

OPIACEE

1. ISTORIC ȘI CONCEPTE DE BAZĂ

Opiaceele sunt substanțele care, în măsură diferită, au proprietăți similare cu opiul și morfina.

Termenul de opiacee este utilizat pentru desemnarea compușilor derivați direct din opiu, cum ar fi morfina, codeina și multe alte substanțe semisintetice din aceeași clasă cu morfina.

Opiaceele sunt utilizate în principiu ca analgezice, dar prezintă și alte efecte farmacologice. Acestea reacționează cu grupuri de receptori relaționați strâns între ei și au unele dintre proprietățile a trei familii de peptide opioide endogene: encefalinele, endorfinele și dinorfinele.

Cuvântul opiu derivă din cuvântul grecesc corespunzător pentru „suc”, deoarece compusul era obținut din sucul de mac, *Papaver somniferum*. Cunoscut de vechii sumerieni, acesta este amintit în primele documente scrise ale secolului III Î.C.. Medicii arabi aveau competență în utilizarea acestuia iar influența lor a ajuns în Orient, de unde a fost utilizat în principal pentru controlul dizenteriei. În Europa, Paracelsiu este cel care a popularizat din nou utilizarea lui, deoarece începuse să fie evitat din cauza toxicității.

În secolul XVIII devenise populară fumarea opiului în Orient. În Europa, u;urin'a cu care se obținea opiul a motivat apariția cazurilor de abuz.

Problema adicției de opiacee a stimulat căutarea de analgezice puternice fără potențial de adicție. În 1806 a fost izolată o substanță pură plecând de la opiu: morfina. Foarte rapid au fost descoperite alte alcaloide conținute de opiu, cum ar fi codeina în 1832 sau papaverina în 1848.

În 1898 Bayer a sintetizat diacetilmorfina (cunoscută sub numele de heroină) care a fost dezvoltată inițial ca substitut al morfinei cu un potențial redus de a crea dependență. La finalul secolului XIX, consumul de opiacee era foarte extins în practica medicală și chiar înainte de Al Doilea Război Mondial au fost introduși în practica clinică compuși sintetici cum ar fi meperidina și metadona.

Primele referințe cu privire la problemele asociate consumului de opiacee nu apar decât în 1700, apoi abia în 1890, când dependența fizică la fumătorii de opiu devenise o prolemă de sănătate publică. Aceste probleme au crescut ulterior din cauza accesului ușor la ace și seringi precum și debutului utilizării prin injectare. Ca rezultat, în cadrul Conferinței despre Opiu care a avut loc la Haga în 1912 s-a insistat asupra controlului și accesului la opiacee.

Până în prezent problema dependenței de opiacee continuă să fie una dintre cele mai mari preocupări medicale cu costuri sociale, medicale și economice foarte mari.

2. ASPECTE FARMACOLOGICE

Opiaceele acționează asupra mai multor receptori, existând trei subtipuri mai importante: μ , δ și λ . Creierul uman sintetizează propriile opioace endogene. Acestea sunt peptidul derivate din precursori ai proteinelor numite propiomelanocortina (POMC), proencefalina și prodinorfina.

Deocamdată, funcțiile și numărul exact al opioaceelor endogene și al receptorilor acestora, ca și rolul jucat de aceștia în sistemul nervos central (SNC) în diminuarea durerii, rămân aspecte parțial cunoscute.

Opiaceele exogene utilizate ca analgezice (cum ar fi codeina sau morfina) sau cele utilizate ca droguri de abuz (cum ar fi heroina) acționează în principal asupra receptorilor de **tip μ** .

Efectele opioaceelor exogene sunt, în principal, asupra SNC și tractului intestinal. Acestea acționează ca agoniști, producând efecte variate, care includ analgezia, somnolența, modificarea dispoziției, depresia respiratorie, diminuarea motilității intestinale, greața, vărsăturile și tulburările sistemului nervos vegetativ și endocrin.

La nivelul SNC, opioaceele provoacă efecte analgezice, somnolență, modificări ale dispoziției și hipotonie musculară. Efectul analgezic nu este însoțit de pierderea stării de conștiență. Dacă sunt depășite dozele analgezice, apare starea euforică și, uneori, aceasta va fi urmată de o senzație profundă de liniște care poate dura câteva ore înainte de apariția unei stări de somnolență, moleșală și hipokinezie motorie.

Majoritatea opioaceelor cauzează constricție pupilară. Mioza se datorează acțiunii de stimulare a segmentului autonom al nucleului nervului oculomotor.

Opiaceele similare morfinei deprimă respirația, datorită efectului asupra centrilor respiratori ai trunchiului cerebral. Mecanismul primar al acestei depresii respiratorii implică o reducere a capacității de răspuns la dioxidul de carbon a centrilor respiratorii din trunchiul cerebral.

Greața și voma produse de opioace sunt efecte secundare neplăcute cauzate de stimularea directă a zonei chimio-receptoare a emezei, situată în aria posterioară a bulbului rahidian.

Asupra aparatului cardiovascular, efectele opioaceelor nu sunt prea marcante dacă administrarea se realizează în clinostatism; însă, poate apărea hipotensiune ortostatică la ridicarea capului. Aceasta se datorează faptului că dozele terapeutice provoacă vasodilatație periferică, reducerea rezistenței periferice și inhibiția reflexelor baroreceptoare. În plus, morfina și alte câteva opioacee induc eliberarea de histamină care uneori joacă un rol important în hipotensiune.

Efectele opioaceelor asupra tractului intestinal sunt multiple. Astfel, se observă o diminuare a secreției biliare, pancreatice și intestinale, ceea ce duce la încetinirea tranzitului la nivelul intestinului subțire. La nivelul intestinului gros opioaceele produc o diminuare peristaltismului (până la dispariție) și o creștere a activității tonice, ceea ce poate determina apariția activității spastice.

Toate aceste acțiuni intense ale opiaceelor pot fi stopate cu antagoniștii sintetici ai opiaceelor (cum ar fi naloxona sau naltrexona) care acționează asupra receptorilor opiacei.

Administrarea cronică de opiacee cauzează toleranță și dependență. Acestea sunt caracteristice tuturor agenților opiacei, ceea ce se constituie în principala limită în utilizarea clinică.

Morfina și opiaceele administrate simultan produc un spectru amplu de efecte adverse, cum ar fi: depresia respiratorie, greața, voma, amețeala, obnubilarea, disforia, pruritul, constipația, retenția urinară și hipotensiunea. Rareori, anumiți pacienți pot prezenta delir. De asemenea, se poate observa creșterea sensibilității la durere după dispariția efectelor analgezice.

Toate analgezicele opiacee sunt metabolizate în ficat; ca urmare, trebuie administrate cu precauție la pacienții cu probleme hepatice, deoarece după administrarea orală poate apărea creșterea biodisponibilității sau creșterea efectelor specifice ca urmare a acumulării. Afecțiunile renale influențează, de asemenea, într-o manieră semnificativă farmacocinetica opiaceelor.

Opiaceele trebuie să fie administrate cu mari precauții atunci când există probleme respiratorii, emfizem, cifoscolioză sau chiar obezitate.

3. ABORDAREA PACIENTULUI DEPENDENT

Abordarea clinică a pacienților cu tulburări de dependență de opiacee trebuie să fie bazată pe cunoașterea proceselor neurobiologice fundamentale care generează procesul adictiv și pe managementul resurselor farmacologice și psihoterapeutice care s-au demonstrat eficiente în anumite tratamente de dezintoxicare, în procesele de realibitare și în programele de menținere cu agoniști și antagoniști opiacei.

Pe lângă aceasta, în prezent, este de fiecare dată important în adicții (fapt valabil și la opiacee) depistarea și evaluarea prezenței dublei patologii care condiționează și modifică cursul și evoluția tulburării adictive, cu scopul de a putea preveni și stabili corect cauza proceselor de recădere.

Deși obiectivul final al oricărui tratament al dependenței de droguri este abstinerea completă, neurobiologia susține (de fiecare dată cu mai multe argumente) că probabil există dependenți care obțin efecte psihotrope *benefice* de la opiaceele pe care le consumă, cum ar fi controlul unora dintre simptomele pe care le au și că, în consecință, le consumă ca și automedicație.

Acești pacienți se pot arăta foarte reticenți la tratamentele de dezintoxicare strict orientate pentru a obține abstinerea și răspund mai bine la tratamente de menținere cu substanțe substitutive.

3.1. TRATAMENTUL DE DEZINTOXICARE

Obiectivul tratamentului de dezintoxicare este să permită pacientului dependent întreruperea consumului de opiacee fără apariția sindromului acut de abținere la opiacee.

Tratamentul de dezintoxicare trebuie considerat ca un prim pas în orice abordare terapeutică a dependenței de opiacee orientată către abținere.

Dezintoxicarea reprezintă o mică parte a abordării terapeutice, deși experiența demonstrează că, atunci când se abordează corect sindromul de abținere la opiacee, se facilitează contractul medic-pacient, astfel încât, relația terapeutică tinde să fie mai consistentă și cu mai multe posibilități de reușită. Uneori procesul de dezintoxicare cu parcurgerea sindromului de abținere poate fi trăită de pacient ca un obstacol important; ca urmare, un management clinic adecvat este esențial în cadrul procesului terapeutic.

Deciziile cu privire la alegerea tipului de proces de dezintoxicare, punerea în practică a acestuia la nivel ambulatoriu sau în regim închis, administrarea medicației disponibile nu pot fi generalizate și trebuie adaptate la nevoile și limitările pacientului și la experiența clinică proprie echipei terapeutice care realizează dezintoxicarea. În consecință, tratamentele de dezintoxicare trebuie să fie individualizate pentru fiecare pacient.

Există în prezent mai multe tipuri de dezintoxicare. De la cele realizate fără intervenție farmacologică în grupuri terapeutice ne-medicalizate, până la cele cu un foarte mare aport farmacologic (cum ar fi cele ultrarapide, care exercită un control medical absolut asupra

pacientului și realizat de cele mai multe ori în unități de asistență intensivă), până la cele care se pot realiza în cadrul asistenței primare, care nu necesită aparatură medicală specializată.

3.2. SINDROMUL DE ABSTINENȚĂ LA OPIACEE

Întreruperea consumului de opiacee la un pacient care a dezvoltat dependență provoacă apariția sindromului de abstenență.

Sindromul de abstenență înglobează un ansamblu de manifestări clinice predominant neurovegetative însoțite de o importantă componentă emoțională.

Sindromul de abstenență reprezintă semnalul declanșat de lipsa unor substanțe –opiaceele– de care organismul are nevoie pentru funcționarea adecvată în situația în care procesul adictiv a generat (prin consum) inhibiția sistemului opioid endogen.

Există patru tipuri de abstenență la opiacee, clasificate în funcție de cauza care a provocat întreruperea consumului.

SINDROMUL ACUT DE ABSTINENȚĂ

Se produce atunci când se întrerupe brusc administrarea îndelungată de opiacee și se caracterizează prin apariția unei serii de tulburări psiho-organice care variază în intensitate în funcție de o serie de factori, cum ar fi tipul de drog, doza totală consumată zilnic, durata consumului, starea fizică și trăsăturile de personalitate ale dependentului etc. În aceeași măsură influențează semnificația psihologică pe care pacientul o atribuie abstenenței, anxietatea anticipată față de apariția sindromului acut de abstenență, gradul de toleranță la stres și așteptările de a primi, pe termen scurt, o nouă doză de opiacee.

Sindromul acut de abstenență la heroină începe să se manifeste între 4 și 8 ore de la ultima doză, cu o serie de semne și simptome de intensitate din ce în ce mai mare care ajung la o intensitate maximă în a doua sau a treia zi și dispar între a șaptea și a zecea zi.

Tabloul clinic este, inițial, de tip vegetativ, cu apariția căscatului, sudorației, lăcrimării și rinoreei, care cresc progresiv în intensitate iar, în timp ce apar alte simptome ca tulburări de somn, midriază, piloerecție, tremurături, frisoane, dureri osoase și musculare, artralгии și anorexie, iritabilitate crescută, creșterea anxietății și neliniște pronunțată.

Între 12 și 24 de ore, încep să apară tulburările termice și de ritm cardiac, scăderea în greutate, insomnie, greață și agitație psihomotorie. În final, între 24 și 36 de ore apar vărsăturile, diareea și durerile abdominale difuze. Pot apărea, de asemenea, ejaculări spontane la bărbați și orgasm la femei. În testele de laborator se observă modificări ale glicemiei și hemoconcentrației, leucopenie și eozinopenie.

Sindromul acut de abstenență la opiaceele sintetice și semisintetice este asemănător cu cel descris anterior, iar cele cu acțiune scurtă (de tipul meperidinei) tind să producă un sindrom de abstenență mai scurt dar mai intens, în timp ce cele derivate cu eliminare lentă (de tipul metadonei), sindromul acut de abstenență se prezintă cu intensitate mai scăzută și cu o durată mai lungă.

SINDROMUL DE ABSTINENȚĂ PRELUNGIT

Se poate defini ca un ansamblu de semne și simptome asemănătoare sindromului acut de abstință, totuși cu o intensitate mai mică care persistă între 10 și 15 zile de la întreruperea consumului de opiacee. Se poate prelungi pe perioade de luni sau ani sau chiar să se instaureze permanent.

Se consideră că sindromul de abstință prelungit reflectă dificultatea pe care o prezintă sistemul opioid de a se autoregla la nivelul SNC.

Tulburările observate afectează parametrii fiziologici, probele de laborator și funcționalitatea psihică.

Importanța acestui sindrom de abstință este determinată de posibila relație cu procesele de recădere la pacienții care au trecut printr-un proces corect de dezintoxicare.

SINDROMUL DE ABSTINENȚĂ CONDIȚIONAT

Este rezultatul fenomenelor de condiționare stabilite între consum și mediul ambient în care subiectul și-a administrat opiaceele. Acest proces de condiționare este mediatizat de sistemul neurotransmițător dopaminergic al ariilor cerebrale implicate în procesul de întărire și recompensă. Individul interiorizează anumite răspunsuri aflate în legătură cu momentul consumului, în condițiile expunerii la mediul ambient anterior, poate reexperimenta efectele fizice.

Se consideră că sistemul dopaminergic permite globalizarea stimulilor externi asociați consumului de heroină și, ca urmare, în momentul reexpunerii pacientului la acești stimuli, inclusiv dacă acest lucru se întâmplă după câteva luni sau ani de abstință, poate precipita un sindrom de abstință fără ca acesta să semnifice faptul că subiectul are o recădere.

SINDROMUL DE ABSTINENȚĂ PRECIPITAT

Este provocat de substanțele antagoniste la opiacee (naltrexona, naloxona) care prezintă o afinitate mai mare față de receptorii opiacei comparativ cu heroina, astfel încât, în momentul în care aceste substanțe sunt administrate la persoane dependente care consumă în mod regulat provoacă apariția imediată a unui sindrom de abstință acut și intens. Orice substanță antagonistă ar putea precipita acest sindrom.

