1	2	3	4
6. Mano oda buvo pašiurpusi	0	1	2	3	4
7. Mane krėtė drebulys	0	1	2	3	4
8. Mane pylė karštis	0	1	2	3	4
9. Mane krėtė šaltis	0	1	2	3	4
10. Man maudė kaulus ir raumenis	0	1	2	3	4
11. Aš patyriau nenustygimo jausmą	0	1	2	3	4
12. Mane pykino	0	1	2	3	4
13. Norėjosi vemti	0	1	2	3	4
14. Mano raumenys trukčiojo	0	1	2	3	4
15. Mane vargino pilvo diegliai	0	1	2	3	4
16. Norėjosi iššvirkti	0	1	2	3	4
Balų suma (0-64)					

Priedas Nr. 3

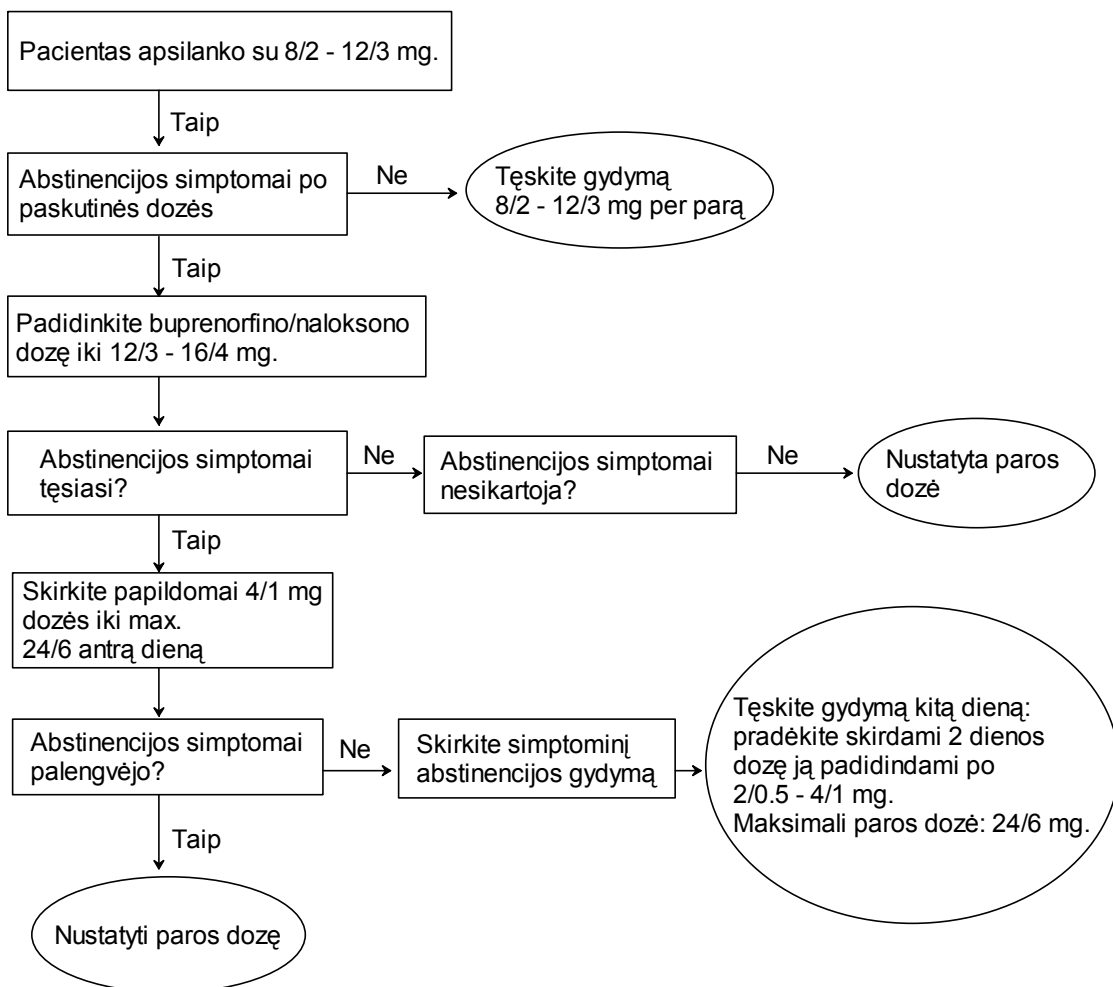
Buprenorfino/naloksono dozių parinkimo algoritmai farmakoterapijos pradžios etape ir palaikomajame gydyme.

Skiriant buprenorfiną, dozės atitinka buprenorfino dozes kombinuotame buprenorfino/naloksono preparate.

