

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta *za farmacijo*



SARA BRUNEC

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVIT MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2017

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta *za farmacijo*



SARA BRUNEC

**TRENDI PREDPISOVANJA ZDRAVIL V PSIHIATRIČNI  
AMBULANTI V ZAVODU ZA PRESTAJANJE KAZNI  
ZAPORA DOB: PRESEČNA RAZISKAVA**

MAGISTRSKA NALOGA

**MEDICATIONS PRESCRIBING TRENDS IN PSYCHIATRIC  
DISPENSARY IN DOB PRISON: A CROSS-SECTIONAL  
STUDY.**

MASTER'S THESIS

Ljubljana, 2017

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani pod mentorstvom doc. dr. Mateja Štuheca, mag. farm., spec. klin. farm. in somentorstvom izr. prof. dr. Vesne Švab, dr. med., spec. psih.

## **Zahvala**

*Najlepše se zahvaljujem mentorju doc. dr. Mateju Štuhecu, mag. farm., spec. klin. farm. in somentorici izr. prof. dr. Vesni Švab, dr. med., spec. psih. za strokovno vodenje in pomoč pri nastajanju magistrske naloge.*

*Posebna zahvala gre Matjažu in mojim domačim, ki so me tekom študija spodbujali in mi vedno stali ob strani.*

## **Izjava**

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelala samostojno pod vodstvom mentorja doc. dr. Mateja Štuheca, mag. farm., spec. klin. farm. in somentorice izr. prof. dr. Vesne Švab, dr. med., spec. psih.

Ljubljana, 2017

Sara Brunec

Predsednica magistrske komisije: prof. dr. Lucija Peterlin Mašič

Članica magistrske komisije: asist. dr. Marija Nika Lovšin

## Vsebina

Povzetek.....	XI
Abstract.....	XIII
Seznam okrajšav.....	XV
1 Uvod.....	1
1.1 Definicija odvisnosti (zasvojenosti) .....	1
1.2 Odvisnost od prepovedanih drog .....	2
1.3 Molekularna in farmakološka razlaga odvisnosti .....	4
1.4 Odvisnost od opioidov.....	7
1.5 Odvisnost od kanabinoidov .....	8
1.6 Odvisnost od kokaina .....	9
1.7 Zdravljenje odvisnosti .....	11
1.8 Smernice za zdravljenje odvisnosti od prepovedanih drog in vrste zdravljenja .....	12
1.9 Zdravljenje odvisnosti od opioidov.....	13
1.9.1 Vzdrževalno substitucijsko zdravljenje .....	13
1.10 Smernice za zdravljenje odvisnosti od kanabinoidov .....	14
1.11 Smernice za zdravljenje odvisnosti od kokaina.....	15
1.12 Sočasno prisotne duševne motnje .....	15
1.13 Zdravljenje odvisnosti v zaporih .....	16
2 Načrt za delo ali delovna hipoteza.....	17
3 Metode .....	18

3.1	Tip raziskave .....	18
3.2	Izvor podatkov .....	18
3.3	Vključitveni in izključitveni kriteriji .....	18
3.4	Zajemanje podatkov .....	20
3.5	Statistična analiza podatkov.....	20
3.6	Oblikovanje napovednega modela .....	23
4	Rezultati .....	24
4.1	Vzdrževalno substitucijsko zdravljenje z buprenorfinom .....	24
4.1.1	Demografski podatki .....	24
4.1.2	Diagnoze .....	24
4.1.3	Odmerki zdravil za vzdrževalno substitucijsko zdravljenje .....	26
4.1.4	Pogostnost obravnav.....	26
4.1.5	Uspešnost vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja .....	27
4.1.6	Druga zdravila.....	28
4.1.7	Interakcije med zdravili .....	29
4.2	Vzdrževalno substitucijsko zdravljenje z metadonom .....	30
4.2.1	Demografski podatki .....	30
4.2.2	Diagnoze .....	30
4.2.3	Odmerki zdravil za vzdrževalno substitucijsko zdravljenje .....	33
4.2.4	Pogostnost obravnav.....	33
4.2.5	Uspešnost vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja .....	34

4.2.6	Dodatna terapija z zdravili.....	35
4.2.7	Potencialne interakcije med zdravili .....	36
4.3	Vzdrževalno substitucijsko zdravljenje s kombinacijo buprenorfina in naloksona ...	37
4.3.1	Demografski podatki .....	37
4.3.2	Diagnoze .....	37
4.3.3	Odmerki zdravil za vzdrževalno substitucijsko zdravljenje .....	40
4.3.4	Pogostnost obravnav.....	41
4.3.5	Uspešnost vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja .....	41
4.3.6	Druga zdravila.....	42
4.3.7	Potencialne interakcije med zdravili .....	43
4.4	Ostali bolniki.....	44
4.4.1	Demografski podatki .....	44
4.4.2	Diagnoze .....	44
4.4.3	Pogostnost obravnav.....	45
4.4.4	Druga zdravila.....	46
4.4.5	Potencialne interakcije med zdravili .....	47
4.5	Primerjava med bolniki, ki so prejeli substitucijsko terapijo, in bolniki, ki niso prejeli substitucijske terapije .....	47
4.5.1	Diagnoze .....	48
4.5.2	Pogostnost obravnav.....	49
4.5.3	Povezanost števila diagnoz s pogostnostjo obravnav.....	52

4.5.4	Povezanost med številom diagnoz in številom predpisanih zdravil.....	52
4.5.5	Razlike v pogostnosti obravnav .....	52
4.5.6	Razlike v pojavnost interakcij tipa X .....	52
4.6	Oblikovanje napovednega modela .....	52
5	Razprava.....	54
5.1	Diagnoze .....	54
5.2	Odmerki zdravil .....	54
5.2.1	Vzdrževalno substitucijsko zdravljenje z buprenorfinom .....	54
5.2.2	Vzdrževalno substitucijsko zdravljenje z metadonom .....	55
5.2.3	Vzdrževalno substitucijsko zdravljenje s kombinacijo buprenorfina in naloksona 55	
5.2.4	Druga zdravila in interakcije med drugimi zdravili ter zdravili za vzdrževalno substitucijsko zdravljenje .....	56
5.3	Pogostnost obravnav.....	59
5.4	Uspešnost vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja .....	60
5.5	Interakcije med zdravili .....	60
5.6	Potrditev hipotez .....	61
5.7	Pomen rezultatov.....	61
5.8	Prednosti in pomanjkljivosti raziskave.....	62
5.8.1	Pomanjkljivosti raziskave.....	62
5.8.2	Prednosti izvedene raziskave .....	63
5.9	Pomen rezultatov za vzorec predpisovanja zdravil .....	63

5.10	Pomen rezultatov za optimizacijo diagnostike .....	64
6	Primerjava rezultatov z mednarodnimi objavami iz literature .....	65
7	Sklepi .....	66
8	Literatura .....	68
9	Priloge .....	74
	Priloga 1: Pregled najpogosteje uporabljanih zdravil za vzdrževalno substitucijsko zdravljenje .....	74
	Priloga 2: Rezultati analize povezanosti števila diagnoz s pogostnostjo obravnav (Spearmanov koeficient, analiza s programom IBM SPSS Statistics, verzija 21). .....	76
	Priloga 3: Rezultati analize povezanosti števila diagnoz s številom predpisanih zdravil (Spearmanov koeficient, analiza s programom IBM SPSS Statistics, verzija 21). .....	77
	Priloga 4: Normalnost porazdelitve podatkov (Shapiro-Wilk test, analiza s programom IBM SPSS Statistics, verzija 21). .....	78
	Priloga 5: Rezultati testa normalnosti porazdelitve vzorca za število interakcij tipa X za posamezno vzdrževalno substitucijsko zdravljenje in ostale bolnike (Shapiro-Wilk test, analiza s programom IBM SPSS Statistics, verzija 21). .....	79
	Priloga 6: Rezultati testa Kruskal-Wallis o primerjavi med skupinami (buprenorfin, metadona, kombiniran pripravek buprenorfina in naloksona) glede na vrsto vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja z zdravili (analiza s programom IBM SPSS Statistics, verzija 21). .....	80
	Priloga 7: Rezultati testa Kruskal-Wallis o primerjavi med skupinami (buprenorfin, metadona, kombiniran pripravek buprenorfina in naloksona, ostali) glede na vrsto vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja z zdravili (analiza s programom IBM SPSS Statistics, verzija 21). .....	81
	Priloga 8: Rezultati logistične regresije za napovedni model (analiza s programom IBM SPSS Statistics, verzija 21). .....	81



Priloga 9: Rezultati analize povezanosti prisotnosti diagnoze duševnih in vedenjskih motenj zaradi uživanja psihotropnih snovi (skupina diagnoz F10-F19 po MKB-10 klasifikaciji) s pogostnostjo obravnav (Spearmanov koeficient, analiza s programom IBM SPSS Statistics, verzija 21). .....	82
Priloga 10: Rezultati analize povezanosti prisotnosti diagnoze duševnih in vedenjskih motenj zaradi uživanja psihotropnih snovi (skupina diagnoz F10-F19 po MKB-10 klasifikaciji) s številom predpisanih zdravil (Spearmanov koeficient, analiza s programom IBM SPSS Statistics, verzija 21).....	83
Priloga 11: Potrdilo o sprejetju prispevka na Evropskem psihiatričnem kongresu 2017. ....	84

## Seznam preglednic

Preglednica I: Zastopanost najpogosteje uporabljanih prepovedanih drog po celinah. ....	2
Preglednica II: Vloga dopamina v različnih predelih možganov. ....	5
Preglednica III: Prenašalci in zdravila za zdravljenje odvisnosti. ....	10
Preglednica IV: Različni pristopi zdravljenja odvisnosti od prepovedanih drog. ....	11
Preglednica V: Kategorije obravnav. ....	21
Preglednica VI: Kategorije uspešnost vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja. ....	21
Preglednica VII: Seznam učinkovin iz posameznih skupin zdravil, ki so jih bolniki prejeli v času raziskave. ....	22
Preglednica VIII: Vrste interakcij in priporočeni ukrepi. ....	22
Preglednica IX: Komorbidnost pri bolnikih, vključenih v vzdrževalno substitucijsko zdravljenje z buprenorfinom. ....	25
Preglednica X: Število in delež bolnikov, ki so prejeli zdravilo iz določene skupine zdravil v skupini bolnikov na vzdrževalnem substitucijskem zdravljenju z buprenorfinom. ....	28
Preglednica XI: Potencialne interakcije tipa X med zdravili v skupini bolnikov, ki je prejela buprenorfin (FD=farmakodinamični tip interakcije; FK=farmakokinetični tip interakcije). ....	29
Preglednica XII: Komorbidnost pri bolnikih, vključenih v vzdrževalno substitucijsko zdravljenje z metadonom. ....	31
Preglednica XIII: Število in delež bolnikov, ki so prejeli zdravilo iz določene skupine zdravil v skupini bolnikov na vzdrževalnem substitucijskem zdravljenju z metadonom. ....	35
Preglednica XIV: Interakcije tipa X med zdravili v skupini bolnikov, ki je prejela metadon (FD=farmakodinamični tip interakcije; FK=farmakokinetični tip interakcije). ....	36

Preglednica XV: Komorbidnost pri bolnikih, vključenih v vzdrževalno substitucijsko zdravljenje s SUB.....	38
Preglednica XVI: Število in delež bolnikov, ki so prejeli zdravilo iz določene skupine zdravil v skupini bolnikov, vključenih v vzdrževalno substitucijsko zdravljenje s kombinacijo buprenorfina in naloksone.....	42
Preglednica XVII: Potencialne interakcije tipa X med zdravili v skupini bolnikov, ki je prejela kombinacijo buprenorfina in naloksone (FD=farmakodinamični tip interakcije; FK=farmakokinetični tip interakcije).....	43
Preglednica XVIII: Število in delež bolnikov, ki so prejeli zdravilo iz določene skupine zdravil, v skupini bolnikov, ki niso bili vključeni v program vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja.....	46
Preglednica XIX: Potencialne interakcije tipa X med zdravili v skupini bolnikov, ki ni prejela substitucijske terapije (FD=farmakodinamični tip interakcije; FK=farmakokinetični tip interakcije).....	47
Preglednica XX: Kategorije obravnav po skupinah diagnoz pri bolnikih, ki so bili vključeni v program vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja.....	49
Preglednica XXI: Kategorije obravnav po skupinah diagnoz pri bolnikih, ki niso bili vključeni v program vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja.....	50

## Seznam slik

Slika 1: Shematski pregled področij, kjer se lahko izrazijo negativne posledice uporabe prepovedanih drog (6).....	3
Slika 2: Strukturne formule in sistematična (IUPAC) imena kokaina, metamfetamina in LSD-ja. ....	6
Slika 3: Prikaz razporeditve obsojencev v skupine v namen izvedbe raziskave.....	19
Slika 4: Deleži posameznih skupin diagnoz, prisotnih v skupini, ki je prejela buprenorfin. ....	25
Slika 5: Številno sočasno prisotnih diagnoz pri bolnikih, ki so bili prejeli buprenorfin. ....	26
Slika 6: Delež bolnikov po kategorijah obravnave v skupini, ki je prejela buprenorfin. ....	27
Slika 7: Uspešnost vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja v skupini, ki je prejela buprenorfin. ....	28
Slika 8: Deleži posameznih skupin diagnoz, prisotnih v skupini, ki je prejela metadon. ....	31
Slika 9: Številno sočasno prisotnih diagnoz pri bolnikih, ki so prejeli metadon. ....	33
Slika 10: Delež bolnikov po kategorijah obravnave v skupini, ki je prejela metadon. ....	34
Slika 11: Trenutna uspešnost vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja v skupini, ki je prejela metadon.....	35
Slika 12: Deleži posameznih skupin diagnoz, prisotnih v skupini, ki je prejela kombinacijo buprenorfina in naloksona.....	37
Slika 13: Številno sočasno prisotnih diagnoz pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo buprenorfina in naloksona.....	40
Slika 14: Delež bolnikov po kategorijah obravnave v skupini, ki je prejela kombinacijo buprenorfina in naloksona.....	41

Slika 15: Trenutna uspešnost vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja v skupini, ki je prejela kombinacijo buprenorfina in naloksona. ....	42
Slika 16: Deleži posameznih skupin diagnoz, prisotnih v skupini, ki ni prejela substitucijske terapije. ....	45
Slika 17: Število sočasno prisotnih diagnoz pri bolnikih, ki niso prejeli substitucijske terapije. ....	45
Slika 18: Delež bolnikov po kategorijah obravnave v skupini, ki ni prejela substitucijske terapije. ....	46
Slika 19: Deleži skupin diagnoz glede na vse diagnoze pri vseh bolnikih – primerjava med bolniki, ki so bili vključeni v program vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja in ostalimi bolniki. ....	48
Slika 20: Delež bolnikov glede na kategorije obravnave. ....	51

## **Povzetek**

**Uvod:** Odvisnost od prepovedanih drog je zdravstveni problem, ki je prisoten tudi v ustanovah za prestajanje zaporne kazni. Obsojencem z odvisnostjo od drog je potrebno zagotoviti enako dostopnost in kakovost zdravstvenih storitev kot ostalim bolnikom z odvisnostjo. Bolniki z odvisnostjo od prepovedanih drog v zaporih se v največji meri vključujejo v vzdrževalne substitucijske programe.

**Namen:** Z raziskavo smo želeli pri obsojencih v Zavodu za prestajanje kazni zapora Dob pri Mirni preučiti trende predpisovanja substitucijskih in ostalih zdravil ter primerjati rezultate z aktualnimi smernicami za zdravljenje.

**Metode:** Izvedli smo presečno raziskavo primerov, pri čemer so bile opazovane epizode posamični bolniki določenih vključitvenih diagnoz odvisnosti in/ali substitucijskih zdravil, ki so v času opazovanja obiskovali psihiatrično ambulanto (220 od skupno 520 zapornikov). Za vrednotenje trendov predpisovanja zdravil smo uporabili novejša smernice za predpisovanje substitucijskih zdravil. Preverjali smo korelacijo med številom diagnoz in pogostnostjo obravnav ter številom diagnoz in zdravil v celotnem vzorcu. Za določanje normalnosti porazdelitve spremenljivk smo uporabili Shapiro–Wilk test ter za sklepno statistiko različne statistične teste. Za vpliv neodvisnih spremenljivk na pojavnost interakcij tipa X smo uporabili metodo logistične regresije. Podatke o starosti, diagnozah, predpisanih zdravilih in odmerkih posameznih zdravil, pogostnosti obravnav v zadnjih nekaj mesecih in uspešnosti vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja smo pridobili iz medicinske dokumentacije psihiatrične ambulante.

**Rezultati:** Odmerki predpisanih substitucijskih zdravil v psihiatrični ambulanti Zavoda so v skladu z veljavnimi dosegljivimi smernicami; zabeležili smo le minimalna odstopanja. Z uporabo Spearmanovega koeficienta smo potrdili korelacijo med številom diagnoz in številom zdravil, ki jih bolniki prejema (koeficient korelacije = 0,212,  $p = 0,002$ ). Korelacije med številom diagnoz in pogostnostjo obravnav nismo dokazali (koeficient korelacije = -0,014,  $p = 0,836$ ). S statističnim testom Kruskal-Wallis ( $p < 0,05$ ) smo dokazali statistično značilno razliko v pogostnosti obravnav med skupinami bolnikov, ki so prejeli različna substitucijska zdravila (buprenorfin, metadon in kombinacijo buprenorfina in metadona). Razlik v pojavnosti interakcij tipa X med različnimi

vzdrževalnimi substitucijskimi zdravljenji ni bilo, smo pa dokazali razliko med primeri bolnikov s substitucijsko terapijo in ostalimi bolniki (Hi-kvadrat test,  $\chi^2 = 19,032$ ;  $p = 0,000$ ). Z multivariabilno logistično regresijo smo ugotovili, da na pojavnost interakcij tipa X vpliva le starost ( $p = 0,049$ ;  $\beta = 0,34$ ).

**Zaključki:** Odmerki predpisanih substitucijskih zdravil v Zavodu so v skladu z aktualnimi smernicami. Z naraščanjem starosti bolnikov se večja verjetnost za pojavnost interakcij tipa X. Glede na pojavnost interakcij tipa X pri tovrstnih bolnikih, bi bilo smiselno izvajati farmakoterapijske preglede pri vseh bolnikih, vključenih v vzdrževalno substitucijsko zdravljenje.

**Ključne besede:** odvisnost od prepovedanih drog, vzdrževalno substitucijsko zdravljenje, interakcije med zdravili, učinkovitost zdravljenja, farmacevt svetovalec.

## **Abstract**

**Introduction:** Substance dependence is a health issue, which is also present in correctional facilities. Prisoners substance abusers are entitled to the same level of accessibility to healthcare as substance abusers in other healthcare facilities. Substance abusers in prisons are usually involved in the maintenance substitution therapy programmes.

**Aim:** The aim of this study was to study the prescribing trends of substitution and other therapy in Dob Prison and to compare them with the current treatment guidelines for drug abuse treatment.

**Methods:** A cross-sectional study of cases was done with 220 out of 520 prisoners who were visiting the psychiatrist practice, had a known substance abuse disorder and were receiving substitution therapy. For evaluation of prescribing trends of substitution therapy the newest guidelines were used. The correlation between the number of diagnoses and frequency of medical interventions and between number of diagnoses and number of prescribed medication were studied. The Shapiro-Wilk test for testing the normal distribution of variables was used to test the normality of distribution. The influence of independent variables on X drug interactions was evaluated with logistic regression. Data on diagnoses, patient pharmacotherapy and pharmacist consultant's interventions were obtained from patients' medical documentation.

**Results:** We noticed only a minor guideline deviation in prescribing substitution therapy in Dob prison. With the use of Spearman's coefficient we confirmed the correlation between the number of diagnoses and number of received medication (correlation coefficient = 0.212,  $p = 0.002$ ). The correlation between the number of diagnoses and number of medical interventions was not confirmed (correlation coefficient = -0.014,  $p = 0.836$ ). A statistically significant difference in the frequency of medical interventions between groups of patients who received specific substitution therapy (buprenorphine, methadone and their combination) was proven with the use of Kruskal-Wallis test. There were no differences in the frequencies of X drug interactions between different substitution pharmacotherapies, but there were differences between patients on substitution therapy and those without it (Chi-square test,  $\chi^2 = 19.032$ ;  $p = 0.000$ ). An impact on frequency of X interaction was significant only for age variable (multiple logistic regression,  $p = 0.049$ ;  $\beta = 0.34$ ).



**Conclusions:** Substitution therapy prescribing in Dob prison is in line with the current treatment guideline.. The higher patient age has an impact on the higher probability of X drug interactions. According to these results, a pharmacotherapy review in substitution therapy patients s would be advisable.

**Key words:** Substance dependence, substitution maintenance therapy, drug-drug interactions, treatment efficacy, pharmacist consultant.

## Seznam okrajšav

AMPA	$\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propionska kislina (angl. <i><math>\alpha</math>-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid</i> )
CBN	kanabinol
DALY	nezmožnosti prilagojena leta življenja (angl. <i>disability-adjusted life year</i> )
EMCDDA	Evropski center za spremljanje drog in zasvojenosti z drogami (angl. <i>European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction</i> )
GABA	amino-maslena kislina (angl. <i>gamma-aminobutyric acid</i> )
NAcc	jedro akumbensa (angl. <i>nucleus accumbens</i> )
NMDA	N-metil-D-aspartatna kislina (angl. <i>N-methyl-D-aspartatic acid</i> )
THC	tetrahidrokanabinol, tudi delta-9-tetrahidrokanabinol ( $\Delta^9$ -THC)
UNODC	Urad Združenih narodov za droge in kriminal (angl. <i>United Nation Office on Drugs and Crime</i> )
VTA	ventralno tegmentalno jedro
WHO	svetovna zdravstvena organizacija (angl. <i>World Health Organisation</i> )

# 1 Uvod

## 1.1 Definicija odvisnosti (zasvojenosti)

Odvisnost oziroma zasvojenost je psihična in fizična bolezenska navezanost na določeno snov ali dejavnost (npr. odvisnost od alkohola ali nikotina in odvisnost od igranja na srečo). Odvisnost je patofiziološka motnja, ki nastane zaradi dolgotrajne izpostavljenosti možganov psihotropnim snovem ali zaradi izvajanja dejavnosti, ki močno aktivira sistem nagrajevanja v mezolimbicni poti v možganih. Pri sindromu odvisnosti običajno nastopajo:

- kompulzivno vedenje,
- odpoved kontrole vnosa psihotropnih snovi oziroma obsega izvajanja dejavnosti, ki povzroča odvisnost,
- psihična in fizična odvisnost (psihična odvisnost je subjektivno prepričanje posameznika, da za normalno funkcionalnost potrebuje določeno snov ali dejavnost; fizična odvisnost označuje že nastalo organsko spremembo v telesu zaradi uporabe določene snovi. Fizična odvisnost je povezana s toleranco (farmakokinetična, farmakodinamična, vedenjska toleranca) in odtegnitvenimi simptomi, ki se pojavijo po prenehanju uporabe snovi),
- odtegnitveni simptomi ob nenadnem prenehanju uporabe psihotropnih snovi ali abstinenci od dejavnosti, ki povzroča odvisnost,
- toleranca (potreba po vedno višjih odmerkih psihotropnih snovi ali vedno večjem obsegu izvajanja dejavnosti, ki povzroča odvisnost in je predvsem posledica receptorskih sprememb),
- senzitizacija (obraten pojav od tolerance – že manjša količina psihotropnih snovi povzroči enak učinek),
- hrepenenje po psihotropnih snoveh ali dejavnosti, ki povzroča odvisnost,
- recidiv (ponovna uporaba psihotropnih snovi ali izvajanje dejavnosti, ki povzroča odvisnost, po že doseženi abstinenci).

Posameznik z razvitim sindromom odvisnosti običajno brez strokovne pomoči težko trajno preneha z uporabo snovi ali z izvajanjem dejavnosti, čeprav se zaveda škodljivosti za njegovo zdravje in življenje (1-5).

## 1.2 Odvisnost od prepovedanih drog

Po podatkih Urada Združenih narodov za droge in kriminal (angl. *United Nation Office on Drugs and Crime*, v nadaljevanju UNODC) ter Svetovne zdravstvene organizacije (angl. *World Health Organisation*, v nadaljevanju WHO) iz leta 2016 je število odvisnih od prepovedanih drog, ki so razvili duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja prepovedanih drog, v svetovnem merilu preseglo 29 milijonov, od tega uporablja približno 12 milijonov ljudi prepovedane droge intravensko. Posebej problematičen je nizek odstotek zdravljenih, saj se po podatkih zdravi zgolj ena šestina ljudi z odvisnostjo od prepovedanih drog (6). Stein in sodelavci v poročilu iz leta 2012 ugotavljajo, da je v različnih delih sveta različna odvisnost od različnih prepovedanih drog (7). Povzetek ugotovitev je naveden v Preglednici I.

Preglednica I: Zastopanost najpogosteje uporabljanih prepovedanih drog po celinah.

Povzeto po: Stein D, Lerer B, Stahl SM: *Essential Evidence-Based Psychopharmacology*, 2. izd., Cambridge University Press, Cambridge, 2012: 235-61 (7).

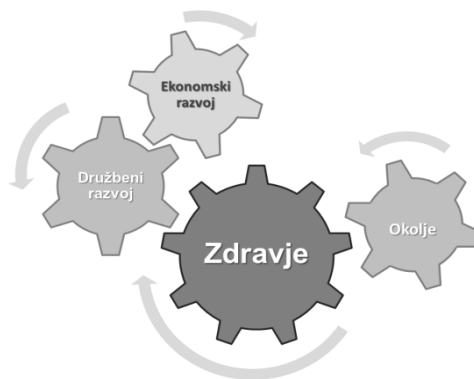
Celina	Najpogosteje uporabljane prepovedane droge (skupina)	
<b>Evropa</b>	opioidi (60%)	kanabis (19%)
<b>Severna Amerika</b>	kokain (35%)	kanabis (31%)
<b>Južna Amerika</b>	kokain (54%)	kanabis (31%)
<b>Afrika</b>	kanabis (64%)	opioidi (16%)
<b>Azija</b>	opioidi (63%)	amfetamini (19%)
<b>Avstralija</b>	kanabis (47%)	opioidi (33%)

Stopnja umrljivosti zaradi uporabe prepovedanih drog v svetu po poročilu UNODC iz leta 2016 znaša 43,5 smrti na milijon (v starostnem obdobju od 15 do 64 let), v Evropi je ta ocena 17 smrti na milijon. Največje breme predstavljajo smrti zaradi predoziranja (akutne zastrupitve). Nekatere psihotropne snovi imajo manjši zasvojitveni potencial kot druge, pomembno vlogo pri razvoju odvisnosti od prepovedanih drog imajo tudi genetske značilnosti posameznika in okolje (7).

Vse vrste odvisnosti predstavljajo veliko breme za posameznika in družbo. V poročilu UNODC iz leta 2016 (6) je izpostavljeni nekaj področij, kjer lahko pride do negativnih sprememb zaradi odvisnosti od prepovedanih drog. Omenjena področja ponazarja Slika 1.

Odvisnost od prepovedanih drog ima številne škodljive posledice za zdravje posameznika, saj lahko povzroča zaplete na vseh organskih sistemih v telesu, poveča možnost prenosa okužb (npr. HIV, hepatitisa B in C), ima psihosocialne posledice, skrajšuje življenjsko dobo in zmanjšuje delovno sposobnost. Svetovno breme odvisnosti od prepovedanih drog je v letu 2013 znašalo 12 milijonov nezmožnosti prilagojenih let življenja (angl. disability-adjusted life year, v nadaljevanju DALY), od tega je več kot 8 milijonov DALY nastalo zaradi odvisnosti od opioidov. Slednja je problematična predvsem zaradi načina uporabe, saj gre za intravenozno vbrizgavanje substanc. S tem so povezana večja tveganja predoziranja in prenosa okužb. Odvisnost od prepovedanih drog povezujejo tudi z večjo pojavnostjo spolno prenosljivih bolezni, predvsem zaradi tveganega spolnega vedenja ljudi z odvisnostjo od prepovedanih drog (6).

