

Stacionarinis opioidinės abstinencijos gydymas buprenorfinu/naloksonu:  
indikacijos, privalumai, taikymo metodika

Darius Jokūbonis, Vilma Pukelevičienė (Kauno PLC)  
Vidmantas Dainora, Pavel Osipov (LSMU)

Priklausomybės nuo opioidų ir abstinencijos sindromų  
medikamentinis gydymas Lietuvoje: patirtis ir perspektyvos

Vilnius, 2012m. Spalio 25d

## **Opioidų abstinencijos sindromo (OAS) gydymas**

### **Pranešimo apžvalga**

- Problemos kontekstas
- Indikacijos
- Tikslai
- OAS gydymo planavimas
- Klinikinių tyrimų apžvalga
- OAS gydymo buprenorfinu/naloksonu stacionare standartas
- Simptominis OAS gydymas
- Kitos buprenorfinu/naloksonu skyrimo metodikos
- Klinikinių atveju pristatymas

## Problemos kontekstas (I)

- Nors pakaitinis gydymas (opioidų) agonistais susijęs su palankesniais rezultatais daugumai pacientų, opioidų vartojimo nutraukimas išlieka pageidaujama procedūra, pirmiausia, sumažinanti įpročio kainą, išpildanti sąlygą patekti į reabilitacijos bendruomenę ar pradėti palaikomąjį gydymą opioidų antagonistais.
- Didelį atkryčių dažnį lemia pagrinde ne gydymo metodas, bet gydymosi motyvas, podetoksikacinė priežiūra ar neuroadaptacija, atsiradusi priklausomybės metu.
- Pacientai sėkmingai užbaigę detoksikaciją išlieka blaivūs ilgiau.

*(HD Kleber, Dialogues Clin Neurosci., 2007)*

## Problemos kontekstas (II)

- OAS gydymas (detoksikacija) padeda atsistatyti pasikeitusiai neuroadaptacijai ir suvaldyti lydinčius simptomus;
- Kadangi didelė dalis opioidų vartotojų dalis neužbaigia OAS gydymo, atkryčių dažnis yra aukštas, pati procedūra turi nežymią įtaką opioidų vartojimo lygiui (Vailant 1988);
- OAS gydymą reikia laikyti ne savitiksle intervencija, bet vienu (pirmu) tęstinio gydymo žingsniu;
- Tolimesnė priežiūra ir pagalba yra esminė gydymo tęstinumo dalis, turinti padėti pacientams siekti realių gydymo tikslų (Amato et al., 2005; McCambridge et al., 2007);
- Žymi pažanga opioidinės priklausomybės farmakoterapijos srityje pastarąjį dešimtmetį sudaro sąlygas išplėsti OAS gydymo galimybes ir prieigą.

### **Planuojant OAS nutarukimo gydymą klinikistai vertina:**

- Formą (ambulatorinis/ stacionarus);
- Klinikinius ONS požymius ir komplikacijų riziką;
- Podetoksikacinę priežiūrą ir pagalbą;
- Atskirų pacientų grupių poreikius.

### **ONS gydymo paslaugos tikslai :**

- Sumažinti distresą;
- Padėti išvengti lydinčių somatinių ir psichikos ligų komplikacijų;
- Įtraukti pacientą į tolimesnį gydymą ir sveikimą (pvz.: nukreipti pacientą lydinčių ligų gydymui, psichologinei, socialinei paramai; savitarpio pagalbos grupes; palaikomajam gydymui naltreksonu; rehabilitacijos bendruomenes; pakaitiniam gydymui buprenorfinu ar metadonu);
- Nutraukti besitęsiantį intensyvų, reguliarų medžiagų vartojimą;
- Įvertinti ir atsiliepti į kitus poreikius (socialinius, teisinius, pastogės).

## **Indikacijos stacionariam OAS gydymui**

- Pakartotiniai, nesėkmingi ambulatorinės detoksikacijos epizodai;
- Lydintys somatiniai ir psichikos sutrikimai;
- Lydinti priklausomybė nuo kitų medžiagų;
- Nepalanki aplinka (vartojantys šeimos nariai, nėra atsakingo artimojo);
- Didelis atstumas iki sveikatos priežiūros įstaigos.