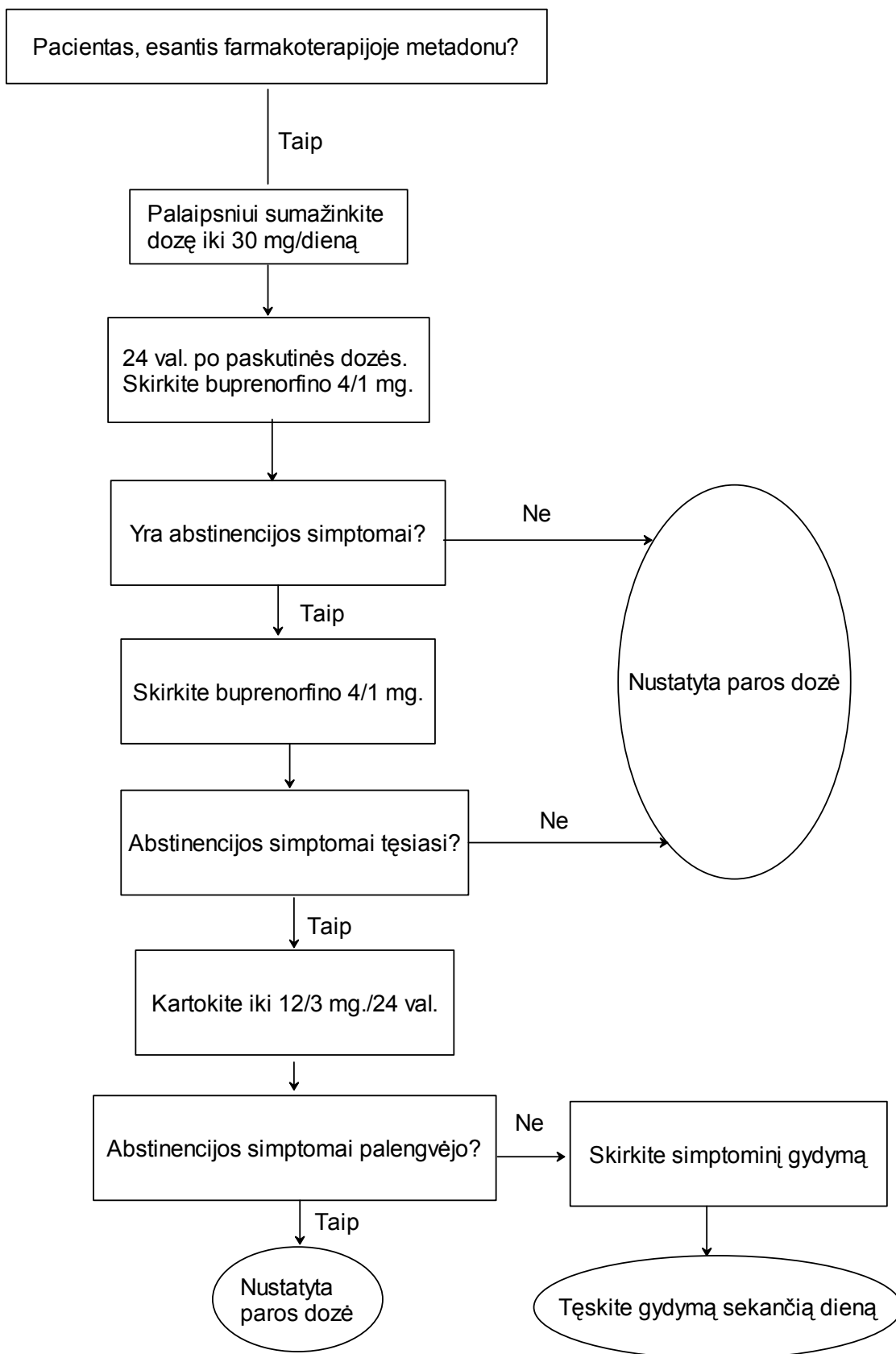
Pacientas priklausomas nuo trumpai ir ilgai veikiančių opioidų.
Farmakoterapijos pradžia: pirmą dieną (1 schema)



**Pacientas priklausomas nuo trumpai ir ilgai veikiančių opioidų.
Farmakoterapijos pradžia: antra ir tolesnės dienos (2 schema)**