Vpliv odvisnosti od prepovedanih drog na družbeni razvoj se kaže v socialni izključenosti ljudi z odvisnostjo od prepovedanih drog, kar otežuje njihovo zdravljenje in ponovno vključevanje v družbo. S socialno izključenostjo ljudi z odvisnostjo od prepovedanih drog je lahko povezano zmanjšanje odstotka delovno aktivnega prebivalstva, kar vpliva na ekonomski razvoj. Slabo ekonomsko stanje prebivalstva je lahko razlog za pridelavo in razpečevanje prepovedanih drog. Odvisnost od prepovedanih drog nenazadnje viša tudi stroške zdravstvenih sistemov v različnih državah iz naslova financiranja preventivnih ukrepov (npr. razdeljevanje sterilnih injekcijskih igel, kondomov), vzdrževalnih substitucijskih programov (npr. stroški, povezani z zdravljenjem), zdravljenja zapletov zaradi odvisnosti od prepovedanih drog (npr. okužbe s HIV, hepatitisom, spolno prenosljivimi boleznimi). Odvisnost od prepovedanih drog je povezana tudi s kaznivimi dejanji s področja organiziranega kriminala in nasiljem, kar vpliva na ekonomsko in politično stabilnost držav (6, 8).



Slika 1: Shematski pregled področij, kjer se lahko izrazijo negativne posledice uporabe prepovedanih drog (6).

### 1.3 Molekularna in farmakološka razlaga odvisnosti

Molekularna osnova nastanka odvisnosti od različnih snovi in dejanj je mezolimbčna pot iz ventralnega tegmentalnega jedra (angl. *ventral tegmental area*, v nadaljevanju VTA) možganskega debla do jedra akumbensa (angl. *nucleus accumbens*, v nadaljevanju NAcc). Iz VTA se širi mreža dopaminergičnih nevronov s postsinaptičnimi glutamatnimi receptorji ( $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propionska kislina, s kratico AMPA; N-metil-D-asparaginska kislina, s kratico NMDA). VTA sodeluje pri učenju in razvoju čutenja ter sprošča dopamin v sprednji del možganov (angl. *forebrain*). Nevroni s tega področja segajo tudi v NAcc, kamor se prav tako sprošča dopamin (9-11).

Prefrontalna skorja, vključno z anteriorno cingulatno in orbitofrontalno skorjo je drugi podaljšek nevronov iz VTA v mezokortikolimbčni poti. Ta del možganov je odgovoren za vedenje in načrtovanje dejanj. Prefrontalna skorja pri ljudeh z odvisnostjo ustvarja povezavo med občutkom nagrade po uporabi psihotropnih snovi in sprožilci v okolju, ki omogočijo dostop do psihotropnih snovi. Taki sprožilci v okolju (npr. videvanje znancev, ki še uporabljajo prepovedane droge) lahko povzročijo recidiv tudi po več mesecih abstinence (7, 10).

Pri odvisnosti sta poleg naštetih struktur pomembni še bazolateralna amigdala, ki je odgovorna za motivacijo, in hipokampus, ki ima vlogo pri učenju in spominu (npr. spomin na preteklo dejanje, kot je zloraba drog v mladosti) (7).

Dopamin je primarni živčni prenašalec v sistemu za nagrajevanje v možganih (mezolimbčna pot, ki je tesno povezana z mezokortikalno potjo). Dopamin je kot živčni prenašalec udeležen tudi v nigrostriatni in tuberoinfundibularni poti (10). Njegovo vlogo v omenjenih možganskih predelih povzema Preglednica II.

Preglednica II: Vloga dopamina v različnih predelih možganov.

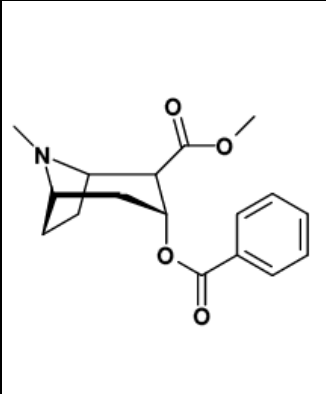
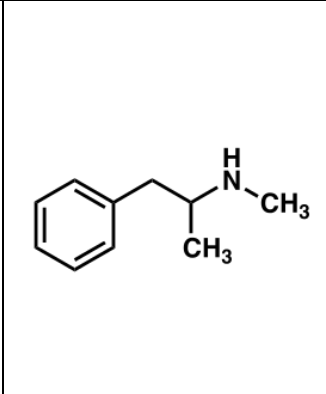
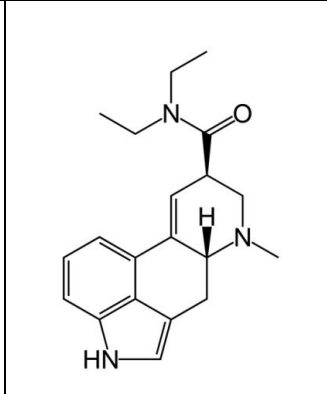
Povzeto po: Genetic Science Learning Center: The Science of Addiction: Genetics and the Brain, Beyond the Reward Pathway (9).

Predel centralno živčnega sistema	Vloga dopamina in posledice disfunkcije predela centralno živčnega sistema
<p><b>Mezolimbična in mezokortikalna pot</b> (<i>ventralno tegmentalno področje do nukleusa akumbensa, amigdala, hipokampus, prefrontalna skorja</i>)</p>	<p>Spomin, motivacija, čustva, ugodje, hrepenenja, odvisnost. Disfunkcija tega predela je povezana s halucinacijami in shizofrenijo ter vplivom na kognicijo.</p>
<p><b>Nigrostriatna pot</b> (<i>substanca nigra do striatuma</i>)</p>	<p>Kontrola motorike. Uničenje nevronov v tej poti je povezano s parkinsonovo boleznijo.</p>
<p><b>Tuberoinfundibularna pot</b> (<i>hipotalamus do hipofize</i>)</p>	<p>Hormonska regulacija, nosečnost, senzorni procesi. Disfunkcija tega predela je povezana s vplivom na izločanje prolaktina in izražanje spolnih znakov.</p>

Večina psihotropnih snovi direktno ali indirektno vpliva na sistem nagrajevanja z ojačanjem dopaminergičnega prenosa. Dejavniki, ki v človeku vzbujajo prijetna občutja (npr. hrana, spolnost, naklonjenost) povzročijo zvišanje koncentracije dopamina, ki je živčni prenašalec v mezolimbični poti. Uporaba psihotropnih snovi povzroči še hitrejši, večji in dolgotrajnejši porast dopamina (hiperprodukcija), kar povzroči večje ugodje kot naravni dražljaji. Psihotropne snovi lahko preko neposredne vezave na receptorje ali posrednega delovanja preko spreminjanja koncentracije endogenih živčnih prenašalcev povzročajo kratkoročne (spremembe proteinov) in dolgoročne nevrokemične spremembe (prepisovanje in izražanje genov) v tarčnih živčnih celicah. Opisane spremembe dolgoročno vplivajo na delovanje sistema nagrajevanja v možganih, kar lahko vodi v začaran krog uporabe psihotropnih snovi, močne želje po psihotropnih snoveh, odvisnosti, odtegnitvenih simptomov ob prenehanju uporabe in razvoja tolerance (za isti učinek potrebna vedno večja količina psihotropnih snovi) (7, 10).

Poleg dopamina se v manjšem številu nevronov v področju jedra rafe v možganih sprošča še živčni prenašalec serotonin, ki preko povezav z drugimi nevroni v centralno živčnem sistemu vpliva na številne kompleksne procese. Serotonin sodeluje npr. pri regulaciji telesne

temperature, spanju, razpoloženju, apetitu in bolečini. Motnje v delovanju serotoninkega sistema se kažejo predvsem v obsesivno-kompulzivni motnji, anksioznosti in depresiji. Številne psihotropne snovi motijo normalno delovanje serotonina (kokain, amfetamini, dietilamid lizergične kisline oz. LSD, alkohol) (7). Slika 2 prikazuje strukturne formule in sistematična imena (po IUPAC nomenklaturi) nekaterih psihotropnih snovi.

			
<b>Ime spojine</b>	<b>Kokain</b>	<b>Metamfetamin</b>	<b>LSD</b>
<b>Sistematično (IUPAC) ime</b>	metil (1R,2R,3S,5S)-3-(benzoioksi)-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksilat	N-metil-1-fenilpropan-2-amin	(6aR,9R)-N,N-dietil-7-metil-4,6,6a,7,8,9-heksahidroindolo-[4,3-fg]kvinolin-9-karboksamid

Slika 2: Strukturne formule in sistematična (IUPAC) imena kokaina, metamfetamina in LSD-ja.

V največji meri sta v možganih prisotna živčnega prenašalca glutamat in gama aminomaslena kislina (angl. *gamma-aminobutyric acid*, v nadaljevanju GABA). Glutamatergičnih je čez polovico sinaps, 30 do 40% je takih, kjer je prenašalec GABA. GABA je inhibitorni, glutamat pa ekscitatorni živčni prenašalec. Skupaj nadzirata številne procese v možganih (npr. skrbita za vzdraženost nevronov v možganih). Oba živčna prenašalca sta pogosto vključena kot prenašalca na heteronevronih (nevroni, ki niso zgolj gabanergični ali glutamatergični). Glutamat (sol glutaminske kisline) je živčni prenašalec, udeležen v glutamatergičnem prenosu iz prefrontalne skorje v NAcc. Številne psihotropne snovi vplivajo na ravnovesje glutamata ali GABA. Depresorji zvišajo koncentracijo GABA in znižajo koncentracijo glutamata, stimulanse pa delujejo ravno obratno (znižajo koncentracijo GABA in zvišajo koncentracijo glutamata) (9). Z raziskovanji so pokazali, da zaviranje AMPA glutamatnih receptorjev in zaviranje sproščanja glutamata v NAcc lahko zmanjša težnjo po uporabi psihotropnih snovi (7, 10).



Odvisnost je okvara sistema nagrajevanja v možganih, ki lahko nastane tudi zaradi kopičenja napak pri genskem izražanju ob dolgotrajni izpostavljenosti psihotropnim snovem in dejavnikom z zasvojitvenim potencialom (npr. opioidi, kokain, igranje iger na srečo). Za razvoj odvisnosti na ravni genoma je ključen transkripcijski faktor  $\Delta$ FosB. Prekomerno izražanje tega transkripcijskega faktorja v dopaminskih nevronih tipa D1 v NAcc bi lahko bilo povezano z večjim tveganjem za nastanek odvisnosti (7).

#### **1.4 Odvisnost od opioidov**

Opioidi se kot zdravilne učinkovine uporabljajo za zdravljenje bolečine. Določeni mehanizmi delovanja opioidov v centralnem živčnem sistemu, ki zmanjšujejo dojetje bolečine, lahko povzročijo občutke ugodja ali celo evforije, kar je glavni razlog za zlorabo. Heroin je izmed vseh opioidov med uporabniki prepovedanih drog skoraj povsod po svetu najbolj razširjen. V večini držav po svetu prevladuje intravenska uporaba heroina, ponekod ga uživajo po uparitvi (angl. *chasing the dragon*) (8).

Opioidi delujejo na opioidne receptorje v telesu enako kot fiziološki živčni prenašalci, ki se sproščajo iz arkuatnega jedra in nato potujejo do VTA in NAcc. Najpomembnejši podtipi opioidnih receptorjev so  $\mu$ ,  $\delta$  in  $\kappa$ . Endogene snovi, podobne opioidom, so iz prekursorskih proteinov (angl. *proopiomelanocortin*, v nadaljevanju POM) nastali peptidi. Prekursorska proteina sta proenkefalin in prodinorfin, iz njiju z odcepom peptidnih enot nastanejo endorfini, enkefalini in dinorfini, ki se shranjujejo v opioidnih nevronih in se sproščajo ob aktivaciji mezolimbicne poti in sistema nagrajevanja. Eksogeni opioidi (zdravila, prepovedane droge) delujejo na opioidne receptorje podobno kot endogeni opioidi. Poglavitno delovanje heroina in njegovega presnovka morfina temelji na aktivaciji  $\mu$  ( $\mu$ ) opioidnih receptorjev, ki inhibirajo gabanergične nevrone, kar vodi v povečano aktivnost dopaminskih nevronov v VTA in NAcc. Eksogeni opioidi lahko povzročijo zelo močno in kratkotrajno evforijo (angl. *rush*), ki ji sledi nekajurni občutek umirjenosti in zaspanosti, zmanjšana koncentracija, nihanje razpoloženja, apatija, upočasnjena motorika in zaprtje. Ob kronični uporabi opioidov lahko pride do pojava tolerance in odvisnosti. Ob predoziranju opioidi delujejo zaviralno na dihanje, kar lahko vodi do kome. Akutne učinke opioidov lahko ublažimo z uporabo opioidnih antagonistov (npr. nalokson in naltrekson). Opioidni antagonisti lahko pri posameznikih z odvisnostjo od opioidov povzročijo pojav odtegnitvenih simptomov, ki se kažejo kot nemir, neustavljiva želja po naslednjem odmerku droge, razdražljivost, znaki

vzdraženosti avtonomnega sistema (tahikardija, tremor in znojenje). Ob nenadnem prenehanju uporabe opioidov se lahko pojavi piloerekcija. Znake prekomerne vzdraženosti avtonomnega sistema lahko ublaži klonidin (agonist na  $\alpha_2$ -adrenergičnih presinaptičnih receptorjih) (7, 10).

## **1.5 Odvisnost od kanabinoidov**

Endogeni kanabinoidi (2-arahidonoilglicerol in anandamid) so lipidotopne spojine in v telesu delujejo kot živčni prenašalci. V hipokampusu se endokanabinoidi sproščajo iz piramidnih nevronov. Vežejo se na kanabinoidne (CB1 in CB2) receptorje, ki se preko proteina G aktivirajo kot transmembranski prenašalci in inhibirajo sproščanje bodisi glutamata bodisi GABA. Endokanabinoidi tako vplivajo na inhibitorno transmisijo in sinaptično plastičnost tekom učenja in formiranja spomina (10).

Med eksogene kanabinoide (npr. v konoplji) spada več različnih spojin, med je najbolj znan psihoaktivni  $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinol (v nadaljevanju THC). Poleg THC sta dobro raziskana še kanabidiol (v nadaljevanju CBD) in kanabinol (v nadaljevanju CBN). Kanabinoidi eksogenega izvora v delovanju posnemajo endokanabinoidne agoniste tako, da se vežejo na CB1 in CB2 receptorje. CBD in njemu podobni analogi se vežejo tudi na vaniloidne receptorje (VR1). Zaradi razširjenosti vseh treh receptorjev v različnih tkivih imajo kanabinoidi številne farmakološke učinke, med drugim delujejo analgetično, lajšajo težave pri možganski kapi, multipli sklerozi, Alzheimerjevi, parkinsonovi in Huntingtonovi bolezni, pri diskineziji in distoniji, učinkoviti so tudi pri lajšanju nekaterih simptomov rakavih bolezni, zmanjšujejo intraokularni pritisk, povečujejo apetit in preprečujejo slabost (12).

Pri zlorabi kanabinoidov se učinki THC pokažejo v obliki evforije in sproščenosti, lahko se pojavijo tudi spremenjeno dojetanje časa, zaspanost, slabša koordinacija in težave s spominom. Ob uporabi zelo visokih odmerkov kanabinoidov lahko pride do vidnih halucinacij, depersonalizacije in psihotičnih epizod (7, 10). Ravno zloraba kanabinoidov v nekaterih državah omejuje uporabo v zdravstvene namene, vendar bo z ustrezno standardizacijo pripravkov, pripravo smernic za zdravljenje in izobraževanjem ljudi o koristnosti ter pravilni uporabi kanabinoidov v bodoče na voljo vedno več možnosti zdravljenja tudi v uradni medicini (13).

## 1.6 Odvisnost od kokaina

Kokain je prepovedana droga z visokim potencialom za razvoj odvisnosti. Je alkaloid, naravno prisoten v listih koke (lat. *Erythroxylon coca*). Kokain deluje na periferni žični sistem tako, da inhibira napetostno odvisne natrijeve kanalčke in s tem preprečuje prenos akcijskih potencialov. V centralnem živčnem sistemu kokain blokira privzem dopamina, noradrenalina in serotonina preko njihovih prenašalcev in posledično povzroči višjo koncentracijo živčnih prenašalcev v sinaptični špranji kar se odraža v povečanem postsinaptičnem učinku. Zaviranje dopaminskega receptorja povzroči zvišanje koncentracije dopamina v NAcc in s tem spodbudi občutek nagrade. Zaviranje noradrenalinskega prenašalca vodi v aktivacijo simpatičnega živčnega sistema (akutno se poviša krvni tlak, pride do tahikardije, pogoste so ventrikularne aritmije). Uporabniki kokaina so po uporabi hiperaktivni, samozavestni, pojavi se nespečnost in izguba apetita. Poveča se možnost možganske krvavitve, ishemične kapi, miokardnega infarkta in epileptičnih napadov. Akutna zastrupitev s kokainom lahko vodi v hipertermijo, komo in smrt. Odvisnost od kokaina se lahko razvije že po nekajkratni uporabi te prepovedane droge. Odtegnitveni simptomi niso tako izraziti kot pri uporabnikih opioidov (7, 11).

Preglednica III povzema nekatere farmakokinetične parametre morfina, kokaina, THC, buprenorfina, klonidina in metadona.

Povzeto po: <https://www.drugbank.ca/drugs> (14).

Preglednica III: Prenašalci in zdravila za zdravljenje odvisnosti.

<b>Farmakokinetični parametri</b>	<b>Morfin</b>	<b>Kokain</b>	<b>THC</b>	<b>Buprenorfin</b>	<b>Klonidin</b>	<b>Metadon</b>
Biološka uporabnost (%)	30% (per os) 36-71% (rektalno) 100 (i.v./i.m.)	33% (per os) 60-80% (inhalatorno) 25-43% (nazalno)	10-35% (inhalatorno) 6-20% (per os)	31% (podjezično) 48% (intranazalno)	75-95% (per os) 60-70% (transdermalno)	41-99% (per os)
Vezava na plazemske proteine (%)	30-40%	97%	97-99%	96%	20-40%	85-90%
Biološka razpolovna doba (h)	2-4 h	1 h	1,6-59 h	20-70 h	6-20 h	7-65 h
Metabolizem	jetrni (90%)	jetrni	pretežno jetrni	jetrni	jetrni	jetrni
Izločanje	skozi ledvice (90%), z žolčem (10%)	skozi ledvice	s fecesom (65-80%) skozi ledvice (20-35%)	z žolčem in skozi ledvice	skozi ledvice	skozi ledvice, s fecesom
Čas za doseg maksimalne koncentracije	3-7 h	5-90 min	nekaj min (inhalatorno) 30 min – 2h (per os)	40 min-3,5 h	1-5 h	4-8 h
Volumen porazdelitve	1-6 L/kg	1.96 L/kg	10 L/kg	8.37-18.2 L/kg	2.1 L/kg	1-8 L/kg

## 1.7 Zdravljenje odvisnosti

Odvisnost od prepovedanih drog je pojav bioloških, socialnih in psiholoških razsežnosti pri posamezniku in skupnosti. Odvisnost od prepovedanih drog je kronično stanje, ki za uspešno zdravljenje poleg morebitne terapije z zdravili zahteva tudi spremembo življenjskega sloga posameznika. Sodobno zdravljenje odvisnosti od prepovedanih drog je usmerjeno k zmanjševanju obolevnosti in smrtnosti, teži pa tudi k odpravljanju druge škode, povezane z uživanjem drog (npr. zdravljenje pridruženih okužb, duševnih bolezni) (15, 16).

V povprečju mine nekaj let, preden se posameznik zave problematičnosti odvisnosti od prepovedanih drog in se odloči za zdravljenje. Kljub številnim uspešnim zdravljenjem (remisije), so pogosti primeri neuspešnega zdravljenja (recidivi). Zdravljenje odvisnosti od prepovedanih drog pogojuje motiviranost posameznika za zdravljenje (7). Pregled različnih pristopov obravnave in zdravljenja podaja Preglednica IV.

Preglednica IV: Različni pristopi zdravljenja odvisnosti od prepovedanih drog.

Pristop zdravljenja	Opis
Zdravstvena obravnava pri specialistu psihiatrije	<ul style="list-style-type: none"><li>- zgodovina odvisnosti od prepovedanih drog, posledice v smislu kognitivnih, vedenjskih in fizioloških funkcij</li><li>- anamneza in status pacienta</li><li>- zgodovina zdravljenja z zdravili, izidi preteklih zdravljenj</li><li>- laboratorijsko testiranje na prisotnost psihotropnih (v krvi in urinu)</li><li>- zdravljenje pridruženih duševnih bolezni</li></ul>
Zdravljenje z zdravili	<ul style="list-style-type: none"><li>- zdravila za zdravljenje zastrupitve in lajšanje odtegnitvenih simptomov</li><li>- zdravila za zmanjšanje učinkov prepovedanih drog</li><li>- agonisti za nadomestno (substitucijsko) zdravljenje</li><li>- antagonisti</li><li>- zdravila za preprečevanje recidiva</li><li>- zdravila za zdravljenje sočasno prisotnih duševnih bolezni</li></ul>
Psihosocialni ukrepi	<ul style="list-style-type: none"><li>- spodbujanje motiviranosti posameznika za zdravljenje</li><li>- kognitivno-vedenjska terapija (npr. preprečevanje recidiva, trening socialnih veščin, upravljanje s tveganji)</li><li>- skupinska terapija (8)</li></ul>

Programi dela s posamezniki z odvisnostjo od prepovedanih drog obsegajo nizkopražne in visokopražne programe. Razlika med njimi je v kriterijih za vstop v posamezni program, in

sicer so nizkopražni programi namenjeni zmanjševanju škode zaradi odvisnosti od prepovedanih drog (npr. zagotavljanje dnevnih in nočnih centrov, sobe za jemanje drog, čiste brizge in igle, informacije o varni spolnosti, testiranja za okužbe s hepatitisom (B in C) ter virusom HIV in druge izobraževalne in preventivne aktivnosti, namenjene uporabnikom prepovedanih drog) (7, 17, 18, 19). Visokopražni programi so zahtevnejši in usmerjeni v abstinenco (strukturirani programi z jasnimi kriteriji za vključitev, redna testiranja na prisotnost psihotropnih snovi, strogi ukrepi ob neupoštevanju terapevtskih dogovorov, aktivno zdravljenje, psihosocialna pomoč) (15, 18).

Za zdravljenje odvisnosti od prepovedanih drog z zdravili poznamo dva ključna tipa zdravljenja, t.i. detoksikacija (postopno zniževanje odmerka psihotropnih snovi) in vzdrževalno substitucijsko zdravljenje (18, 20).

## **1.8 Smernice za zdravljenje odvisnosti od prepovedanih drog in vrste zdravljenja**

Klinične smernice so pisna priporočila, ki z upoštevanjem najnovejših izsledkov medicine omogočajo najboljšo možno zdravstveno oskrbo posameznika. Oblikovanje smernic vključuje pregled literature na določenem področju in skupne zaključke v smislu z dokazi podprte medicine, kjer imajo največji vpliv kvalitetne dvojno slepe randomizirane raziskave in metaanalize, ki jih upošteva skupina najbolj priznanih strokovnjakov posameznega področja. Smernice niso nadomestilo za klinično znanje in izkušnje, ampak pomagajo pri odločanju v specifičnih okoliščinah posameznega bolnika (t.i. individualizirano zdravljenje) in pripomorejo k dobri klinični praksi, ki ima podporo v z dokazi podprti medicini (21).

Po podatkih Evropskega centra za spremljanje drog in zasvojenosti z drogami (angl. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*, EMCDDA) se več kot polovica uporabnikov drog zdravi v programu zdravljenja odvisnosti s substitucijskimi zdravili, vendar nezanemarljiv delež uživancev drog posega tudi po drugih načinih zdravljenja. Poleg substitucijskega nadomestnega zdravljenja sta v Evropi najbolj razširjena še zdravljenje z detoksikacijo in kompleksni psihosocialni programi zdravljenja. V Sloveniji zdravljenje odvisnosti od prepovedanih drog ureja Zakon za preprečevanje uporabe prepovedanih drog in obravnavo uživancev prepovedanih drog (Ur.l. RS, št. 89/99, 2/04). Nacionalna zakonodaja na področju prepovedanih drog obsega še Kazenski zakonik (Ur.l. RS, št. 66/2008), Zakon o

proizvodnji in prometu s prepovedanimi drogami (Ur.l. RS, št. 108/99, 44/00, 2/04) in resolucije s področja prepovedanih drog. Poleg zdravljenja odvisnosti od prepovedanih drog je v zakonodaji opisano tudi ustanavljanje in delovanje Centrov za preprečevanje in zdravljenje odvisnosti (22). V Sloveniji deluje 21 takih centrov, ki izvajajo različne dejavnosti za preprečevanje in zdravljenje odvisnosti od prepovedanih drog; od posvetovalnice za uživalce drog do pomoči pri rehabilitaciji, ponovnemu vključevanju v družbo, ambulantne detoksikacije in substitucijskih programov (18).

## **1.9 Zdravljenje odvisnosti od opioidov**

Zdravljenje odvisnosti od opioidov lahko poteka na dveh ravneh, in sicer kot zdravljenje z zdravili in psihosocialna terapija. Za zdravljenje z zdravili so trenutno na voljo (8):

- $\mu$ -opioidni agonisti,
- $\mu$ -delni agonisti (buprenorfin ali kombinacija buprenorfina in naloksona),
- $\mu$ -antagonisti (naltrekson),
- kratkotrajno k abstinenci usmerjeno zdravljenje ali detoksikacija (metadon, buprenorfin in/ali klonidin).

Programi zdravljenja odvisnosti od opioidov pogosto vključujejo svetovanja, psihiatrično oskrbo in psihološko ter socialno pomoč (npr. pomoč pri zaposlovanju). Celostna obravnava bolnika je praviloma uspešnejša, saj poleg ustrezne strokovne podpore bolniku nudi individualizirano zdravljenje z upoštevanjem bolnikovih potreb in želja (8, 22).

### **1.9.1 Vzdrževalno substitucijsko zdravljenje**

Vzdrževalno substitucijsko zdravljenje z dolgo delujočimi opioidnimi agonisti (metadon, buprenorfin, kombinacija buprenorfina/naloksona) ali antagonisti (naltrekson) je na voljo v številnih državah in predstavlja prevladujočo obliko zdravljenja odvisnosti od opioidov. Tovrstno zdravljenje je eno najuspešnejših in se priporoča glede na številne smernice in objavljene članke (5, 18, 22). Substitucijska terapija z opioidnimi agonisti je praviloma dolgotrajna terapija, njen cilj je zmanjšati uporabo uličnih opioidnih drog in znižati stopnjo kriminala, prenos virusnih okužb in smrti zaradi odvisnosti od prepovedanih drog. Substitucijska zdravila nadomeščajo endogene opioide, katerih nastajanje v telesu zaradi odvisnosti od prepovedanih drog ni zadostno. Uživalci drog s substitucijsko terapijo postopoma vzpostavijo abstinenco od prepovedanih drog in dosežejo duševno ter telesno

stabilnost, kar ob ustrezni psihosocialni podpori pripomore k lažjemu (ponovnemu) vključevanju v družbo in oblikovanju zdravega življenjskega sloga. Substitucijska zdravila za zdravljenje odvisnosti od opioidov z daljšim razpolovnim časom (daljši razpolovni čas, kot ga ima npr. heroin), vplivajo na kasnejši pojav odtegnitvenih simptomov in iz praktičnega vidika pomenijo tudi manjše število odmerjanj (18, 23).