4. METODE DE DEZINTOXICARE: MANAGEMENT CLINIC ȘI SUBSTANȚE UTILIZATE

Obiectivul dezintoxicării de opiacee, după cum semnaleză Societatea Americană de Psihiatrie, este „reducerea într-o manieră sigură a simptomelor acute de abstință și

facilitarea includerii unui pacient într-un program de tratament pe termen lung (reabilitare și reinsertie)”.

Pentru dezintoxicarea de opiacee se utilizează fenomenul de toleranță încrucișată a unor opiacee cu altele. Acesta constă în substituirea substanței opiacee utilizate – de obicei heroina – cu o altă substanță opiacee cu timp de acțiune mai lung și mai ușor de gestionat din punct de vedere clinic.

Este important să ținem cont de echivalențele de dozare pentru a putea realiza o prescripție adecvată. Să nu uităm că aceste echivalențe sunt cu titlu orientativ și luând în considerare o puritatea heroinei între 10% și 30%.

Ca indicație, se poate adăuga că 1 mg de heroină acționează cu o putere analgezică similară a 250 mg de acid acetilsalicilic.

Probabil metadona este cea mai răspândită substanță utilizată ca tratament farmacologic pentru dependența de opiacee și față de care au fost realizate cele mai multe studii comparative cu alte substanțe introduse mai recent și, inclusiv, cu terapii non-farmacologice.

| Heroina | Alte opiacee |
|----------------|-----------------------|
| 1mg de heroină | 2,5 mg de metadonă |
| | 3,0 mg de morfină |
| | 24,0 mg de codeină |
| | 50,0 mg de propoxifen |

Dacă se alege dezintoxicarea cu metadonă, trebuie mai întâi ca pacientul să fie stabilizat pe o doză confortabilă după care se va continua cu o creștere progresivă a dozajului până când pacientul nu mai este în pericol de a experimenta un sindrom de abstenență datorat întreruperii heroinei. Doza inițială de metadonă nu trebuie să fie mai mare de 20mg/zi, crescând cu 5 mg până la 10 mg zilnic până la realizarea dozei optime. În mod normal, în tratamentele de dezintoxicare cu metadonă, doza necesară pentru contracararea sindromului de abstenență este de 30 mg/zi. Dozele finale de metadonă, în funcție de consumul de heroină, sunt prezentate în tabelul următor:

| Heroină | Metadonă |
|---|--|
| Autoadministrată după declarațiile pacientului. (5-10% puritate presupusă) | Total în 24 de ore după o creștere lentă a dozelor efectuată timp de câteva zile |
| 1/8 g (125 mg) | 15 – 20 mg |
| 1/4 g (250 mg) | 30 – 45 mg |
| 1/2 g (500 mg) | 60 – 90 mg |
| 3/4 g (750 mg) | 90 – 135 mg |

| | |
|-----|--------------|
| 1 g | 120 – 190 mg |
|-----|--------------|

Odată controlat sindromul de sevraj și pacientul stabilizat, se începe o scădere lentă zilnică a substanței în funcție de starea generală.

O dată realizată stabilizarea pacientului, tratamentele sunt realizate de obicei urmând două modele de dozare:

- dezintoxicare completă în **21 de zile** care implică administrarea substanței în doze descrescătoare până la realizarea abstenenței în această perioadă;
- dezintoxicarea pe termen lung cu o descreștere graduală a dozelor de metadonă pe o perioadă de **șase luni**.

4.1. METADONA

Metadona (dimetilamino-6-difenil-4, 4-heptanona-3) este un puternic agonist opiaceu de sinteză cu activitate preponderentă asupra receptorilor μ . Din punct de vedere chimic, metadona prezintă în mod natural doi enantiomeri: (S)-Metadona (d-metadona) și (R)-Metadona care este forma levogira (l-metadona) și este forma activă.

Efectele farmacologice observate după o singură administrare a acestei substanțe, sunt calitativ similare celor produse de morfină. Se evidențiază activitatea sa analgezică, o absorbție bună pe cale orală și capacitatea sa de a înlătura pe o perioadă lungă simptomatologia abstenenței la opiacee.

Metadona se detectează în sânge la 30 de minute după administrare, realizând concentrația maximă după patru ore. Pe cale subcutanată se întâlnesc concentrații plasmatiche apreciabile la 10 minute după injectare. Perioada medie de menținere a nivelului plasmatic la subiecții cărora nu le-a mai fost administrată metadonă anterior este de aproximativ 15 ore, între 15 și 46 de ore în cazul administrării cronice.

Biotransformarea are loc la nivel hepatic iar principalii metaboliți sunt eliminați la nivel biliar și prin urină. În urma administrării repetate se produce o acumulare graduală în țesuturi, cu eliberare lentă. Ca urmare, dacă metadona este întreruptă brusc se produce un sindrom de abstenență de intensitate scăzută comparativ cu cel determinat de întreruperea heroinei, dar cu o durată mai lungă.

METABOLIZAREA METADONEI

Eficiența farmacologică a metadonei poate fi condiționată de o serie de factori capabili să modifice biodisponibilitatea acesteia (cum ar fi factorii genetici relaționați cu citocromul P-450), afecțiunile hepatice și renale cronice și multiple interacțiuni medicamentoase. În prezent, se remarcă cele care apar cu noile medicamente retrovirale care pot diminua nivelurile plasmatiche ale metadonei și pot provoca simptomatologia de abstenență la pacienții care urmează acest tip de tratament.

Enzimele hepatice responsabile de metabolizarea metadonei aparțin citocromului P450. Este binecunoscut faptul că aceste enzime pot fi inhibate sau induse de anumite medicamente sau substanțe.

În plus, diferite izoenzime care intervin, demonstrează o mare variabilitate individuală având cauze genetice și de mediu.

Citocromii implicați în metabolizarea metadonei sunt: CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 (prezenți în ficat) și CYP3A4, în ficat și la nivelul tubului digestiv.

S-a demonstrat existența unui polimorfism genetic pentru mulți dintre acești citocromi care influențează clar viteza metabolismului și, în consecință, eficiența clinică. Citocromul CYP2D6 se manifestă în cadrul populației europene în trei genotipuri (Eap și alții, 1999):

- *Metabolizatori lenți*, 7% din populație.
- *Metabolizatori rapizi*, 90% din populație.
- *Metabolizatori ultrarapizi*, între 1% și 10 % din populație.

Cea mai mare parte a efectelor secundare se produc în grupul de metabolizatori lenți sau ultrarapizi.

Activitatea CYP3A4 prezintă o mare variabilitate individuală, prezentând diferențe în intensitatea activității sale între 1-30 în ficat și 1-11 în intestin. S-a propus utilitatea Levo-alfa-acetil-metadol (LAAM) la pacienții suspecți a avea acest citocrom indus de alte substanțe farmacologice, deoarece nu intervine în metabolizarea acestei substanțe.

INTERACȚIUNI FARMACOLOGICE ALE METADONEI

Este foarte importantă cunoașterea interacțiunilor metadonei cu alte substanțe, deoarece aceste interacțiuni pot presupune importante schimbări în concentrațiile plasmatice și pot necesita ajustări în dozajele normale. În acest sens este important de amintit faptul că citocromii P4501A2, P4503A4, P4502C9 și P4502C19 pot fi induși și inhibați și că P4502D6 poate fi inhibat atunci când se utilizează simultan alte substanțe farmacologice. Ca urmare, trebuie să se țină cont de interacțiunile cele mai frecvente.

▪ Substanțe farmacologice utilizate în psihiatrie

Concentrația în sânge a metadonei poate varia în cazul în care pacientul primește medicamente utilizate ca fluoxetina și fluvoxamina. În plus, aceste medicamente interferează într-o manieră foarte diferită cu cei doi enantiomeri. Fluoxetina este o substanță farmacologică ce exercită o acțiune puternic inhibitoare asupra citocromului P450 IID6; acest citocrom metabolizează preferențial (R)-Metadona (enantiomerul activ) și prin inhibarea citocromul crește concentrația acesteia.

Pe de altă parte, fluvoxamina inhibă citocromul P450IA2, care este responsabil cu metabolizarea ambilor enantiomeri, ca urmare fluvoxamina crește concentrația atât a formei (R)-Metadonei cât și a (S)-Metadonei.

Un alt Inhibitor Selectiv al Receptării Serotoninei (SSRI), utilizat frecvent este paroxetina, care este un inhibitor al citocromului P450IID6, ce poate crește concentrația metadonei. Inhibitorii monoaminoxidazei cum ar fi Trancilpromina inhibă citocromul CYP2A19, ca urmare, pot crește concentrația metadonei.

Unele substanțe farmacologice utilizate în mod normal pentru proprietățile lor antiepileptice sau de stabilizare a dispoziției cum ar fi carbamazepina și fenobarbitalul induc citocromul P450IIIA4, diminuând concentrația metadonei.

▪ **Substanțe farmacologice antiinfecțioase**

Există multe medicamente utilizate de obicei pentru tratamentul diverselor afecțiuni de etiologie infecțioasă care afectează metabolismul metadonei. Medicamente cum ar fi antifungicele de tipul itroconazolului, ketoconazolului care inhibă citocromul CYP3A4, sau fluconazolului care inhibă citocromul P450IIC9. Oricare dintre acestea ar putea produce o diminuare a concentrației plasmatice a metadonei.

Rifampicina induce citocromii CYP3A4, CYP2C9 și CYP2C19, producând astfel diminuarea concentrațiilor plasmatice ale metadonei atunci când se inițiază tratamentul cu acest antituberculos.

Antibioticele cum ar fi eritromicina, care inhibă citocromul CYP3A4 sau chinolonele, care inhibă citocromul CYP1A2, pot crește concentrația metadonei.

Retroviralele utilizate în tratamentul pacienților dependenți de heroină pot altera nivelurile plasmatice ale metadonei.

Există informații cu privire la necesitatea de a crește dozele atunci când se inițiază tratamentul cu ritonavir, nelfinavir, lamivudin, estabudina și efaviren.

S-a detectat o diminuare a nivelurilor plasmatice atunci când se introduce în tratamentul unui pacient cu abacavir și ampenavir – până la 70% - pentru care înainte de introducerea oricărui tratament antiretroviral nu trebuie să minimalizăm simptomatologia descrisă de pacient. Chiar și așa nu pot fi obiectivate semne fizice evidente și este fundamentală evaluarea periodică a nivelurilor plasmatice și ajustarea dozelor necesare.

▪ **Alte medicamente și substanțe**

Antiacidele cum ar fi Omeprazolul induce citocromul CYP1A2, ceea ce poate diminua concentrația sanguină a metadonei. Alte substanțe farmaceutice cum ar fi espirolactona și dexametazona sunt inductoare ale citocromului CYP3A4 și, de asemenea poate diminua concentrația de metadonă.

Consumul de tutun – foarte frecvent la pacienții care se află în tratament în cadrul programelor de menținere pe metadonă – induce citocromul CYP1A2, ca urmare, nivelurile plasmatice ale metadonei se pot diminua atunci când pacientul crește consumul de tutun.

4.2. DEXTROPROPOXIFENUL

Dextropropoxifenul este un agonist opiaceu cu putere scăzută. Ca analgezic, propoxifenul are între jumătate și două treimi din puterea codeinei. Administrarea este orală și parenterală. După administrarea orală concentrațiile plasmatice sunt maxime în 1-2 ore iar estimările cu privire la durata medie de acțiune sunt între 3 și 15 ore, în funcție de modul de administrare.

Întreruperea bruscă a clorhidratului de propoxifen în timpul administrării cronice (până la 800 mg/zi timp de două luni) produce un sindromul de abstenență de intensitate scăzută.

Numai dozele zilnice de dextropropoxifen, care depășesc 1000 mg administrate pe o perioadă extinsă, pot genera efecte secundare ca halucinații, convulsii, disforie, sedare și încetinirea vorbirii. Efectele limitează posibilitatea dependenței de propoxifen, dar și utilizarea acestuia în scop terapeutic.

Propoxifenul pare a fi util la pacienții cu dependență scăzută sau moderată de opiacee. Nu s-a studiat siguranța acestuia pe termen lung în programele de menținere.

În comparație cu metadona, este mai puțin eficientă în ceea ce privește retenția pacienților în tratament, deși permite dezintoxicări mai rapide, între 7 și 14 zile.

Regimul de dozare trebuie să fie individualizat pentru fiecare pacient în funcție de doza consumată și de capacitatea de a reduce sindromul de abstenență inițial. Doza pentru prima zi oscilează de obicei între 450mg/zi și 900 mg/zi, cantitate împărțită în trei administrări. Ulterior doza se micșorează cu 150 mg/zi în funcție de starea generală a pacientului și pot fi acceptate multiple variații ale acestui model.

Model orientativ de dezintoxicare cu dextropropoxifen (Deprancol 150mg) în dezintoxicarea de opiacee (pentru un consum aproximativ de ½ g de heroină zilnic):

| Ziua | Capsule |
|------|------------|
| 1 | 2-1-2 |
| 2 | 2-2-2 |
| 3 | 2-2-3 |
| 4 | 2-2-3 |
| 5 | 2-2-3 |
| 6 | 2-2-2 |
| 7 | 2-1-2 |
| 8 | 1-1-2 |
| 9 | 1-1-1 |
| 10 | 1-0-1 |
| 11 | 0-0-1 |
| 12 | Suspendare |

4.3. BUPRENORFINA

Buprenorfina este un opiaceu semisintetic derivat al tebainei cu caracter liposolubil. A fost sintetizat de Bentley și colab. în 1971.

Buprenorfina prezintă acțiune mixtă agonistă-antagonistă; ca urmare, se definește ca agonist parțial.

Pentru receptorul κ are o afinitate crescută și prezintă activitate antagonistă. Față de receptorul μ prezintă, de asemenea o afinitate crescută, ceea ce explică durata extinsă a efectelor acesteia și activitatea intrinsecă scăzută, în consecință este un agonist parțial μ . Pentru receptorul δ prezintă o afinitate scăzută menținând o acțiune agonistă scăzută. Nu prezintă activitate asupra receptorului sigma.

Acțiunea acesteia este de 25 – 50 de ori mai puternică decât a morfinei. Absorbția este relativ bună indiferent de calea de administrare, utilizându-se de obicei administrarea sublinguală. Concentrația sanguină maximă se obține în cinci minute în cazul administrării intramusculare și la două ore în cazul administrării pe cale orală sau sublinguală. Timpul de înjumătățire este de trei ore deși posedă o durată lungă de acțiune, comparabilă cu metadona, ca rezultat al desprinderii lente de receptorii opiacei.

Debutul și durata răspunsului la buprenorfină

| | |
|-------------------------|---|
| Debutul efectelor | 30-60 minute |
| Efectele clinice maxime | 1-4 ore |
| Durata efectelor | 8-12 ore la doze mici (2 mg) 24-72 ore la doze mari (>16 mg) |

Buprenorfina prezintă în primul rând fenomene hepatice, fiind metabolizată la nivelul ficatului, prin n-dezalchilarea grupului n-ciclopropilmetil.