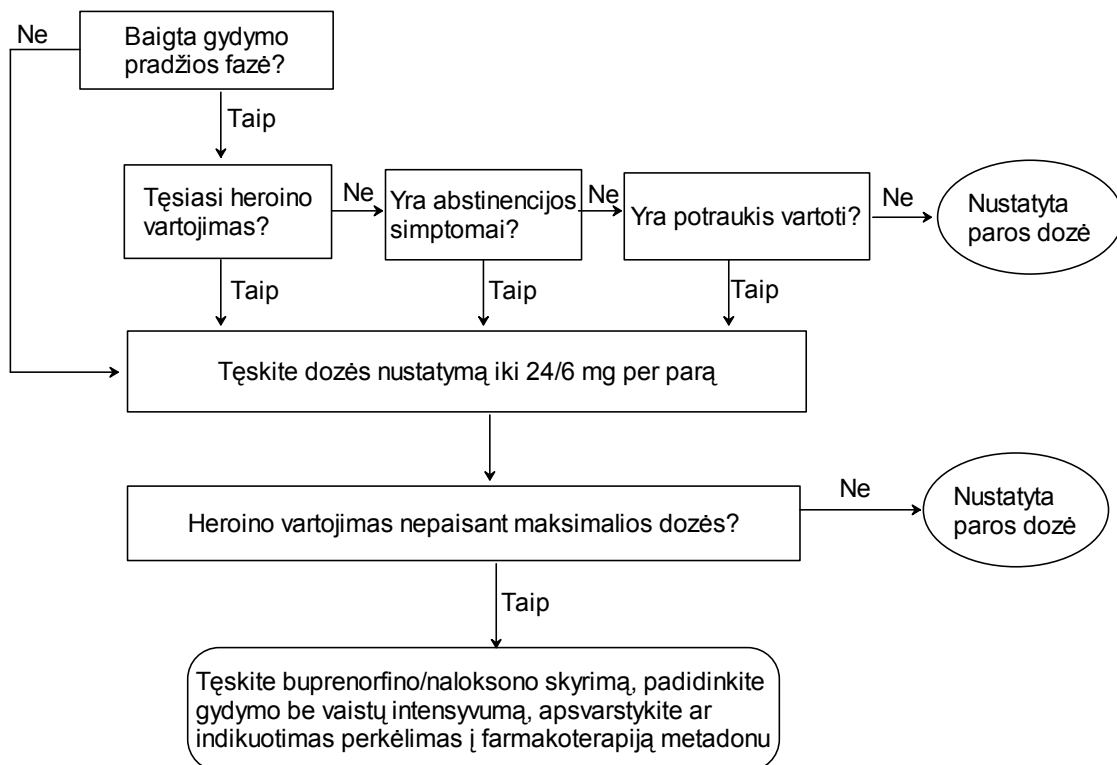


Gydymo pakeitimas iš metadono į buprenorfiną/ naloksoną
(buprenorfiną)
Farmakoterapijos pradžia: pirma diena (3 schema)



Farmakoterapijos stabilizavimas.

Palaikomųjų buprenorfino/naloksono dozių skyrimas (4 schema)



Priedas Nr. 4 Rekomenduojamos opioidų abstinencijos gydymo tipinės schemos buprenorfinu ir buprenorfinu/naloksonu:

a) 8 dienų ambulatorinis (Lintzeris N, Clark NC, Muhleisen P, ir kiti, 2001).

Dienos	Minimalios ir maksimalios buprenorfino/naloksono dozės	Rekomenduojama buprenorfino/naloksono dozė
1	nuo 4/1 mg iki 8/2 mg	6/1.5 mg
2	nuo 4/1 mg iki 12/3 mg	8/2 mg
3	nuo 4/1 mg iki 16/4 mg	10/2.5 mg
4	nuo 2/0.5 mg iki 12/3 mg	8/2 mg
5	nuo 0 mg iki 8/2 mg	4/1 mg
6	nuo 0 mg iki 4/1 mg	-
7	nuo 0 mg iki 2/0.5 mg	-
8	0	-

b) 20 – 36 dienų ambulatorinis: Johnson R.E., Strain E.C., Amass L. (2003).

Dienos	36 dienų kurso buprenorfino/naloksono dozės	20 dienų kurso buprenorfino/naloksono dozės
1 – 4	16/4 mg	16/4 mg
5 – 8	14/3.5 mg	8/2 mg
9 – 12	12/3 mg	4/1 mg
13 – 16	10/2.5 mg	2/0.5 mg
17 – 20	8/2 mg	0 mg
21 – 24	6/1.5 mg	-
25 – 28	4/1 mg	-
29 – 32	2/0.5 mg	-
33 – 36	0	-

c) 7 dienų stacionarinio gydymo. Johnson R.E., Strain E.C., Amass L. (2003):