Substitucijsko zdravljenje lahko vključuje tudi nizkopražne programe za posameznike, ki ne zmorejo sami prekiniti uživanja drog. V slednjem primeru so programi prvenstveno namenjeni preprečevanju okužb in zmanjševanju smrtnosti uporabnikov drog (7, 18).

### **1.10 Smernice za zdravljenje odvisnosti od kanabinoidov**

Za zdravljenje odvisnosti od kanabinoidov ni na voljo ustreznih smernic, saj je bilo na tem področju opravljenih malo raziskav. Priporočila za zdravljenje odvisnosti navajajo predvsem psihosocialno pomoč. Posameznik tako z ustreznimi motivacijskimi pristopi in s pomočjo vedenjske terapije razvije veščine, kako se zoperstaviti (ponovni) uporabi droge (8).

V raziskavah z majhnimi vzorci so preučevali učinkovitost zdravljenja odvisnosti od kanabinoidov s tetrahidrokanabinolom in litijevim karbonatom, ki izkazujeta potencialno učinkovitost, vendar so potrebna nadaljnja raziskovanja za morebitno potrditev le teh. Učinkovitost antiepileptikov v raziskavah ni bila potrjena, zaznana je bila manjša želja po kanabinoidih tekom zdravljenja, vendar se je pri več posameznikih pojavila večja razdražljivost, anksioznost in utrujenost. Pri ljudeh z odvisnostjo od kanabinoidov je pogosto prisotna depresivna simptomatika in velika depresivna epizoda, zato se pri zdravljenju pogosto predpisujejo antidepresivi (predvsem iz skupine selektivnih inhibitorjev privzema serotonina oz. SSRI in bupropion), ki lahko v začetku zdravljenja zaradi delovanja na serotoninske avtoreceptorje sicer celo poslabšajo anksioznost in nespečnost. Nekateri zdravniki v namen lajšanja nespečnosti pri ljudeh z odvisnostjo od kanabinoidov predpisujejo benzodiazepine v manjših odmerkih. Pri tovrstnem pristopu obstaja nevarnost pojava zlorab in odvisnosti od benzodiazepinov in tako predpisovanje nima osnove za zdravljenje odvisnosti od kanabinoidov (8, 24).



## **1.11 Smernice za zdravljenje odvisnosti od kokaina**

Zdravljenje odvisnosti od kokaina poteka na več nivojih in zajema vzpostavitev in vzdrževanje abstinence ter zdravljenje zasvojenosti. Nekateri bolniki se zdravijo ambulantno, možna je tudi samostojna vzpostavitev abstinence. Kadar je uporabnik kokaina bolnik z duševno motnjo ali ima pridružene druge zaplete ali prisotna življenjsko ogrožujoča stanja, je potrebna bolnišnična obravnava. Poleg zdravljenja zdravili so učinkoviti tudi nekateri drugi pristopi, kot so vedenjska terapija (primer dobre prakse je program z nagrajevanjem angl. *contingency management* – nagrajevanje abstinence s točkami ali kuponi, ki so unovčljivi v lokalnih športnih centrih, kinu, restavracijah ipd.), socialnovarstveni programi rehabilitacije, kognitivno-vedenjska terapija. Vse naštetе nefarmakološke metode zdravljenja odvisnosti od kokaina so lahko učinkovite v preprečevanju recidiva in pripravljajo posameznika za ponovno vključitev v družbo in opravljanje vsakodnevnih obveznosti (25, 26). Glede na rezultate do sedaj opravljenih kliničnih raziskavah ni nedvoumih dokazov za učinkovitost in priporočil za uporabo antiepileptikov, antidepresivov, antipsihotikov, dopaminskih agonistov, psihostimulantov, disulfirama in opioidnih agonistov in cepiv za zdravljenje odvisnosti od kokaina. Smiselno je nadaljnje raziskovanje nekaterih učinkovin (8, 24, 26).

Zaradi kratkotrajnega učinka kokaina, se lahko ob zlorabi kokaina po več zaporednih uporabah pojavijo hipertenzija, hipertermija, tahikardija, psihomotorni nemir, zmedenost, konvulzije, artimije ter pljučni ali možganski infarkt. Psihomotorni nemir se lahko ublaži s kratkotrajno uporabo benzodiazepinov. Poleg učinka sedacije te učinkovine zmanjšajo tudi pojavnost konvulzij. Atipični antipsihotiki (predvsem risperidon, kvetiapin in olanzapin) se lahko uporabijo, kadar je po izzvenelih učinkih kokaina še prisotna vedenjska simptomatika (26).

## **1.12 Sočasno prisotne duševne motnje**

Posamezniki, ki zlorablajo droge ali alkohol, imajo pogosto sočasne duševne motnje, kot so depresija, anksioznost in psihoze. Tovrstna obolenja so lahko dejavniki tveganja za uporabo, zlorabo ali odvisnost od drog, zdravljenje pa je pogosto zahtevno ali neuspešno. Pomembno je, da ločimo med primarno duševno motnjo in motnjo, ki je posledica uporabe droge. Komorbidnost zahteva tudi različno zdravljenje, saj je poleg osnovne bolezni potrebno zdraviti še drugo bolezen kar pogosto vodi v zdravljenje s številnimi zdravili, torej je pri teh

bolnikih potrebno upoštevati možne interakcije med zdravili, dodatne neželene učinke zdravil (NUZ) in posledice neuspešnega zdravljenja, kar bistveno poslabša klinične izide (8).

### **1.13 Zdravljenje odvisnosti v zaporih**

Osebam, ki prestajajo kazen zapora in so odvisne od drog, je po zakonodaji Republike Slovenije (27) potrebno zagotoviti enako dostopnost in kakovost zdravstvenih storitev kakor osebam zunaj zapora. Ob sprejemu oziroma najkasneje naslednji dan po sprejemu mora zdravnik opraviti zdravniški pregled in se pogovoriti z obsojencem. Posameznike, ki imajo težave z odvisnostjo od alkohola ali drugih psihotropnih snovi, je potrebno seznaniti s programi obravnave odvisnosti in jih motivirati za vključitev v tovrstne programe (27, 28). Zdravnik mora presoditi, ali je obsojenca zaradi težav z odvisnostjo potrebno zdraviti z zdravili bodisi v namen lajšanja abstinenčnih simptomov bodisi v obliki substitucijske terapije. Obstaja tudi Načrt obravnave zaprtih oseb s težavami zaradi uporabe drog v zavodih za prestajanje kazni zapora in v prevzgojnem domu. V načrtu so opredeljene smernice za zdravljenje s substitucijskimi zdravili, ki jih bolniki morajo prejemati pod nadzorom. V načrtu je tudi sklop svetovalnih pogovorov in psihosocialnih ukrepov, ki so potrebni za stabilizacijo stanja. Vzdrževalno substitucijsko zdravljenje v zavodih za prestajanje kazni zapora se izvaja v ambulantah centra za odvisnost od prepovedanih drog. V letu 2015 je substitucijsko terapijo prejemale 76% vseh zaprtih oseb, ki so imele težave z odvisnostjo od prepovedanih drog (21,5% populacije obsojenih oseb). V primerjavi z letom prej se je delež obsojencev, ki so prejemale substitucijsko terapijo, povečal za 13,6% (29, 30).

## 2 Načrt za delo ali delovna hipoteza

V raziskavi bomo preučili trende predpisovanja substitucijskih in ostalih zdravil obsojencev v Zavodu za prestajanje kazni zapora Dob pri Mirni. Za ta namen bomo izvedli opazovalno presečno raziskavo, pri čemer bodo opazovane epizode bolniki z določenimi vključitvenimi diagnozami. Pri našem delu se bomo osredotočili na bolnike, ki bodo v času opazovanja obiskovali psihiatrično ambulanto na Dobu (tj. 220 od skupno 520 zapornikov).

Najprej bomo bolnike razdelili v 4 skupine glede na uvedeno zdravljenje sindroma odvisnosti od opioidov in nekaterih drugih psihoaktivnih snovi (F10-F19; Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja psihoaktivnih snovi po Mednarodni statistični klasifikaciji bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov, kratica MKB-10; angleško *International Classification of Diseases*, kratica ICD-10).

V nadaljevanju bomo pregledali diagnoze, predpisana zdravila, odmerke in potencialne interakcije med zdravili ter njihovo sovpadanje z demografski podatki. Pridobljene podatke bomo primerjali z novejšimi smernicami na področju zdravljenja tovrstnih bolezni in ovrednotili skladnost zdravljenja z zdravili v realnem kliničnem okolju. Na koncu bomo sestavili statistični logistični model, s katerim bomo preverili skladnost predpisovanja s priporočili smernic in povezavo med polifarmakoterapijo in diagnozami ter ostalimi dejavniki. Pri delu si zastavljamo dve ključni delovni eksplicitni hipotezi:

1. Predpostavljamo, da je predpisovanje buprenorfina, metadona in kombinacije buprenorfina in naloksona v skladu z veljavnimi smernicami.
2. Predpostavljamo, da obstaja korelacija med številom diagnoz in pogostnostjo obravnav ter številom diagnoz in zdravil v celotnem vzorcu.

## **3 Metode**

### **3.1 Tip raziskave**

Za namen raziskave smo izvedli presečno retrospektivno raziskavo, v kateri smo preučili predpisovanje substitucijskih in ostali zdravil, ki so jih prejeli bolniki, evidentirani v psihiatrični ambulanti Zavoda za prestajanje kazni zapora Dob.

Izvedli smo retrospektivno neintervencijsko raziskavo, saj z obsojenci nismo imeli neposrednega stika in naši rezultati niso vplivali na njihovo zdravljenje. Pri raziskavi smo analizirali podatke bolnikov v časovnem obdobju od septembra 2015 do maja 2016.

Protokol raziskave smo priglasili na Komisijo Republike Slovenije za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje, ki je soglašala z izvedbo raziskave (odločba št. 0120-343/2016, naslov raziskave: Ocena potreb oseb s psihiatričnimi motnjami v Zavodu za prestajanje zaporne kazni Dob).

### **3.2 Izvor podatkov**

Podatke za izvedbo naše raziskave smo pridobili iz medicinske dokumentacije psihiatrične ambulante v Zavodu za prestajanje kazni zapora Dob pri Mirni. Zbrali smo anonimizirane demografske podatke, podatke o diagnozah, predpisanih zdravilih, pogostnosti obravnave zadnjih nekaj mesecev ter podatke o morebitnih dodatnih psihoterapevtskih ukrepih. Dodatne informacije o metodah dela z obsojenci smo pridobili od vzgojiteljev, pedagogov in psihologov. Pri zbiranju vseh podatkov smo sodelovali z zdravnico specialistko psihiatrije, ki je v času raziskave vodila psihiatrično ambulanto v Zavodu.

V obdobju popisovanja podatkov je bilo v Zavodu 520 obsojencev, od tega jih je v psihiatrični ambulanti bilo evidentiranih 220. Slednje smo vključili v raziskavo.

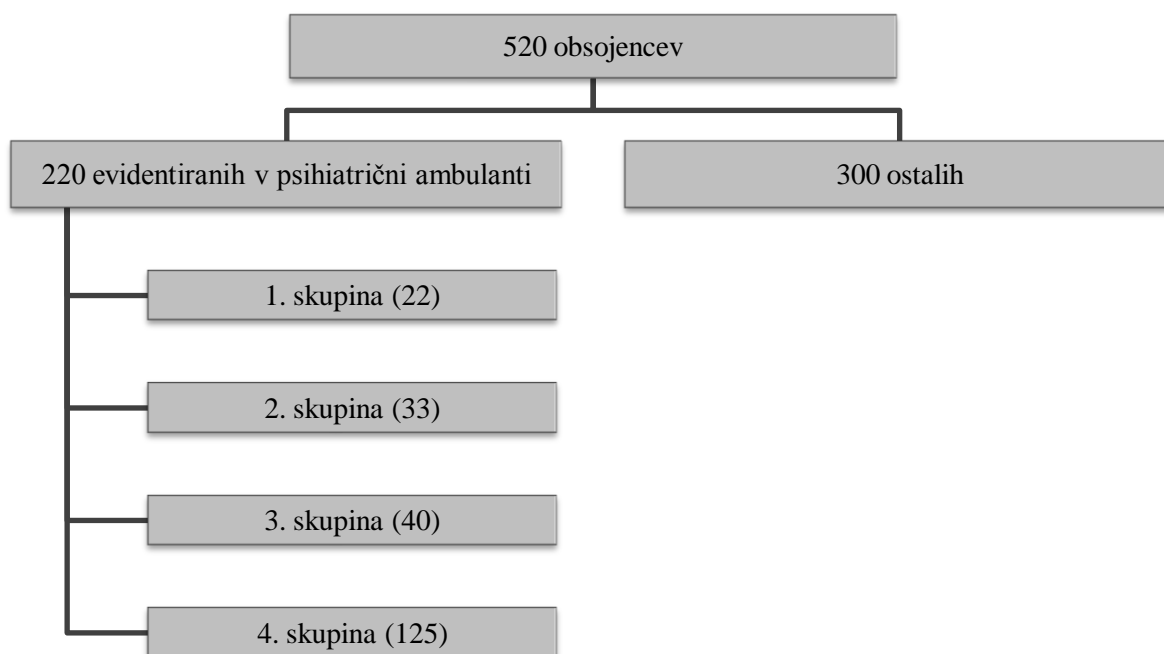
### **3.3 Vključitveni in izključitveni kriteriji**

V raziskavo smo vključili vse obsojence, ki so v opazovanem obdobju od septembra 2015 do maja 2016 obiskovali psihiatrično ambulanto. V psihiatrični ambulanti evidentirane bolnike smo glede na uvedeno zdravljenje sindroma odvisnosti od opioidov in nekaterih drugih drog ter psihoaktivnih snovi (F10-F19 MKB-10) razdelili v 4 skupine:

- 1.skupina: bolniki, vključeni v vzdrževalno substitucijsko zdravljenje z buprenorfinom,
- 2. skupina: bolniki, vključeni v vzdrževalno substitucijsko zdravljenje z metadonom,
- 3. skupina: bolniki, vključeni v vzdrževalno substitucijsko zdravljenje s kombinacijo buprenorfina in naloksona,
- 4. skupina: bolniki, ki niso bili vključeni v program vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja, vendar so obiskovali psihiatrično ambulanto.

V nadaljevanju smo za vsako posamezno skupino bolnikov pregledali obstoječe podatke, pri čemer smo izključili bolnike, ki niso ustrezali vključitvenim kriterijem. Bolnike z nepopolno dokumentacijo smo prav tako izključili. Podatki so bili izpisani in pregledani s pomočjo specialistke psihiatrije, ki je bila zaposlena v ustanovi za čas raziskave.

Grafični prikaz razporeditve obsojencev v skupine v namen izvedbe naše raziskave ponazarja Slika 3.



Slika 3: Prikaz razporeditve obsojencev v skupine v namen izvedbe raziskave.

### 3.4 Zajemanje podatkov

Za vsakega bolnika, ki je ustrezal vključitvenim kriterijem, smo iz medicinske dokumentacije ter iz dodatno pridobljenih informacij zbrali potrebne podatke in jih vnesli v program Microsoft Office Excel® 2007. Zbrali smo spodaj naštete podatke:

- demografske podatke,
- vrste in odmerke zdravil za vzdrževalno substitucijsko zdravljenje,
- diagnoze,
- predpisana zdravila v psihiatrični ambulanti,
- pogostnost obravnav v psihiatrični ambulanti zadnjih nekaj mesecev,
- trenutno uspešnost vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja.

### 3.5 Statistična analiza podatkov

Podatke smo zbrali, uredili in obdelali v programih Microsoft Office Excel® 2007 in IBM SPSS Statistics, verzija 21, ter jih grafično ponazorili. Za pregled potencialnih interakcij med zdravili smo uporabili program LexiComp, verzija 19.1 (Lexi-Interact™).

Najprej smo s pomočjo programa Microsoft Office Excel® 2007 prikazali demografske podatke in ovrednotili število bolnikov po posameznih diagnozah v vsaki posamezni skupini bolnikov, ki je prejela eno od zdravil za vzdrževalno substitucijsko zdravljenje. Delež posameznih skupin diagnoz smo izračunali glede na vse zabeležene diagnoze pri vseh bolnikih za vsako posamezno vrsto vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja po Enačbi 1.

$$\text{delež diagnoz} = \frac{\text{število diagnoz iz skupine diagnoz (npr. število diagnoz F10 – F11)}}{\text{število vseh diagnoz (iz vseh skupin)}}$$

Enačba 1: Izračun deleža skupin diagnoz.

Nato smo ovrednotili skladnost predpisovanja zdravil za vzdrževalno substitucijsko zdravljenje s smernicami. Pregledali smo Povzetke glavnih značilnosti zdravila za zdravila, ki so dostopna na slovenskem trgu. Preučili smo tudi novejšje ameriške in britanske smernice za zdravljenje odvisnosti (8, 24).

V nadaljevanju smo preučili pogostnost obravnav pri bolnikih. Za določanje pogostnosti obravnav smo sestavili opisno lestvico kategorij obravnav. Kategorije obravnav, ki smo jih oblikovali, sledijo ključu v Preglednici V (višja vrednost kategorije obravnave pomeni manj pogosto obravnavo bolnika in obratno).

Preglednica V: Kategorije obravnav.

Kategorija obravnave	Opis
1	Intenzivna obravnava: več kot 1x tedensko
2	Manj intenzivna obravnava: več kot 1x na 2 meseca
3	Redna obravnava na nekaj mesecev ali občasna obravnava
4	V evidenci, ni obravnav

Ovrednotili smo tudi trenutno uspešnost vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja. Kategorije uspešnosti zdravljenja, ki smo jih sestavili, so pojasnjene v Preglednici VI.

Preglednica VI: Kategorije uspešnost vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja.

Uspešnost zdravljenja	Opis
1	Stabilno stanje bolnika na vzdrževalnem substitucijskem zdravljenju
2	Nestabilno stanje bolnika na vzdrževalnem substitucijskem zdravljenju
3	Nižanje odmerka zdravil za vzdrževalno substitucijsko zdravljenje
4	Bolnik vključen v skupino zaradi odvisnosti ali recidiva
5	Bolnik zaključil obravnavo, spremljanje bolnika
6	Bolnik občasno uživa prepovedane droge

Pregledali smo tudi zdravila, ki so jih prejeli bolniki za čas raziskave. Za lažjo predstavitev podatkov smo združili posamezna zdravila v skupine zdravil. Izbrali smo spodaj skupine antipsihotikov, antidepresivov, anksiolitikov, hipnotikov in benzodiazepinov. Prve štiri skupine smo označili še po mednarodnem univerzalnem klasifikacijskem sistemu za zdravila (anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija, v nadaljevanju ATC). Razdelitev zdravil po skupinah prikazuje Preglednica VII.

Preglednica VII: Seznam učinkovin iz posameznih skupin zdravil, ki so jih bolniki prejeli v času raziskave.

<b>Antipsihotiki ATC N05A</b>	aripirazol, haloperidol, klopazin, kvetiapin, olanzapin, paliperidon, promazin, risperidon, sulpirid
<b>Antidepresivi ATC N06A</b>	agomelatin, bupropion, citalopram, duloksetin, escitalopram, mirtazapin, paroksetin, sertralin, trazodon, venlafaksin
<b>Anksiolitiki ATC N05B</b>	alprazolam, bromazepam, diazepam, klonazepam, lorazepam
<b>Hipnotiki ATC N05C</b>	flurazepam, klometiazol, midazolam, nitrazepam, zolpidem
<b>Benzodiazepini</b>	alprazolam, bromazepam, diazepam, flurazepam, klonazepam, lorazepam, medazepam, midazolam, nitrazepam, oksazepam

Pregledali smo odmerke in sočasna zdravila, ki so jih bolniki prejeli. S pomočjo programa LexiComp, verzija 19.1 (Lexi-Interact™), smo pregledali potencialne interakcije med zdravili za vsakega posameznega bolnika. Osredotočili smo se na interakcije tipa D in X. Preglednica VIII: Vrste interakcij in priporočeni ukrepi. Preglednica VIII prikazuje potencialne interakcije in priporočene ukrepe pri vsaki interakciji glede na bazo LexiComp (LexiComp klasifikacija).

Preglednica VIII: Vrste interakcij in priporočeni ukrepi.

<b>Tip interakcije</b>	<b>Ukrep</b>
<b>A</b>	Ni interakcije
<b>B</b>	Ni potrebne spremembe
<b>C</b>	Spremljajte terapijo
<b>D</b>	Spremenite terapijo
<b>X</b>	Kontraindikacija

S pomočjo statističnega programa IBM SPSS Statistics, verzija 21, smo preverili medsebojno povezanost demografskih podatkov, diagnoz, števila predpisanih zdravil in interakcij. Za določitev značilnosti vzorca smo uporabili opisno statistiko. Normalnost porazdelitve smo ugotavljali s pomočjo testa normalne porazdelitve Shapiro-Wilk. Za nenormalno porazdeljene spremenljivke smo za primerjavo skupin v nadaljevanju uporabili test Kruskal-Wallis. Zanimale so nas primerjave v starosti, številu predpisanih zdravil, prisotnosti interakcij tipa X, številu prisotnih interakcij tipa X, pogostnosti obravnave in uspešnosti vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja.



### 3.6 Oblikovanje napovednega modela

V programu IBM SPSS Statistics, verzija 21, smo z uporabo multivariabilne logistične regresije ustvarili statistični logistični model za opredeljevanje napovednih dejavnikov za verjetnost prisotnosti X interakcije. Pri modelu smo uporabili rezultate spodaj naštetih statističnih testov:

- Nagelkerke  $R^2$  (delež pojasnjene variance odvisne spremenljivke),
- Hosmer and Lemeshow test (kako dobro model razlikuje med skupinama, ki ju obravnavamo).

## **4 Rezultati**

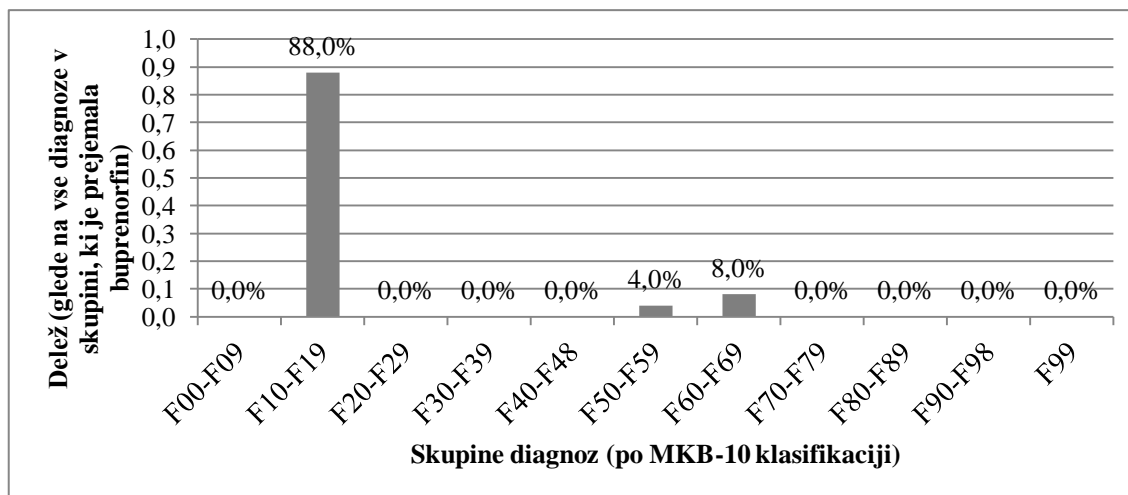
### **4.1 Vzdrževalno substitucijsko zdravljenje z buprenorfinom**

#### **4.1.1 Demografski podatki**

V program vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja z buprenorfinom je bilo dne 17. 2. 2016 vključenih 22 bolnikov (23,2% vseh bolnikov, ki so prejeli substitucijsko terapijo in so bili evidentirani v psihiatrični ambulanti, 10,0% bolnikov, ki so bili evidentirani v psihiatrični ambulanti oziroma 4,2% vseh obsojencev). Povprečna starost v skupini je bila 35,5 let (standardni odklon 5,77). Najmlajši bolnik je imel 28 let, najstarejši je dopolnil 50 let.

#### **4.1.2 Diagnoze**

Od 22 bolnikov jih je 14 (63,6%) imelo diagnozo F11.2 (Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opioidov, sindrom odvisnosti), 6 (27,3%) diagnozo F19.2 (Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja več drog in drugih psihoaktivnih snovi, sindrom odvisnosti), pri 2 (9,1%) bolnikih je bila postavljena diagnoza F13.2 (Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja sedativov in hipnotikov, sindrom odvisnosti). Pri enem (4,5%) od bolnikov ni bila zabeležena diagnoza, ki bi bila neposredno povezana z odvisnostjo. Ta bolnik je imel Neopredeljeno osebnostno motnjo (F60.9) s pridruženo Neopredeljeno neorgansko motnjo spanja (F51.9). Na Sliki 4 so prikazani deleži posameznih skupin diagnoz glede na vse diagnoze, prisotne pri bolnikih v skupini, ki je prejela buprenorfin.



Slika 4: Deleži posameznih skupin diagnoz, prisotnih v skupini, ki je prejela buprenorfin.

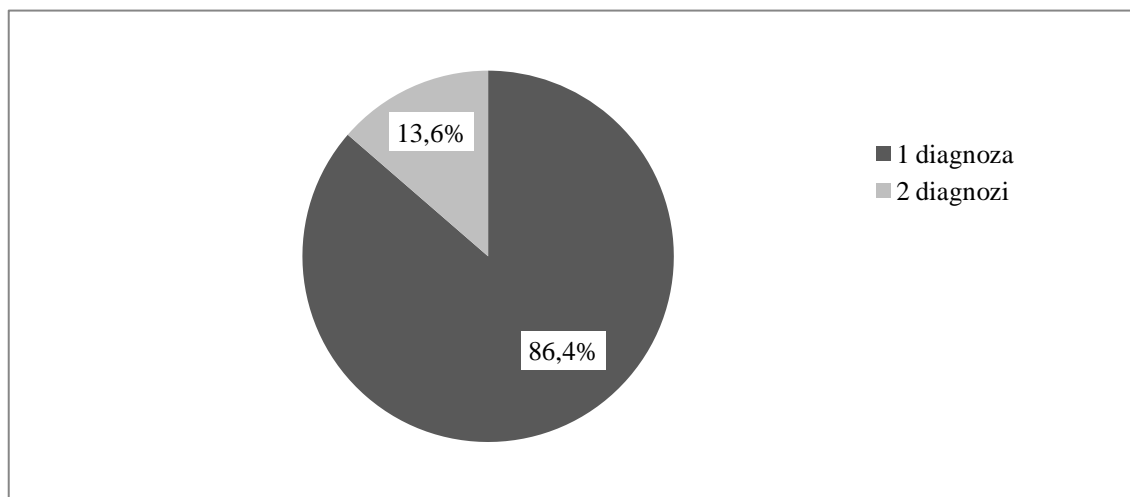
Sočasni pojav več diagnoz (t.i. komorbidnost) je bil prisoten pri 3 bolnikih (13,6%), pri enem od teh sta bila sočasno prisotna 2 sindroma odvisnosti (diagnozi F11.2 in F19.2 – Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opioidov, sindrom odvisnosti ter Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja več drog in drugih psihoaktivnih snovi, sindrom odvisnosti). Preglednica IX prikazuje zabeležene kombinacije diagnoz pri bolnikih, vključenih v vzdrževalno substitucijsko zdravljenje z buprenorfinom. Ob tem nismo upoštevali in beležili somatskih komorbidnosti, torej telesnih bolezni, ki so povezane z uporabo drog, bodisi vzročno ali posledično.

Preglednica IX: Komorbidnost pri bolnikih, vključenih v vzdrževalno substitucijsko zdravljenje z buprenorfinom.