S-a demonstrat faptul că citocromul P4503A4 este principalul responsabil cu metabolizarea acesteia, astfel încât se poate suprima până la 80% din activitatea catalitică cu anticorpi față de acest citocrom (Iribarne și alții, 1997). Principalul metabolit este norbuprenorfina, existând și alți metaboliți conjugați cu o importanță mai mică. Datorită faptului că metabolizarea principală este la nivel hepatic, trebuie să fim foarte precauți în cazul în care pacientul prezintă insuficiență hepatică sau în cazul în care ia medicamente cu acțiune inhibitoare asupra citocromilor. În cazul în care se administrează pe cale orală se metabolizează în tractul gastrointestinal (Johnson și alții, 1999), suferind o glucurono-conjugare extinsă în intestinul subțire.

Există controverse cu privire la apariția simptomatologiei de abinență în urma întreruperii bruște a buprenorfinei, la cazurile de consum abuziv sau dependență. A fost descris doar un sindrom de abinență tardiv, de intensitate mică până la moderată.

De asemenea, s-a afirmat că administrarea cronică nu duce la instalarea unei dependențe fizice semnificative și că s-ar putea încheia cu simptome de abstenență minime, aspecte neconfirmate de observațiile clinice asupra pacienților care au consumat această substanță în mod ilegal.

Pentru a evita posibilul consum abuziv al comprimatelor, utilizate de obicei în scopuri analgezice, în unele țări a fost comercializată o combinație de comprimate de buprenorfină cu naloxonă (Johnson și alții, 1999).

Naloxona are o absorbție scăzută în cazul administrării pe cale sublinguală și astfel administrată permite predominanța efectelor buprenorfinei. Dacă se utilizează comprimatul dizolvat pe cale parenterală, predomină efectele naloxonei – agent antagonist opiaceu pur – precipitând un sindrom de abstenență; ca urmare, nu există posibilitatea de consum abuziv.

Aceste forme de prezentare au o rație buprenorfină/naloxonă de 1/4 și sunt utile, deoarece permit pacientului să își administreze doza la domiciliu, limitând riscul de utilizare neprevăzută pe cale intravenoasă ca substanță de abuz.

Efectele preparatelor combinate de buprenorfină și naloxona în diverse situații

| Populația | Preparatul combinat | |
|---|---|--|
| | Sublingual (biodisponibilitate redusă a naloxon) | i.v. (biodisponibilitate crescută a naloxon) |
| Utilizator dependent de heroină Heroină administrată cu 1 oră în urmă Heroină administrată cu >12 ore în urmă | Sevraj precipitat de buprenorfină Efecte agoniste | Sevraj sever indus de naloxon și buprenorfină Posibil sevraj ușor |
| Utilizator non-dependent de heroină | Efecte agoniste | Efect agonist atenuat |
| Persoane opioid-naive | Efecte agoniste (reduse în cazul înghițirii) | Efect agonist inițial atenuat |
| Tratament de întreținere cu Subutex | Efect agonist | Efectul agonist poate fi inițial atenuat |

| | | |
|---|-------------------------|---|
| Tratament de întreținere cu metadonă (doză administrată în urmă cu <24 ore) | Precipitarea sevrajului | Sevraj sever indus de naloxon și buprenorfină |
|---|-------------------------|---|

Buprenorfina nu este o substanță farmaceutică obișnuită în tratamentele de dezintoxicare deși ar putea fi utilă în cazul pacienților care prezintă dependență de heroină sau la cei la care se întrerupe tratamentul de menținere cu metadonă, fiind o substanță care controlează simptomele pacienților iar dezintoxicarea este ușoară.

De asemenea, este utilă în cazul acelor pacienți cu consum abuziv de opiacee.

Kosteen și Kleber (1988) au realizat dezintoxicări cu buprenorfină la pacienții cu dependență de opiacee. Administrarea sublinguală a buprenorfinei a început în 24 de ore de la ultima administrare de opiacee. Dozele administrate au fost de 2, 4 și 8 mg timp de 30 de zile. Pacienții au prezentat simptomatologie datorată abstenenței reduse, în special grupul care a primit 4 mg, deoarece la doze de 8 mg buprenorfina are un efect clar antagonist.

În urma întreruperii bruște a administrării de buprenorfină, pacienții care au luat 8 mg prezentau mai multe simptome de abstenență decât grupul care a primit 4 mg, în timp ce grupul care a primit 2 mg nu a prezentat simptomatologie de abstenență. Administrarea de naltrexonă în doze crescute după 24 de ore de la ultima administrare de buprenorfină, nu a precipitat apariția unui sindrom de abstenență.

De asemenea, există experiență în utilizarea buprenorfinei în încercări de dezintoxicare de opiacee cu durată de trei zile. În comparație cu dezintoxicarea în același număr de zile în care se utilizează clonidina, administrarea buprenorfinei a permis producerea unui număr mai redus de simptome de abstenență și disforie. Reducerile graduale ale buprenorfinei par a fi mai eficiente decât dezintoxicările rapide (Johnson și alții, 1999).

În prezent se recomandă utilizarea a 2 sau 3 mg/zilnic pe cale sublinguală pentru a realiza dezintoxicarea, datorită faptului că, la aceste doze predomină efectele agoniste opiacee, putând fi controlată simptomatologia de abstenență.

Odată stabilizat, se recomandă menținerea cu buprenorfină timp de o lună, datorită capacității de a produce o desensibilizare a receptorilor opiacei (Valderrama, 2000). În ultima fază se va finaliza administrarea și se va iniția tratamentul de menținere cu antagoniști.

Buprenorfina este de asemenea utilă în cazul pacienților cu consum abuziv de analgezice de tip opiaceu. Pentru această indicație se utilizează regimuri de dezintoxicare pe cale intramusculară. Posologia urmată a fost de 1,5 mg în prima zi, 1,2mg în a doua zi, 0,9mg în a treia zi și 0,45 mg în a patra zi, repartizate în trei prize. Pe cale sublinguală se administrează repartizat în patru prize, în funcție de regimul scăzut sau înalt de dezintoxicare, după cum urmează:

- în prima zi: 2-4 mg
- în a doua zi: 1,6-12 mg

- în a treia zi: 1,2-12 mg
- în a patra zi: 0,8-6 mg.

Regimul de dezintoxicare cu administrare sublinguală se poate finaliza aplicând administrarea intramusculară (Johnson și alții, 1999).

INTERACȚIUNI ALE BUPRENORFINEI

Buprenorfina este metabolizată la nivelul ficatului, în principal de citocromul P4503A4 n-dezalchilare, în consecință trebuie să se acționeze cu precauție cu privire la inhibitorii acestui citocrom, cum ar fi TAO, eritromelanosina și gestodon.

Medicamentele care inhibă metabolismul buprenorfinei prin acest citocrom sunt nifedipin, care acționează ca inhibitor competitiv și ketokonazol (Iribane și alții, 1997).

Inhibitorii recaptării serotoninei, cum ar fi fluoxetina și fluvoxamina, pot, de asemenea să interfereze în metabolizarea realizată de acest citocrom. Trebuie avut grijă în special în cazul fluvoxaminei deoarece are o putere mai mare de inhibare a dezalchilării buprenorfinei. Fluoxetina nu inhibă dezalchilarea, ci metabolitul său, norfluoxetina (Iribarne și alții, 1998).

Există o interacțiune specială între buprenorfină și flunitracepan, bazată pe mecanisme farmacodinamice, astfel încât ambele își pot potența efectele (de exemplu, respiratorii).

De asemenea, poate exista o interacțiune în timpul metabolizării, deoarece buprenorfina inhibă parțial metabolismul flunitracepamului și aceasta ar putea inhiba n-dezalchilarea buprenorfinei, deși se crede că acest mecanism influențează rar sau doar în doze terapeutice (Kilicarslan, 2000).

Alte substanțe farmaceutice care pot interacționa cu buprenorfina sunt noile medicamente inhibitoare ale proteazei HIV 1 utilizate în tratamentul acestei boli în terapia triplă, cum ar fi: ritonavir, indinavir și saquinavir.

Aceste substanțe farmacologice ar putea induce inhibarea citocromului P450, în special al citocromului P4503A4 și, în consecință, poate produce interacțiuni cu buprenorfina și metadona (Iribarne și alții, 2000).

Aceste medicamente trebuie utilizate cu precauție, mai ales administrarea ritonavirului, datorită faptului că acesta este cel mai puternic inhibitor al metabolismului buprenorfinei și metadonei, urmat de indinavir și saquinavir, într-o măsură mai mică.

În prezent, buprenorfina este introdusă în programele de menținere pe metadonă pe termen lung. Unul dintre efectele avantajoase ale acestei substanțe este capacitatea de a produce blocarea opioidelor în doze crescute, ceea ce împiedică problemele de supradoză.

4.4. SUBSTANȚE AGONISTE ALFA-2 ADRENERGICE

Clonidina este un agonist alfa-2-adrenergic care, sub formă de clorhidrat, se absoarbe bine în tractul gastrointestinal, se distribuie în întreg organismul, este metabolizat la nivelul ficatului și este eliminat în proporție de 65% prin rinichi. Durata medie de viață plasmatică

este de 6-20 de ore la pacienții cu funcție renală normală și între 18-40 de ore la pacienții cu disfuncții renale. Are capacitatea de a reduce sau suprima sindromul acut de abinență la opiacee prin diminuarea activității adrenergice la nivel SNC.

O posibilă modalitate de utilizare a clonidinei în tratamentele de dezintoxicare este administrarea acesteia pe cale orală în doze susținute în primele 10 zile, acestea se scad cu 50% în următoarele 3 zile și ajung la 0 în a 14-a zi.

În prima zi se administrează 6 mg/kg de clonidină, ca test inițial, urmate de alte 6 mg/kg înainte de culcare. Între zilele 2 până la 10, clonidina se administrează în doze de 7 mg/kg la opt ore; 3 mg/kg la 16 ore și 7 mg/zi la 24 de ore. În ziua a 11-a, doze de 3 mg/kg, 1 mg/kg și 4 mg/kg. În ziua a 12-a, 2 mg/kg la opt ore și la 24 de ore. În ziua a 13-a, doar 2 mg/kg. În ziua a 14 și ultima, se oprește administrarea clonidinei. În practică, la un pacient cu o greutate de 70 kg., regimul de administrare este următorul:

| ZIUA | CAPSULE (Comprimate de 0,150mg) |
|-------------|---|
| 1 | 1-1-2 |
| 2 - 10 | 3-2-3 |
| 11 | 1-1-2 |
| 12 | 1-0-1 |
| 13 | 1-0-0 |

Clonidina, ca și ceilalți agoniști alfa-2-adrenergici, are avantajul de a nu fi percepută ca agonist opiaceu de către pacienți (ceea ce reduce cererile excesive și potențialul risc de abuz) și că dozele se calculează în funcție de greutatea pacientului și nu de cantitatea de drog consumată.

În ceea ce privește efectele secundare, se remarcă hipotensiunea ca și consecință a diminuării tensiunii arteriale sistolice și diasistolice, însoțită de amețală, hipersomnie și prostrație. De asemenea, se utilizează în combinație cu naltrexona în așa-numitele dezintoxicări rapide, care trebuie efectuate în centre specializate.

Clonidina poate produce o creștere a tensiunii arteriale dacă este întreruptă brusc. De asemenea, poate diminua simptomele de hipoglicemie prin inhibarea sistemului noradrenergic, aceasta constituind o informație importantă pentru pacientul diabetic aflat în tratament. Au fost descrise unele cazuri izolate de episoade severe de hipotensiune și confuzie în cazul utilizării concomitente a clonidinei cu neuroleptice. Mecanismul de producere a acestor efecte nu a fost încă clarificat.

S-a lucrat și cu alte substanțe cu proprietăți asemănătoare cu ale clonidinei dar cu rezultate mai bune, deoarece clonidina este o substanță puțin specifică și cu efecte secundare

nedorite (în principal sedarea și hipotensiunea) care fac dificilă utilizarea acestora în asistența ambulatorie.

Printre aceste substanțe menționăm lofexidina, guanabenzul și guanfacina. Unele dintre acestea au fost eliminate din vademecum din probleme strict economice și altele.

4.5. NALOXONA ȘI NALTREXONA

Naloxona, antagonist competitiv al receptorilor μ , λ , κ și α , este inactivă pe cale orală și naltrexona, antagonist relativ pur, este eficientă pe cale orală și cu o acțiune mai prelungită. Sunt substanțe administrate în dezintoxicarea dependenților de opiacee în așa-numitele dezintoxicări rapide și ultrarapide, care se realizează în unități foarte specializate. În dependența de opiacee, naltrexona își are principala utilitate în programele de menținere cu antagoniști.

4.6. BENZODIAZEPINELE

Sunt foarte utilizate în dezintoxicare ca tratament adjuvant, datorită apariției frecvente a anxietății și tulburărilor de somn. Se recomandă utilizarea acestora pe termen scurt, datorită potențialului risc de dependență.

În dezintoxicările rapide și ultrarapide, benzodiazepinele sunt utilizate ca anxiolitice pentru realizarea sedării superficiale sau împreună cu alte substanțe cum ar fi propofolul, inductor al anesteziei.

Se recomandă utilizarea benzodiazepinelor cu durată de viață medie pentru realizarea sedării și cu durată de viață medie și scurtă, de exemplu, midazolam, pentru realizarea sedării profunde sau anesteziei.

4.7. ANTIPSIHOTICE

Se utilizează în cazurile de rezistență la benzodiazepine sau la pacienții care prezintă simptomatologie psihotică, dacă managementul clinic este complicat deși adeseori sunt prost tolerate; în plus, este important să se aprecieze riscul efectelor nedorite. Substanțele de primă alegere din grupul neurolepticilor, sunt levomepromazina, tioridazina și clotiapina, cu afectare minimă extrapiramidală. Recent, se recomandă, de asemenea, utilizarea noilor antipsihotice atipice.

4.8. INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE ÎNTRE SUBSTANȚELE FARMACEUTICE RELEVANTE ÎN PROCESUL DE DEZINTOXICARE

O problemă frecventă este interacțiunea medicamentoasă între substanțele utilizate pentru dezintoxicare și alte substanțe necesare pacientului, pentru patologie organică sau psihiatrică asociată.

Disulfiramul produce inhibarea biotransformării hepatice a metadonei, fiind necesară ajustarea la doze adecvate. Deși am semnalat anterior interacțiunile cele mai importante cu

metadona, nu putem omite faptul că rifampicina stimulează metabolizarea hepatică a metadonei, ceea ce poate provoca un sindrom de abinență acută în timpul primei săptămâni de inițiere a tratamentului cu acest tuberculostatic; în consecință, este recomandată ajustarea dozelor de metadonă.

Efectul diureticelor la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă poate fi diminuat de opiacee.