Dienos	Rekomenduojama buprenorfino/naloksono dozė	Paros buprenorfino/naloksono dozė
1	4/1 mg, esant abstinencijai - papildomai nuo 2/0.5 mg iki 4/1 mg vakare	Nuo 4/1 mg iki 8/2 mg
2	4/1 mg, esant abstinencijai - papildomai nuo 2/1 mg iki 4/1 mg vakare	Nuo 4/1 mg iki 8/2 mg
3	4/1 mg, esant abstinencijai - papildomai 2/0.5 mg vakare	Nuo 4/1 mg iki 6/1.5 mg
4	2/0.5 mg, esant abstinencijai - papildomai 2/0.5 mg vakare	Nuo 2/0.5 mg iki 4/1 mg
5	0 esant abstinencijai 2/0.5 mg vakare	Nuo 0 mg iki 2/0.5 mg
6	0 mg	-
7	0 mg	-

d) 3-7-10 dienų stacionarinio gydymo. Johnson R.E., Strain E.C., Amass L. (2003):

Dienos	Buprenorfino/naloksono dozė		
	10 dienų	7 dienos	3 dienos
1	8/2 mg	8/2 mg	12/3 mg
2	6/1.5 mg	6/1.5 mg	8/2 mg
3	4/1 mg	4/1 mg	8/2 mg
4	4/1 mg	4/1 mg	
5	4/1 mg	2/0.5 mg	
6	2/0.5 mg	2/0.5 mg	
7	2/0.5 mg	0 mg	
8	2/0.5 mg		
9	2/0.5 mg		
10	0 mg		

Priedas Nr. 5 Sąveika tarp buprenorfino ir ART medikamentų (WHO, 2008)

ART medikamentai	ART medikamentų įtaka buprenorfinui	Buprenorfino įtaka ART medikamentams	Pastabos
Nukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai			
Reikšmingų sąveikų neatžymėta			
Nenurkleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai			
Efavirenzas (EFV) ir nevirapinas (NVP)	Buprenorfino koncentracija mažėja, bet nereikšmingai	Neatžymėta	Nereikia keisti EFV ir NVP dozių
Protezių inhibitoriai (PI)			
Ritonaviras (RTV) ir Atazanaviras (ATV)	Buprenorfino metabolizmo slopinimas ir kliniškai reikšmingas buprenorfino koncentracijos padidėjimas	Neatžymėta	Gali reikėti sumažinti buprenorfino dozę

Priedas Nr. 6 Antiretrovirusiniai vaistai

NATI	NNATI	PI	Fuzijos inhibitoriai	Integrazės inhibitoriai	Koreceptorių antagonistai
Zidovudinas (AZT)	Efavirenzas(EFV)	Atazanaviras (ATV)	Enfuvirtidas (ENF)	Raltegraviras (RAL)	Maravirokas
Didanozinas (ddI)	Nevirapinas (NVP)	Darunaviras (DRV)			
Stavudinas (d4T)	Etravirine	Fosamprenaviras (FPV)			
Lamivudinas (3TC)		Indinaviras (IDV)			
Abakaviras (ABC)		Lopinaviras/ritonaviras (LPV/RTV)			
Tenofoviras (TDF)		Nelfinaviras (NFV)			
Emtricitabinas (FTC)		Ritonaviras (RTV)			
AZT+3TC (sudėtinis preparatas)		Sakvinaviras (SQV)			
AZT+3TC+ABC (sudėtinis preparatas)		Tipranaviras (TPV)			
3TC+ABC (sudėtinis preparatas)					
TDF+FTC (sudėtinis preparatas)					
TDF+FTC+EFV (sudėtinis preparatas)					

Priedas Nr. 7 Medžiagos, metabolizuojamos citochromo 450 3A4

Informacija pateikta remiantis (<http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm> .

Daugiau informacijos apie buprenorfino ir naloksono sąveiką:

<http://www.drugs.com/pro/suboxone.html> bei

http://www.drugs.com/drug-interactions/suboxone_d04819.html

Inhibitoriai (potencialiai didina buprenorfino koncentraciją kraujyje)	Metabolizmo skatintojai (potencialiai mažinantys buprenorfino koncentraciją kraujyje)
Antiretrovirusiniai vaistai	Antiretrovirusiniai vaistai
Delaviridin	Efavirenzas
Indinavir	Nevirapinas
Nelfinavir	
Ritonavir	
Kiti:	Kiti:
Amiodarone	Barbituratai
Cimetidine	Karbamazepinas
Clarythromycin	Gliukokortikoidai
Erythromycin	Modafinil
Fluconazole	Fenobarbitalis

Fluvoxamine	Fenitoinas
Greipfrutų sultys	Rifampinas
Itraconazole	
Nefazodone	
Norfloxacin	
Verapamil	