Število sočasno zabeleženih diagnoz	Diagnoze (MKB-10 klasifikacija)	Opis diagnoz	Število primerov
2	F11.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opioidov, sindrom odvisnosti	1
	F13.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja sedativov in hipnotikov, sindrom odvisnosti	
2	F19.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja več drog in drugih psihoaktivnih snovi, sindrom odvisnosti	1

	F60.2	Disocialna osebnostna motnja	
2	F51.9	Neorganska motnja spanja, neopredeljena	1
	F60.9	Osebnostna motnja, neopredeljena	

Slika 5 prikazuje delež bolnikov glede na število sočasno prisotnih diagnoz.



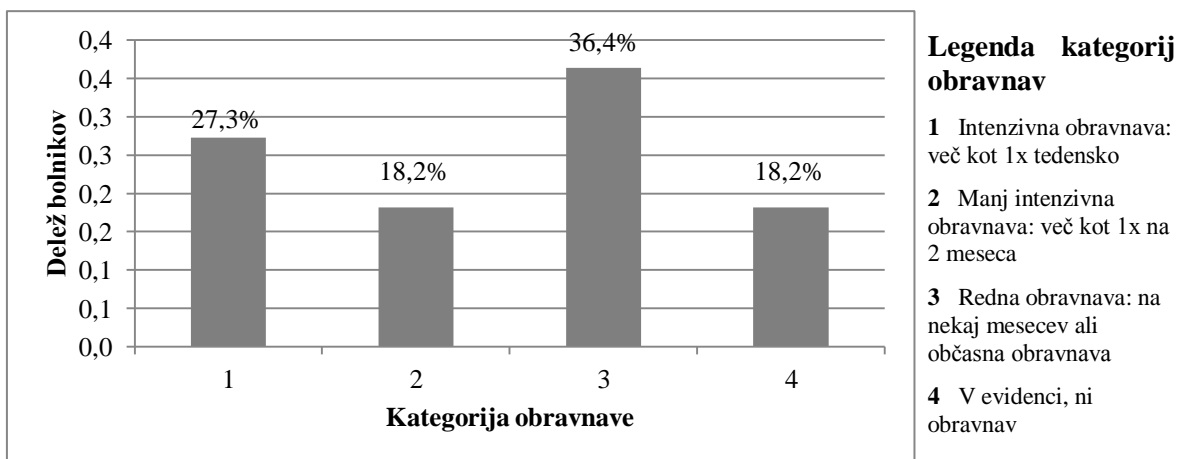
Slika 5: Številno sočasno prisotnih diagnoz pri bolnikih, ki so bili prejeli buprenorfin.

#### 4.1.3 Odmerki zdravil za vzdrževalno substitucijsko zdravljenje

Bolniki so prejeli odmerke buprenorfina od 2 do 20 mg dnevno, povprečni dnevni odmerek je znašal 10,2 mg (standardni odklon 5,09).

#### 4.1.4 Pogostnost obravnav

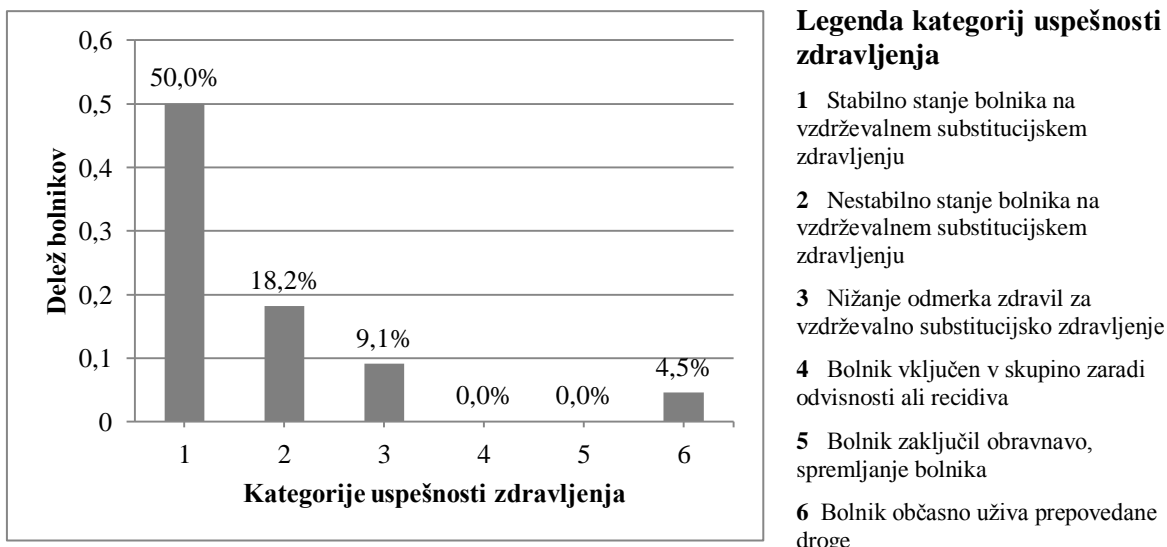
Na Sliki 6 je prikazan delež bolnikov po pogostnosti obravnav. Iz slike je razvidno, da je bilo največ bolnikov (8 bolnikov oz. 36,4%) obravnavanih redno oziroma na nekaj mesecev. 4 bolniki (18,2%) so bili manj intenzivno obravnavani (enkrat na dva meseca). Enako število bolnikov (4; 18,2%) ni bilo deležnih obravnav, so bili pa v evidenci. 6 bolnikov (27,3%) je bilo intenzivno obravnavanih, to pomeni več kot enkrat tedensko.



Slika 6: Delež bolnikov po kategorijah obravnave v skupini, ki je prejela buprenorfin.

#### 4.1.5 Uspešnost vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja

Med bolniki, ki so prejeli buprenorfin, je bilo 11 bolnikov (50,0%) na vzdrževalnem substitucijskem zdravljenju stabilnih, to pomeni, da so bili njihovi odtegnitveni simptomi ustrezno uravnavani. Štirje bolniki (18,2%) so bili nestabilni na vzdrževalnem substitucijskem zdravljenju. Nižanje odmerka zdravil za vzdrževalno substitucijsko zdravljenje je bilo prisotno pri 2 bolnikih (9,1%). En bolnik je občasno še užival psihotropne snovi. Za 4 bolnike (18,2%) nismo pridobili podatkov o uspešnosti zdravljenja. Uspešnost vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja v skupini bolnikov, ki so prejeli buprenorfin, prikazuje Slika 7.



Slika 7: Uspešnost vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja v skupini, ki je prejela buprenorfin.

#### 4.1.6 Druga zdravila

Druga zdravila, ki so jih poleg buprenorfina prejeli bolniki na vzdrževalnem substitucijskem zdravljenju so prikazana v Preglednici X. Od skupno 22 bolnikov jih je 18 (81,8%) prejelo dodatna zdravila. Največji delež bolnikov (36,4%) je prejelo 2, 31,8% bolnikov 3 in 4,5% bolnikov 4 dodatna zdravila. Eno dodatno zdravilo je prejelo 9,1% bolnikov. V Preglednici X so prikazana števila in deleži bolnikov z najmanj 1 in z več zdravili iz posamezne skupine zdravil.

Preglednica X: Število in delež bolnikov, ki so prejeli zdravilo iz določene skupine zdravil v skupini bolnikov na vzdrževalnem substitucijskem zdravljenju z buprenorfinom.

Skupina zdravil	Število in delež bolnikov z najmanj 1 zdravilom iz skupine	Število in delež bolnikov z več zdravili iz skupine
Antipsihotiki ATC N05A	8 (36,4%)	0 (0%)
Antidepresivi ATC N06A	6 (27,3%)	1 (4,5%)
Anksiolitiki ATC N05B	12 (54,5%)	0 (0%)

Hipnotiki ATC N05C	15 (68,2%)	0 (0%)
Benzodiazepini	12 (54,5%)	0 (0%)

Največ bolnikov (15 oz. 68,2%) je poleg buprenorfina dodatno prejelo najmanj 1 zdravilo iz skupine hipnotikov (N05C).

#### 4.1.7 Interakcije med zdravili

V skupini, ki je prejela buprenorfin, smo zabeležili skupno 64 potencialnih interakcij tipa D in X, od tega 9 potencialnih interakcij tipa X. Najmanj 1 potencialno interakcijo (tipa D ali X) med zdravili je imelo 18 bolnikov (81,8%). 15 bolnikov (68,2%) je imelo več kot 1 potencialno interakcijo. Noben bolnik ni imel več kot 1 potencialno interakcijo tipa X. Vse zabeležene potencialne interakcije tipa X med zdravili, ki so se pojavile pri bolnikih, vključenih v program vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja z buprenorfinom, so prikazane v Preglednici XI.

Preglednica XI: Potencialne interakcije tipa X med zdravili v skupini bolnikov, ki je prejela buprenorfin (FD=farmakodinamični tip interakcije; FK=farmakokinetični tip interakcije).

Potencialne interakcije		Št. primerov	Mehanizmi interakcij	Tip
buprenorfin	klozapin	1	Nevarnost podaljšanja QT intervala.	FD
buprenorfin	kvetiapin	7	Nevarnost podaljšanja QT intervala	FD
buprenorfin	buprenorfin/ nalokson	1	Zmanjšanje učinka buprenorfina, pojav odtegnitvenih simptomov.	FD

V 8 primerih smo zabeležili potencialno interakcijo tipa X, ki označuje nevarnost podaljšanja QT intervala (farmakodinamična interakcija). Gre za potencialno resno interakcijo, ki lahko povzroči ventrikularne aritmije in nenadno srčno smrt (31).

## **4.2 Vzdrževalno substitucijsko zdravljenje z metadonom**

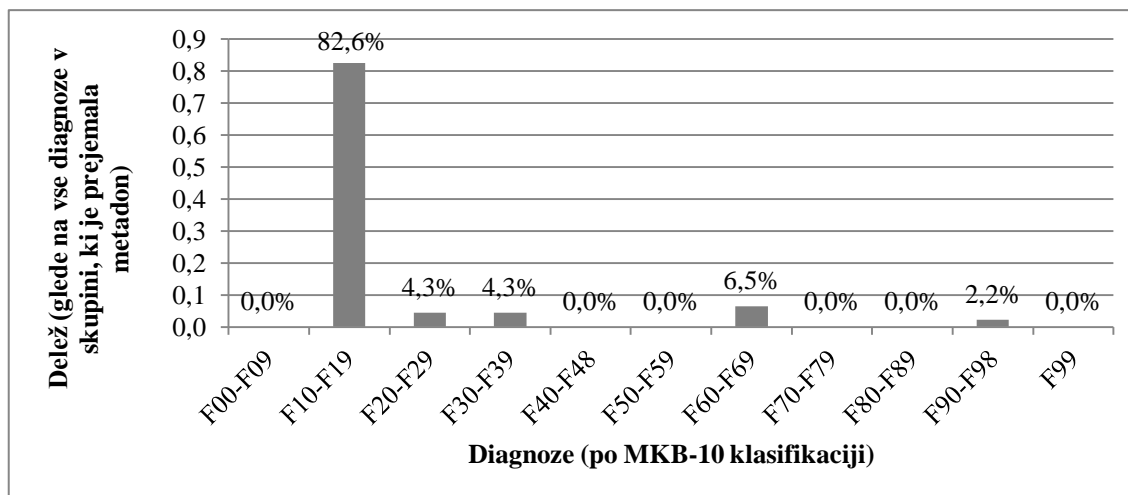
### **4.2.1 Demografski podatki**

Metadon je dne 26. 2. 2016 prejelo 33 bolnikov (34,7% vseh bolnikov, ki so prejeli substitucijsko terapijo in so bili evidentirani v psihiatrični ambulanti, 15,0% vseh bolnikov, evidentiranih v psihiatrični ambulanti oziroma 6,3% vseh obsojencev). Povprečna starost bolnikov, vključenih v vzdrževalno substitucijsko zdravljenje z metadonom je bila 36,5 let (standardni odklon 5,77). Najmlajši bolnik je imel 28 let, najstarejši 53 let.

### **4.2.2 Diagnoze**

Vsi bolniki so imeli postavljeno vsaj eno od diagnoz sindroma odvisnosti (F11.2, F13.2, F14.2, F19.2). Od 33 bolnikov je 22 bolnikov (66,7%) imelo diagnozo F11.2 (Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opioidov, sindrom odvisnosti), 10 bolnikov diagnozo F19.2 (Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja več drog in drugih psihoaktivnih snovi, sindrom odvisnosti), 5 bolnikov (15,2%) diagnozo F13.2 (Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja sedativov in hipnotikov, sindrom odvisnosti) in 1 bolnik (3%) diagnozo F14.2 (Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja kokaina, sindrom odvisnosti). Po 2 bolnika (dvakrat po 6,1%) sta imela bodisi diagnozo F32 (Depresivna epizoda) in bodisi diagnozo F60 (Specifične osebnostne motnje). V skupini bolnikov, zdravljenih z metadonom, so bile po enkrat zabeležene še diagnoze F23.00 (Akutna polimorfna psihotična motnja brez simptomov shizofrenije, brez omenjanja pridruženega akutnega stresa), F60.3 (Čustveno neuravnovešena osebnostna motenost), F90.0 (Motnja aktivnosti in pozornosti) in F23.9 (Akutna in prehodna psihotična motnja, neopredeljena). Deleže posameznih skupin diagnoz (po MKB-10 klasifikaciji) glede na vse postavljene diagnoze pri vseh bolnikih v skupini, ki je prejela metadon, prikazuje Slika 8. Ob tem nismo upoštevali in beležili somatskih komorbidnosti, torej telesnih bolezni, ki so povezane z uporabo drog, bodisi vzročno ali posledično.





Slika 8: Deleži posameznih skupin diagnoz, prisotnih v skupini, ki je prejela metadon.

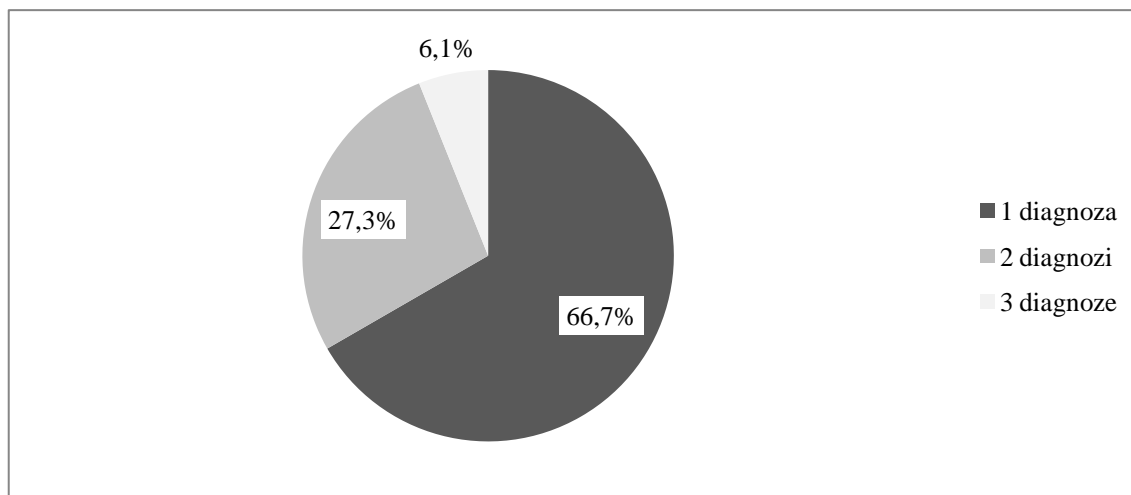
Komorbidnost je bila prisotna pri 11 bolnikih (33,3%), od tega je 9 bolnikov (27,3%) imelo postavljeni 2 diagnozi, 2 bolnika (6,1%) pa sta imela postavljene po 3 diagnoze. Preglednica XII prikazuje zabeležene kombinacije več diagnoz pri bolnikih, vključenih v vzdrževalno substitucijsko zdravljenje z metadonom.

Preglednica XII: Komorbidnost pri bolnikih, vključenih v vzdrževalno substitucijsko zdravljenje z metadonom.

Število sočasno zabeleženih diagnoz	Diagnoze (MKB-10 klasifikacija)	Opis diagnoz	Število primerov
2	F11.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opioidov, sindrom odvisnosti	3
	F13.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja sedativov in hipnotikov, sindrom odvisnosti	
2	F11.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opioidov, sindrom odvisnosti	2
	F60	Specifične osebnostne motnje	
2	F11.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opioidov, sindrom odvisnosti	2
	F32	Depresivna epizoda	
2	F11.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opioidov, sindrom odvisnosti	1

	F23.9	Akutna in prehodna psihotična motnja, neopredeljena	
2	F19.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja več drog in drugih psihoaktivnih snovi, sindrom odvisnosti	1
	F60.3	Čustveno neuravnovešena osebnostna motenost	
3	F11.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opioidov, sindrom odvisnosti	1
	F13.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja sedativov in hipnotikov, sindrom odvisnosti	
	F23.00	Akutna polimorfna psihotična motnja brez simptomov shizofrenije, brez omenjanja pridruženega akutnega stresa	
3	F90	Motnja aktivnosti in pozornosti	1
	F13.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja sedativov in hipnotikov, sindrom odvisnosti	
	F11.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opioidov, sindrom odvisnosti	

Na Sliki 9 so predstavljeni deleži bolnikov, vključenih v vzdrževalno substitucijsko zdravljenje z metadonom, glede na število sočasno prisotnih diagnoz.



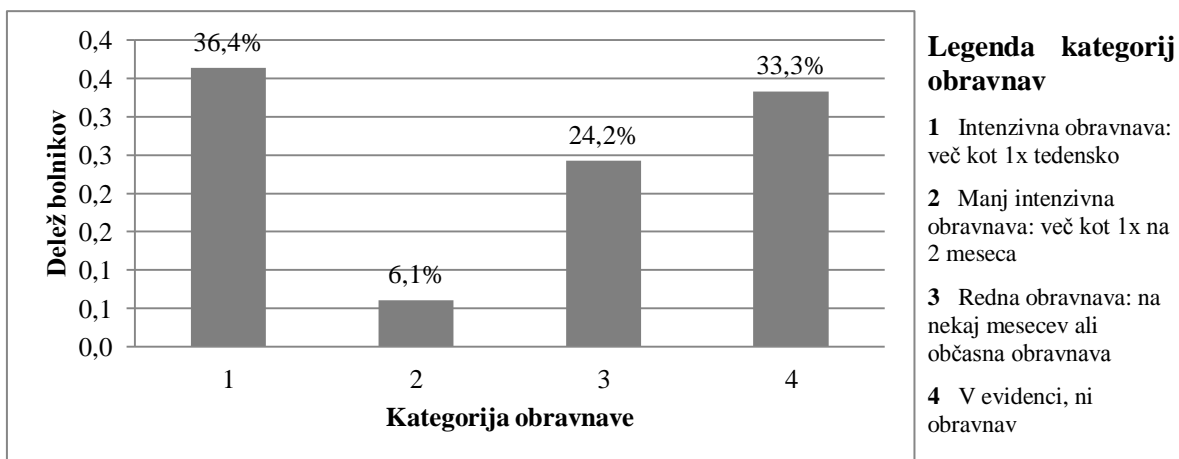
Slika 9: Številno sočasno prisotnih diagnoz pri bolnikih, ki so prejeli metadon.

#### 4.2.3 Odmerki zdravil za vzdrževalno substitucijsko zdravljenje

Bolniki so prejeli odmerke metadona od 0,5 do 16 mL dnevno, povprečni dnevni odmerek je znašal 7,52 mL (standardni odklon 4,27).

#### 4.2.4 Pogostnost obravnav

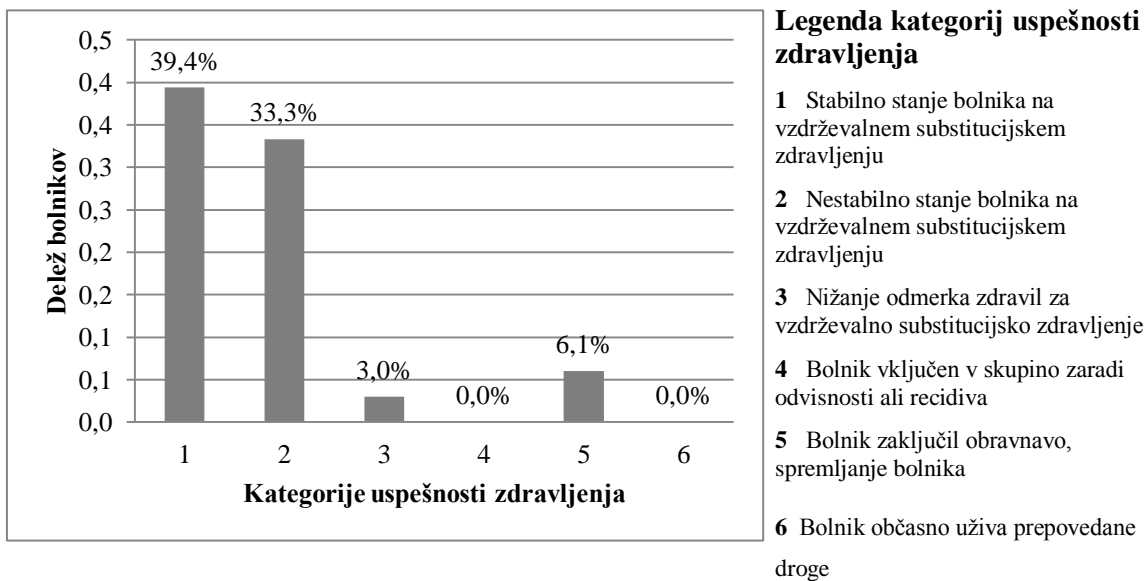
Na Sliki 10 so prikazani deleži bolnikov po kategorijah obravnave. Iz zbranih podatkov vidimo, da je bilo največ bolnikov (12; 36,4%) obravnavanih intenzivno, tj. več kot enkrat tedensko. Sledijo bolniki, ki niso imeli zabeleženih obravnav, so bili pa v evidenci (11 bolnikov; 33,3%). Osem bolnikov (24,2%) je bilo obravnavanih redno na nekaj mesecev ali občasno in 2 bolnika (6,1%) sta bila obravnavana manj intenzivno, tj. več kot enkrat v dveh mesecih.



Slika 10: Delež bolnikov po kategorijah obravnave v skupini, ki je prejela metadon.

#### 4.2.5 Uspešnost vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja

Med bolniki, ki so prejeli metadon, je 13 bolnikov (39,4%) bilo stabilnih na vzdrževalnem substitucijskem zdravljenju, to pomeni, da so bili njihovi odtegnitveni simptomi ustrezno uravnani. 11 bolnikov (33,3%) je bilo nestabilnih na vzdrževalnem substitucijskem zdravljenju. Nižanje odmerka zdravil za vzdrževalno substitucijsko zdravljenje je bilo prisotno pri enem bolniku. 2 bolnika sta obravnavo zaključila. Za 6 bolnikov (18,2%) nismo pridobili podatkov o uspešnosti zdravljenja. Slika 11 prikazuje uspešnost vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja pri bolnikih, ki so prejeli metadon.



Slika 11: Trenutna uspešnost vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja v skupini, ki je prejela metadon.

#### 4.2.6 Dodatna terapija z zdravili

V skupini bolnikov, ki se je zdravila z metadonom, je dodatna zdravila prejelo 29 (87,9%) bolnikov. Ena dodatno zdravilo je prejelo 8 bolnikov (24,4%), 2 in 3 dodatna zdravila po 7 bolnikov (21,2%), 4 dodatna zdravila 6 bolnikov (18,2%) ter 6 dodatnih zdravil 1 bolnik (3,0%). V Preglednici XIII so prikazana števila in deleži bolnikov z najmanj enim in z več zdravili iz posamezne skupine zdravil.

Preglednica XIII: Število in delež bolnikov, ki so prejeli zdravilo iz določene skupine zdravil v skupini bolnikov na vzdrževalnem substitucijskem zdravljenju z metadonom.

Skupina zdravil in ATC klasifikacija	Število in delež bolnikov z najmanj 1 zdravilom iz skupine	Število in delež bolnikov z več zdravili iz skupine
Antipsihotiki N05A	12 (36,4%)	1 (3,0%)
Antidepresivi N06A	18 (54,5%)	4 (12,1%)
Anksiolitiki N05B	15 (45,5%)	0 (0%)

Hipnotiki N05C	16 (48,5%)	0 (0%)
Benzodiazepini	15 (45,5%)	0 (0%)

Največ bolnikov (18 oz. 54,5%) je poleg metadona dodatno prejelo najmanj 1 zdravilo iz skupine antidepresivov (N05C).

#### 4.2.7 Potencialne interakcije med zdravili

Pregledali smo tudi potencialne interakcije med učinkovinami, ki so jih prejeli bolniki na metadonskem vzdrževalnem substitucijskem zdravljenju. Zapisali smo skupno 69 potencialnih interakcij tipa D in X, od tega 24 potencialnih interakcij tipa X. Najmanj 1 potencialno interakcijo (tipa D ali X) med zdravili je imelo 24 bolnikov (72,7%). 18 bolnikov (54,5%) je imelo več kot 1 potencialno interakcijo. Več kot 1 potencialna interakcija tipa X je bila prisotna pri 7 bolnikih (21,2%). Opis interakcij tipa X je podan v Preglednici XIV.

Preglednica XIV: Interakcije tipa X med zdravili v skupini bolnikov, ki je prejela metadon (FD=farmakodinamični tip interakcije; FK=farmakokinetični tip interakcije).

Potencialne interakcije		Št. primerov	Mehanizmi interakcij	Tip
metadon	alprazolam	2	Benzodiazepini lahko okrepijo zaviralni učinek metadona na CŽS.	FD
metadon	klonazepam	1	Benzodiazepini lahko okrepijo zaviralni učinek metadona na CŽS.	FD
metadon	diazepam	12	Benzodiazepini lahko okrepijo zaviralni učinek metadona na CŽS.	FD
kvetiapin	metadon	8	Metadon lahko poveča nevarnost podaljšanja QT intervala zaradi kvetiapina, kvetiapin lahko poveča serumske koncentracije metadona.	FD
sulpirid	metadon	1	Nevarnost podaljšanja QT intervala.	FD

V 12 primerih smo zabeležili interakcijo tipa X, ki označuje možnost okrepitve zaviralnega učinka metadona na CŽS.

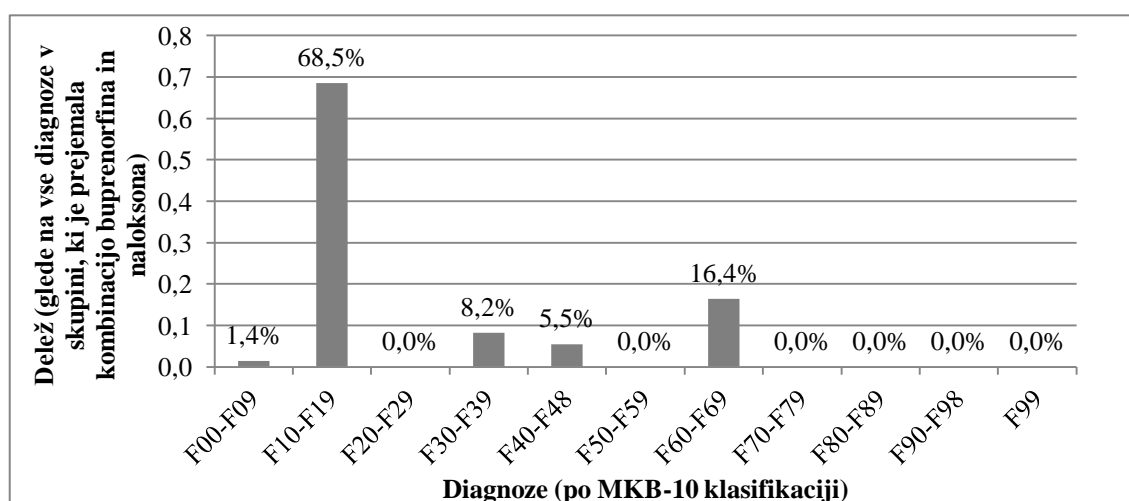
### 4.3 Vzdrževalno substitucijsko zdravljenje s kombinacijo buprenorfina in naloksona

#### 4.3.1 Demografski podatki

Kombinacijo buprenorfina in naloksona je na dan 15. 9. 2015 prejelo 40 bolnikov (42,1% vseh bolnikov, ki so prejeli substitucijsko terapijo in so bili evidentirani v psihiatrični ambulanti, 18,2% bolnikov, ki so bili evidentirani v psihiatrični ambulanti oziroma 7,7% vseh obojencev). Povprečna starost bolnikov, ki so bili v programu vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja je bila 35,0 let (standardni odklon 6,41). Najmlajši bolnik je bil star 26 let, najstarejši je dopolnil 53 let.