Date experimentale sugerează faptul că la animale propranololul ar putea crește toxicitatea opiaceelor. Gradul de afectare la oameni nu este stabilit. Deși există puține evidențe, se pare că opiaceele potențează activitatea anticoagulantelor cumarinice.

Cimetidina ar putea crește efectul opiaceelor deși mecanismul nu este bine stabilit (probabil, datorită prin inhibarea metabolizării hepatice). Fenitoinul acționează ca inductor al metabolizării hepatice. Efectele toxice ale carbamazepinei ar putea fi crescute dacă este utilizată împreună cu dextropropoxifen.

A fost semnalat faptul că barbituricele pot crește toxicitatea unora dintre opiacee cum ar fi meperidina și pot reduce efectul altora cum ar fi metadonă. De asemenea, a fost semnalat faptul că combinația de barbiturice cu unele opiacee poate potența efectele depresante ale SNC. De asemenea, trebuie să se țină cont de acest efect în cazul utilizării opiaceelor împreună cu anxiolitice, antidepressive sau blocați neuromusculari.

5. PROGRAME DE MENȚINERE CU AGONIȘTI DE OPIACEE

Programele de menținere cu agoniști opiacei se bazează pe substituția opiaceului care face obiectul dependenței (în general heroina) cu un opiaceu legal prescris pe o perioadă de timp extinsă, sub control medical.

Toleranța încrucișată existentă între diversele opiacee permite, teoretic, utilizarea oricăreia dintre ele pentru realizarea unui program de menținere. În timp, au fost utilizate substanțe pornind de la opium la heroină. În 1993, în Suedia s-a inițiat un program experimental de distribuție de heroină (inspirat de inițiativele din Marea Britanie), ale cărui rezultate au condus la includerea acestui opiaceu în vademecumul farmaceutic al acestei țări; în prezent beneficiază de acest tratament mai mult de un milion de pacienți. Recent, a fost autorizată în Spania realizarea primelor tentative clinice de eliberare de heroină pacienților dependenți de această substanță care au eșuat în programele de menținere cu metadonă.

În 1965, Dole și Nyswander au propus un model metabolic al dependenței de heroină, după care dependenții prezintă un dezechilibru fiziologic, care poate fi corectat prin administrarea susținută de opiacee.

Aceștia au propus metadonă ca substanță de elecție și au introdus conceptul de blocaj narcotic, conform căruia consumul cronic de metadonă va produce blocarea efectelor întăritoare ale heroinei. Astfel, prin faptul că nu obține gratificare imediată în cazul consumului acestei substanțe, conduita de autoadministrare va dispărea progresiv.

În prezent, tratamentele de menținere cu metadonă se realizează, în majoritatea țărilor, acesta fiind considerată, în general, ca substanță de alegere în acest tip de programe.

Totuși, în ultimii ani s-a introdus levo-alfa-acetil-metadol (LAAM), retras recent, datorită apariției unor cazuri suspecte de cardiotoxicitate și a fost introdusă buprenorfina.

5.1. PROGRAME DE MENȚINERE CU METADONĂ (PMM)

Eficiența metadonei ca supresor al sindromului de abstenență la opiacee a determinat introducerea acesteia în tratamentul pacienților consumatori de heroină în diverse modalități terapeutice, dintre care se remarcă programele de menținere.

Programul de menținere cu metadonă este indicat pentru pacienții cu vârsta mai mare de 18 ani de obicei, care prezintă o dependență de opiacee cu o evoluție de câțiva ani și cu eșecuri repetate în programele drog zero și tratamentele de dezintoxicare.

De asemenea, este indicat pentru pacienții cu SIDA sau orice altă patologie organică severă, la femeile însărcinate dependente de opiacee și la pacienții consumatori de heroină cu patologii psihiatrice asociate. Între aceștia, se remarcă dependenții de opiacee cu tulburări psihice, deoarece proprietățile antipsihotice ale metadonei constituie o indicație pentru utilizarea acesteia; acești pacienți își exprimă frecvent preferința pentru metadonă, comparativ cu neurolepticele, datorită efectelor nedorite pe care aceste substanțe le provoacă, inclusiv în cazul în care sunt administrate la doze relativ scăzute.

Includerea femeilor însărcinate dependente de opiacee în cadrul unui program de menținere cu metadonă se consideră ca tratament ambulatoriu de elecție, întotdeauna împreună cu un program intensiv de asistență prenatală și suport psihosocial. În aceste programe s-a demonstrat o scădere a morbidității materne prin evitarea căii de administrare parenterală, cu reducerea riscurilor episoadelor de abstenență și supradoză. Tot așa, se reduc clar episoadele de eclampsie și avorturile spontane.

DOZAREA ÎN PROGRAMELE DE MENȚINERE PE METADONĂ

Dozajul utilizat în tratamentele de menținere pe metadonă reprezintă un subiect foarte controversat, deoarece nu există date concludente cu privire la dozele necesare pentru realizarea unui efect terapeutic optim și eliminarea *craving-ului*, astfel încât întotdeauna este recomandabil să se efectueze o prescripție foarte bine adaptată la necesitățile pacientului.

Programul clasic de menținere cu metadonă în doze crescute este cel propus de Dole și Nyswander în 1965. O doză de menținere de 100mg de metadonă produce blocarea acțiunii euforizante a 80 mg de heroină pură.

Obiectivul stabilizării este diminuarea necesității și căutării de opiacee și inducerea unei toleranțe încrucișate suficiente pentru a bloca efectul euforizant.

În studii ulterioare, s-a evidențiat faptul că nivelurile plasmatiche, asociate cu diminuarea consumului de opiacee ilegale - nu și de cocaină - a fost de 250mg/ml de (D)-metadonă 400 mg/ml de metadonă. (L)-metadonă nu a fost asociată cu diminuarea consumului.

Pentru a obține aceste concentrații este necesară individualizarea tratamentului în funcție de aspectele farmacocinetice și farmacodinamice. În mod obișnuit, doza de metadonă va oferi niveluri plasmatiche de 400mg/ml și va oscila între 70-120mg/zi. Pentru a ajunge la aceste doze, se inițiază tratamentul cu 20 mg/zi și se realizează o creștere graduală lentă într-o perioadă de 4-6 săptămâni. În unele cazuri pot fi necesare doze mai mari de 120 mg/zi pentru menținerea nivelurilor plasmatiche optime, deși de obicei pacienții obțin stabilizarea la 60-80 mg/zi.

Determinarea nivelurilor plasmatiche de metadonă permite, teoretic, o ajustare optimă a prescripției, deși nu este necesar să se recurgă constant la aceste determinări dec laborator.

Utilizarea testării nivelurilor plasmatiche de metadonă poate fi foarte importantă atunci când:

- există un răspuns negativ la dozele obișnuite (plecând de la 80 mg/zi).
- există dubii cu privire la complianța tratamentului sau înainte de a face schimbări în program.
- pacientul (cum se întâmplă frecvent) consumă alte substanțe, cum ar fi cocaina sau chiar opiacee cum ar fi heroina în timpul tratamentului cu metadonă.

Ca urmare, este necesar să se stabilească până la ce punct doza poate fi insuficientă și să se analizeze diferitele mecanisme farmacocinetice și farmacodinamice care pot interfera cu tratamentul adecvat.

Controlul nivelurilor de metadonă poate fi util, de asemenea, înainte de începerea unui tratament farmacologic care interferează cu cel cu metadonă, servind ca ghidare pentru ajustarea dozelor finale. Nu putem omite beneficiul acesteia în cazurile în care suspectăm că pacientul prezintă simptome negative fizice sau psihice, chiar și în cazul unei administrări adecvate și prezintă rezistența la schimbarea dozelor de menținere.

Determinarea concentrației plasmatiche poate servi ca sprijin și explicație pentru a motiva pacientul asupra existenței unor niveluri plasmatiche corespunzătoare și astfel, minimalizarea importanței dozei administrate oral, dat fiind variabilitatea individuală în absorbție, metabolism, interacțiuni etc.

Metadona se poate prezenta în două moduri: metadona *racemica* și (D)-metadona.

- Metadona racemica este compusă dintr-un amestec de 50% între cele două enantiomere.
- (D)-Metadona este forma activă și responsabilă de principalele efecte opiacee și (L)-Metadona. (R)-Metadona, total activă, a fost utilizată până nu demult în Germania.

Există studii care subliniază faptul că există o mare variabilitate individuală în dispoziția de esteroselectivității enantiomerelor, oscilând între 0'6 – 2'4 (Eap și alții, 1996). În acest sens, acest autor a realizat schimbări la pacienții care luau (D)-Metadonă la forma *racemica*, a descris schimbări în farmacocinetica metadonei care necesitau o ajustare individualizată a dozelor, producându-se o coborâre semnificativă ($p < 0'005$) a concentrațiilor plasmatiche ale (D)-Metadonei, acestea diminuând până la 16%. Aceasta apare a justifica faptul că o doză

de (D)-Metadonă nu este în mod necesar echivalentă cu cea a metadonei racemice care conține aceasta doza de (D) Metadona și aceeași concentrație de (L) Metadona.

ASPECTE FARMACOCINETICE ȘI FARMACODINAMICE DE CARE TREBUIE SĂ SE ȚINĂ CONT ÎN PMM

Cunoașterea farmacocineticii metadonei ne poate ajuta să înțelegem unele aspecte ale realității clinice ale acesteia. De obicei, metadona se administrează pe cale orală, dar au fost descrise cazuri de pacienți care și-au autoadministrat metadonă pe cale intravenoasă. Uneori, s-a crezut că utilizarea intravenoasă a metadonei, realizată de unii pacienți, ar putea avea legătură cu posibilele flash-uri sau ritualuri de injectare. Totuși, consumul intravenos poate fi un mecanism pentru creșterea biodisponibilității, evitându-se primul pasaj hepatic și metabolizarea intestinală și, în plus, poate crește concentrația de (D)-Metadonă până la 23%. În consecință, atunci când se administrează 100 mg de metadonă pe cale orală, datorită biodisponibilității doza poate presupune în final o cantitate între 41 și 100 mg, în timp ce administrarea intravenoasă permite absorbția întregii cantități administrate.

Legarea metadonei cu proteinele plasmatică este diferită pentru cele două enantiomere, deoarece (D)-Metadona rămâne în proporție mai mare ca fracțiune liberă. Metadona se leagă în principal cu alfa 1-glicoproteina, care prezintă polimorfism, constituind astfel un alt factor care intervine în variația concentrațiilor plasmatică de la un subiect la altul. În același fel, au fost detectate diferențe individuale în eliminarea metadonei, diferită pentru cele două enantiomere.

La animale s-a demonstrat (Kristansen et al., 1995) că intensitatea afinității față de receptorii μ opiacei ai metadonei variază în funcție de tipul de receptor și de tipul de metadonă. Pentru receptorul μ_1 , (D)-Metadona prezintă afinitate maximă (ușor inferioară celei morfinice), urmată de metadona racemică și în sfârșit, de (L)-Metadonă. Pentru receptorii μ_2 întâlnim aceeași corelație.

EFECTE NEDORITE ALE PMM

În cursul primelor zile de tratament, pacientul poate experimenta simptome de abstenență care pot fi înlăturate împărțind doza de metadonă și prescrise la fiecare două ore. În timpul perioadei de creștere graduală a dozei, pot apărea efecte secundare care sunt, în realitate, efecte opiacee acute pentru care deocamdată nu a fost dezvoltată toleranța. Majoritatea acestor semne și simptome dispar cu timpul și cu stabilizarea dozei zilnice de substanță.

Simptomele observate în timpul primelor luni de tratament includ: euforia, amețeala, somnolența, bradicardia și hipotensiunea, greața, voma, edeme ale extremităților inferioare, dificultăți de micțiune, tulburări menstruale, probleme în funcționarea sexuală, insomnie, constipație și sudorație excesivă.

Atunci când pacientul primește doza optimă, metadona nu mai produce efecte sedative și nici disforie.

Constipația cronică trebuie tratată cu laxative, deși la majoritatea pacienților nu este necesară administrarea periodică după primele 6 sau 12 luni de tratament.

PROTOCOALE DE TRATAMENT ÎN PMM

Criterii de includere:

- Vârsta mai mare de 18 ani.
- Dependență de opiacee cu o evoluție de mai mulți ani, cu eșecuri repetate în programele drog zero.
- Pacienți afectați de SIDA sau cu orice patologie organică severă.
- Femei însărcinate dependente de opiacee.
- Pacienți dependenți de opiacee cu patologie psihiatrică asociată.
- Absența politoxicomaniei grave.

În cadrul populației de pacienți dependenți se pot delimita două subgrupuri pentru care pare a exista o indicație specifică în tratamentul de menținere cu metadonă. Aceste subgrupuri sunt constituite din dependenți de opiacee cu tulburări psihotice, în special de tipul schizofreniei. Acești pacienți, pe de altă parte, își exprimă frecvent preferința pentru metadonă, în comparație cu neurolepticele, datorită efectelor nedorite provocate de acestea din urmă, chiar în cazul în care se administrează în doze scăzute.

Includerea femeilor însărcinate dependente de opiacee într-un program de menținere pe metadonă se consideră ca tratament ambulatoriu de elecție întotdeauna când este asociat cu un program intensiv de asistență prenatală și sprijin psihosocial. Diminuarea morbidității materne (prin neutilizarea căii parenterale ca poartă de intrare a substanței toxice, ca și prin diminuarea riscului de apariție a episoadelor de abstenență și supradoză la consumul de heroină) este principalul motiv care trebuie apreciat pentru stabilirea includerii unei femei însărcinate într-un PMM. Este de remarcat faptul că un procent semnificativ de femei incluse în acest tip de program au arătat o stabilizare semnificativă a stilului de viață, cu reducerea comportamentelor autodistructive și antisociale, o mai mare atenție/grijă prenatală și o creștere a numărului de vizite periodice de urmărire a copiilor.

Un alt grup susceptibil de a fi inclus în PMM este cel al pacienților cu patologie organică severă și, în special cu SIDA, în care recăderile cu administrare intravenoasă de heroină reprezintă un risc important de agravare a simptomatologiei.

5.2. PROGRAME DE MENȚINERE CU BUPRENORFINĂ ȘI NALOXONĂ

Eligibilitatea pentru tratamentul cu buprenorfină + naloxona

Următoarele recomandări trebuie luate în considerare atunci când se are în vedere eligibilitatea unei persoane pentru administrarea de buprenorfină ca tratament de menținere.

Indicații

(1) Tratamentul cu buprenorfină este indicat numai pentru persoanele dependente de opioizi

(2) Pacientul trebuie să aibă cel puțin 16 ani. Buprenorfina a fost aprobată pentru administrarea la persoane în vârstă de cel puțin 16 ani. Totuși, sunt necesare precauții în cazul recomandării unui medicament pentru dependență la persoanele cu vârste cuprinse între 16 și 17 ani și este recomandată solicitarea unei a doua opinii sau a părerii unui specialist înainte de tratarea oricărei persoane sub vârsta de 18 ani. Totuși, au fost raportate rezultate favorabile pentru asocierea buprenorfinei cu intervenții comportamentale în tratamentul adolescenților dependenți de opioide.