## **ONS gydymo priežiūros planavimas**

Remiasi klinikinės apžiūros duomenimis ir apima:

- Numatomas ONS sunkumo laipsnis;
- Komplikacijų rizika;
- Paciento motyvacija;
- Paciento tikslai (nutraukimas, vartojimo lygio sumažinimas, pakaitinis gydymas);
- Potencialios kliūtys (pvz.: abstinencijos baimė);
- Vidiniai ir išoriniai rezervai;
- Tolimesnis gydymosi planas;
- Šeimos narių/artimųjų įtraukimas ir pagalba jiems.

### **Medikamentinio OAS gydymo buprenorfinu aspektai (I)**

Sisteminė (Cochrane) kontroliuotų klinikinių tyrimų apžvalga (L. Gowing et al., 2009) apėmė palyginamąją buprenorfino klinikinio efektyvumo analizę gydant OAS :

- metadonu (12 KT);
- klonidinu arba lofeksidinu (5 KT);
- tirtas skirtingų buprenorfino skyrimo trukmės ir dozuočių efektyvumas (5KT).

Viso - 1736 pacientai.

### **Medikamentinio OAS gydymo buprenorfinu aspektai (II)**

#### Rezultatai

Gydymas tiek metadonu, tiek buprenorfinu vienodai efektyviai slopina OAS simptomus, išlaiko pacientus gydyme; buprenorfinu gydytų pacientų OAS atslūgo greičiau;

Buprenorfinas lyginant su klonidinu ar lofeksidinu efektyviau slopina OAS simptomus, didesnė dalis pacientų užbaigia gydymo kursą.

#### Autorių išvada:

Buprenorfinas efektyvesnis už alfa2 adrenerginių receptorių antagonistus ir kiek pranašesnis už metadoną taikyti stacionaro sąlygomis.

### Medikamentinio OAS gydymo buprenorfinu aspektai

- Buprenorfinas pradamas skirti tik pasireiškus pirmiesiems OAS požymiams;
- Pirmieji OAS požymiai pasireiškia, praėjus vienam vartojamo opioido eliminacijos pusperiodžiui, t.y. praėjus maždaug 6 valandoms po heroino vartojimo nutraukimo ar 24-36 valandoms - po metadono;
- Įprasta OAS gydymo buprenorfinu trukmė – 4 – 8 dienos;
- Užbaigus buprenorfino skyrimą tęsti paciento stebėjimą 1-2 paras;
- OAS išraišką matuojama klinikinių klausimynų pagalba, pvz.: OOWS ir SOWS (VPLC svetainė, metodikų skyrius).

### OAS gydymo buprenorfinu stacionare standartas

(Lintzeris et al., 2006)

Diena	Bpn dozuotė	Suminė dienos dozė
1	4mg pasireiškus OAS požymiams, papildomi 2-4mg vakare	4-8 mg
2	4mg ryte, papildomi 2-4mg vakare	4-8mg
3	4 mg ryte, papildomi 2 mg vakare	4-6 mg
4	Simptominis gydymas arba – 2 mg ryte, papildomi 2 mg vakare	0-4 mg
5	Simptominis gydymas arba – 2 mg ryte	0-2 mg
6	Simptominis gydymas	(-)
7	Simptominis gydymas	(-)
Suminė dozė		12-28 mg

## Simptominis gydymas

ONS simptomai	Vaistai
Pykinimas, vėmimas	Metoklopramidas 10 mg iki 30 mg iki 3-4 dienų, pagal poreikį
Ryškus pykinimas, vėmimas	Ondanseftronas 4-8 mg kas 12 valandų pagal poreikį (tik stacionare)
Viduriavimas	Loperamidas 2-4 mg, kartoti pagal poreikį
Pilvo skausmai	Hyoscino butilbromidas 10-20 mg pagal poreikį 3-4 kartus per dieną 3-4 dienas
Ryškūs virškinamojo trakto simptomai	Okteotridas 0.05-0.1 mg kas 8-12 valandų
Raumenų, sąnarių skausmai	Ibuprofenas 800-1600 mg per parą, iki savaitės
Simpatinės NS aktyvumo požymiai (nerimas, nemiga, prakaitavimas, padidėjusi sekrecija, pilvo skausmai)	Klonidinas (vykdant aktyvią kardiovaskulinės sistemos stebėseną)
Nerimas ir/ar nemiga	Diazepamas (iki 40 mg per parą), Mažinat dozę gydymo kurso metu
Nemiga	Temazepamas 10-30 mg miegui Arba Trazodonas 50-100 mg miegui
„Neramios kojos“	Diazepamas arba baklofenas 10-25 mg kas 8 valandas