#### 4.3.2 Diagnoze

39 bolnikov (97,5%) je imelo vsaj eno od diagnoz odvisnosti (F10.2, F11.2, F13.2, F19.2). Največkrat prisotna diagnoza je bila F11.2 (Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opioidov, sindrom odvisnosti), in sicer smo zabeležili 28 primerov (70,0%). Pri 11 bolnikih (27,5%) je bila prisotna diagnoza F19.2 (Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja več drog in drugih psihoaktivnih snovi, sindrom odvisnosti). 9 bolnikov (22,5%) je imelo diagnozo F13.2 (Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja sedativov in hipnotikov, sindrom odvisnosti). Zabeležili smo še druge diagnoze iz skupine F diagnoz s pojavnostjo manj kot 5 primerov. Deleži posameznih diagnoz so prikazani na Sliki 12.



Slika 12: Deleži posameznih skupin diagnoz, prisotnih v skupini, ki je prejela kombinacijo buprenorfina in naloksona.

Sočasno prisotne diagnoze smo beležili pri 23 bolnikih (57,5%), od tega je 15 bolnikov (37,5%) imelo sočasno 2 diagnozi, 6 bolnikov (15,0%) 3 diagnoze in 2 bolnika (5,0%) 4 diagnoze. Preglednica XV prikazuje zabeležene kombinacije diagnoz pri bolnikih, vključenih v vzdrževalno substitucijsko zdravljenje s SUB. Ob tem nismo upoštevali in beležili somatskih komorbidnosti, torej telesnih bolezni, ki so povezane z uporabo drog, bodisi vzročno ali posledično.

Preglednica XV: Komorbidnost pri bolnikih, vključenih v vzdrževalno substitucijsko zdravljenje s SUB.

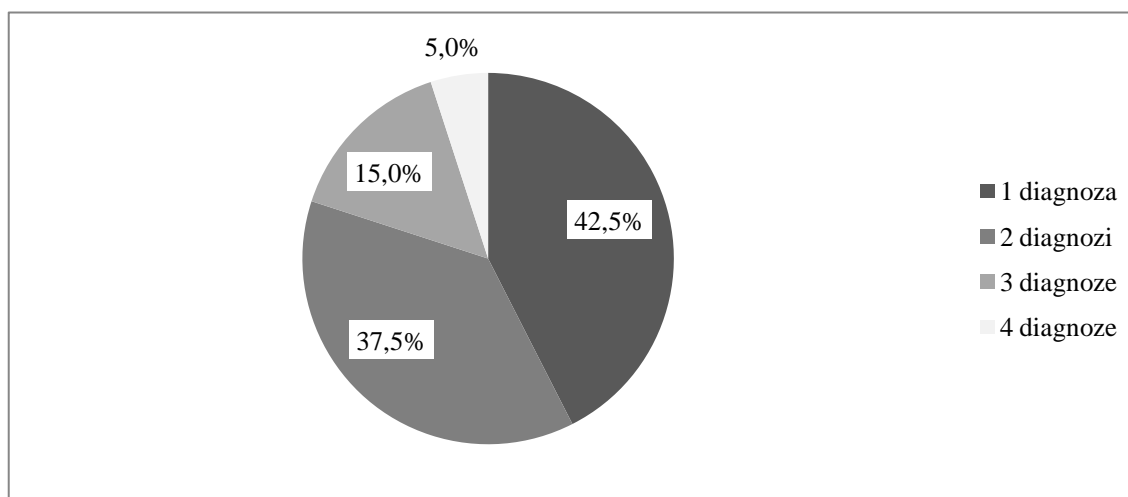
Število sočasno zabeleženih diagnoz	Diagnoze (MKB-10 klasifikacija)	Opis diagnoz	Število primerov
2	F10.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja alkohola, sindrom odvisnosti	1
	F11.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opioidov, sindrom odvisnosti	
2	F11.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opioidov, sindrom odvisnosti	1
	F33	Ponavljajoča se depresivna motnja	
2	F11.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opioidov, sindrom odvisnosti	3
	F60	Specifične osebnostne motnje	
2	F11.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opioidov, sindrom odvisnosti	1
	F43.2	Prilagoditvena motnja	
2	F11.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opioidov, sindrom odvisnosti	1
	F06.3	Organske razpoloženske (afektivne) motnje	
2	F11.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opioidov, sindrom odvisnosti	3
	F13.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja sedativov in hipnotikov, sindrom odvisnosti	
2	F19.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja več drog in drugih psihoaktivnih snovi, sindrom	1



		odvisnosti	
	F10.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja alkohola, sindrom odvisnosti	
2	F19.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja več drog in drugih psihoaktivnih snovi, sindrom odvisnosti	1
	F33	Ponavljajoča se depresivna motnja	
2	F19.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja več drog in drugih psihoaktivnih snovi, sindrom odvisnosti	1
	F43	Reakcija na hud stres in prilagoditvene motnje	
2	F60.2	Disocialna osebnostna motnja	
	F11.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opioidov, sindrom odvisnosti	1
2	F60.9	Osebnostna motnja, neopredeljena	
	F19.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja več drog in drugih psihoaktivnih snovi, sindrom odvisnosti	1
3	F11.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opioidov, sindrom odvisnosti	
	F13.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja sedativov in hipnotikov, sindrom odvisnosti	3
	F60.2	Disocialna osebnostna motnja	
3	F19.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja več drog in drugih psihoaktivnih snovi, sindrom odvisnosti	
	F60.3	Čustveno neuravnovešena osebnostna motenost	1
	F33.1	Ponavljajoča se depresivna motnja, trenutna epizoda je zmerna	
3	F60.2	Disocialna osebnostna motnja	
	F11.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opioidov, sindrom odvisnosti	1
	F33	Ponavljajoča se depresivna motnja	
3	F11.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opioidov, sindrom odvisnosti	1

	F13.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja sedativov in hipnotikov, sindrom odvisnosti	
	F41.9	Anksiozna motnja, neopredeljena	
4	F31	Bipolarna afektivna motnja	1
	F60	Specifične osebnostne motnje	
	F11.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opioidov, sindrom odvisnosti	
	F13.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja sedativov in hipnotikov, sindrom odvisnosti	
4	F60.9	Osebnostna motnja, neopredeljena	1
	F11.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opioidov, sindrom odvisnosti	
	F13.2	Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja sedativov in hipnotikov, sindrom odvisnosti	
	F33	Ponavljajoča se depresivna motnja	

Slika 13 prikazuje deleže bolnikov, vključenih v vzdrževalno substitucijsko zdravljenje s kombinacijo buprenorfina in naloksona, glede na število sočasno postavljenih diagnoz.



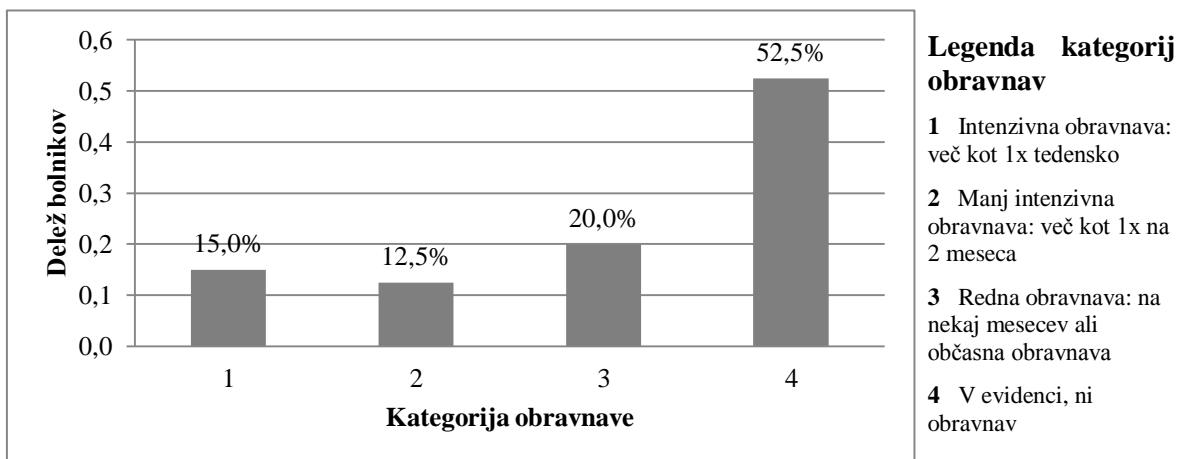
Slika 13: Številno sočasno prisotnih diagnoz pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo buprenorfina in naloksona.

#### 4.3.3 Odmerki zdravil za vzdrževalno substitucijsko zdravljenje

Bolniki so prejeli odmerke buprenorfina od 2,0 do 24,0 mg dnevno, povprečni dnevni odmerek je znašal 9,7 mg (standardni odklon 5,21).

#### 4.3.4 Pogostnost obravnav

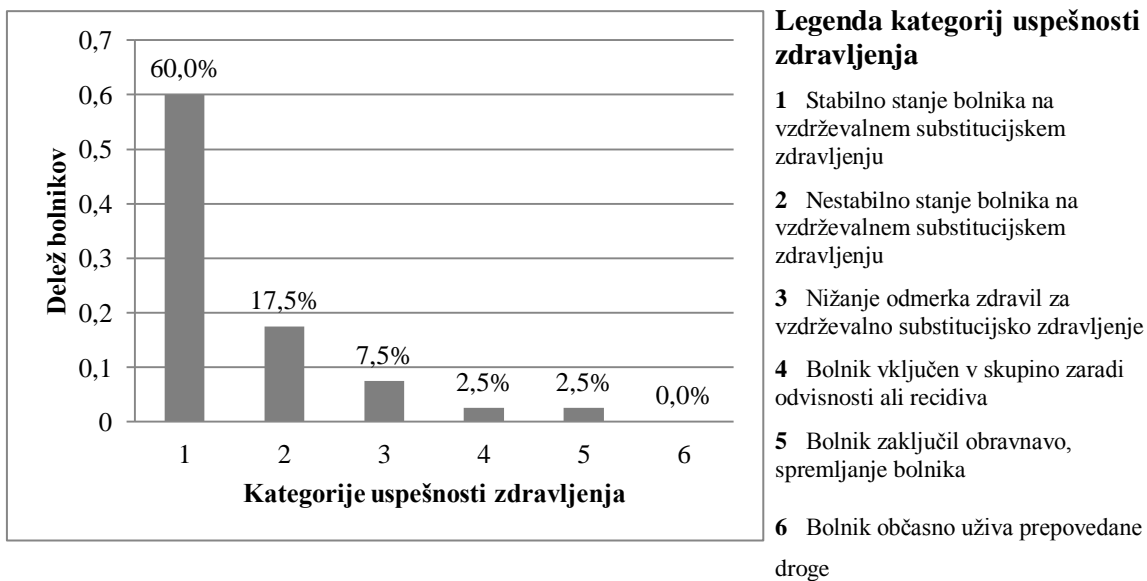
Pogostnost obravnav je prikazana na Sliki 14. Iz zbranih podatkov je razvidno, da je bilo največ bolnikov (21; 52,5%) brez obravnav, so pa bili v evidenci psihiatrične ambulante. 8 bolnikov (20,0%) je bilo obravnavanih redno na nekaj mesecev ali občasno. 6 bolnikov (15,0%) je bilo intenzivno obravnavanih, tj. več kot enkrat tedensko. Preostali bolniki (5; 12,5%) so bili obravnavani manj intenzivno, tj. več kot enkrat v dveh mesecih.



Slika 14: Delež bolnikov po kategorijah obravnave v skupini, ki je prejela kombinacijo buprenorfina in naloksona.

#### 4.3.5 Uspešnost vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja

Med bolniki, ki so prejeli kombinacijo buprenorfina in naloksona, je bilo 24 bolnikov (60,0%) na vzdrževalnem substitucijskem zdravljenju stabilnih, to pomeni, da so bili njihovi odtegnitveni simptomi ustrezno uravnavani. Sedem bolnikov (17,5%) je bilo na vzdrževalnem substitucijskem zdravljenju nestabilnih. Nižanje odmerka zdravil za vzdrževalno substitucijsko zdravljenje je bilo prisotno pri 3 bolnikih (7,5%). En bolnik je bil vključen v skupino zaradi odvisnosti ali recidiva, en bolnik pa je obravnavo zaključil. Za 4 bolnike (10,0%) nismo pridobili podatkov o uspešnosti zdravljenja. Slika 15 prikazuje uspešnost zdravljenja pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo buprenorfina in naloksona.



Slika 15: Trenutna uspešnost vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja v skupini, ki je prejela kombinacijo buprenorfina in naloksona.

#### 4.3.6 Druga zdravila

V skupini bolnikov, ki se je zdravila s kombinacijo buprenorfina in naloksona, je dodatna zdravila prejelo 36 (90,0%) bolnikov. Ena dodatno zdravilo so prejeli 4 bolniki (10,0%), 2 dodatni zdravili 12 bolnikov (30,0%), 3 dodatna zdravila 11 bolnikov (27,5%), 4 dodatna zdravila 6 bolnikov (15,0%), ter 5 dodatnih zdravil 3 bolniki (7,5%). V preglednici XVI so prikazani podatki o številu in deležu bolnikov, ki so prejeli dodatno terapijo iz izbranih skupin zdravil.

Preglednica XVI: Število in delež bolnikov, ki so prejeli zdravilo iz določene skupine zdravil v skupini bolnikov, vključenih v vzdrževalno substitucijsko zdravljenje s kombinacijo buprenorfina in naloksona.

Skupina zdravil in ATC klasifikacija	Število in delež bolnikov z najmanj 1 zdravilom iz skupine	Število in delež bolnikov z več zdravili iz skupine
Antipsihotiki N05A	24 (60,0%)	5 (12,5%)
Antidepresivi N06A	15 (37,5%)	1 (2,5%)
Anksiolitiki N05B	18 (45,0%)	0 (0%)

Hipnotiki N05C	30 (75,0%)	0 (0%)
Benzodiazepini	18 (45,0%)	0 (0%)

#### 4.3.7 Potencialne interakcije med zdravili

Pregledali smo potencialne interakcije med učinkovinami, ki so jih prejeli bolniki na substitucijskem zdravljenju s SUB. Skupno je bilo ugotovljenih 154 potencialnih interakcij tipa D in X. Najmanj 1 potencialno interakcijo (tipa D ali X) med zdravili je imelo 36 bolnikov (90,0%). Dvaintrideset bolnikov (80,0%) je imelo več kot 1 potencialno interakcijo. Več kot 1 potencialna interakcija tipa X je bila prisotna pri 6 bolnikih (15,0%). Preglednica XVII prikazuje potencialne interakcije tipa X v tej skupini bolnikov.

Preglednica XVII: Potencialne interakcije tipa X med zdravili v skupini bolnikov, ki je prejela kombinacijo buprenorfina in naloksona (FD=farmakodinamični tip interakcije; FK=farmakokinetični tip interakcije).

Potencialne interakcije		Število primerov	Mehanizmi interakcij	Tip
bromazepam	olanzapin	1	Olanzapin lahko ojača neželene ali toksične učinke benzodiazepinov.	FD
diazepam	olanzapin	1	Olanzapin lahko ojača neželene ali toksične učinke benzodiazepinov.	FD
escitalopram	kvetiapin	1	Nevarnost podaljšanja QT intervala.	FD
escitalopram	buprenorfin/ nalokson	1	Nevarnost podaljšanja QT intervala.	FD
fluoksetin	kvetiapin	1	Nevarnost podaljšanja QT intervala.	FD
fluoksetin	buprenorfin/ nalokson	1	Nevarnost podaljšanja QT intervala.	FD
kvetiapin	buprenorfin/ nalokson	20	Nevarnost podaljšanja QT intervala.	FD
buprenorfin/ nalokson	(klor)promazin	1	Nevarnost podaljšanja QT intervala.	FD
buprenorfin/ nalokson	sulpirid	4	Nevarnost podaljšanja QT intervala.	FD
sulpirid	(klor)promazin	1	Antipsihotiki lahko ojačajo stranske ali toksične učinke sulpirida.	FD

sulpirid	kvetiapin	2	Antipsihotiki lahko ojačajo stranske ali toksične učinke sulpirida.	FD
----------	-----------	---	---	----

V 20 primerih smo zabeležili interakcijo tipa X, ki označuje nevarnosti podaljšanja QT intervala (farmakodinamična interakcija). Gre za potencialno resno interakcijo, ki lahko povzroči ventrikularne aritmije in nenadno srčno smrt (31).

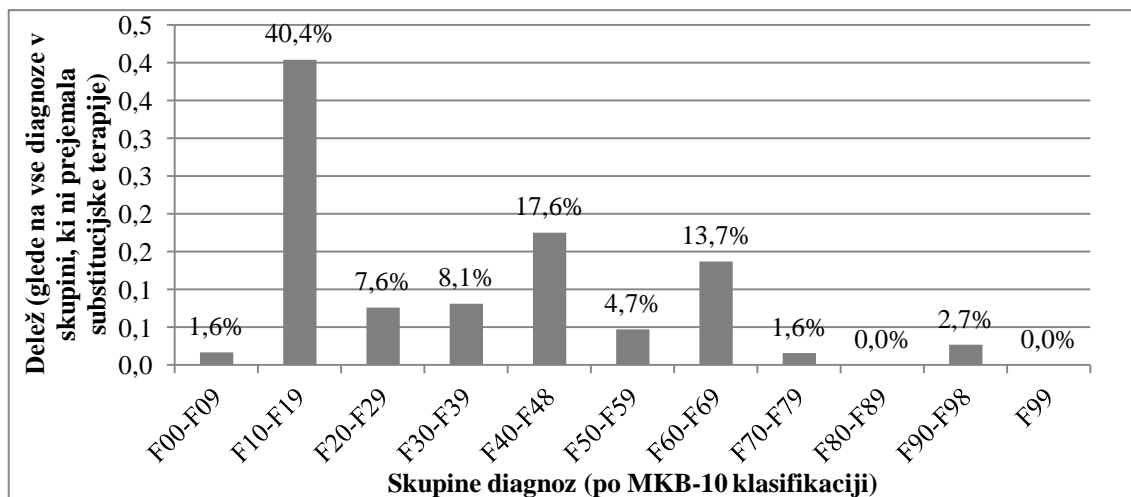
## **4.4 Ostali bolniki**

### **4.4.1 Demografski podatki**

Dne 15. 1. 2016 je bilo v Zavodu za prestajanje zaporne kazni Dob pri Mirni v psihiatrični ambulanti poleg 95 obsojencev, vključenih v program vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja, evidentiranih še 125 drugih obsojencev (56,8% bolnikov, evidentiranih v psihiatrični ambulanti oziroma 24,0% vseh obsojencev). Povprečna starost je znašala 41,4 leta (standardni odklon 12,01). Najmlajši bolnik je imel 21 let, najstarejši pa 74 let.

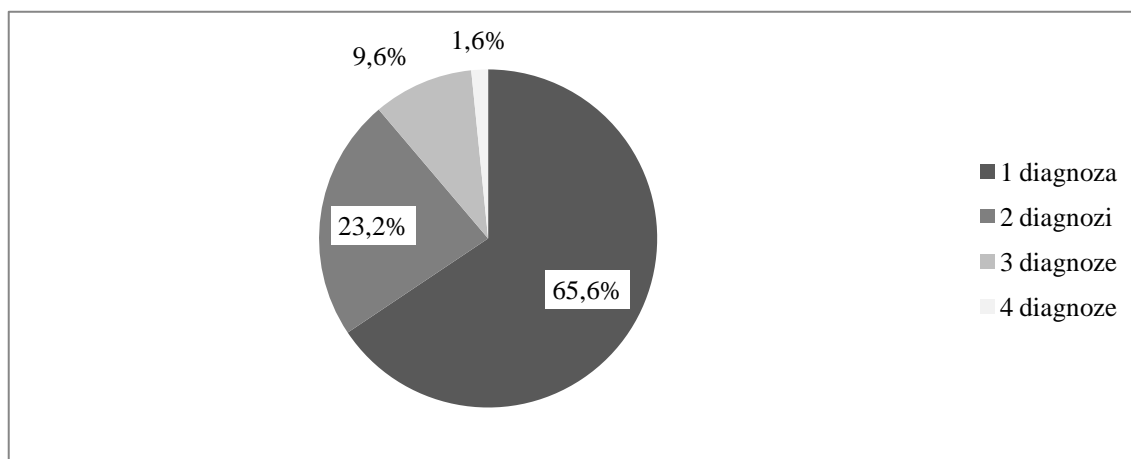
### **4.4.2 Diagnoze**

Od 125 bolnikov jih je 25 (20,0%) imelo diagnozo F11.2 (Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opioidov, sindrom odvisnosti), 16 bolnikov (12,8%) je imelo diagnozo F10.2 (Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja alkohola, sindrom odvisnosti), 16 bolnikov (12,8%) je imelo diagnozo F13.2 (Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja sedativov in hipnotikov, sindrom odvisnosti), 11 bolnikov (8,8%) je imelo diagnozo F19.2 (Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja več drog in drugih psihoaktivnih snovi, sindrom odvisnosti). Na Sliki 16 so prikazani deleži posameznih skupin diagnoz (po MKB-10 klasifikaciji), prisotnih pri obsojencih, ki niso prejeli substitucijske terapije, vendar so bili evidentirani v psihiatrični ambulanti.



Slika 16: Deleži posameznih skupin diagnoz, prisotnih v skupini, ki ni prejela substitucijske terapije.

Sočasno prisotne diagnoze smo zabeležili pri 43 bolnikih (34,4%), od tega pri 29 bolnikih (23,2%) sočasno 2 diagnozi, pri 12 (9,6%) 3 diagnoze in pri 2 (1,6%) 4 diagnoze. Slika 17 prikazuje deleže bolnikov, vključenih v psihiatrično ambulant (vendar ne v program vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja), glede na število sočasno postavljenih diagnoz.

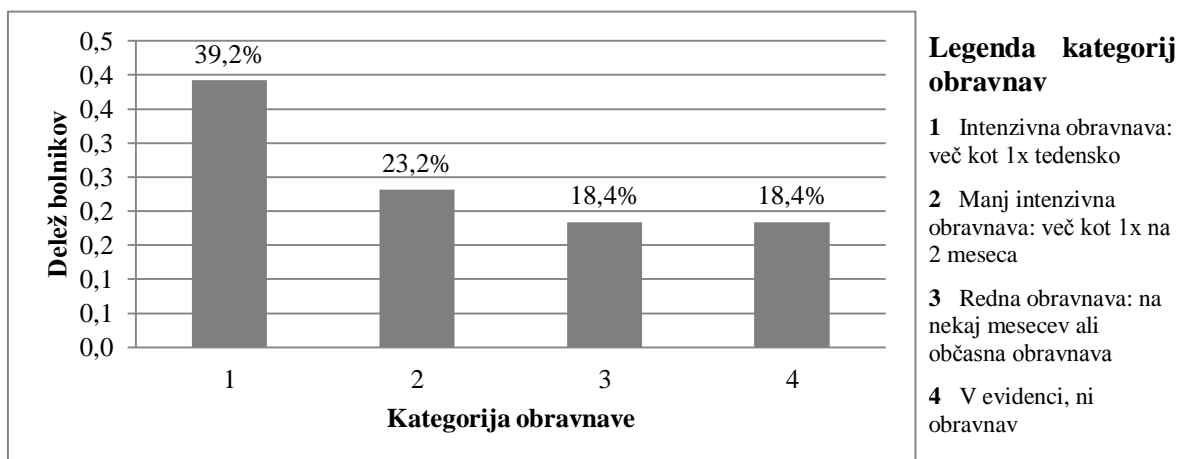


Slika 17: Število sočasno prisotnih diagnoz pri bolnikih, ki niso prejeli substitucijske terapije.

#### 4.4.3 Pogostnost obravnav

Na Sliki 18 so prikazani deleži bolnikov po kategorijah obravnave. Največ bolnikov (49 bolnikov oz. 39,2%) je bilo obravnavanih intenzivno (več kot 1 krat tedensko). Manj intenzivno je bilo obravnavanih 29 (23,2%), 23 bolnikov (18,4%) je bilo obravnavanih

redno na nekaj mesecev ali občasno, prav tako 23 bolnikov je bilo v evidenci brez zabeleženih obravnav.



Slika 18: Delež bolnikov po kategorijah obravnave v skupini, ki ni prejela substitucijske terapije.

#### 4.4.4 Druga zdravila

Od bolnikov, ki niso bili vključeni v program vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja, je vsaj eno zdravilo prejelo 120 (96,0%) bolnikov. V Preglednici XVIII so prikazani podatki o številu in deležu bolnikov, ki so prejeli terapijo iz izbranih skupin zdravil.

Preglednica XVIII: Število in delež bolnikov, ki so prejeli zdravilo iz določene skupine zdravil, v skupini bolnikov, ki niso bili vključeni v program vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja.

Skupina zdravil in ATC klasifikacija	Število in delež bolnikov z najmanj 1 zdravilom iz skupine	Število in delež bolnikov z več zdravili iz skupine
Antipsihotiki N05A	69 (55,2%)	10 (8,0%)
Antidepresivi N06A	55 (44,0%)	7 (5,6%)
Anksiolitiki N05B	39 (31,2%)	1 (0,8%)
Hipnotiki N05C	62 (49,6%)	1 (0,8%)
Benzodiazepini	39 (31,2%)	1 (0,8%)



#### 4.4.5 Potencialne interakcije med zdravili

Pregledali smo tudi vse prisotne potencialne interakcije med zdravili, ki so jih prejeli bolniki. Skupno smo zabeležili 114 potencialnih interakcij tipa D in X. Najmanj 1 potencialno interakcijo med zdravili je imelo 62 bolnikov (49,6%), 27 bolnikov (21,6%) je imelo več kot 1 potencialno interakcijo. Več kot 1 potencialna interakcija tipa X je bila zabeležena pri 2 bolnikih 81,659. Rezultati so prikazani v Preglednici XIX.

Preglednica XIX: Potencialne interakcije tipa X med zdravili v skupini bolnikov, ki ni prejela substitucijske terapije (FD=farmakodinamični tip interakcije; FK=farmakokinetični tip interakcije).

