

РАЗЛИКЕ У СПРОВОЂЕЊУ МЕТАДОНСКОГ ПРОГРАМА У ЕВРОПСКИМ ЗЕМЉАМА

Невена Ивановић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

DIFFERENCES IN THE IMPLEMENTATION METHADONE PROGRAMME TO EUROPEAN COUNTRIES

Nevena Ivanović

Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

Примљен/Received: 12.12.2015.

Прихваћен/Accepted: 25.2.2016.

САЖЕТАК

Метадонска терапија је препоручена од Светске здравствене организације као основни модел лечења опијатских зависника. Супституциона терапија метадоном ублажава многе апстиненцијалне симптоме које зависници доживљавају и смањује здравствене и друштвене ризике.

Претраживана је литература о начину спровођења и карактеристикама метадонског програма из медицинске базе података *Medline*. Анализиране су публиковане студије о карактеристикама метадонске терапије у више земаља.

Супституциона терапија метадоном је изразито развијена у Швајцарској, где је од 1989. до 2000. године повећан број са око 5000 пацијената на 18.000 пацијената. Од 1996. у Француској се примењују метадон и бупренорфин. У Ирској, крајем 2009. године је регистровано 8.551 пацијената на метадонском програму, у поређењу са 5.965 пацијената крајем 2002. године. Студија спроведена у Њујорку је показала да метадон интравенски злоупотребљава 71,9% корисника метадонског програма, а да га 64,7% продаје. У многим центрима у Шпанији и Ирској критеријуми за принудно прекидање терапије су насиље и злоупотреба ових супстанци. Испитаници сматрају да би запослени требало да им укажу на сва

нежељена дејства и сугеришу да се продужи радно време клиника. Запослени сматрају да је пуно радно време, током свих 365 дана у години, управо узрок грешака у току рада. Проблем са којим се сусрећу запослени у Ирској су значајне разлике у приступу лечења метадоном у различитим деловима земље. Студије указују на незадовољство пацијената финансијским стањем, јер они сами плаћају терапију или су дуже на лечењу него што је потребно.

Кључне речи: метадон, супституциона терапија, опиоидна зависност, прегледни чланак.

ABSTRACT

Methadone therapy is recommended by the World Health Organization as the primary model of treatment of opiate addicts. Methadone maintenance treatment relieves many of the withdrawal symptoms that addicts experience and reduce the health and social risks.

We searched the literature about the implementation and the characteristics of methadone programs in the medical database *Medline*. We analyzed published studies about the characteristics of methadone treatment in several countries.

Methadone maintenance program is highly developed in Switzerland where from 1989 to

2000 increased the number of patients, 5000 to 18000. In France, methadone and buprenorphine programs start in 1996. In Ireland, at the end of 2009 registered 8,551 patients on methadone program compared to 5,965 patients at the end of 2002. In New York, results show that 71.9% of users of methadone programs abused methadone intravenously and 64.7% of patients sales. In many centers in Spain and Ireland, the criteria for involuntary interruption of treatment is violence and abuse of these substances. Patients believe that employees should give them all informations about side effects. Patients also suggested that clinics should extend working time. Employees believe that full-time during 365 days a year cause mistakes. In Ireland, the problem is significant difference among different parts of the country. Studies showed that patients was dissatisfaction when they have to pay therapy by themselves or they are unduly long time methadone user at clinic.

Key words: methadone, maintenance treatment, opioid dependence, review.

Зависност од опијата је хроничан поремећај рецидивантног карактера и његово лечење је дуготрајан процес. Особе које злоупотребљавају опијате или опиоиде врло брзо постају зависне, при чему им се нарушава биолошки, социолошки, психолошки и економски миље. С друге стране, убризгавање нестерилног материјала уз коришћење нестерилног прибора интравенским путем може изазвати низ инкулативних болести као што су хепатитис Ц, болести јетре, туберкулоза, бактеријске инфекције¹.