(3) Verificarea identității pacientului trebuie să reprezinte o regulă în practică

(4) Pacientul trebuie să fie capabil să își dea consimțământul informat la tratamentul cu buprenorfină.

Contraindicații

(1) Orice persoană cu hipersensibilitate cunoscută și/sau efecte adverse severe în urma expunerii anterioare la buprenorfină sau la produsul combinat nu este eligibilă pentru tratamentul cu buprenorfină.

(2) Sarcina și alăptarea sunt considerate contraindicații pentru utilizarea buprenorfinei, în principal datorită absenței datelor certe referitoare la siguranța și eficacitatea buprenorfinei.

(3) Insuficiență respiratorie sau hepatică severă.

RECOMANDĂRI PENTRU TRATAMENTUL DE MENTINERE

Alegerea terapiei farmacologice de întreținere

În general, dovezile din studiile clinice sugerează faptul că rezultatele principale ale tratamentelor de întreținere cu buprenorfină și metadonă sunt comparabile în condiții optime de tratament și că diferența între tratamentul de întreținere cu buprenorfină și cu metadonă este mică, comparativ cu rezultatele terapeutice variabile între pacienți și între programe.

Dovezile referitoare la eficacitatea comparabilă a tratamentului de întreținere cu buprenorfină și cu metadonă au fost rezumate de către o analiză sistematică (Cochrane) (Mattick et al 2003). Această analiză s-a bazat pe 13 trialuri controlate, randomizate, care au comparat tratamentul de întreținere cu buprenorfină cu placebo sau cu tratamentul de întreținere cu metadonă. Șase dintre aceste trialuri controlate, randomizate, au utilizat regimuri de dozare mai degrabă flexibile decât fixe. Deoarece regimurile de dozare flexibile reflectă mai bine practica clinică uzuală, Mattick et al. (2003) au luat în considerare separat datele obținute din aceste studii. Au concluzionat că, în cazul dozării flexibile:

➤ nu s-au înregistrat diferențe în utilizarea heroinei sau a altor droguri între tratamentul cu metadonă sau buprenorfină; și

➤ probabilitatea ca pacienții care au primit buprenorfină să rămână în tratament a fost semnificativ mai redusă decât în cazul pacienților care au primit metadonă (risc relativ 0,82, interval de confidență 95% 0,69-0,96).

În ciuda eficacității ușor superioare a tratamentului de întreținere cu doze mari de metadonă, mulți pacienți au o evoluție favorabilă sub tratament cu buprenorfină și, în mod frecvent, își exprimă preferința pentru buprenorfină. În alegerea medicamentului utilizat, astfel de preferințe sunt importante.

Factorii care ar putea influența alegerea între metadonă și buprenorfină includ:

➤ *Variații individuale în absorbție, metabolizare și clearance.* Pot exista diferențe considerabile farmacocinetice și farmacodinamice între persoane în ceea ce privește răspunsul la diverse terapii farmacologice de substituție cu opioide.

➤ *Efecte adverse.* Pacienții care prezintă efecte adverse semnificative ale unuia dintre medicamentele opioide pot beneficia de tratamentul cu un alt produs. În particular, buprenorfină poate fi preferată de persoanele care se plâng de sedare persistentă sub tratamentul cu metadonă.

➤ *Flexibilitatea tratamentului cu buprenorfină.* Pentru mulți pacienți care iau în considerare tratamentul de întreținere, problema dependenței de opioidul administrat ca tratament de întreținere reprezintă un factor limitativ. Deoarece buprenorfină este un agonist parțial și se desprinde lent de receptori, pare să fie asociată cu un sindrom de sevraj mai ușor, cel puțin comparativ cu heroina și cu morfina. Nu este clar dacă aceasta se traduce într-un succes terapeutic superior al pacienților care opresc tratamentul de întreținere. Cu toate acestea, tratamentul de întreținere cu buprenorfină poate fi mai eficient în susținerea tentativei de sevraj. În același timp, trecerea de la buprenorfină la metadonă este relativ ușoară în cazul în care este necesară administrarea unui agonist pur, iar trecerea de la buprenorfină la naltrexona poate fi mai ușoară decât trecerea de la metadonă la naltrexona.

INIȚIEREA TRATAMENTULUI CU BUPRENORFINĂ

Inițierea buprenorfinei la utilizatorii de heroină

Obiectivul trebuie să fie stabilizarea pacienților pe o doză eficientă de buprenorfină cât mai rapid cu putință. Inducția mai rapidă a dozei (adică 12-16 mg până în ziua 3) se poate asocia cu o mai bună complianță la tratament. Totuși, această strategie trebuie pusă în balanță cu reacțiile individuale la dozele inițiale și cu considerațiile referitoare la siguranță.

Inducția rapidă a dozei este cel mai ușor realizată prin administrarea unei doze inițiale cuprinse între 4 și 8 mg. Dozele inițiale mai mari vor facilita inducția mai rapidă a dozei, dar cresc riscul de sevraj precipitat (dacă pacientul a utilizat recent opioide) sau de sedare (dacă pacientul are un grad redus de dependență de opioide sau consumă și alte sedative, de tipul benzodiazepinelor).

În mod ideal, pacienții trebuie supravegheați câteva ore după administrarea primei doze și o doză suplimentară trebuie administrată în aceeași zi, dacă nu apar semne de sedare. Doza adecvată pentru prima zi este de 6 până la 8 mg. Aceasta poate fi administrată într-o

singură priză sau, dacă resursele permit acest lucru, în două prize la interval de 4 ore, pentru reducerea riscului de sevraj precipitat și de apariție a efectelor adverse.

Prescrierea se poate realiza sub forma unui regim fix, cu doze progresiv mai mari în prima săptămână (de exemplu 8 mg în ziua 1, 12 mg în ziua 2, 16 mg în ziua 3).

Următorii factori trebuie luați în considerare în alegerea dozei inițiale de buprenorfină:

- Intervalul de timp de la ultima utilizare de opioide și dacă în ultimele 24-48 de ore au fost utilizate opioide cu durată lungă de acțiune, cum sunt metadona sau morfina orală cu eliberare lentă.
- *Probabilitatea evaluată de utilizare concomitentă de droguri*, inclusiv consum de alcool, utilizarea de medicamente sedative eliberate cu prescripție medicală (în particular benzodiazepine) sau utilizarea de droguri ilicite. În aceste situații trebuie recomandate doze mai mici de buprenorfină, cu controale mai frecvente.
- *Afecțiunile medicale concomitente* (în special disfuncție hepatică severă și interacțiuni cu alte medicamente) impun utilizarea unor doze inițiale mai mici de buprenorfină, cu monitorizare frecventă.

Prima doză de buprenorfină trebuie administrată atunci când pacientul prezintă semne precoce de sevraj la opioide, după cel puțin 6 ore și preferabil după 12 ore de la ultima utilizare de heroină.

Scalele de evaluare a sevrajului la opioide, cum sunt Scalele Subiective și Obiective de Evaluare a Sevrajului (*Subjective and Objective Withdrawal Scales*) sau Scala Clinică de Evaluare a Sevrajului la Opioide (*Clinical Opiate Withdrawal Scale*) pot fi utile pentru confirmarea prezenței sevrajului la opioide înaintea administrării primei doze de buprenorfină. Sevrajul la opioide va deveni în general manifest în decurs de șase ore de la administrarea de heroină. La pacienții care au utilizat preparate orale cu opiacee (ex. Metadona) cu eliberare lentă, perioada până la apariția semnelor de sevraj poate dura 12 ore sau mai mult. Este necesară acordarea unei atenții speciale pentru a nu administra buprenorfină unui pacient intoxicat cu opioizi.

Pacienții cărora li se administrează buprenorfină la scurt timp după utilizarea de heroină pot prezenta sevraj la opioizi, deoarece buprenorfina îndepărtează heroina de la nivelul receptorilor opioizi. În cazul temporizării administrării primei doze de buprenorfină, în modul indicat mai sus, apariția sevrajului precipitat de buprenorfină va fi relativ rară.

Sevrajul precipitat de buprenorfină debutează de obicei după una până la patru ore de la administrarea primei doze de buprenorfină, are în general o severitate ușoară până la moderată și durează până la 12 ore. În cazul apariției acestuia, pacienții pot necesita medicație simptomatică pentru sevraj. Administrarea primei doze de buprenorfină în prima parte a zilei conferă oportunitatea de tratare a sevrajului precipitat, în cazul apariției acestuia.

În cazul apariției sevrajului precipitat după doza inițială de buprenorfină, dozele ulterioare de buprenorfină (administrare în ziua următoare) vor determina un disconfort de sevraj minim sau ușor dacă pacientul nu a utilizat heroină în acest interval. Pacienții care continuă să utilizeze heroină între prima și a doua doză de buprenorfină pot prezenta dificultăți în

stabilizarea tratamentului, cu continuarea manifestărilor de sevraj la opioizi. Pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă utilizarea de heroină cu cel puțin șase ore înainte de următoarea doză de buprenorfină.

Trecerea de la tratamentul de întreținere cu metadonă

Trecerea de la metadonă la buprenorfină poate fi adecvată atunci când:

- ≡ efectele adverse ale metadonei sunt intolerabile;
- ≡ pacientul dorește această schimbare, posibil anticipând utilizarea buprenorfinei ca medicatie de dezintoxicare sau pentru a permite un regim de dozare cu administrări mai puțin frecvente;
- ≡ pacientul nu s-a simțit bine în cursul tratamentului cu metadonă;
- ≡ există preocupări legate de consumul de droguri multiple.

La trecerea de la metadonă la buprenorfină există riscul de destabilizare a pacienților anterior stabiliți. Este necesară monitorizarea atentă și susținerea oricărui pacient care trece de la tratamentul cu metadonă la cel cu buprenorfină, în particular a celor care fie își reduc doza de metadonă înaintea de trecerea la buprenorfină sau a celor care trec de la doze mai mari de metadonă, pentru a evita precipitarea revenirii la utilizarea de droguri ilicite. Aceste transferuri trebuie planificate, evaluate și monitorizate. Dacă determină destabilizarea pacientului, cea mai bună opțiune poate fi revenirea la metadonă.

Când pacienții aflați în tratament cu metadonă iau o doză de buprenorfină, metadona este îndepărtată de la nivelul receptorilor opioizi μ de către buprenorfină. În general, pacienții tratați cu doze mici de metadonă (adică sub 30 mg) tolerează această trecere cu un disconfort minim. Pacienții tratați cu doze mai mari de metadonă pot considera că înlocuirea metadonei cu buprenorfină se asociază cu un disconfort semnificativ. Totuși, apariția sevrajului precipitat poate fi în general minimalizată prin dozarea inițială atentă și titrarea rapidă la o doză de întreținere de buprenorfină adecvată.

Acest fapt are mai multe implicații clinice. Ori de câte ori este posibil, pacienților aflați în tratament cu metadonă trebuie să li se reducă doza de metadonă și trebuie stabiliți pe această doză mai mică înainte de trecerea la buprenorfină.

Ori de câte ori este posibil, pacienții trebuie să ia o doză de metadonă mai mică de 40 mg timp de minim o săptămână înainte de administrarea primei doze de buprenorfină. La un număr mare de pacienți, doza optimă de metadonă înaintea transferului la buprenorfină poate fi sub 30 mg/zi.

Este preferabil ca pacienții să prezinte un grad ușor de sevraj la metadonă înainte de trecerea la buprenorfină. Acesta apare de obicei după cel puțin 24 de ore de la ultima doză de metadonă și este un indiciu asupra faptului că a trecut un timp suficient pentru ca riscul de precipitare a unui sevraj semnificativ de către prima doză de buprenorfină să fie minim.

Trebuie administrată o doză inițială de 4 mg (2 mg pentru persoanele care trec de la doze de metadonă de peste 30 mg) iar pacientul trebuie observat timp de o oră. Dacă simptomele de sevraj se ameliorează, pacientului i se pot elibera două doze suplimentare de 4 mg, pe care le va lua dacă este necesar. Dacă simptomele de sevraj nu se ameliorează

sau se agravează, trebuie administrată o a doua doză de 2-4 mg, iar pacientul trebuie supravegheat pentru încă o oră. Dacă se simte bine, pacientului i se poate elibera încă o doză de 4 mg pentru a o lua la nevoie. Medicul trebuie să monitorizeze pacientul mai târziu în cursul aceleiași zile pentru a evalua răspunsul la doza administrată.

Această strategie cu doze mici repetate este de preferat. După ce buprenorfina se leagă de receptorii opioizi, riscul de sevraj precipitat este redus. Dacă nu sunt disponibile resursele necesare pentru dozarea la centrul respectiv și pentru reevaluările repetate menționate mai sus, pacienții care doresc să treacă de la o doză de metadonă ≥ 40 mg trebuie îndrumați către un serviciu care poate realiza aceasta monitorizare.

Probabilitatea de precipitare a sevrajului la inițierea tratamentului cu buprenorfină este redusă pe măsură ce intervalul de timp între ultima doză de metadonă și prima doză de morfină crește. Riscul de sevraj precipitat poate fi redus prin asigurarea că ultima doză de metadonă este administrată dimineața devreme și prima doză de buprenorfină este administrată târziu, în ziua următoare.

Prima doză de buprenorfină trebuie administrată când pacientul prezintă primele semne de sevraj la opioizi, după cel puțin 24 de ore de la ultima doză de metadonă administrată.

Caracteristicile sevrajului precipitat după prima doză de buprenorfină sunt în general de severitate ușoară până la moderată și pot cauza disconfort pacientului nepregătit. Simptomele debutează după una până la patru ore de la prima doză de buprenorfină și durează până la 12 ore, după care scad în intensitate. Pacienții care au neplăceri se pot prezenta la medic, mai târziu în cursul zilei, și pot beneficia de medicație simptomatică pentru sevraj (de exemplu clonidină 0,1 mg, la 3-4 ore). Este mai puțin probabil ca dozele ulterioare de buprenorfină (din ziua următoare) să precipite simptomele de sevraj.

Transferul de la doze mai mari de metadonă (> 40 mg)

Se asociază cu un risc semnificativ de sevraj precipitat, fiind dificil de realizat în regim ambulator. Transferul de la dozele mai mari de metadonă poate fi realizat în siguranță la pacienții spitalizați, la care se pot utiliza clonidina și diazepam, sub supraveghere medicală, pentru tratamentul simptomelor de sevraj. Problema esențială în realizarea acestor transferuri este temporizarea administrării primei doze de buprenorfină până când pacientul are semne de sevraj la opioide. Aceasta poate implica o perioadă de 72 ore după ultima doză de metadonă administrată.

Buprenorfina poate fi inițiată în doze mici administrate frecvent, de exemplu 2 mg x 2/zi, cu creștere la 4 mg x 2/zi, apoi la 8 mg x 2/zi, cu titrare în funcție de necesități (Pollak 2002).