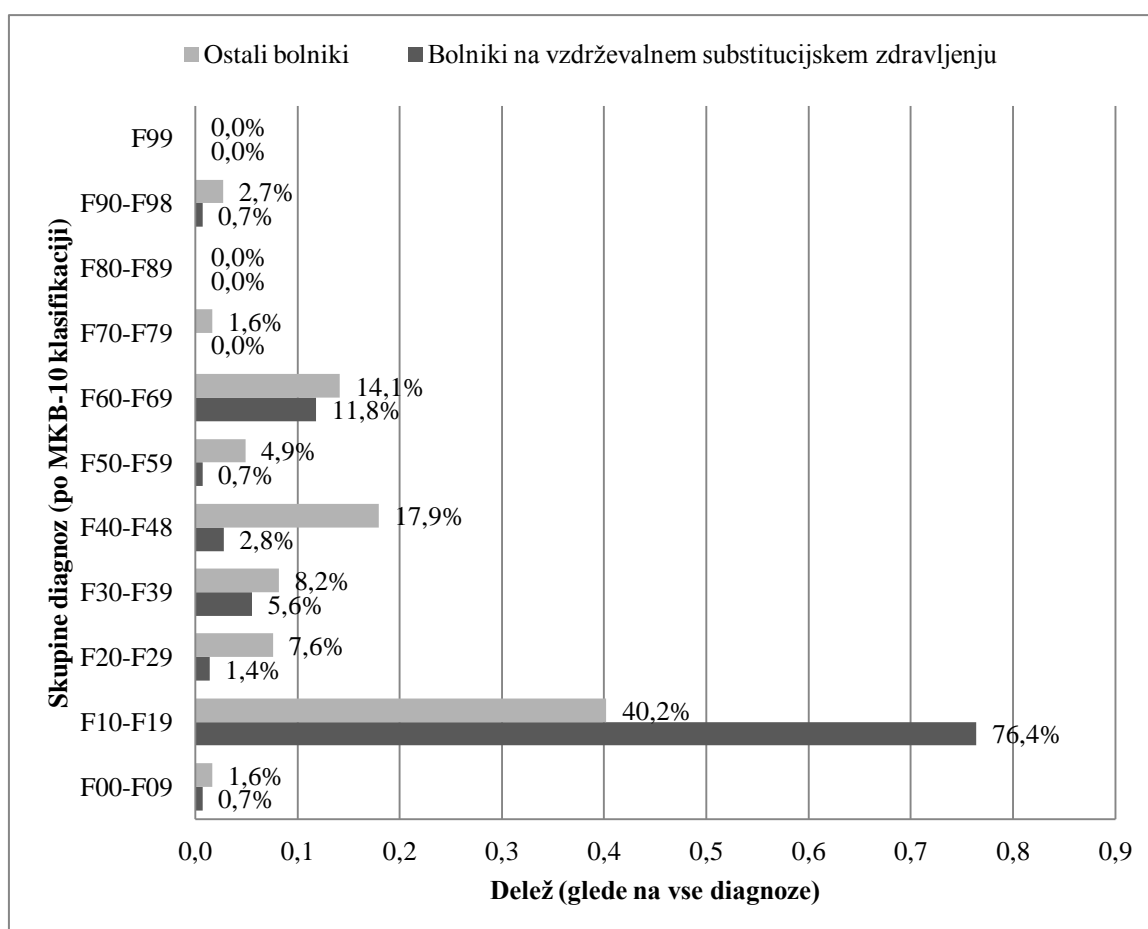
Potencialne interakcije		Število primerov	Mehanizmi interakcij	Tip
diazepam	olanzapin	4	Olanzapin lahko ojača neželene oziroma toksične učinke benzodiazepinov.	FD
escitalopram	kvetiapin	3	Nevarnost podaljšanja QT intervala.	FD
escitalopram	klozapin	1	Nevarnost podaljšanja QT intervala.	FD
klonazepam	olanzapin	1	Olanzapin lahko okrepi neželene oziroma toksične učinke benzodiazepinov.	FD
sulpirid	kvetiapin	1	Antipsihotiki lahko okrepijo neželene oziroma toksične učinke sulpirida.	FD
sulpirid	olanzapin	2	Antipsihotiki lahko okrepijo neželene oziroma toksične učinke sulpirida.	FD

#### 4.5 Primerjava med bolniki, ki so prejeli substitucijsko terapijo, in bolniki, ki niso prejeli substitucijske terapije

V program vzdrževalnega substitucijskega je od skupno 220 bolnikov, ki so obiskovali psihiatrično ambulanto Zavoda za prestajanje za prestajanje kazni zapora, bilo vključenih 95 bolnikov (43,2%). 67,4% bolnikov, ki so prejeli substitucijsko terapijo, je imelo diagnosticiran sindrom odvisnosti od opioidov, 1,0% bolnikov je imel diagnozo sindroma odvisnosti od kokaina, 16,8% bolnikov je imelo sindrom odvisnosti zaradi uživanja sedativov in hipnotikov, 28,4% bolnikov je imelo sindrom odvisnosti zaradi uživanja več drog in psihoaktivnih snovi.

### 4.5.1 Diagnoze

Na Sliki 19 so prikazani deleži diagnoz iz skupine duševnih in vedenjskih motenj (F00-F99) glede na vse postavljene diagnoze pri vseh bolnikih. Pri obeh skupinah bolnikov so prevladovali diagnoze iz skupine diagnoz F10-F19 (Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja psihoaktivnih snovi). Na drugem mestu so bile pri bolnikih, ki so prejeli substitucijsko terapijo, diagnoze iz skupine diagnoz F60-F69 (Motnje osebnosti in vedenja v odrasli dobi). V skupini bolnikov, ki niso prejeli substitucijske terapije, so bile po pojavnosti na drugem mestu diagnoze iz skupin diagnoz F40-48 (Nevrotske, stresne in somatoforme motnje).



Slika 19: Deleži skupin diagnoz glede na vse diagnoze pri vseh bolnikih – primerjava med bolniki, ki so bili vključeni v program vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja in ostalimi bolniki.

#### 4.5.2 Pogostnost obravnav

Preglednici XX in XXI prikazujeta vse skupine diagnoz glede na kategorije obravnav posebej za bolnike, ki so bili vključeni v program vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja in za bolnike, ki niso bili vključeni v program vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja, vendar so bili evidentirani v psihiatrični ambulanti.

Preglednica XX: Kategorije obravnav po skupinah diagnoz pri bolnikih, ki so bili vključeni v program vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja.

Skupine diagnoz	Število diagnoz po kategorijah obravnav				Vsota	Delež glede na vse diagnoze
	1	2	3	4		
<b>F00-F09</b>	0	1	0	0	<b>1</b>	<b>0,7%</b>
<b>F10-F19</b>	25	11	28	44	<b>108</b>	<b>76,6%</b>
<b>F20-F29</b>	0	0	0	1	<b>1</b>	<b>0,7%</b>
<b>F30-F39</b>	1	0	3	4	<b>8</b>	<b>5,7%</b>
<b>F40-F48</b>	1	1	2	0	<b>4</b>	<b>2,8%</b>
<b>F50-F59</b>	0	0	1	0	<b>1</b>	<b>0,7%</b>
<b>F60-F69</b>	6	0	2	9	<b>17</b>	<b>12,1%</b>
<b>F70-F79</b>	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0%</b>
<b>F80-F89</b>	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0%</b>
<b>F90-F98</b>	1	0	0	0	<b>1</b>	<b>0,7%</b>
<b>F99</b>	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0%</b>
<b>Vsota</b>	<b>34</b>	<b>13</b>	<b>36</b>	<b>58</b>		
<b>Delež glede na vse diagnoze</b>	<b>24,1%</b>	<b>9,2%</b>	<b>25,5%</b>	<b>41,1%</b>		

Iz Preglednice XX razberemo, da so bile med 95 bolniki, ki so bili vključeni v program vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja najbolj razširjene diagnoze iz skupin F10-F19 (med diagnozami F po MKB-10 klasifikaciji), in sicer je od vseh zabeleženih diagnoz bilo 76,6% diagnoz F10-F19. Druga najpogostejša skupina diagnoz je bila F60-F69 (12,1% vseh diagnoz). Iz preglednice razberemo, da je največ diagnoz (44) iz najbolj razširjene

skupine diagnoz v tej skupini bolnikov ter še nekaj drugih diagnoz v stolpcu, ki pripada kategoriji obravnave, kjer so bili bolniki v evidenci, vendar brez zabeleženih obravnav. Sledijo diagnoze, ki pripadajo redni ali občasni obravnavi na nekaj mesecev, in diagnoze z intenzivno obravnavo (več kot enkrat tedensko). Najmanj zabeleženih diagnoz je v stolpcu, ki ponazarja manj intenzivno obravnavo (več kot enkrat na 2 meseca).

Preglednica XXI: Kategorije obravnav po skupinah diagnoz pri bolnikih, ki niso bili vključeni v program vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja.

Skupine diagnoz	Število diagnoz po kategorijah obravnav				Vsota	Delež glede na vse diagnoze
	1	2	3	4		
<b>F00-F09</b>	0	2	1	0	<b>3</b>	<b>1,9%</b>
<b>F10-F19</b>	20	17	11	13	<b>61</b>	<b>37,9%</b>
<b>F20-F29</b>	2	0	5	4	<b>11</b>	<b>6,8%</b>
<b>F30-F39</b>	4	8	1	1	<b>14</b>	<b>8,7%</b>
<b>F40-F48</b>	13	9	6	3	<b>31</b>	<b>19,3%</b>
<b>F50-F59</b>	4	1	1	3	<b>9</b>	<b>5,6%</b>
<b>F60-F69</b>	12	4	3	5	<b>24</b>	<b>14,9%</b>
<b>F70-F79</b>	1	0	2	0	<b>3</b>	<b>1,9%</b>
<b>F80-F89</b>	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0%</b>
<b>F90-F98</b>	5	0	0	0	<b>5</b>	<b>3,1%</b>
<b>F99</b>	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0%</b>
<b>Vsota</b>	<b>61</b>	<b>41</b>	<b>30</b>	<b>29</b>		
<b>Delež glede na vse diagnoze</b>	<b>37,9%</b>	<b>25,5%</b>	<b>18,6%</b>	<b>18,0%</b>		

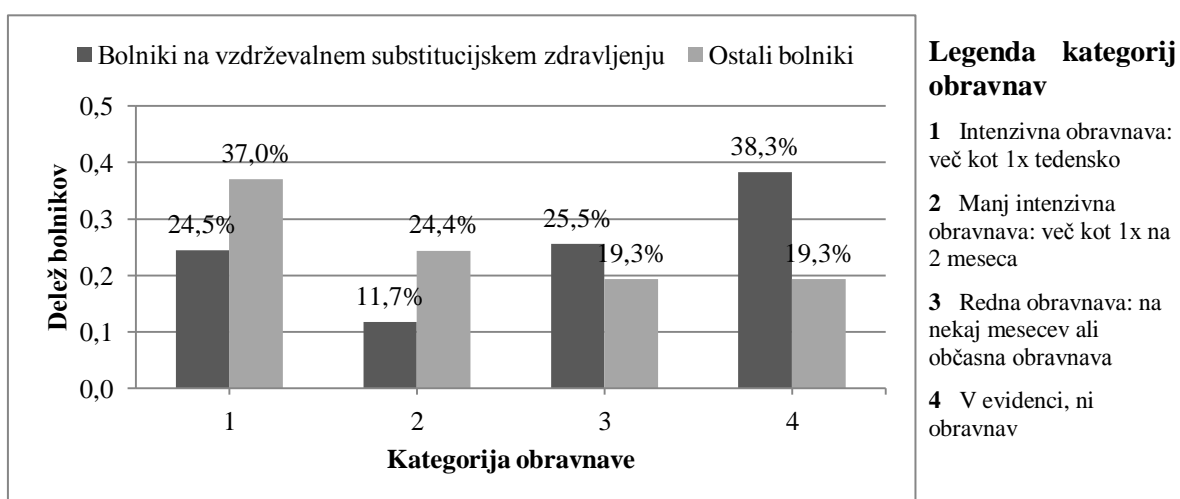
Iz Preglednice XXI vidimo, da so bile med 125 bolniki, ki niso bili vključeni v program vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja, vendar so bili evidentirani v psihiatrični ambulanti, najbolj razširjene diagnoze iz skupin F10-F19 (med diagnozami F po MKB-10 klasifikaciji). Od vseh zabeleženih diagnoz je bilo 37,9% diagnoz F10-F19. Druga najpogostejša skupina diagnoz je bila F40-F48 (19,3% vseh diagnoz). Iz preglednice

razberemo, da je največ diagnoz (20) iz najbolj razširjene skupine diagnoz v tej skupini bolnikov ter še nekaj drugih diagnoz v stolpcu, ki pripada kategoriji intenzivne obravnave (več kot enkrat tedensko). Sledijo diagnoze, ki pripadajo manj intenzivni obravnavi (več kot enkrat na 2 meseca), in diagnoze z redno obravnavo (na nekaj mesecev ali občasno). Najmanj zabeleženih diagnoz je v stolpcu, ki pripada kategoriji obravnave, kjer so bili bolniki v evidenci, vendar brez zabeleženih obravnav.

Primerjali smo delež bolnikov v posamezni skupini bolnikov glede na kategorije obravnav. Na Slika 20 je vidno, da so bili bolniki v skupini, ki je prejela substitucijsko terapijo največ bolnikov (38,3%) zgolj v evidenci, zabeleženih obravnav ni bilo. Redno na nekaj mesecev ali občasno je bilo obravnavanih 25,5% bolnikov, 24,5% je bilo obravnavanih intenzivno (več kot enkrat tedensko) in 11,7% bolnikov je bilo obravnavanih manj intenzivno (več kot enkrat v 2 mesecih).

Bolniki, ki niso prejeli substitucijske terapije so bili v psihiatrični ambulanti v največji meri (37,0% bolnikov) obravnavani intenzivno (več kot enkrat tedensko). 24,4% teh bolnikov je bilo obravnavanih manj intenzivno, 19,3% bolnikov je bilo obravnavanih redno na nekaj mesecev ali občasno in 19,3% bolnikov ni bilo v evidenci obravnav.

Podatki, ki smo prej predstavili v obliki povezave med številom diagnoz in kategorijami obravnav, sovpadajo s podatki o deležih obravnavanih bolnikov v posamezni skupini bolnikov glede na kategorije obravnav.



Slika 20: Delež bolnikov glede na kategorije obravnav.

### **4.5.3 Povezanost števila diagnoz s pogostnostjo obravnav**

Pri preverjanju povezanosti števila diagnoz s pogostnostjo obravnav vseh bolnikov smo z določanjem Spearmanovega koeficienta ugotovili, da povezanost med navedenima spremenljivkama ni statistično značilna ( $\rho = -0,014$ ;  $p = 0,836$ ) (Priloga 2).

### **4.5.4 Povezanost med številom diagnoz in številom predpisanih zdravil**

Z določanjem Spearmanovega koeficienta smo preverili povezanost števila diagnoz s številom predpisanih zdravil pri vseh bolnikih. Povezanost med navedenima spremenljivkama je šibka, a statistično značilna ( $\rho = 0,212$ ;  $p = 0,002$ ) (Priloga 3) v smeri pogostejše obravnave pacientov z več diagnozami.

### **4.5.5 Razlike v pogostnosti obravnav**

S statističnim testom Kruskal-Wallis smo dokazali statistično značilno razliko v pogostnosti obravnav ( $p = 0,043$ ) med skupinami bolnikov, ki so prejeli različna substitucijska zdravila (buprenorfin, metadon ter kombinacijo buprenorfina in metadona). Statistično značilna je tudi razlika v pogostnosti obravnav med vsemi bolniki (tistimi na vzdrževalnem substitucijskem zdravljenju in ostalimi;  $p < 0,05$ ) (Priloga 6, Priloga 7).

### **4.5.6 Razlike v pojavnosti interakcij tipa X**

Razlik v pojavnosti potencialnih interakcij tipa X med različnimi vzdrževalnimi substitucijskimi zdravljenji s statističnim testom Kruskal-Wallis nismo dokazali. Statistično značilno razliko v pojavnosti potencialnih interakcij tipa X smo dokazali med substitucijskimi zdravljenji in ostalimi bolniki (Hi-kvadrat test,  $\chi^2 = 19,032$ ;  $p < 0,05$ ) (Priloga 6, Priloga 7).

## **4.6 Oblikovanje napovednega modela**

Z oblikovanjem statističnega modela smo preverili vpliv izbranih neodvisnih spremenljivk na pojavnost interakcij tipa X. Za postavitev modela smo uporabili metodo logistične regresije, vključili smo spremenljivki: starost, pogostnost obravnav. Model, pridobljen z logistično regresijo, je statistično značilen:  $p(\chi^2 = 14,159, df = 2) = 0,001$  in opiše 9,1%

variance odvisne spremenljivke (Nagelkerke  $R^2 = 0,091$ ). Model relativno slabo napove variabilnost odvisne spremenljivke (prisotnost oziroma odsotnost interakcije tipa X) (Hosmer and Lemeshow test:  $p(\chi^2 = 14,567, df = 8) = 0,068$ ) in pravilno napove 0,0% primerov prisotnih interakcij tipa X in 99,4% primerov, ko interakcija tip X ni prisotna. Na pojav interakcij tipa X vpliva le starost. Z naraščanjem starosti se povečuje verjetnosti za pojav interakcije tipa X (razmerje obetov 1,035) (Priloga 8).

## **5 Razprava**

### **5.1 Diagnoze**

Iz rezultatov naše raziskave je razvidno, da so v obeh opazovanih skupinah bolnikov (tistih, ki so bili vključeni v program substitucijskega zdravljenja, in ostalih) prevladovale duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja psihotropnih snovi (skupina diagnoz F10-F19 po MKB-10 klasifikaciji). Čeprav povezavi med prisotnostjo diagnoze duševnih in vedenjskih motenj zaradi uživanja psihotropnih snovi (skupina diagnoz F10-F19 po MKB-10 klasifikaciji) s pogostnostjo obravnave bolnikov v psihiatrični ambulanti ( $p = 0,060$ ;  $p = 0,508$ ) (Priloga 9) in s številom predpisanih zdravil ( $p = 0,157$ ;  $p = 0,082$ ) (Priloga 10) nista bili statistično značilni, bi bilo smiselno te bolnike dodatno spremljati in pretehtati koristi uvedbe substitucijskega zdravljenja z vidika zmanjševanja posrednih negativnih posledic odvisnosti od prepovedanih drog. Ob tem je potrebno izpostaviti, da je veliki delež bolnikov prejemal benzodiazepine, ki niso priporočljiva zdravila pri bolnikih, ki imajo diagnoze odvisnosti. To je dodaten razlog zakaj bi jih bilo smiselno začrtati strategijo spremljanja in zmanjševanja uporabe benzodiazepinov. Potrebno je poudariti, da smo se zanašali na vpisane diagnoze in je pri določenih bolnikih mogoče, da niso imeli vpisane diagnoze, kar se sicer pogosto dogaja v realni klinični praksi. Druga pomembna stvar so dvojne diagnoze, saj pogosto bolniki nimajo vpisanih obeh diagnoz, kar bi sicer iz farmakološkega smisla bilo nujno potrebno. Zato določen del podatkov odstopa, saj nam prikazuje, kot da so bolniki zdravljeni brez indikacije.

### **5.2 Odmerki zdravil**

#### **5.2.1 Vzdrževalno substitucijsko zdravljenje z buprenorfinom**

Začetni odmerek buprenorfina v substitucijski terapiji je od 0,8 do 4 mg dnevno, vzdrževalni odmerki so običajno od 16 do 32 mg na dan (32). Ameriške smernice priporočajo začetni odmerek buprenorfina pri odvisnosti od opioidov z dolgim razpolovnim časom 2 mg dnevno (in povečanje odmerka na maksimalno na maksimalno 8 mg v 24 urah, če se odtegnitveni simptomi ne zmanjšajo) pri odvisnosti od opioidih s kratkim razpolovnim časom pa 4 mg dnevno (in ponovni odmerek do maksimalno 8 mg v 24 urah v primeru, da se odtegnitveni simptomi ne zmanjšajo). Te smernice nato



priporočajo nadaljevanje zdravljenja z dodatnimi 4 mg buprenorfina (do maksimalno 16 mg v 24 urah) v kombinaciji z naloksonom drugi dan zdravljenja. Vzdrževalni odmerek kombinacije buprenorfina in naloksona je 16/4 do 24/6 mg dnevno, lahko se dvigne tudi na 32/8 mg dnevno (8, 20). Glede na navedeno noben od bolnikov ni prejemal previsokega odmerka buprenorfina. Zaradi pomanjkanja podatkov o tem, v kateri stopnji substitucijskega zdravljenja je bil posamezni bolnik, nismo mogli ovrednotiti ustreznosti odmerka za vsakega posameznega bolnika posebej, kar bi nam sicer dodalo dodaten uvid v kvaliteto zdravljenja, a za ta namen bi morali zasnovati prospektivno opazovalno raziskavo.

### **5.2.2 Vzdrževalno substitucijsko zdravljenje z metadonom**

Priporočeni začetni odmerek metadona v vzdrževalnem substitucijskem zdravljenju je 20 do 40 mg (2 do 4 mL). V nekaj dneh po uvedbi se ob hudih abstinencijskih simptomih odmerek lahko povečuje po 5 mg do največ 10 mg dnevno (0,5 do 1 mL dnevno). V substitucijski terapiji se odmerek metadona lahko postopoma povečuje do 100 mg (10 mL) dnevno, izjemoma je lahko tudi večji (33). V povprečju je odmerek metadona od 40 do 60 mg dnevno dovolj za ublažitev odtegnitvenih simptomov, vendar je optimalni odmerek odvisen od posameznika in je lahko tudi nižji ali višji od navedenega. Višji odmerki metadona so po navadi potrebni v primeru sočasnih duševnih motenj ali/in zdravil, ki vplivajo na metabolizem metadona. Višji odmerki so povezani tudi z uspešnejšim zdravljenjem in nižjim deležem recidivov (8). Bolniki, ki smo jih vključili v raziskavo, so prejemali priporočljive odmerke metadona. Podobno kot pri buprenorfinu tudi za metadon zaradi pomanjkanja podatkov o tem, na kateri stopnji substitucijskega zdravljenja je bil posamezni bolnik, nismo mogli ovrednotiti ustreznosti odmerka za vsakega posameznega bolnika.

### **5.2.3 Vzdrževalno substitucijsko zdravljenje s kombinacijo buprenorfina in naloksona**

Priporočeni začetni odmerek zdravila je ena ali dve tableti zdravila (2 mg/0,5 mg) na dan. Prvi dan se glede na potrebe bolnika lahko dodatno doda do največ 2 tableti (2x 2 mg/0,5 mg). V začetku zdravljenja je priporočen nadzor odmerjanja, saj se tableta mora aplicirati pod jezik. Vzdrževalni odmerek se s postopnim prilagajanjem odmerka v korakih

od 2 do 8 mg buprenorfina doseže tekom nekaj dni in ne sme preseči največjega posameznega odmerka 24 mg. Po tem, ko se doseže zadovoljiva stabilizacija, se lahko pogostnost odmerjanja zmanjša na vsak drugi dan z dvakratnim individualno prilagojenim odmerkom ali na trikrat tedensko (34). Po ameriških smernicah se dnevni odmerek buprenorfina lahko giblje med 8 in 32 mg (8). Bolniki, ki smo jih vključili v raziskavo, niso prejeli previsokih dnevnih odmerkov zdravila. Le en od bolnikov je prejel maksimalni dnevni odmerek (tj. 24 mg buprenorfina), naveden v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. Podobno kot za buprenorfin in metadon tudi za kombiniran pripravek buprenorfina in naloksona nismo mogli ovrednotiti ustreznosti odmerjanja za vsakega posameznega bolnika, saj nismo pridobili podatkov, v kateri fazi substitucijske terapije je vsak bolnik.

## **5.2.4 Druga zdravila in interakcije med drugimi zdravili ter zdravili za vzdrževalno substitucijsko zdravljenje**

### *5.2.4.1 Antipsihotiki*

Antipsihotiki so bili največkrat predpisani v skupini bolnikov na vzdrževalnem substitucijskem zdravljenju s kombinacijo buprenorfina in naloksona (60,0% teh bolnikov je imelo poleg substitucijske terapije dodatno predpisano vsaj eno zdravilo iz skupine antipsihotikov). Omeniti je potrebno, da je polovica vseh bolnikov v tej skupini prejela antipsihotike, čeprav ustrezne diagnoze, ki bi poenotila indikacijo za zdravljenje z AP ni bilo zabeležene. Med pregledovanjem predpisanih zdravil in postavljenih diagnoz smo ugotovili, da so bili antipsihotiki (npr. klopazin, risperidon) večkrat predpisani pri diagnozah motenj osebnosti in vedenja v odrasli dobi (F60-F69). Uporabljeni zdravila niso registrirana za navedene diagnoze, vendar se v klinični praksi pogosto uporabljajo izven uradnih indikacij (angl. *off label*) za obvladovanje nekaterih simptomov pri osebnostnih motnjah (npr. impulzivnost, agresivnost, psihotične epizode in kot uspavala). Antipsihotiki se izven indikacij uporabljajo tudi pri obvladovanju zapletov pri zdravljenju odvisnosti, kot so abstinencijska kriza z delirijem, psihoza, nastala zaradi uporabe psihotropnih snovi in akutno duševno vznemirjenje; nekateri bolniki prejmejo antipsihotike tudi pri nevrotskih, s stresom povezanih in somatofornih motnjah ter motnjah spanja, vendar uporaba v te namene z vidika varnosti vzbuja pomisleke (35).

Opazili smo tudi predpisovanje sulpirida izven uradnih indikacij. Sulpirid v manjših odmerkih (150-300 mg) deluje antidepresivno (selektivno antagonistično delovanje na dopaminske D2 in D3 receptorje), v višjih odmerkih se uporablja kot antipsihotik (36). Pri 11 bolnikih je bil sulpirid predpisan v odmerkih od 50 do 200mg, kar je lahko tudi posledica uporabe sulpirida namesto benzodiazepinov.

Metadon in buprenorfin lahko potencialno vstopata v farmakodinamične interakcije z antipsihotiki. Uehlinger in sodelavci (37) so potrdili, da lahko plazemska koncentracija metadona ob sočasnem zdravljenju s kvetiapiinom naraste, saj je kvetiapin inhibitor citokroma CYP450 2D6 in P-glikoproteina. Klinično pomembnih farmakodinamičnih interakcij med metadonom ali buprenorfinom in risperidonom, klopazinom, aripiprazolom, olanzapinom ali ziprasidonom niso zabeležili (37, 38).

#### *5.2.4.2 Antidepresivi*

Antidepresivi so bili v največjem odstotku (54,5%) predpisani pri bolnikih, ki so v programu vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja prejeli metadon. Pri bolnikih, ki so imeli predpisane antidepresive, smo večkrat zasledili, da diagnoza depresije ni bila zabeležena. Po pogostnosti predpisovanja smo zabeležili naslednje antidepresive: mirtazapin, bupropion, trazodon, escitalopram, sertralin, duloksetin, paroksetin, venlafaksin, citalopram, agomelatin.

Pri ljudeh z odvisnostjo od opioidov so pogoste motnje razpoloženja in velika depresivna epizoda, zato se velikokrat sočasno k vzdrževalnemu substitucijskemu zdravljenju predpisujejo antidepresivi. V splošnem se pri sočasni diagnozi odvisnosti in depresije odsvetuje uporaba neselektivnih zaviralcev monoaminske oksidaze (tranilcipromin, fenelzin), primernejši so selektivni zaviralci privzema serotonina (fluoksetin, sertralin, paroksetin, citalopram, escitalopram), neselektivni zaviralci privzema monoaminov (imipramin, nortiptilin) in drugi antidepresivi (venlafaksin, bupropion) (39). Glede na navedeno vidimo, da so bili bolnikom psihiatrične ambulante Zavoda sicer predpisani ustrezni antidepresivi, vendar so velikokrat manjkale ustrezne diagnoze. Mogoče je, da so se tudi AD predpisovali vsaj deloma zaradi motenj spanja, ki je v zaporskih okoliščinah pogosta in zato, da bi se izognili predpisovanju BZD. In vitro študije so pokazale potencialne interakcije med nekaterimi antidepresivi (npr. fluoksetin, fluvoksamin) in metadonom ali buprenorfinom, kjer gre za inhibicijo citokromov CYP450 3A4 in 2D6.