*Murray et al. (2002)*

## Kitos gydymo metodikos

- 32mg buprenorfino pirmos OAS gydymo paros bėgyje, toliau 6 dienas skirtas simptominis gydymas.  
*(Hooper JA et al., 2005)*
- 8 mg buprenorfino pirmą parą, simptominis gydymas antrą parą, naltreksono 12.5 mg trečią parą titruojant iki 50mg sekančias dvi paras.  
*(Collins ED et al., 2005)*

## Klinikiniai atvejai (I)

R.Ž., 43 metų vyras

- stacionarizuotas išryškėjus abstinencijos simptomams ambulatoriškai pervedant iš pakaitinio gydymo metadonu.
- Pacientui buvo skirta 2+8 mg buprenorfino/naloksono
- Abstinencijos būklės išraiška atvykus - SOWS >35

**Pirmą parą** skirtas simptominis gydymas:

- *Diazepamo 40mg,*
- *Hioscino hidrchlorido 80mg,*
- *Ibuprofeno 1200mg*
- *Magnio sulfato,*
- *Klonazepamo 4mg*

**Antrą parą** skirta 8mg buprenorfino/naloksono

Abstinencijos būklės išraiška atslūgo iki 7-8 balai (SOWS)

Pacientas išrašytas planuotai ambulatorinei detoksikacijai buprenorfin/naloksonu.

## Klinikiniai atvejai (II)

Po dviejų mėnesių *pacientas R.Ž.* stacionarizuotas detoksikacijai po heroino vartojimo epizodo.

- Atvykus nebuvo stebėta objektyvių abstinencijos požymių.
- Skirtas simptominis gydymas *diazepamu, chlorprotiksenu vakarui.*
- Išryškėjus abstinencijos požymiams sekančią dieną pacientas pradėtas gydyti buprenorfinu/naloksonu:

II-V 4+4 mg buprenorfino/naloksono

VI 4 mg buprenorfino/naloksono

VII 2 mg buprenorfino/naloksono

Papildomai skirta 50mg *chlorprotiksenu* nakčiai.

- Pradėjus skirti buprenorfiną/naloksoną atslūgo abstinencijos požymiai – SOWS išliko 4-8 balų ribose, išnyko nerimas, disforijos reiškiniai, atsistatė apetitas.
- Būklė išliko stabili visą detoksikacijos laikotarpį.
- Pacientas išrašytas pačiam pageidaujant tolimesnei ambulatorinei priežiūrai paskyrus simptominį gydymą rezidualinei nemigai koreguoti.



## Klinikiniai atvejai (III)

### R.E., 29 metų vyras

- stacionarizuotas detoksikacijai nuo heroino prieš planuojamą reabilitaciją reabilitacijos bendruomenėje;
- pastarąsias 4 savaites kasdien švirkštėsi heroiną iki 2 g/p;
- bendra priklausomybės trukmė – 14 metų.

Pacientui titruota buprenorfino/naloksono dozė pagal abstinencijos išraišką

I	8 mg
II	12 mg
III	16 mg
IV	12 mg
V	8 mg
VI	4 mg
VII	2 mg

**Sekančias tris dienas** pacientas gydytas:

- *karbamazepinu iki 600 mg/p,*
- miego korekcijai skirta *chlorprotikseno ir klonazepamo.*

## Klinikiniai atvejai (IV)

T.V. 30 metų vyras, stacionarizuotas detoksikacijai nuo heroino prieš planuojamą palaikomąjį gydymą naltreksonu.

- Pastaruosius 2 mėnesius kasdien rūkė heroiną iki 1 g/d;
- Bendra priklausomybės trukmė 10 metų;
- Atvykus abstinencijos išraiška – 24 balai (SOWS).

**Buprenorfino/naloksono dozė titruota:**

I	2+2+4+4 mg
II	4+8 mg
III	4+4 mg
IV	4+4 mg
V	4+2 mg
VI	4+2 mg
VII	4 mg
VIII	2 mg
IX	2 mg
X	0 mg

- Detoksikacijos laikotarpiu SOWS < 10 balų;
- Papildomai skirta chlorprotikseno 50mg/n;
- Užbaigus buprenorfino/naloksono skyrimą dar dvi dienas pacientas buvo gydomas skyriuje, skirta karbamazepino iki 400mg/d;
- Išrašytas tolimesniai ambulatorinei priežiūrai, po savaitės pradėtas skirti palaikomasis gydymas naltreksonu.