Stabilizarea

Doza optimă de întreținere trebuie să fie individualizată în funcție de răspunsul pacientului la buprenorfină. Totuși, în general doza de întreținere se va situa în intervalul de 12 până la 16 mg/zi. Răspunsurile individuale variază considerabil, în funcție de următorii factori:

1. Ratele de absorbție sau de metabolizare a buprenorfinei. Durata contactului cu mucoasa bucală este un factor semnificativ pentru absorbția buprenorfinei. Din

acest motiv, instruirea pacienților referitor la tehnica de administrare a buprenorfinei este importantă.

2. Apariția efectelor adverse.
3. Continuarea utilizării altor droguri.

Aceste variații impun clinicianului să titreze doza de buprenorfină pentru optimizarea obiectivelor tratamentului.

Stabilizarea – la sfârșitul primei săptămâni, simptomele raportate, atât cele de sevraj, cât și cele de intoxicație, trebuie să fie minime. Doza optimă pentru pacient este doza suficientă pentru diminuarea sau abolirea disconfortului provocat de sevraj pentru întreg intervalul de timp dintre administrarea dozelor și pentru susținerea unei reduceri semnificative sau a întreruperii utilizării altor opioide, fără inducerea unor toxicități sau efecte adverse semnificative. În general, dozele optime la sfârșitul primei săptămâni se situează în intervalul de 12 până la 24 mg/zi.

Pe măsura continuării tratamentului, medicul trebuie să reevalueze pacientul de două-trei ori pe săptămână, în primele săptămâni, pentru:

- ≡ a stabili dacă doza administrată este cea corespunzătoare;
- ≡ a întreba despre simptomele de sevraj sau efectele adverse; și
- ≡ a monitoriza utilizarea oricăror droguri suplimentare.

O schemă adecvată de reevaluare de către medicul curant sau o asistentă medicală sau un farmacist cu pregătire corespunzătoare este următoarea:

- ≡ În aceeași zi sau în ziua următoare administrării primei doze de buprenorfină. Aceasta permite medicului să identifice apariția oricăror semne de sevraj precipitat și să stabilească dacă prima doză este adecvată.
- ≡ La fiecare două până la patru zile până la stabilizare.
- ≡ Săptămânal în următoarele patru până la șase săptămâni.
- ≡ Bisăptămânal în următoarele șase până la opt săptămâni.
- ≡ Reevaluări lunare în continuare, deși medicul poate alege să spațieze reevaluările la intervale de până la trei luni pentru pacienții stabili.

Persoanele cu risc înalt de continuare a utilizării de droguri, sau cu probleme asociate medicale, psihiatrice sau sociale, pot necesita controale mai frecvente.

Administrarea unor doze zilnice de întreținere de buprenorfină trebuie realizată în decursul primei sau a primelor două săptămâni de tratament, în funcție de utilizarea de heroină sau alte droguri de către pacient.

Modificările dozei de buprenorfină

Dozele pot fi crescute sau scăzute cu 2-8 mg/zi.

În cazul în care se pot realiza controale zilnice de către medic sau o asistentă medicală, se pot realiza creșteri zilnice de doză. Totuși, în practică, este posibil ca medicii să nu poată

reevalua pacientul mai frecvent decât o dată la două sau la trei zile (datorită programului sau a weekend-urilor). O perioadă de două sau trei zile cu o anumită doză îi acordă pacientului timp să se acomodeze cu doza respectivă și oportunitatea de a-și modifica comportamentul în mod corespunzător înainte de modificările ulterioare de doză. Doza de buprenorfină poate fi redusă în cazurile cu probleme legate de siguranța pacientului (de exemplu atunci când sunt raportate intoxicații sau supradoze).

Următoarele recomandări pot ghida medicul în stabilirea modificărilor dozei de buprenorfină.

INDICATORI AI NECESITĂȚII DE AJUSTARE A DOZEI

| Reducerea dozei dacă apar: | Creșterea dozei dacă apar: |
|---|---|
| Semne de intoxicație cu buprenorfină (de exemplu sedare), în special în momentele de efect maxim (1-4 ore după administrarea dozei) | Semne de sevraj în ultimele 24 de ore, cu intensitate crescută în perioada imediat anterioară administrării dozei următoare (care nu sunt datorate sevrajului precipitat) |
| | Absența semnelor de intoxicație cu buprenorfină, în special în momentele de efect maxim (1-4 ore după administrarea dozei) |
| | Utilizare sau dorință de utilizare a heroinei |
| Efecte adverse severe sau intolerabile (inclusiv sevraj precipitat sever) | Efecte adverse absente sau ușoare și tolerabile |

Doza de întreținere

Nivele de dozare

Dozele de întreținere eficiente pentru buprenorfină, asociate cu reducerea utilizării de heroină și complianță crescută la tratament, se pot situa într-un interval cuprins între 8 și 24 mg/zi. Dozele de 4 mg sau mai mici nu vor fi la fel de eficiente pentru menținerea pacienților în tratament sau reducerea utilizării de heroină (dovezile sugerează faptul că astfel de doze sunt asociate cu rezultate similare sau inferioare celor ale dozelor de metadonă de 20 mg). Majoritatea pacienților vor necesita doze de cel puțin 12 mg/zi pentru un tratament de întreținere eficient cu buprenorfină și majoritatea pacienților vor putea fi menținuți pe o doză de aproximativ 16 mg/zi.

Eficacitatea dozelor zilnice mai mari de 12 mg comparativ cu dozele mai mici a fost puțin studiată și există puține informații referitoare la natura efectelor adverse la doze de

întreținere mai mari de 32 mg/zi. Creșterile dozei de buprenorfină nu se asociază obligatoriu cu o creștere proporțională a nivelelor de buprenorfină în sange.

Doza maximă recomandată de buprenorfină este de 32 mg pe zi. Doza de 32 mg este adecvată pentru pacienții aflați în regimuri de dozare cu administrare la două zile sau de 4 ori pe săptămână.

Persoanele care doresc să își reducă utilizarea de heroină sau de alte opioide pot face acest lucru prin creșteri ale dozei de buprenorfină, deoarece dozele mai mari de buprenorfină produc o blocare mai eficientă a efectelor heroinei adiționale.

Totuși, acest lucru reușește numai până la un anumit punct. Continuarea utilizării de heroină în ciuda administrării unor doze zilnice adecvate de buprenorfină poate indica faptul că pacientul necesită intervenții psiho-sociale mai intensive și/sau un alt tratament opioid de substituție (de exemplu cu metadonă).

Frecvența administrării dozelor: regimurile de dozare la două zile sau de 3 ori pe săptămână

Caracteristicile buprenorfinei permit un interval larg de regimuri de dozare, de la mai multe administrări pe zi până la administrarea la două sau la trei zile. Existența preparatului combinat, cu un risc potențial de deturnare mai redus, permite posibilitatea de administrare nesupravegheată, pe care este de așteptat ca pacienții să o urmeze.

Pacienții trebuie să fie mai întâi stabiliizați cu regimul de administrare zilnică. După ce au fost stabiliizați, poate fi avută în vedere trecerea la un regim de dozare la două zile, pentru o perioadă de probă. Dacă încercarea se soldează cu un eșec, pacientul trebuie să revină la regimul de administrare zilnică. Dacă tentativa este reușită, după o nouă perioadă de stabilizare, pot fi avute în vedere reduceri și mai mari ale frecvenței de administrare a dozelor.

Dovezile provenite din studii randomizate controlate indică faptul că regimurile de administrare zilnice au o eficacitate similară cu a celor cu administrare la două zile sau de trei ori pe săptămână atunci când dozele sunt ajustate în mod corespunzător, deși câteva dintre aceste studii au raportat, pentru regimurile de administrare zilnică, o tendință nesemnificativă de a produce mai puține simptome de sevraj între doze și de a induce o utilizare mai redusă a heroinei.

Principalele motive pentru luarea în considerare a regimurilor de dozare cu frecvență mai redusă sunt confortul crescut pentru pacienți și necesitățile mai reduse de personal pentru administrarea supravegheată a dozei.

Pacienții eligibili pentru perioada de probă cu frecvență redusă de dozare sunt:

- cei aflați în tratament cu o doză stabilă de buprenorfină timp de una-două săptămâni;
- cei fără risc crescut de utilizare a drogurilor (adică abuz frecvent de alte sedative, inclusiv de alcool, benzodiazepine, heroină sau alte opioide, cu prezentări în stare de intoxicație la farmacie sau la medic sau cu antecedente recente de supradozaj).

Se recomandă ca la pacienții eligibili să se încerce inițial, timp de două săptămâni, un regim de administrare a buprenorfinei la două zile. Dacă se reușește acest lucru, se poate încerca trecerea pacientului la un regim de dozare de trei ori pe săptămână. Dacă pacientul nu

poate fi stabilizat pe astfel de regimuri de dozare datorită debutului sevrajului, dorinței de a consuma droguri, efectelor adverse sau a semnelor de intoxicație, trebuie să fie trecut din nou la un regim de dozare mai frecventă. Se anticipează ca mai puțin de jumătate dintre pacienți să prefere eliberarea supravegheată în zile alternative eliberării supravegheate zilnice.

Regimul de administrare la două zile sau regimul cu patru administrări săptămânale:

Acesta implică prezentarea la centru o dată la două zile (adică o doză la fiecare 48 ore) sau de patru ori pe săptămână (cu 3 doze administrate la intervale de 48 ore și 1 doză administrată la 24 ore în fiecare săptămână (de exemplu: luni, marți, joi, sâmbătă). Avantajul ultimei scheme (de 4 ori pe săptămână) este acela că pacientul trebuie să se prezinte în mod regulat în fiecare săptămână, cu o probabilitate mai redusă de erori de prezentare din partea pacientului și erori de dozare din partea medicului.

Doza eliberată pentru o perioadă de 48 ore este inițial dublul dozei normale zilnice (pentru 24 ore) de buprenorfină (până la un maxim de 32 mg la o administrare). Atunci când pacienții sunt trecuți la un regim de dozare mai puțin frecventă este necesară o supraveghere mai regulată a acestora.

Pacientul trebuie reevaluat după prima sau a doua doză administrată la 48 de ore. Doza poate fi considerată adecvată dacă pacientul raportează:

- ☛ că se simte la fel de confortabil în a doua ca și în prima zi;
- ☛ că doarme la fel de bine în a doua noapte ca și în ziua administrării dozei;
- ☛ că nu prezintă o dorință mai mare de a consuma droguri în a doua zi comparativ cu prima.

În cazul în care pacientul raportează apariția sevrajului sau a dorinței de a consuma droguri sau dificultăți de somn în a doua zi, doza de buprenorfină administrată la 48 ore trebuie crescută. Dacă pacientul raportează semne de intoxicație de la doza de buprenorfină în perioada efectului maxim al acesteia (în mod normal după aproximativ 4 ore), doza administrată la 48 ore trebuie redusă.

Pacienții aflați în tratament cu doze mici de buprenorfină pot observa că efectul unei doze duble nu durează 48 de ore. La pacienții aflați în tratament cu doze descrescătoare de buprenorfină poate fi necesară trecerea la administrarea zilnică pe măsură ce doza devine mai mică (adică sub 4 mg). Unii pacienți nu se simt bine cu o doză dublă atunci când sunt trecuți la un regim de dozare mai puțin frecventă decât cea zilnică.

Regimul cu trei administrări săptămânale: Unii pacienți pot tolera un regim de dozare de 3 ori pe săptămână, reducând și mai mult inconveniențele și costurile. Acest regim poate fi încercat după succesul demonstrat al unei perioade de probă de două săptămâni cu un regim de patru administrări săptămânale.

Regimul recomandat pentru o doză de trei zile este:

- ☛ doza pentru 3 zile = de 3 ori doza normală pentru 24 de ore, dacă doza de buprenorfină este < 12 mg
- ☛ doza pentru 3 zile = 32 mg, dacă doza de buprenorfină este ≥ 12 mg.

Ca și în cazul regimurilor de administrare la două zile, doza trebuie titrată în funcție de simptome, cu reevaluări frecvente după schimbarea regimului terapeutic. Dacă pacientul nu poate fi stabilizat pe un regim cu trei administrări săptămânale, trebuie avut în vedere regimul cu patru administrări pe săptămână.

Unii pacienți care încearcă regimul de administrare la două zile pot beneficia de doze mai mari de 32 mg, totuși există dovezi limitate referitoare la siguranța dozelor mai mari.

Administrarea buprenorfinei: considerații practice care trebuie transmise beneficiarilor:

1. Pentru pacienții nefamiliarizați cu administrarea buprenorfinei, trebuie respectate următoarele instrucțiuni:
 - plasați tabletele sub limbă;
 - nu mestecați tabletele;
 - nu înghițiți saliva până când tabletele nu s-au dizolvat (în medie 3-5 minute);
 - nu înghițiți tabletele (tabletele de buprenorfină au o biodisponibilitate redusă când sunt administrate oral, comparativ cu administrarea sublinguală);
2. Inspectați cavitatea bucală a pacientului – guma de mestecat, bomboanele etc. trebuie aruncate.
3. Descurajați manipularea tabletelor de către pacient.
4. Observați pacientul până când puteți fi sigur că tabletele nu mai pot fi deturnate (de obicei > 2 minute). Cereți să vedeți „cum se dizolvă tabletele” de suficiente ori pentru ca aceasta să devină o parte acceptabilă a rutinei de administrare a medicamentului.
5. Pacienții trebuie să semneze că au primit doza. Oferiți suc sau apă pentru ca gustul să dispară din gură.

Creșterea intervalului de timp în care medicamentul este în contact cu mucoasa bucală va maximiza absorbția buprenorfinei. Tabletele întregi permit o absorbție gradată, dar pot fi deturnate mai ușor. Când există suspiciuni în privința deturnării se recomandă divizarea tabletelor în patru sau cinci fragmente. Trebuie evitată pulverizarea tabletelor de buprenorfină deoarece se formează rapid o soluție particulată, dificil de ținut sublingual, ceea ce favorizează înghițirea medicamentului neabsorbit. Strategiile de stimulare a secreției salivare pot ajuta absorbția.

5.3. ALTE PROGRAME DE MENȚINERE CU OPIACEE

Toleranța încrucișată existentă între diversele opiacee face posibilă utilizarea oricăreia dintre ele în programele de menținere.

Levo-alfa-acetil-metadolul (LAAM) este un derivat al metadonei cu acțiune prelungită, introdus pentru o perioadă limitată, fiind retras în 2001 datorită efectelor cardiotoxice ale acestuia.

Napsilatul de propoxifen, codeina, buprenorfina și heroina sunt alte opiacee propuse pentru realizarea tratamentelor de menținere. Între acestea se remarcă buprenorfina,

foarte utilizată în Franța, introdusă în programele de menținere pe termen lung. Este o substanță destul de sigură, prezentând o activitate agonistă și antagonistă asupra receptorului opioid. Unul dintre efectele avantajoase este capacitatea de a produce blocaje opioide la doze crescute, împiedicând producerea supradozelor. În plus, se pare că prezintă un anumit efect timoleptic.