Navedena antidepresiva tako lahko potencialno zmanjšata obseg metabolizma metadona in buprenorfina, vendar so klinično pomembno zvišanje plazemske koncentracije metadona opazili le pri fluvoksaminu. Nenadno prenehanje zdravljenja s fluvoksaminom lahko zaradi zvečanega metabolizma metadona sproži pojav odtegnitvenih simptomov. Sertralin in citalopram lahko prav tako inhibirata citokrom CYP450 2D6, kar potencialno lahko vpliva na metabolizem metadona (38, 40).

#### *5.2.4.3 Anksiolitiki*

Največ zdravil iz skupine anksiolitikov je bilo predpisanih pri bolnikih, ki so bili vključeni v program vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja z buprenorfinom (54,4% bolnikov je imelo predpisano vsaj eno zdravilo iz omenjene skupine). Pri sočasni uporabi buprenorfina in anksiolitikov je potrebna previdnost, saj kombinacija navedenih učinkovin poveča depresijo centralnega živčnega sistema (20, 32).

Uporaba anksiolitikov je pri bolnikih na vzdrževalnem substitucijskem zdravljenju pogosta, vendar ob sočasni uporabi teh učinkovin z metadonom ali buprenorfinom lahko pride do interakcij, ki prizadenejo kognicijo (zvečana inhibicija na GABA receptorjih in zmanjšanje ekscitatorni učinek NMDA receptorjev) in dihalni center (delovanje na mu-receptorje). Farmakodinamske interakcije v smislu zaviralnega učinka na CŽS in slabših rezultatih pri psiholoških testiranjih so opisane pri sočasni uporabi metadona ali buprenorfina in diazepam. Do klinično pomembnih interakcij lahko pride tudi pri sočasni uporabi alprazolama z metadonom ali buprenorfinom, kjer so poročali celo o primerih smrti. Nevarna je tudi intravenska uporaba buprenorfina sočasno z benzodiazepini, ki lahko privede do smrtne depresije dihalnega centra (38). Pri sočasni diagnozi odvisnosti in bipolarni motnji se odsvetuje uporaba benzodiazepinov (diazepam, alprazolam) (39).

#### *5.2.4.4 Hipnotiki*

Hipnotiki so bili najpogosteje (pri 75,0% bolnikov) predpisani pri bolnikih, ki so v programu vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja prejeli kombinacijo buprenorfina in naloksona. Pri sočasni uporabi buprenorfina in hipnotikov je potrebna previdnost, saj kombinacija navedenih učinkovin poveča depresijo centralnega živčnega sistema (20, 32).

#### 5.2.4.5 Benzodiazepini

Benzodiazepini so bili največkrat predpisani v skupini bolnikov na vzdrževalnem substitucijskem zdravljenju z buprenorfinom (54,5% teh bolnikov je imelo poleg substitucijske terapije dodatno predpisano vsaj eno zdravilo iz skupine benzodiazepinov). Pri sočasni uporabi buprenorfina in benzodiazepinov je potrebna previdnost, saj lahko pride do depresije dihalnega centra (32, 38). Odmerki benzodiazepinov so bili sicer v skladu s priporočili o odmerjanju, ki jih navajajo povzetki glavnih značilnosti zdravil (41, 42).

Dolgotrajno jemanje benzodiazepinov lahko spremeni toleranco do teh zdravil. Lahko se razvija psihična in fizična odvisnost. Še posebej dolgotrajno jemanje in jemanje visokih odmerkov benzodiazepinov lahko vodi v razvoj odvisnosti (42, 43).

Zaradi pomanjkanja podatkov o terapiji bolnikov, ki so obiskovali psihiatrično ambulanto v Zavodu, nismo mogli sklepati o skladnosti zdravljenja z benzodiazepini v smislu trajanja zdravljenja.

### 5.3 Pogostnost obravnav

Bolniki, ki niso bili vključeni v programe vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja, so bili v psihiatrični ambulanti obravnavani pogosteje kot bolniki, vključeni v tovrstne programe. Med bolniki, vključenimi v vzdrževalna substitucijska zdravljenja, so bili v ambulanti najpogosteje obravnavani bolniki, ki so prejeli metadon. Najmanj pogosto so bili obravnavani bolniki, ki so prejeli kombinacijo buprenorfina in naloksona.

Pogostnost obravnav sicer ni bila v korelaciji s številom diagnoz. Pri pregledovanju diagnoz pri obravnavanih skupinah obojencev smo ugotovili, da so bile pri bolnikih, ki niso bili vključeni v programe vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja, na drugem mestu po pojavnosti diagnoze iz skupine diagnoz F40-F48 (Nevrotske, stresne in somatoforme motnje). Pri bolnikih, vključenih v programe substitucijskega zdravljenja, so bile po pojavnosti na drugem mestu diagnoze iz skupine diagnoz F60-F69 (Motnje osebnosti in vedenja v odrasli dobi). Pri obeh skupinah obojencev so bile na prvem mestu po pojavnosti diagnoze iz skupine diagnoz F10-F19 (Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja psihotropnih snovi). Ravno slednje lahko pojasni večjo pogostnost obravnav pri

bolnikih, ki niso bili vključeni v programe vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja, saj se ob morebitni nenadni prekinitvi jemanja psihotropnih snovi (po sprejetju v Zavod), pojavijo odtegnitveni simptomi, ki terjajo zdravstveno obravnavo.

Bolniki, ki niso bili vključeni v programe substitucijskega zdravljenja, so prejeli v povprečju 2,26 zdravil. Bolniki, ki so bili vključeni v programe vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja, so vključno z zdravili za substitucijsko zdravljenje prejeli povprečno 3,27 zdravil. Korelacije med številom prejetih zdravil in pogostnostjo obravnav nismo dokazali.

Teoretično bi pogostnost obravnav lahko korelirala s številom potencialnih interakcij, vendar v našem vzorcu tega nismo dokazali.

#### **5.4 Uspešnost vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja**

Med posameznimi vrstami vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja nismo potrdili statistično značilnih razlik v uspešnosti zdravljenja ( $\rho = 1,412$ ;  $p = 0,494$ ) (Priloga 6), za kar bi najverjetneje potrebovali večji vzorec in načrtovano raziskavo prospektivnega tipa.

#### **5.5 Interakcije med zdravili**

Dokazali smo razliko v pojavnosti potencialnih interakcij tipa X med skupinama bolnikov (vključenih v enega od programov vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja in ostalih), in sicer smo pri bolnikih, ki so prejeli substitucijska zdravila, zabeležili več potencialnih interakcij tipa X. Slednje je posledica poleg substitucijskih zdravil sočasno predpisanih drugih zdravil, predvsem iz skupin antipsihotikov, antidepresivov, anksiolitikov, hipnotikov in benzodiazepinov. Učinkovine iz omenjenih skupin zdravil v kombinaciji s substitucijskimi zdravili lahko potencialno okrepijo zaviralno delovanje na centralni živčni sistem, podaljšajo QT interval, v primeru jemanja BZD se lahko poveča možnost toksičnega delovanja BZD.

Interakcije, ki jih opisujemo, so potencialne. Za ovrednotenje klinične pomembnosti naših rezultatov bi bilo smiselno pregledati dejansko izraženost potencialnih interakcij in z njimi povezanih težav pri bolnikih. V vsakem primeru bi bilo smiselno, da se pri vseh bolnikih, ki prejema metadon in buprenorfin redno spremlja QT interval, pulz in meri tlak, saj smo

prikazali veliko pogostost farmakodinamičnih interakcij tipa X. V raziskavi sicer navedenih dejavnikov nismo spremljali.

## **5.6 Potrditev hipotez**

Ob zastavljenih hipotezah smo potrdili, da je predpisovanje v psihiatrični ambulanti v skladu z veljavnimi dosegljivimi smernicami (ameriške, nacionalne). Glede na navedeno ni bilo potrebno izvesti praktično nobenega statističnega testa, saj odstopanj ni bilo. Prvo hipotezo smo tako v celoti potrdili.

Z uporabo Spearmanovega koeфициenta smo zavrnil, da obstaja korelacija med številom diagnoz in pogostnostjo obravnav. Potrdili smo korelacijo med številom diagnoz in številom zdravil, ki jih bolniki prejema (šibka, a statistično značilna korelacija med številom diagnoz in številom predpisanih zdravil). Iz tega izhaja, da smo drugo hipotezo potrdili samo v drugem delu.

## **5.7 Pomen rezultatov**

Z raziskavo trendov predpisovanja zdravil v psihiatrični ambulanti Zavoda za prestajanje kazni zapora Dob smo pridobili pomembne podatke o stanju na tem področju, ki ga do sedaj opravljene raziskave v Sloveniji in tujini obravnavajo le redko.

Predpisani odmerki zdravil so sicer v skladu z veljavnimi smernicami, vendar zaznane potencialne interakcije med zdravili zahtevajo dodatno pozornost in spremljanje bolnikov. S spremljanjem in beleženjem izraženih interakcij je možno še izboljšati izide zdravljenja pri posameznih bolnikih, kar je tudi dobro izhodišče za vključevanje kliničnega farmacevta na primarnem nivoju, ki je sicer v ambulantah farmacevta svetovalca v Sloveniji že prisoten.

Rezultati raziskave so tudi dobra iztočnica za načrtovanje in izvedbo nadaljnjih raziskav na omenjenem področju, ki bodo prispevale k izboljšanju zdravstvene obravnave bolnikov v zavodih za prestajanje kazni zapora in ustrezne ukrepe na področju diagnostike in zdravljenja bolnikov, ki se zdravijo v tovrstnih ustanovah.

## 5.8 Prednosti in pomanjkljivosti raziskave

### 5.8.1 Pomanjkljivosti raziskave

Presečna raziskava trendov predpisovanja substitucijskih in ostalih zdravil v psihiatrični ambulanti Zavoda za prestajanje kazni zapora Dob je prikazala stanje zgolj v določeni časovni točki. Za natančnejšo analizo trendov predpisovanja bi bilo smiselno izvesti spremljanje bolnikov skozi daljše časovno obdobje (npr. enoletna raziskava). Predvsem pri bolnikih, ki so prejeli substitucijska zdravila, bi za natančno analizo ustreznosti predpisovanja potrebovali vse podatke o dosedanjem zdravljenju v psihiatrični ambulanti, vključujoč odmerke prejetih substitucijskih zdravil v daljšem časovnem intervalu za vsak dan posebej in zdravila, ki so jih bolniki že prejeli in na njih ni bilo ustreznega odziva in/ali so bili prisotni neželeni učinki.

Omejitev naše raziskave predstavljajo interakcije med zdravili, ki smo jih zaznali v programu LexiComp, verzija 19.1 (Lexi-Interact™). V naši raziskavi navajamo potencialne interakcije, osredotočili smo se na potencialne interakcije tipa X in D. Za natančno opredelitev primernosti kombinacij predpisanih zdravil pri bolnikih bi bilo smiselno izvesti spremljanje dejanske pojavnosti neželenih učinkov (t.i. klinično izražene interakcije). Vsekakor je omejitev tudi sam program, ki ima določeno natančnost. Potrebno je dodati, da na samo klasifikacijo interakcij vpliva tudi verzija programa in je rezultate potrebno jemati z veliko previdnostjo ob prenosu v realno klinično okolje. Ob tem je potrebno izpostaviti, da bi lahko uporabili drug program (npr. Drugs.com – Interaction Checker). Prav tako nismo spremljali navad bolnikov in zdravil brez recepta, kar bi lahko pomembno spremenilo rezultate naše raziskave.

Dodatna omejitev so vključitveni kriteriji. Vključevanje obsojencev v psihiatrično ambulanto je prostovoljno, kar pomeni, da lahko posameznik kljub mnenju specialista psihiatrije v Zavodu o smotrnosti obiskovanja ambulante zavrne tovrstno zdravstveno obravnavo. Število obsojencev, ki bi dejansko potrebovali vzdrževalno substitucijsko zdravljenje oziroma specialistično obravnavo v psihiatrični ambulanti, ni znano. Večja pomanjkljivost raziskave je dokumentacija v fizični obliki, saj enoten sistem, ki bi omogočal vpogled v navedene podatke, ne obstaja. Potrebno je izpostaviti zanesljivost pri



vpisovanju diagnoz in samem diagnosticiranju, saj smo pogosto ugotovili, da so bolniki imeli zdravila, a ne diagnoze, in obratno.

### **5.8.2 Prednosti izvedene raziskave**

Naša raziskava je ena redkih raziskav na tej populaciji v tem okolju, čeprav je za kvalitetno oskrbo v teh ustanovah raziskovanje in vrednotenje dejanskega stanja ključno. Z našo raziskavo smo pripomogli k izboljšanju stanja, saj smo pridobili in analizirali podatke, ki omogočajo pripravo kvalitetnih kazalnikov kakovosti, ocen tveganj in vprašalnikov za optimizacijo zdravljenja z zdravili. Naša raziskava je hkrati dober primer raziskave v realnem kliničnem okolju, ki se sooča s številnimi lastnostmi, ki lahko pomembno vplivajo na izbiro zdravil (npr. številna zdravila). Glede na navedeno smo pripomogli k večjemu zavedanju o potrebnih spremembah v vzorcih predpisovanja zdravil, npr. večji uporabi sedativnih antidepresivov namesto nizkih odmerkov antipsihotikov in anksiolitikov, ki še posebej v sočasnih kombinacijah niso ustrezne. Hkrati je naša raziskava nakazala potrebo po intervencijah kliničnih farmacevtov, ki v obliki ambulant farmacevta svetovalca že delujejo v slovenskem zdravstvenem prostoru. Intervencije kliničnega farmacevta bistveno zmanjšajo pogostost interakcij (44-49).

### **5.9 Pomen rezultatov za vzorec predpisovanja zdravil**

Naša raziskava je odprla okno v vzorce predpisovanja zdravil v tej ustanovi. Glede na navedeno smo ugotovili, da obstajajo številne dobre prakse, predvsem skladnost odmerkov predpisanih zdravil za vzdrževalno substitucijsko zdravljenje s smernicami. Na drugi strani raziskava nakazuje možne intervencije za zmanjšanje pogostosti interakcij in izbiro zdravil. Tukaj predvsem mislimo na kvetiapin, ki je predpisan v bistveno previsokem obsegu. Kvetiapin ni zdravilo izbire za zdravljenje nespečnosti (50-52), a se pogosto uporablja, kar je razvidno iz ambulantne porabe kvetiapina 25 mg v Sloveniji. Tovrstno prakso bi bilo potrebno spremeniti v smeri predpisovanja mirtazapina v manjših odmerkih (npr. 15 mg) in trazodona (kjer niso problem interakcije). Obe zdravili praktično skoraj nista bili predpisani v tej ustanovi. Dodatno bi radi izpostavili mirtazapin, ki s svojim delovanjem kot inverzni agonist 5-HT<sub>2</sub> in 5-HT<sub>3</sub> receptorjev vpliva pozitivno na zdravljenje odvisnosti, o čemer so pisali že številni avtorji (53, 54). S svojim delovanjem preko blokade 5-HT<sub>3</sub> receptorjev prispeva k povišanju koncentracije noradrenalina in

dopamina v CŽS kar je vsekakor pozitivno pri zdravljenju odvisnosti od prepovedanih drog, saj manjša potrebo po ostalih zdravilih (predvsem benzodiazepinih). Dodatno bi bilo potrebno bistveno znižati uporabo benzodiazepinov (55) in dati prednost zolpidemu, če je potrebna uporaba sedativov in še to v kratkem obdobju. V nasprotju visoka poraba benzodiazepinov kaže na dejstvo, da je prišlo do desenzitizacije GABA-A receptorjev in tolerance. Dodatno je potrebno izpostaviti, da pri ljudeh z odvisnostjo od drog dolgoročna uporaba benzodiazepinov ni priporočljiva, sploh pa pri bolnikih, ki prejemajo metadon, kar smo dokazali tudi z našo raziskavo. Pri teh bolnikih bi se bilo potrebno benzodiazepinom absolutno izogniti (npr. omejitev predpisovanja plačnika). Le-ta je lahko tudi posledica nezdravljene anksiozne motnje ali depresivne motnje, ki je pogosto prisotna pri tovrstnih bolnikih, kar dodatno otežuje zdravljenje. Vsekakor bi v teh primerih bila smiselna uporaba antidepresivov (predvsem SSRI), ki ne vplivajo na pomembne interakcije z ostalimi zdravili. V tem kontekstu uporaba escitaloprama ni priporočljiva (pomembne X interakcije), v nasprotju bi predlagali sertralin in mirtazapin. Naslednje okno so antipsihotiki, ki so pogosto uporabljani, kar je seveda smiselno, če gre za bolnike z dvojnimi diagnozami, kar je pogosto prisotno pri tovrstnih bolnikih, kar smo tudi dokazali. V zameno za kvetiapin bi vsekakor predlagali večji obseg aripiprazola, ki je bistveno manj problematičen s strani interakcij kot kvetiapin. Iz vidika interakcij je problematičen tudi sulpirid, ki se je sicer pogosto uporabljal v nižjih odmerkih, a vseeno zahteva posebno po posebni obravnavi. Ker je večino zdravil imelo interakcije s podaljšanjem QT intervala bi bilo smotno izmeriti QT interval pred uvedbo zdravila in v obdobju zdravljenja ali zdravila zamenjati za bolj varna zdravila, kar smo že predlagali.

## **5.10 Pomen rezultatov za optimizacijo diagnostike**

Naši rezultati kažejo smiselnost navedbe vseh diagnoz po MKB-10 v kartoteki bolnika, saj slednje pogosto manjka v medicinski dokumentaciji in na kar so opozorili tudi rezultati naše raziskave. Vsako zdravilo potrebuje indikacijo, kar potrjuje nujnost zapisa diagnoze. Tovrstni zapisi omogočajo tudi boljšo sledljivost in omogočajo optimizacijo procesa zdravljenja z zdravili. Določen obseg bolnikov ni imel zabeleženih diagnoz, čeprav so imeli predpisana zdravila in obratno. Opisane anomalije odpirajo vprašanja o tem, kakšne so obremenitve strokovnih delavcev v ambulantah v zaporih in dejanske možnosti za optimalno obravnavo ter – ali je potrebno doseči višje standarde kakovosti obravnav z

izboljšanjem kvalitete vodenja zdravstvene dokumentacije (ustrezno izobraževanje, smernice), s kadrovskimi okrepitevami za ustrezno strokovno obravnavo odvisnosti (kar je povezano s financiranjem) ali vključiti kliničnega farmacevta v zdravljenje z zdravili. Navedene možne rešitve bi bilo potrebno potrditi z večjimi raziskavami, ki bi bile glede na naše rezultate smiselne.

## **6 Primerjava rezultatov z mednarodnimi objavami iz literature**

V literaturi smo zasledili le peščico raziskav, ki zadevajo zdravljenje obsojencev z diagnozami odvisnosti in psihotičnimi motnjami.

Prevalenca psihotičnih motenj pri obsojencih glede na raziskave različnih avtorjev variira. V sistematičnem pregledu literature so zabeležili prevalence od 55% do 80% (56). Novejša italijanska študija je pokazala, da so psihotične motnje prisotne pri 41,3% obsojencev (57). Pojavnost psihotičnih motenj pri obsojencih je relativno visoka. Težave z odvisnostjo od prepovedanih drog ima približno četrtnina obsojencev (58). V ZDA približno 10% uporabnikov metadona pristane v zaporu (59). Nekatere študije so pokazale, da se v ambulantah v zaporih diagnosticira le majhen delež bolnikov (9%) s psihotičnimi motnjami (60). Navedena dejstva potrjujejo pomen naših rezultatov. Zdravljenje odvisnosti in psihotičnih motenj v zaporih je pomembna tema. Za izboljšanje zdravstvene oskrbe in zmanjševanje potencialnih interakcij med zdravili je ključnega pomena dosledno diagnosticiranje in spremljanje bolnikov.

Z našo raziskavo smo prispevali k osvetlitvi tematike zdravljenja odvisnosti in psihotičnih motenj v zaporih. S sprejetim prispevkom na Evropskem psihiatričnem kongresu v letu 2017 smo strokovni javnosti predstavili rezultate naše raziskave in nakazali nove možnosti raziskovanja na tem področju.

## 7 Sklepi

- Odmerki predpisanih substitucijskih zdravil psihiatrični ambulanti Zavoda so v skladu z veljavnimi dosegljivimi smernicami, zabeležili smo le minimalna odstopanja.
- Substitucijsko zdravljenje z metadonom je ustaljena in učinkovita oblika zdravljenja odvisnosti od opioidov, vendar je potrebno zagotoviti osnovne varnostne ukrepe in z njimi seznaniti bolnike.
- Pomembno je natančno beleženje postavljenih diagnoz pri bolnikih, saj se le tako lahko vrednoti in optimizira zdravljenje.
- Med zdravili za vzdrževalno substitucijsko zdravljenje in sočasno predpisanimi ostalimi zdravili smo pogosto zaznali potencialne interakcije tipa X.
- Glede na pojavnost potencialnih interakcij tipa X pri bolnikih bi bilo smiselno spremljanje izražanja interakcij pri bolnikih.
- Uporabo benzodiazepinov je pri ljudeh z odvisnostjo od prepovedanih drog smiselno omejiti in v nekaterih primerih zamenjati z zdravili, ki manj vplivajo na interakcije z ostalimi zdravili.
- Uporaba antipsihotikov mora biti utemeljena, bolniki morajo biti ustrezno spremljani.
- Potrdili smo korelacijo med številom diagnoz in številom zdravil, ki jih bolniki prejema (Spearmanov koeficient korelacije = 0,212,  $p = 0,002$ ).
- Korelacije med številom diagnoz in pogostnostjo obravnav nismo potrdili (Spearmanov koeficient korelacije = -0,014,  $p = 0,836$ ).
- Dokazali smo statistično značilno razliko v pogostnosti obravnav med skupinami bolnikov, ki so prejeli različna substitucijska zdravila (buprenorfin, metadon in kombinacijo buprenorfina in metadona) (test Kruskal-Wallis,  $p < 0,05$ ).
- Razlik v pojavnosti interakcij tipa X med različnimi vzdrževalnimi substitucijskimi zdravljenji ni bilo, smo pa dokazali razliko med substitucijskimi zdravljenji in ostalimi bolniki (test Hi-kvadrat,  $\chi^2 = 19,032$ ;  $p < 0,05$ ).
- Z multivariabilno logistično regresijo smo ugotovili, da na pojavnost interakcij tipa X vpliva le starost ( $p = 0,049$ ;  $\beta = 0,34$ ). Z naraščanjem starosti bolnikov se večja verjetnost za pojavnost interakcije tipa X.

- Ob naših rezultatih moramo poudariti pomembnost dostopnosti enakovrednega zdravljenja odvisnosti v skupnosti in v zaporih. Predvsem pri osebah tik pred iztekom prestajanja kazni je pomembna ustrezna obravnava odvisnosti, saj se pri teh posameznikih po odpustu iz zapora pogosto pojavi ponovno jemanje drog.
- Smiselno je vključevanje kliničnega farmacevta v zdravstveni tim, ki obravnava odvisnost od prepovedanih drog in pridružene diagnoze v ambulantah zavodov za prestajanje kazni zapora, saj smo v več primerih zaznali kombinacije več diagnoz, ki zahtevajo kompleksno zdravljenje in spremljanje uspešnosti zdravljenja. Uvedba rutinskih pregledov kliničnih farmacevtov kot je že to praksa v ambulantah farmacevta svetovalca na primarnem nivoju bi glede na številne interakcije med zdravili v obravnavani skupini bolnikov izboljšala kakovost zdravljenja.

## 8 Literatura

1. Internetni vir: <http://www.termania.net/iskanje?query=odvisnost&SearchIn=All>. (Dostop: 24.8.2016).
2. Internetni vir: [http://www.sinapsa.org/rm/file.php?id=37&db=tm\\_pripone](http://www.sinapsa.org/rm/file.php?id=37&db=tm_pripone). (Dostop: 15.02.2017).
3. Internetni vir: <http://www.sinapsa.org/tm/media/pripone/a184-Vloga%20dopamina.pdf>. (Dostop: 13.02.2017).
4. Ribarič S: Seminarji iz patološke fiziologije: Patofiziologija zasvojenosti, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, 3.izd., Ljubljana, 2014: 217-223.
5. Carney T, Van Hout MC, Norman I, Dada S, Parry CDH: Dihydrocodeine for detoxification and maintenance treatment in illicit opiate-dependent individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 6: 1-4.
6. United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report 2016 (United Nations publication, Sales No. E.16.XI.7). Internetni vir: [https://www.unodc.org/doc/wdr2016/WORLD\\_DRUG\\_REPORT\\_2016\\_web.pdf](https://www.unodc.org/doc/wdr2016/WORLD_DRUG_REPORT_2016_web.pdf). (Dostop: 23.03.2017).
7. Stein D, Lerer B, Stahl SM: Essential Evidence-Based Psychopharmacology, 2. izd., Cambridge University Press, Cambridge, 2012: 235-261.
8. Kleber HD, Weiss RD, Anton Jr. RF, George TP, Greenfield S, Kosten TR, O'Brien CP, Rounsaville BJ, Strain EC, Ziedonis DM, Hennessy G, Smith Connery H: Practice guideline for the Treatment of Patients With Substance Use Disorders, 2. izd., American Psychiatric Association, 2006: 9-70, 107-123.
9. Genetic Science Learning Center: The Science of Addiction: Genetics and the Brain. Internetni vir: <http://learn.genetics.utah.edu/content/addiction/beyond/>. (Dostop: 15.02.2017).
10. Katzung BG, Masters SB, Trevor A: Basic & Clinical Pharmacology, 12. izd, McGraw-Hill Medical, New York, 2012: 352-379.
11. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann CB: Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics, 12. izd., McGraw-Hill, New York, 2011: 649-666.
12. Štrukelj B: Potencialni učinki kanabinoidov. *Farm vestn* 2016; 67: 69-73.

13. Savage SR, Romero-Sandoval A, Schatman M, Wallace M, Fanciullo G, McCarberg B, Ware M: Cannabis in Pain Treatment: Clinical and Research Considerations. *The Journal of Pain*, Volume 17, 2016; 6: 654-668.
14. Internetni vir: <https://www.drugbank.ca/drugs>. (Dostop: 28.05.2017).
15. Platt L, Reed J, Minozzi S, Vickerman P, Hagan H, French C, Jordan A, Degenhardt L, Hope V, Hutchinson S, Maher L, Palmateer N, Taylor A, Hickman M: Effectiveness of needle/syringe programmes and opiate substitution therapy in preventing HCV transmission among people who inject drugs. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 1.
16. Kastelic A: Uporaba substitucijske terapije pri zdravljenju odvisnosti od opioidov v Republiki Sloveniji. *Združenje psihiatrov pri Slovenskem zdravniškem društvu* 2008: 49.
17. Poročilo Komisije Evropskemu parlamentu in Svetu o izvajanju Priporočila Sveta z dne 18. junija 2003 o preprečevanju in zmanjševanju zdravstvenega tveganja, povezanega z odvisnostjo od drog. Internetni vir: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/?uri=CELEX%3A52007DC0199>. (Dostop: 20.11.2016).
18. Kastelic A, Kostnapfel T: Substitucijski programi zdravljenja odvisnosti od opioidov v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 575-581.
19. Internetni vir: <http://www.drmed.org/wp-content/uploads/2014/06/I-301-22.pdf>. (Dostop: 14.01.2017).
20. Boone M, Brown NJ, Moon MA, Schuman DJ, Thomas J, Wright DL: Clinical Guidelines for the Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Addiction, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, 2004: 18-77.
21. Slovenski priročnik za smernice. Internetni vir: [http://www.drmed.org/wp-content/uploads/2014/06/Priro%C4%8Dnik-za-smernice\\_slo1.pdf](http://www.drmed.org/wp-content/uploads/2014/06/Priro%C4%8Dnik-za-smernice_slo1.pdf). (Dostop: 16.02.2017).
22. Kastelic A, Kostnapfel Rihtar T: Ob desetletnici organiziranega zdravljenja odvisnosti od prepovedanih drog v Republiki Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 575-581.
23. Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L: Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6.