6. PROGRAME DE MENȚINERE CU ANTAGONIȘTI DE OPIACEE

Utilitatea antagoniștilor la opiacee în tratamentul dependenței de heroină se bazează pe ipoteza comportamentală cu privire la originea și menținerea adicției; conform căreia substanțele antagoniste blochează euforia care urmează după administrarea opiaceelor (întărire pozitivă) întârziind sau evitând recăderile și, de asemenea, apariția unui sindrom de abstenență ulterior (întărire negativă). Controlul întăririlor pozitive și negative va conduce la diminuarea comportamentului de auto-administrare compulsivă.

Pentru a putea fi introdus în tratament, un antagonist opiaceu trebuie să fie capabil să neutralizeze efectele euforizante și plăcute ale dozelor de agonist utilizate de obicei, fără a produce dependență fizică sau toleranță.

Mai mult, trebuie să aibă o durată de acțiune lungă, de minim 24 de ore. De asemenea, este important să fie activ pe cale orală, să aibă acțiune reversibilă, potențial scăzut de a crea dependență și să nu producă reacții adverse sau intoleranță care ar putea provoca abandonul tratamentului.

Dintre diverșii antagoniști la opiacee disponibili, naltrexona reunește majoritatea condițiilor menționate anterior. Naltrexona este practic inactivă din punct de vedere al efectelor secundare dacă este administrată pe cale orală iar ciclazocina, un alt antagonist, provoacă episoade disforice și depresive.

6.1. PROPRIETĂȚILE FARMACODINAMICE ȘI FARMACOCINETICE ALE NALTREXONEI

Naltrexona este un antagonist la opiacee practic pur, cu activitate agonistă minimă. Principalul metabolit al acesteia, 6-beta-naltrexol, are de asemenea proprietăți antagoniste și contribuie la activitatea globală a substanței.

Naltrexona produce o blocare completă și reversibilă a efectelor farmacologice ale opiaceelor, anulează majoritatea efectelor obiective și subiective ale acestora, inclusiv depresia respiratorie, mioza, euforia și cravingul.

O doză de 50 mg/zi de naltrexonă va bloca echivalentul a 25mg de heroină intravenos pentru o perioadă de peste 24 de ore; o doză de 125 până la 200 mg./zi va anula efectul pentru o perioadă de peste 72 de ore. Ca urmare, poate precipita un sindrom de abstenență de intensitate moderată sau severă la subiecții dependenți de opiacee. Simptomele apar la cinci minute și durează mai mult de 48 de ore.

Severitatea simptomelor variază în funcție de:

- tipul opiaceului consumat
- doza obișnuită
- durata dependenței
- caracteristicile psihologice ale subiectului.

Nu produce dependență fizică sau psihologică și nu dezvoltă toleranță la efectele antagoniste.

Naltrexona este absorbită rapid și aproape complet în tractul gastrointestinal după ingerare; nu inhibă și nu induce propriul metabolism.

Aceasta trece prin numeroase schimbări metabolice hepatice și ajunge în circulația generală în proporție de 5-20 % substanță nealterată. La o oră de la administrarea orală se produce concentrația plasmatică maximă de naltrexonă și 6-beta-naltrexol ce corespunde cu simptomele obiective și subiective de abținere, produse de blocarea efectelor heroinei.

Concentrația plasmatică a naltrexonei și a metabolitului principal al acesteia crește în funcție de doza administrată. Nu există evidențe cu privire la acumularea sa în tratamentul cronic. Inițierea efectului antagonist se produce între 5-30 de minute de la administrare, persistând minim 24 de ore.

Naltrexona are un grad de distribuție mare (cu variații semnificative interindividuale în timpul primelor 24 de ore de la administrare. Între 21 și 28 % circulă legată de proteinele plasmatică. Nu există date concludente care să ateste că naltrexona sau metabolizii acesteia traversează placenta sau ajung în laptele matern.

Metabolizarea naltrexonei nu depinde de calea de administrare dar trece printr-un proces de gluco-conjugare în ficat. Este excretat împreună cu metabolizii în principal prin urină; perioada medie de eliminare variază de la 1 la 10 ore de la administrarea orală.

6.2. EFECTELE ADVERSE ALE NALTREXONEI

Administrarea naltrexonei la subiecții sănătoși nu cauzează efecte adverse notabile și nici nu produce modificări în probele de laborator. În terapie și în doze prescrise, efectele secundare sunt ușoare și cedează la câteva ore după administrare.

S-a remarcat faptul că pentru cea mai mare parte a acestor efecte nu s-a stabilit o relație cauzală cu naltrexona, putând fi secundare abținerei de opiacee sau să fi existat dinainte de inițierea tratamentului, ca rezultat al abuzului de substanțe toxice, alcool sau al malnutriției.

Efectele gastrointestinale adverse sunt cele mai frecvente. Mai mult de 10% dintre subiecți declară dureri abdominale, greață și vomă și, în unele cazuri, împiedică continuarea tratamentului. Mai puțin frecvent apar anorexie și constipație. Rar au fost semnalate diaree, flatulență, dureri epigastrice și piroză. În tratamentele cu dozaj crescut și la subiecții cu istoric de dependență de alcool sau hepatită, pot apărea tulburări hepatocelulare manifestate prin creșterea concentrației de enzime hepatice.

Efectele adverse celel mai frecvente ale naltrexonei asupra SNC sunt: cefalee, tulburări de somn, anxietate și nervozitate, a fost semnalată simptomatologie depresivă, iritabilitate și amețeală. Alte efecte mai puțin frecvente includ acatisia, oboseală, neliniște, susceptibilitate, confuzie și disforie, deși acestea nu sunt confirmate la subiecții sănătoși. Au fost descrise de asemenea, dureri articulare și musculare. La mai puțin de 1% dintre pacienți apare tremor și simptomatologie de umăr dureros. Efectele cardiovasculare și respiratorii sunt foarte puțin frecvente. De asemenea, poate apărea congestie nazală, rinoree, strănutat, dificultăți respiratorii, tuse, epistaxis și dispnee.

6.3. PRECAUȚII ÎN TRATAMENTUL CU NALTREXONĂ

Este important să se realizeze o informare detaliată și exhaustivă a candidaților la programul de menținere cu antagoniști și a persoanelor apropiate acestora cu privire la efectele naltrexonei și caracteristicile întregului program terapeutic.

Deși naltrexona este un antagonist puternic, activitatea sa poate fi anulată de administrarea opiaceelor. Trecerea de blocajul naltrexonei poate fi necesară la pacienții care solicită, în situații de urgență, analgezic opiaceu. Pentru aceasta trebuie administrate doze de opiaceu mult mai mari decât cele obișnuite, ceea ce poate provoca o depresie respiratorie gravă. Trebuie realizat în cadrul unui mediu spitalicesc cu personal specializat, de preferință cu opiacee cu acțiune rapidă. În cazurile unei intervenții chirurgicale în care este necesară administrarea unuia dintre aceste medicamente, naltrexona trebuie întreruptă cu cel puțin 48 de ore înainte de intervenție.

Autoadministrarea de doze crescute de heroină, la persoanele aflate într-un program de menținere cu antagoniști care doresc să experimenteze din nou efectele opiaceelor, poate provoca apariția semnelor și simptomelor de supradoză cu stop respirator, colaps circulator și chiar deces.

Pacienții aflați în programul de menținere cu antagonist trebuie avertizați că medicamentele de tipul opiaceelor (de tipul analgezicelor) nu sunt utile și că pentru o durere de intensitate medie trebuie utilizate alte medicamente, cum ar fi acidul acetisalicilic sau antiprostaglandinele. De asemenea, nu sunt utile medicamentele antitusive sau antidiareice. Naltrexona a fost foarte indicată, fără evidențe cu privire la efecte adverse, asociată cu alte medicamente (utilizate frecvent la pacienții dependenți) cum ar fi disulfiramul, antidepresivele triciclice, carbonatul de litiu sau neurolepticele.

Totuși, nu au fost realizate studii clinice controlate cu privire la posibilele interacțiuni. Au fost semnalate creșterea somnolenței și letargia la inițierea tratamentului cu naltrexonă la subiecții în tratament cu fenotiacine.

Subiecții aflați în programul de menținere cu antagoniști trebuie să aibă un document care să specifice că se află sub tratament cu naltrexonă cu informații despre medicamentul utilizat, fiind foarte important ca medicul de asistență primară să știe că acesta primește acest tratament.

Nu există studii concludente cu privire la utilizarea naltrexonei la subiecții minori, la femeile însărcinate sau care alăptează, ca urmare nu este recomandată utilizarea naltrexonei în aceste cazuri. Nu există cazuri de supradoză la oameni.

PACIENȚII ELIGIBILI PENTRU INCLUDEREA ÎN PROGRAMUL DE MENȚINERE CU ANTAGONIȘTI

În general, s-a convenit că cei mai buni candidați pentru acest program sunt subiecții:

- cei mai motivați pentru tratament
- cu stabilitate economică și socială mare
- cu un loc de muncă
- cu un nivel de educație bun
- căsătoriți sau cu un partener de viață stabil
- cu un nivel crescut de adaptare psihologică
- cu o rată minimă de criminalitate
- cei care nu consumă alcool sau alte droguri.

Pacienții cu situații externe coercitive, cei care au ceva important de pierdut cum ar fi slujba sau eliberare condiționată, sunt de asemenea, candidați buni.

Alte grupuri la care se prevede o evoluție bună sunt cele constituite din indivizi cu istoric scurt de consum, dependenți abstinenți, proveniți din închisori, comunități terapeutice sau internare, dependenți cu perioade lungi de abstenență și recădere recentă în consum, dependenți proveniți din menținere pe metadonă, stabiliți pe doze scăzute și profesioniștii din domeniul sănătății sau cu funcții de conducere.

6.4 RATELE DE MENȚINERE ȘI REZULTATELE PROGRAMELOR DE MENȚINERE CU NALTREXONĂ

Naltrexona este mai utilă decât placebo, oferind rezultate mai bune, măsurate în timpul de abstenență ulterior decât tratamentul exclusiv de dezintoxicare.

Candidații trebuie să fie motivați pentru tratament și să dispună de o anumită stabilitate socio-economică. Factorii unui bun prognostic includ a avea un loc de muncă, un anumit nivel de educație, căsătoria sau un partener stabil, un nivel înalt de adaptare psihologică, rata mică de criminalitate și abstenență la alcool și alte droguri.

Pacienții cu situații externe coercitive, cei care au ceva important de pierdut cum ar fi slujba sau libertatea condiționată, sunt de asemenea, candidați buni ca și profesioniștii din domeniul sănătății sau cu funcții de conducere. Principala problemă a programelor de menținere cu antagoniști au fost ratele scăzute de menținere a pacienților, clar inferioare față de cei aflați în programele de menținere pe metadonă.

Abandonurile sunt mai frecvente în primele faze ale tratamentului și evidențiază faptul că între 33% și 74% dintre subiecți nu ajung să ia nici macar prima doză de naltrexonă.

Procentajul de abandon în timpul primei luni este de 40%; deși începând cu cea de-a doua lună ratele de menținere se măresc considerabil.

Subiecții care reîncep tratamentul prezintă rate crescute de menținere; apoi, procentajele observate la pacienții aflați în tratament la 6 luni după inițiere pleacă de la 15% la subiecții proveniți din programele de menținere cu metadonă, până la 61-74% la profesioniștii din

domeniul sănătății sau cu funcții de conducere sau până la 69% la subiecții care se află în psihoterapie analitică. Cea mai mare parte dintre studii afirmă procentaje cuprinse între 20% și 50%.

Menținerea în programele de naltrexonă este net inferioară celei din programele de menținere cu metadonă.

Naltrexona este mai utilă decât placebo, oferind rezultate mai bune, măsurate în timpul de abținere ulterior decât tratamentul exclusiv de dezintoxicare. Rezultatele de urmărire a subiecților aflați în programe de menținere pe anagoniști variază mult în funcție de studii.

Factorii care par a influența cel mai mult evoluția acestor pacienți sunt: durata tratamentului, selecția subiecților, sprijinul familial și terapiile coadjuvante utilizate. Durata tratamentului reprezintă un factor critic în aprecierea rezultatelor iar majoritatea autorilor semnaleză faptul că este necesar un tratament de minim o lună pentru a obține rezultate bune.

În ceea ce privește selecția pacienților nu există o părere unanimă deși pare verificat faptul că cei cu funcții de conducere de clasă medie și profesioniștii din sănătate prezintă cele mai bune evoluții, procente de abținere de 81% la 6 luni și între 64% și 74% la un an. Alte caracteristici importante ale subiecților cu evoluții bune în programele de menținere cu antagoniști sunt: motivația crescută, situația afectivă, socială și economică stabilă, adaptarea psihologică, implicarea scăzută în grupuri marginale și criminale precum și absența alcoolului sau altor droguri.

Au fost aplicate numeroase terapii coadjuvante în programele de menținere cu naltrexonă, cele mai utilizate fiind psihoterapia de sprijin, analitică, individuală sau de grup, terapiile comportamentale și terapia familială. Toate acestea cresc considerabil numărul rezultatelor pozitive.

În tabelul următor sunt expuse principalele diferențe dintre programele de menținere cu metadonă și cele cu naltrexonă.

| METADONA | NALTREXONA |
|---|--|
| Numar mai mare de subiecți interesați (20-25%) | Număr mai mic de subiecți interesați (5-10%) |
| Mecanismul de blocare: toleranța încrucișată | Mecanismul de blocare: antagonism competitiv |
| Menținere mai mare | Menținere mai mică |
| Dificultăți în obținerea abținentei | Facilitarea menținerii abținentei |
| Diminuarea criminalității. O mai mare integrare socială | Nu exista date suficiente |
| Consum mai mare de alte substanțe toxice | Consum mai mic de alte substanțe |

6.5. PROTOCOL DE TRATAMENT ÎN PROGRAMELE DE MENȚINERE CU ANTAGONIȘTI (PMA)

Datorită informațiilor de hepatotoxicitate relaționate cu dozajul, trebuie realizate determinări de laborator, ale funcției hepatice și renale înaintea inițierii tratamentului și analize periodice în timpul tratamentului cu naltrexonă. Este discutabilă necesitatea de a întrerupe utilizarea acestei substanțe la persoanele dependente care prezintă evidențe minime de tulburări hepatice, deși prezența hepatotoxicității la dozele utilizate în mod normal nu a fost demonstrată; dar este clar contraindicată la pacienții cu hepatită acută sau cu insuficiență hepatică gravă.

Pacienții aflați în programul de menținere cu antagonist trebuie avertizați că medicamentele de tipul opiaceelor (de tipul analgezicelor) nu sunt utile și că pentru o durere de intensitate medie trebuie utilizate alte medicamente, cum ar fi acidul acetisalicilic sau antiprostaglandinele. De asemenea, nu sunt utile medicamentele antitusive sau antidiareice.

Subiecții aflați în programul de menținere cu antagoniști trebuie să aibă un document care sa specifice că se află sub tratament cu naltrexonă, cu informații despre medicamentul utilizat, fiind foarte important ca medicul de asistență primară să știe că acesta primește acest tratament.

Înainte de a se realiza administrarea naltrexonei trebuie să se țină cont de următoarele indicații:

- Importanța ca echipa terapeutică să fie familiarizată cu modul de funcționare al tratamentelor cu naltrexonă și să cunoască fundamentele teoretice ale efectelor farmacologice ale acesteia: indicații, efecte adverse, contraindicații și precauții în utilizare.
- Informarea detaliată și exhaustivă a candidaților și a persoanelor apropiate ale acestora, cu privire la tratamentul cu naltrexonă, la interacțiunile acesteia și caracteristicile întregului program terapeutic.
- Înaintarea unui chestionar spre completare candidaților, care să permită revizuirea informațiilor eronate pe care aceștia le au cu privire la programul de menținere cu antagoniști.
- Obținerea unui consimțământ scris de acceptare a tratamentului.
- Formularea unor propuneri individuale pentru faza de inducere, stabilizare și menținere.
- Aplicarea testelor de urină pentru detectarea altor substanțe toxice.
- Realizarea unui examen fizic complet, împreună cu analizele funcțiilor hepatice și renale și a unui examen hematologic.
- Menținerea de interviuri periodice regulate cu pacientul, cel puțin o dată pe săptămână în timpul tratamentului.
- Realizarea unor contracte adiționale și individualizate, cu privire la situațiile speciale care pot interveni în desfășurarea tratamentului, cum ar fi consumul de opiacee și de alte substanțe toxice sau neprezentarea la terapiile asociate.

CRITERII DE INCLUDERE ÎN PMA

- Adolescenții consumatori care nu sunt dependenți.
- Subiecții cu istoric toxicologic scurt (mai mic de 18 luni)
- Pacienții cu istoric de abținere de lungă durată și recădere recentă în consum
- Subiecții abștinenți în urma internării în spital, detenției în închisoare sau în urma șederii într-o comunitate terapeutică. Este evidentă utilitatea programelor de menținere cu antagoniști la pacienții în regim de eliberare condiționată legată de aceste programe.
- Profesioniștii din domeniul sănătății sau cu funcții de conducere.

În toate cazurile candidații trebuie să fie foarte motivați să urmeze tratamentul, să aibă o situație socio-familială stabilă și să fie dispuși să urmeze un plan terapeutic global care include terapii de sprijin individuale, de grup și familiale.

CRITERII DE EXCLUDERE DIN PMA

- Femeile însărcinate sau care alăptează
- Pacienții minori
- Pacienții cu boli cu afecțiuni somatice grave
- Pacienții cu hepatită acută sau insuficiență hepatică
- Pacienții cu tulburări psihiatrice grave
- Pacienții cu politoxicomanii al căror drog principal de abuz nu este opiaceu

Subiecții care utilizează opiacee ca automedicație pentru alinarea anxietății, inhibițiilor sau senzațiilor dureroase și cred că funcționează mai bine astfel, nu sunt candidați buni pentru menținerea cu antagoniști.

6.6. MANAGEMENTUL CLINIC AL PMA

Realizarea tratamentului și menținerii cu naltrexonă trebuie să urmeze următorul proces

a) Faza de inducere

Faza de inducere cuprinde perioada de dezintoxicare de opiacee și inițierea administrării de naltrexonă.

O dată finalizat procesul de dezintoxicare trebuie să se asigure o perioadă fără opiacee care variază între 5 și 10 zile în funcție de durata de acțiune lungă sau scurtă a opiaceului care era consumat.

Înainte de inițierea administrării de naltrexonă este necesară efectuarea unui test cu naltrexonă pentru a se putea asigura de faptul că pacientul nu consumă opiacee și că nu dezvoltă un sindrom de abținere cu naltrexonă deoarece caracteristicile antagonismului opiaceu ar fi intense, periculoase și de lungă durată.

Testul cu naltrexonă constă în administrarea subcutanat a 0.8 mg de antagonist și observarea unei posibile apariții ulterioare care, în cazul unei doze scăzute de naltrexonă administrată, va fi de scurtă durată și în general nu necesită tratament.

Dacă apare un sindrom de abstenență se va amâna inițierea tratamentului cu naltrexonă și se va repeta testul după 24 de ore. În unele cazuri naltrexona nu evidențiază nici un simptom iar prima administrare de naltrexonă poate duce la un sindrom de abstenență moderat. În aceste cazuri, administrarea de anxiolitice, antispasmodice sau de clonidină în doze de 0.1-0.3 mg va atenua simptomatologia. Ca regulă generală trebuie să se acorde o atenție deosebită la prima administrare de naltrexonă deoarece precipitarea unui sindrom de abstenență poate duce la abandonul tratamentului.

O dată depășit testul cu naltrexonă se inițiază inducerea naltrexonei pe o perioadă de aproximativ 6 zile începând cu doze de 12.5 până la 25 mg și crescându-se gradual de la 50-100-150 la 200 de mg după un plan stabilit de urmărire. Aceasta este perioada în care se produc cele mai ridicate rate de abandon.

În cazul în care pacientul nu respectă sau nu ia doza de naltrexonă timp de 5 zile sau mai mult trebuie realizat un control de naltrexonă înainte de reluarea tratamentului. Abandonul pentru mai mult de 15 zile se consideră tratament întrerupt și pacientul trebuie să reia protocolul de la început.

b) Faza de stabilizare

Stabilizarea pacientului se desfășoară într-o perioadă de 2 până la 6 săptămâni, aceasta fiind faza în care, după inducere, se produc cel mai mare număr de abandonuri. Unii autori au comunicat cifre de abandon în timpul primelor 4 săptămâni de 40- 60%.

Sprijinul psihosocial crescut și o echipă terapeutică experimentată ajută la stabilizare.

În faza de stabilizare se recomandă ca medicația să fie administrată pacientului de către echipa terapeutică, deși ulterior și în funcție de evoluție aceasta poate fi administrată de către o persoană apropiată.

Cele mai frecvente propuneri de dozare sunt următoarele:

- 50 mg naltrexonă zilnic
- 100 mg luni, 100 mg miercuri și 150 mg vineri
- 150 mg luni și 200 mg joi.

Majoritatea subiecților, până la 80%, declară o diminuare semnificativă a dorinței de consum de opiacee (craving) fiind sensibil inferioară celei pe care erau obișnuiți să o experimenteze în perioadele anterioare de abstenență. Această diminuare pare a fi relaționată cu conștienta lipsei de disponibilitate farmacologică a opiaceelor datorită blocării receptorilor.

La începutul tratamentului este importantă administrarea periodică a testelor de urină (săptămânal) pentru a monitoriza posibilitatea apariției consumului de alte substanțe.

Dacă există un consum excesiv de alcool, care pare a fi asociat cu un prognostic negativ trebuie să se aprecieze utilizarea medicamentelor aversive cum ar fi disulfiramul sau cianamida calcică.

În timpul acestei perioade aproape jumătate dintre subiecți prezintă cel puțin un test pozitiv de opiacee ca dovadă a dorinței de a încerca antagonismul farmacologic indus de naltrexonă. Totuși, ulterior, numărul de teste de urina cu rezultat negativ la opiacee se menține. Imposibilitatea de a ajunge cu regularitate la administrarea de naltrexonă este precedată de abandonul total al tratamentului.

c) Faza de menținere

Se consideră că un pacient intră în faza de menținere începând cu cea de a doua lună de tratament continuu cu naltrexonă. În aceasta fază se produc cele mai puține abandonuri.

În timpul fazei de menținere este indispensabilă urmărirea stării organice a pacientului, cu examene fizice regulate și analize ale funcțiilor hepatice, renale și hematologice la intervale de maxim 6 luni.

Trebuie să se aprecieze sistematic efectele nedorite ale tratamentului și să se aprecieze suspendarea imediată a tratamentului dacă acestea sunt grave (de exemplu, creșterea transaminazei superioare de 3 ori mai mult decât valoarea normală). În plus este necesar ca pacienții să realizeze un examen psihopatologic fiind relativ frecvente tulburările afective și anxioase care pot interfera cu evoluția tratamentului.

Datorită faptului că prescrierea unui antagonist nu modifică posibilele probleme psihice, interpersonale sau sociale ale pacienților, constituie un ajutor semnificativ pentru profesioniști posibilitatea de abordare terapeutică a subiectului; în timpul acestei perioade trebuie inițiate (într-o manieră regulată) un ansamblu de activități psihosociale de sprijin și a unor tratamente psihoterapeutice destinate în mod special pacientului cu scopul de a încerca modificarea comportamentelor relaționate cu consumul de droguri și de a îmbunătății relațiile interpersonale și adaptarea socială a subiectului.

6.7. DURATA TRATAMENTULUI CU ANTAGONIȘTI LA OPIACEE

Durata poate oscila între câteva săptămâni, pentru o persoană cu o perioadă lungă de abstenență și cu o recădere recentă, până la ani la subiecții cu istoric cu recăderi frecvente. Totuși se propune o perioadă minimă de aproximativ 6 luni.

Unii autori recomandă tratamente foarte scurte la subiecții abstenenți în perioade de stres psihosocial crescut. În general se planifică un timp de menținere cu durata între 6 luni și un an.

7. EVALUAREA ȘI TRATAMENTUL PSIHOTERAPEUTIC

În cadrul evaluării psihiatrice și psihologice a pacienților consumatori de opiacee, există multiple arii susceptibile cercetării. Realizarea unui diagnostic clinic standardizat și sistematic, incluzând evaluarea caracteristicilor clinice și gradului de severitate a adicției, evaluarea comorbidității sau patologiei duale, evaluarea provizorie a tulburărilor de personalitate ținând cont de asemenea de evaluarea comportamentului legat de adicție, dar și posibilele modificări neuropsihologice pe care le pot prezenta pacienții cu tulburări prin dependență de opiacee.

În continuare sunt descrise câteva dintre instrumentele cele mai frecvent utilizate în evaluarea tulburării prin dependență de opiacee, abținerea și stadiile schimbării.

7.1. EVALUAREA DEPENDENȚEI DE OPIACEE

Interviurile cel mai frecvent utilizate în evaluarea severității dependenței sunt Indexul de Severitate a Adicției (ASI) și Opiate Treatment Index (OTI).

- OPIATE TREATMENT INDEX (OTI) – (Drake și alții. 1991a, 1991b, 1991c, 1991d, 1992a, 1992b, Gonzalez-Saiz și alții 1997)

OTI este un interviu clinic semistrukturat care permite evaluarea multidimensională a problemelor relaționate cel mai frecvent cu consumul de opiacee. Este specific pentru consumatorii de opiacee, deși se poate extinde și la alte populații.

Utilitatea sa fundamentală este evaluarea rezultatului tratamentului adicției, deoarece permite determinarea progresului individual al pacienților, precum și compararea rezultatelor între diferitele programe. OTI cuprinde șase scale de evaluare specifice: consum de droguri, comportament la risc de infectare cu HIV, funcționare socială, activitate delincventă, starea generală a sănătății și adaptare psihologică. Scalele urmează un model dimensional de scorare și fiecare dintre ele oferă o dimensiune a severității; pentru fiecare scală, un punctaj mai mare presupune o disfuncționalitate mai mare. Pentru o mai bună interpretare clinică, scalele numerice se pot transforma în categorii: redus, redus – mediu, mediu, mediu – crescut, crescut.

Pentru evaluarea adaptării psihologice, autorii interviului au inclus scala General Health Questionnaire – 28 (GHQ-28) a lui Goldberg și Hiller (1979).

7.2. EVALUAREA SIMPTOMATOLOGIEI DE ABSTINENȚĂ LA OPIACEE

- SUBJECTIVE AND OBJECTIVE OPIATE WITHDRAWAL SCALE (SOWS – OOWS)- (Handelsman, Coharne, Aronson, Ness, Rubinstein și Kanof, 1987)

Cu ajutorul acestei scale, evaluarea simptomatologiei de abținere la opiacee se împarte în două părți complementare: obiectivă și subiectivă.

SOWS este o scală autoadministrată, care oferă o apreciere subiectivă – din partea pacientului – a intensității simptomelor de abținere la opiacee prezente în momentul evaluării.

Cuprinde 16 itemi la care se răspunde foarte ușor ceea ce îl transformă într-un instrument de mare utilitate pentru practica clinică. Fiecare dintre itemi face referire la prezența și

intensitatea diferitelor simptome, majoritatea fizice, care pot fi manifestate în abstința la opiacee. Acestor simptome li se acordă în scor prin intermediul unei scale Likert cu cinci unități, de la absența simptomului până la prezența unui simptom foarte intens.

Cea de-a doua scală de abțință la opiacee este Objective Opiate Withdrawal Scales (OOWS) care evaluează prezența simptomatologiei de abțință la opiacee dintr-o manieră obiectivă. Este o scală heteroadministrată, în care persoana care o administrează trebuie să observe într-o perioadă de minim 10 minute dacă pacientul experimentează vreunul dintre cele 13 simptome. Fiecare dintre acestea face referire la prezența sau absența diverselor simptome majoritatea fizice, semnificative pentru abțința la opiacee.

7.3. EVALUAREA STADIILOR SCHIMBĂRII

- BALANȚA DECIZIONALĂ PENTRU PERSOANELE DEPENDENTE DE OPIACEE (BD – DO) - (Tejero și Trujols, 1994)

Presupune autoadministrarea orientată spre evaluarea gradului de angajament sau motivație pentru renunțarea la consumul de opiacee, dezvoltată plecând de la adaptarea instrumentelor de măsură paralele deja existente în domeniul dependenței de nicotină și alcool. Timpul necesar estimat este între 15 și 20 de minute.

- INVENTAR AL SITUAȚIILOR RELAȚIONATE CU CONSUMUL DE HEROINĂ (IDTS) - (Trujols, Tejero, Perez del Cobos și Casas, 1997; Tunner, Annis și Sklar, 1997)

Presupune autoadministrarea orientată spre identificarea situațiilor cu risc crescut pentru consumul de heroină. Cei cincizeci de itemi ai acestui inventar descriu situațiile reprezentative ai fiecăreia dintre cele opt categorii ale taxonomiei situațiilor cu risc crescut propuse de Marlatt și Gordon (1980,1985). Aceste categorii sunt subdivizate în două mari grupuri: caracterul intrapersonal și cele cu caracter interpersonal.

În cadrul primului grup se află:

- Stări emoționale negative.
- Stări emoționale pozitive.
- Stare fizică proastă.
- Control asupra comportamentului adictiv și experienței de urgență.
- Tentația de a consuma sau experimentarea *cravingului*, produse de stimuli de condiționare ambientali.

Situațiile de conflict interpersonal sunt:

- Presiuni din partea celorlalți de a consuma
- Momente plăcute cu ceilalți.
- Poate fi autoadministrat iar timpul de administrare oscilează între 15 și 20 de minute.