24. Lingford-Hughes AR, Welch S, Peters L, Nutt DJ.: BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. *J Psychopharmacol* 2012; 26(7): 899-952.
25. National Institute on Drug Abuse: Research Reports: Cocaine. Internetni vir: <https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/cocaine/what-treatments-are-effective-cocaine-abusers>. (Dostop: 12.01.2017).
26. Internetni vir: <http://www.zdravniskazbornica.si/isis/1081/2011/118/10/zdravljenje-zasvojenosti-s-kokainom>. Dostop: 4.11.2016.
27. Pravilnik o izvrševanju kazni zapora, 2016, Uradni list Republike Slovenije, 2016, št. 42, 6325.
28. Drev A: Report on the Drug Situation 2016 of the Republic of Slovenia, National Institute of Public Health, Ljubljana, 2016: 142-151.
29. Kotnik A, Peteh B et al.: Letno poročilo Uprave Republike Slovenije za izvrševanje kazenskih sankcij, Uprava Republike Slovenije za izvrševanje kazenskih sankcij, Ljubljana, 2016: 55-65.
30. Drev A: Stanje na področju prepovedanih drog v Sloveniji 2016, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Ljubljana, 2017: 14-53.
31. Van Noord C, Eigelsheim M, Stricker H Ch B: Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70(1): 16-23.
32. Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Buprenorfin Alkaloid.
33. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Metadon Krka.
34. Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Suboxone.
35. Grubič Novak V: Uporaba antipsihotikov izven indikacij. *Farm vestn* 2014; 65: 1-84.
36. Bopp A, Herbst V: *Handbuch Medikamente*, 7. izd., Stiftung Warentest, Berlin, 2008: 457-459.
37. Uehlinger C, Crettol S, Chassot P: Increased (R)-methadone plasma concentrations by quetiapine in cytochrome P450s and ABCB1 genotyped patients. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 273-278.
38. McCance-Katz EF, Sullivan L, Nallani S: Drug Interactions of Clinical Importance among the Opioids, Methadone and Buprenorphine and other Frequently Prescribed Medications: A Review. *Am J Addict* 2010; 19(1): 4-16.



39. Quello SB, Brady KT, Sonne SC: Mood Disorders and Substance Use Disorder: A Complex Comorbidity. *Sci Pract Perspec* 2005; 3(1): 13-21.
40. Bertschy G, Eap CB, Powell K, Baumann P: Fluoxetine addition to methadone in addicts: pharmacokinetic aspects. *Ther Drug Monit* 1996; 18(5): 570-2.
41. Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Helex.
42. Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Apaurin.
43. Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Zolpidem.
44. Mrhar A: Razsežnost in priporočila za obvladovanje polifarmacije v Sloveniji – pogled farmacevtske stroke, Predavanje na posvetu MZ RS in ZZS: Odgovorno predpisovanje zdravil, 2011. Internetni vir: [http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/Posveti\\_konference\\_2011/polifarmacija\\_060911/AMrhar\\_Razseznost\\_in\\_priporocila\\_za\\_obvl\\_polifarm\\_060911.pdf](http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/Posveti_konference_2011/polifarmacija_060911/AMrhar_Razseznost_in_priporocila_za_obvl_polifarm_060911.pdf). (Dostop: 10.08.2017).
45. Schindel TJ, Yukse N, Breault R, Daniels J, Varnhagen S, Hughes CA: Perceptions of pharmacists' roles in the era of expanding scopes of practice. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, Volume 13, 2017; 1: 148-161.
46. Westerlund T, Marklund B: Assessment of the clinical and economic outcomes of pharmacy interventions in drug-related problems. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2009; 34: 319-327.
47. Council of Europe committee of ministers: Resolution ResAP(2001)2 concerning the pharmacist's role in the framework of health security. Internetni vir: [https://www.edqm.eu/medias/fichiers/Resolution\\_ResAP\\_20012\\_English.pdf](https://www.edqm.eu/medias/fichiers/Resolution_ResAP_20012_English.pdf). (Dostop: 10.08.2017).
48. Bond CA, Raehl CL: Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and hospital mortality rates. *Pharmacother* 2007; 27(4): 481-93.
49. Pellegrin KL, Lee E, Uyeno R, Ayson C, Goo R: Potentially preventable medication-related hospitalizations: A clinical pharmacist approach to assessment, categorization, and quality improvement. *J Am Pharm Assoc* 2017.
50. Hermes EDA, Sernyak M, Rosenheck R. Use of second generation antipsychotic agents for sleep and sedation: a provider survey. *Sleep* 2013; 36: 597-600.
51. Novak Grubič V: Uporaba antipsihotikov izven indikacij. *Farm Vestn* 2014; 65: 7-10.

52. Caleb AG, Gallagher S, Mascola A: Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20(2): 177-184.
53. Graves SM, Rafeyan R, Watts J, Celeste Napier TC: Mirtazapine, and mirtazapine-like compounds as possible pharmacotherapy for substance abuse disorders: Evidence from the bench and the bedside. *Pharmacol Ther* 2012; 136(3): 343-353.
54. Alam A, Voronovich Z, Carley JA: A Review of Therapeutic Uses of Mirtazapine in Psychiatric and Medical Conditions. *Prim Care Companion CNS Disord* 2013; 15.
55. Gudín AJ, Mogali S, Jones JD, Comer SD: Risks, Management, and Monitoring of Combination Opioid, Benzodiazepines, and/or Alcohol Use. *Postgrad Med* 2013; 125(4): 115-130.
56. Brink J: Epidemiology of mental illness in a correctional system. *Curr Opin Psychiatry* 2005; 18: 536-541.
57. Voller F, Silvestri C, Martino G, Fanti E, Bazzlerla G, Ferrari F, Grignani M, Libianchi S, Pagano AM, Scarpa F, Stasi, Di Fiandra T: Health conditions of inmates in Italy. *BMC Public Health* 2016; 16: 1162.
58. Ford AB, Houser HB, Jackson EB: Use of drugs among persons admitted to a country jail. *Public Health Rep* 1975; 90(6): 504-508.
59. Rich JD, McKenzie M, Larney S, Wong JB, Tran L, Clarke J, Noska A, Reddy M, Zaller N: Methadone continuation versus forced withdrawal on incarceration in a combined US prison and jail: a randomised, open-label trial. *Lancet* 2015, 25; 386(9991): 350-3.
60. Birmingham L, Mason D, Grubin D: Prevalence of mental disorder in remand prisoners: consecutive case study. *British Medical Journal* 1996; 313: 1521-1524.
61. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Metadon.
62. Internetni vir: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Levomethadone>. (Dostop: 16.02.2017).
63. Severiano K, Saxon AJ, Hermann R: Medically supervised opioid withdrawal during treatment for addiction. Internetni vir: <https://www.uptodate.com/contents/medically-supervised-opioid-withdrawal-during-treatment-for-addiction>. (Dostop: 15.10.2016).

64. Adetunji B, Mathew M, Williams A, Rufai O: Evidence-Based Addiction Medicine. *Psychiatry (Edgmont)* 2004; 1(3): 32-35.

## 9 Priloge

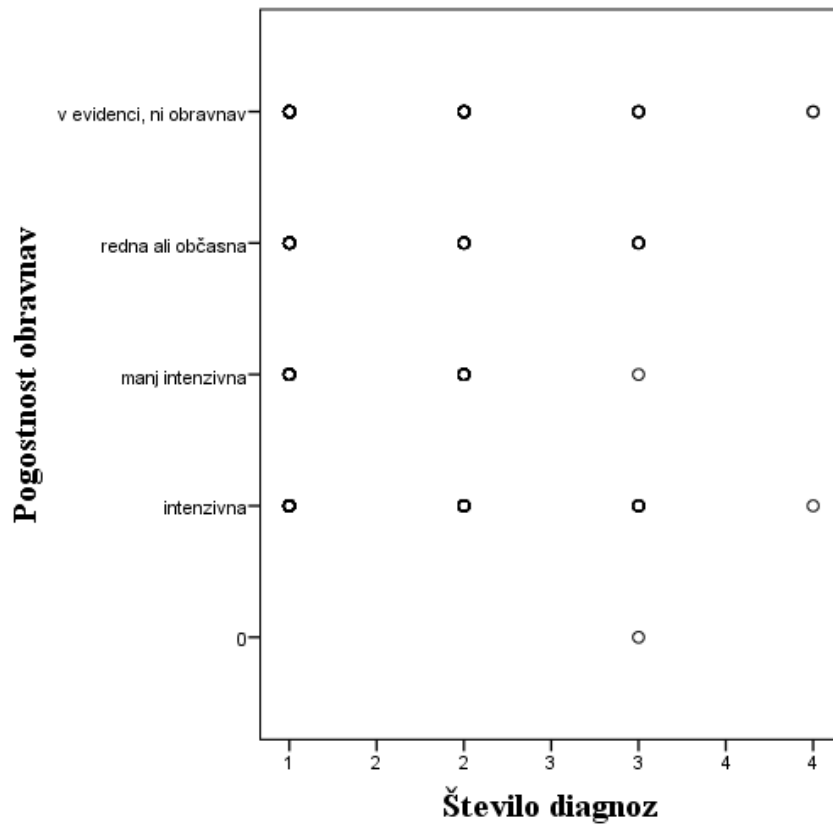
Priloga 1: Pregled najpogosteje uporabljanih zdravil za vzdrževalno substitucijsko zdravljenje.

<b>METADON</b>	
<b>Pogostnost odmerjanja</b>	na 24 ur
<b>Priporočeni optimalni odmerek</b>	60-120 mg/dan
<b>Način aplikacije</b>	peroralno (sirup, tablete), intravensko *V Slo v obliki raztopine na narkotično naročilnico, razredčen z gostim sadnim sokom (18).
<b>Mehanizem delovanja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- agonist na <math>\mu</math> opioidnih receptorjih, selektivna vezava na specifične opioidne receptorje v možganih (limbični sistem, talamus, striatum, hipotalamus, srednji možgani in hrbtenjača)</li> <li>- s stimulacijo inhibicijskega sistema za endogeno bolečino spremeni prevajanje in občutljivost za bolečino</li> <li>- sedacija, depresija dihanja, inhibicija centra za kašelj, miozo, bruhanje in zmanjšano izločanje seča zaradi delovanja na osrednje živčevje</li> <li>- periferno delovanje metadona <math>\uparrow</math>tonus gladkih mišic, upočasni prehod skozi prebavila (61).</li> </ul>
<b>Nevarnost predoziranja</b>	+++ resni neželeni učinki (depresija dihanja, podaljšanje dobe QT in smrt)
<b>Abstinenčni simptomi</b>	+++
<b>Opombe</b>	<p>Levometaanon (R-(-)-metadon) je aktivni enantiomer metadona, je sintetični opioidni analgetik in antitusik, ki je v Evropi registriran za zdravljenje bolečine in zdravljenje odvisnosti od opioidov. Dekstrometaanon (S-(+)-enantiomer) je enantiomer metadona s približno 50-krat manjšo potentnostjo in manjšo selektivnostjo za <math>\mu</math> opioidne receptorje (62).</p> <p>Optimalen odmerek je individualno variabilen (lahko &lt;60 mg ali &gt;120 mg). Najpogostejši NU: zaprtje, povečano potenje in težave v spolnosti. Največja verjetnost za NU v začetku zdravljenja.</p> <p>Pozornost potrebna ob sočasni terapiji z metadonom in zdravili, ki lahko podaljšajo QT-interval (npr. večina antipsihotikov, nekateri antiaritmiki in antibiotiki) (20).</p>
<b>BUPRENORFIN, BUPRENORFIN+ NALOKSON (4:1)</b>	
<b>Pogostnost odmerjanja</b>	na 24, 48 ali 72 ur
<b>Priporočeni optimalni odmerek</b>	8-24 mg/dan
<b>Način aplikacije</b>	podjezično (obsežen metabolizem prvega prehoda (8, 24). * v namen preprečevanja zlorab se buprenorfinu lahko doda nalokson, ki je kratko delujoči antagonist na $\mu$ opioidnih receptorjih (Suboxone®, sublingvalne tablete buprenorfin in nalokson v razmerju 4:1) - po sublingvalnem vnosu se nalokson slabo absorbira in nima večjega učinka, v primeru intravenske aplikacije pa povzroči resne odtegnitvene simptome pri ljudeh z odvisnostjo od heroina (inverzni agonist na $\mu$ -receptorje in

	posledično lahko povzroči močne efekte, ki so večji kot ob vezavi naravnega antagonista) in tako preprečuje zlorabe oz. intravensko uporabo zdravila.
<b>Mehanizem delovanja</b>	- delni agonist na $\mu$ opioidnih receptorjih in antagonist na kapa opioidnih receptorjih
<b>Nevarnost predoziranja</b>	+ (ob sočasnem jemanju drugih drog)
<b>Abstinenčni simptomi</b>	+
<b>Opombe</b>	Začetek zdravljenja 6-8 ur po zadnjem odmerku heroina ali ob pojavu odtegnitvenih simptomov; če je bila oseba prej na metadonu, odmerek metadona znižamo na 30 mg, buprenorfin uvedemo 48 ur po zadnjem odmerku metadona ali ob nastopu odtegnitvenih simptomov. Prednosti: dolgo delovanje, $\uparrow$ afiniteta do $\mu$ opioidnih receptorjev v primerjavi z ostalimi opioidi (izjema fentanil), počasna disociacija z receptorja, manjši potencial za zlorabo zaradi delnega agonističnega delovanja in večja varnost v primeru predoziranja v primerjavi s polnimi agonisti (npr. metadon) (8, 63). Slabosti: poslabšanje odtegnitvenih simptomov ob nepravilnem uvajanju zdravila, $\uparrow$ cena (63). Resne interakcije med buprenorfinom in drugimi zdravili, npr. fatalna depresija dihanja ob sočasni uporabi benzodiazepinov in/ali alkohola ter ob zlorabi buprenorfina v obliki intravenske aplikacije v visokem odmerku. Pogosti NU: sedacija, glavobol, slabost, zaprtje in nespečnost (63). V primerjavi z metadonom ne vpliva na QT-interval ali na pojavnost TdP (64).
<b>POČASI SPROŠČUJOČI MORFIN</b>	
<b>Pogostnost odmerjanja</b>	na 24 ur
<b>Priporočeni optimalni odmerek</b>	300-1200 mg/dan
<b>Način aplikacije</b>	peroralno (kapsule)
<b>Nevarnost predoziranja</b>	+++
<b>Abstinenčni simptomi</b>	++(+)
<b>Opombe</b>	V nekaterih zaporih, kjer je zdravljenje z metadonom ali buprenorfinom kontraindicirano.
<b>DIAMORFIN (heroin)</b>	
<b>Pogostnost odmerjanja</b>	2-3x/24 ur
<b>Priporočeni optimalni odmerek</b>	400-700 mg/dan
<b>Način aplikacije</b>	intravensko, kajenje
<b>Nevarnost predoziranja</b>	+++
<b>Abstinenčni simptomi</b>	+++
<b>Opombe</b>	Substitucijsko zdravljenje s heroinom farmacevtske čistote (angl. <i>injectable opioid treatment</i> – IOT ali tudi angl. <i>heroin-assisted treatment</i> – HAT) Zadnja izbira zdravljenja, zgolj pri ljudeh z odvisnostjo od prepovedanih drog, katerih predhodna zdravljenja z drugimi zdravili niso bila uspešna. Trenutno registriran kot zdravilna učinkovina za zdravljenje rezistentne odvisnosti pri ljudeh z odvisnostjo od heroina v Švici, Nemčiji in na Nizozemskem (7).

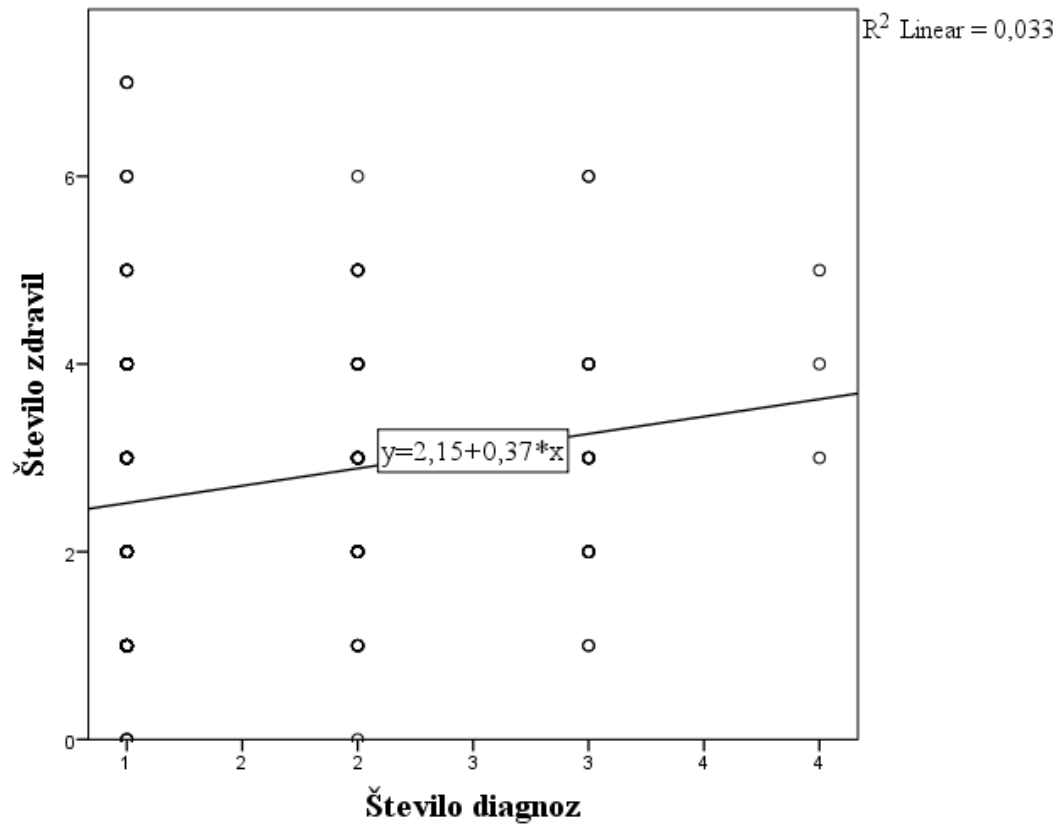
Priloga 2: Rezultati analize povezanosti števila diagnoz s pogostnostjo obravnav (Spearmanov koeficient, analiza s programom IBM SPSS Statistics, verzija 21).

Spearmanov koeficient			
		Število diagnoz	Število zdravil
Število diagnoz	Koeficient korelacije ( $\rho$ )	1,000	-0,014
	p	/	0,836
Število zdravil	Koeficient korelacije ( $\rho$ )	-0,014	1,000
	p	0,836	/



Priloga 3: Rezultati analize povezanosti števila diagnoz s številom predpisanih zdravil (Spearmanov koeficient, analiza s programom IBM SPSS Statistics, verzija 21).

Spearmanov koeficient			
		Število diagnoz	Število zdravil
Število diagnoz	Koeficient korelacije ( $\rho$ )	1,000	0,212
	p	/	0,002
Število zdravil	Koeficient korelacije ( $\rho$ )	0,212	1,000
	p	0,002	/



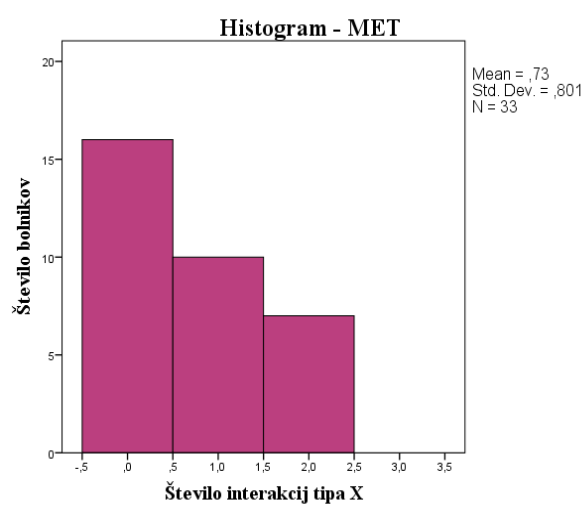
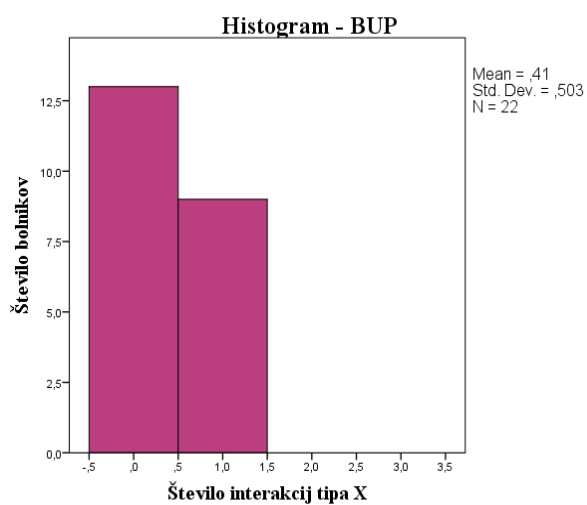
Priloga 4: Normalnost porazdelitve podatkov (Shapiro-Wilk test, analiza s programom IBM SPSS Statistics, verzija 21).

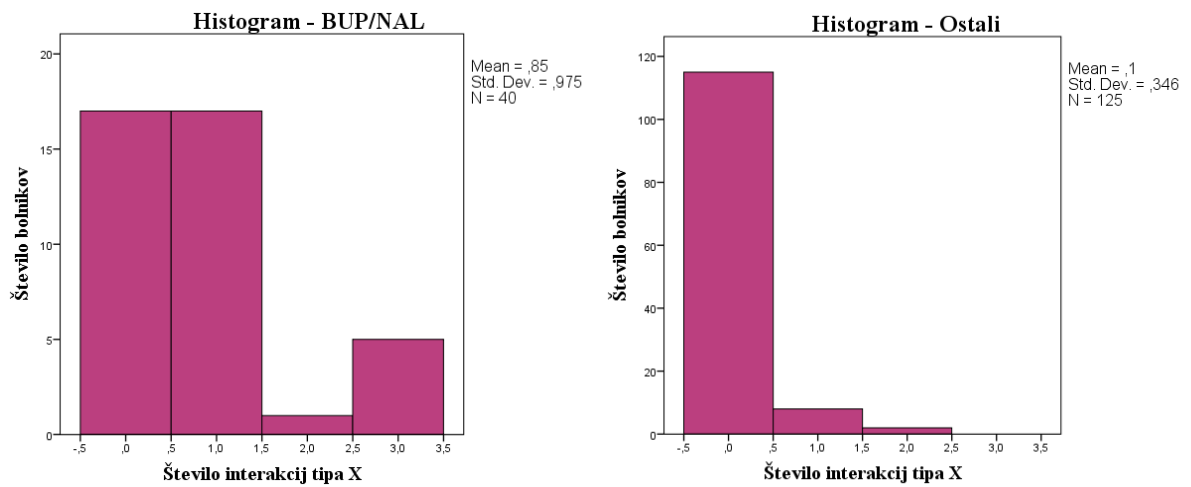
	Shapiro-Wilk
	p
Interakcije tipa X	0,000
Število interakcij tipa X	0,000



Priloga 5: Rezultati testa normalnosti porazdelitve vzorca za število interakcij tipa X za posamezno vzdrževalno substitucijsko zdravljenje in ostale bolnike (Shapiro-Wilk test, analiza s programom IBM SPSS Statistics, verzija 21).

		Shapiro-Wilk	
		N	p
Število interakcij tipa X	Terapija z zdravili		
	Buprenorfin	22	0,000
	Metadon	33	0,000
	Buprenorfin/nalokson	40	0,000
	Ostali	125	0,000





Priloga 6: Rezultati testa Kruskal-Wallis o primerjavi med skupinami (buprenorfin, metadona, kombiniran pripravek buprenorfina in naloksona) glede na vrsto vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja z zdravili (analiza s programom IBM SPSS Statistics, verzija 21).

	Starost	Število predpisanih zdravil	Prisotnost interakcije tipa X	Št. prisotnih interakcij tipa X	Pogostnost obravnave	Uspešnost zdravljenja
$\chi^2$	1,534	2,202	1,548	2,809	6,316	1,412
p	0,464	0,333	0,461	0,246	0,043	0,494

Priloga 7: Rezultati testa Kruskal-Wallis o primerjavi med skupinami (buprenorfin, metadona, kombiniran pripravek buprenorfina in naloksona, ostali) glede na vrsto vzdrževalnega substitucijskega zdravljenja z zdravili (analiza s programom IBM SPSS Statistics, verzija 21).

	Starost	Število predpisanih zdravil	Prisotnost interakcije tipa X	Št. prisotnih interakcij tipa X	Pogostnost obravnave
$\chi^2$	12,872	31,904	53,976	54,732	19,032
p	0,005	0,000	0,000	0,000	0,000

Priloga 8: Rezultati logistične regresije za napovedni model (analiza s programom IBM SPSS Statistics, verzija 21).

Logistična regresija	
Nagelkerke R <sup>2</sup>	0,091
Hosmer in Lemeshow test	$\chi^2=14,567$ df=8 p=0,068

Logistična regresija						
	B	S.E.	Wald	df	p	Exp. B
Starost	0,037	0,017	3,886	1	0,049	1,035
Pogostnost obravnav	-0,408	,0132	9,502	1	0,002	0,665

Priloga 9: Rezultati analize povezanosti prisotnosti diagnoze duševnih in vedenjskih motenj zaradi uživanja psihotropnih snovi (skupina diagnoz F10-F19 po MKB-10 klasifikaciji) s pogostnostjo obravnav (Spearmanov koeficient, analiza s programom IBM SPSS Statistics, verzija 21).

<b>Spearmanov koeficient</b>			
		Prisotnost diagnoze iz skupine diagnoz F10-F19	Pogostnost obravnave
Prisotnost diagnoze iz skupine diagnoz F10-F19	Koeficient korelacije ( $\rho$ )	1,000	0,060
	p	/	0,508
Pogostnost obravnave	Koeficient korelacije ( $\rho$ )	0,060	1,000
	p	0,508	/

Priloga 10: Rezultati analize povezanosti prisotnosti diagnoze duševnih in vedenjskih motenj zaradi uživanja psihotropnih snovi (skupina diagnoz F10-F19 po MKB-10 klasifikaciji) s številom predpisanih zdravil (Spearmanov koeficient, analiza s programom IBM SPSS Statistics, verzija 21).

<b>Spearmanov koeficient</b>			
		Prisotnost diagnoze iz skupine diagnoz F10-F19	Št. predpisanih zdravil
Prisotnost diagnoze iz skupine diagnoz F10-F19	Koeficient korelacije ( $\rho$ )	1,000	0,157
	p	/	0,082
Št. predpisanih zdravil	Koeficient korelacije ( $\rho$ )	0,157	1,000
	p	0,082	/



EPA 2017  
25<sup>th</sup> EUROPEAN CONGRESS  
OF PSYCHIATRY

## POSTER CERTIFICATE

This is to certify that

**Matej Stuhec**

*presented an e-Poster entitled*

**A Retrospective Study of Drug-drug Interactions in Patients Treated with Pharmacotherapy in the Biggest Slovenian Correctional Facility**

*M. Stuhec<sup>1</sup>, S. Brunec<sup>1</sup>, V. Svab<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy, Biopharmacy and Pharmacokinetics, Ljubljana, Slovenia; <sup>2</sup>Faculty of Medicine, Department for Psychiatry, Ljubljana, Slovenia.*

**at the 25<sup>th</sup> European Congress of Psychiatry  
1-4 April 2017, Florence, Italy**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Silvana Galderisi'.

Silvana Galderisi  
EPA President  
2017 LOC Chair



Florence, Italy  
1-4 April 2017

[www.epa-congress.org](http://www.epa-congress.org)