Већина европских земаља данас пружа неку врсту супституционе терапије. Процент људи са зависношћу од опијата који добијају супституциону терапију варира по земљама и у оквиру региона².

Стратегије у лечењу зависности од опијата ослањају се на четири велике групе психофармака у односу на њихов афинитет према опиоидним рецепторима: агонисте (метадон, споро ослобађајући морфин), парцијалне агонисте (бупренорфин), опиоидне антагонисте (налтрексон) и симптоматску терапију (клонидин, трамадол). Фармакотерапија треба да буде удружена са психотерапијом и социотерапијом¹.

Метадонска терапија је препоручена од Светске здравствене организације као основни модел лечења опијатских зависника, а метадон се узима као златни стандард².

Према препоруци Светске здравствене организације предлажу се четири облика метадонског лечења: кратка детоксификација, дуготрајна детоксификација, кратко (привремено) одржавање на истој дневној дози и дуготрајно одржавање³. Циљ овог рада је да направи кратак преглед спровођења метадонског програма у неколико европских земаља.

Метадон је по свом хемијском саставу б-диметиламино-4,4-дифенил-3-хептанон хлороводоник. Користи за лечење умереног до тешког бола који не реагује на неопиоидне аналгетике, за детоксикацију услед опиоидне зависности и као супституциона терапија услед опиоидне зависности⁴. Првобитно је синтетисан крајем 1930-их година као супстанца сродна атропину. У лечењу опиоидне зависности, метадон се примењује орално у облику раствора или таблета⁵. Метадон је агониста μ опиоидних рецептора, међутим, он је и антагониста НМДА рецептора⁴. Првенствено се метаболише у јетри до неактивних метаболита преко цитохрома П450 изоформе ЦИП 3А4. Метадон је слаб инхибитор ове изоформе, али је и делом супстрат за изоформе 2Ц19 и 2Д6⁶. Метаболизам се одвија деметилацијом атома азота у молекулу метадона, а метаболит се елиминише и путем урина и путем жучи⁷. Толеранција и физичка зависност се развијају спорије у односу на морфин⁸. Доказано је да је метадонска супституциона терапија безбедна код пацијената са цирозом јетре, посебно када се примењују ниске дозе⁹.

Нежељени ефекти метадона су: повећано знојење, констипација, поремећај сна, сексуалног нагона и концентрације, као и наузеја. Јављају се код 20% корисника метадонског програма⁴.

Акумулација метадона може довести до седације, продужетка QT интервала, депресије дисања, па чак и смрти⁶.

Изоформе 3А4 и 2Д6 цитохрома П450 значајно учествују у метаболизму метадона, а активност ЦИП 3А4 варира међу појединцима, што објашњава варијабилност у расположивости метадона¹⁰. Метадон се метаболише и преко ЦИП2Б6, ЦИП2Ц9 и ЦИП2Ц19¹¹.

Позитивне стране метадонског програма су:

- значајна редукација употребе и злоупотребе психоактивних супстанци
- смањење броја смртних исхода од предозирања

- смањење учесталости криминогеног понашања
- редукција употребе заједничког прибора за интравенску апликацију
- редукција трансмисије вирусних инфекција (вирусни хепатитиси, ХИВ инфекције)
- побољшање исхода трудноће код трудница – зависница
- побољшање квалитета живота пацијената.

Негативне стране метадонске терапије су:

- један део медицински ординираних метадона одлази на илегално тржиште
- скоро 20% пацијената обухваћених метадонским програмима прибегава каснијој злоупотреби алкохола, барбитурата или стимуланаса ЦНС-а
- просечно око 14% пацијената је искључено из програма због психотичног, делинквентног или другог вида неадекватног понашања¹².

Спровођење супституционе терапије се врши на примарном (дом здравља, заводи за здравствену заштиту студената и заводи за здравствену заштиту радника), секундарном (опште болнице, специјалне болнице за лечење психијатријских болести и болести зависности) и на терцијарном нивоу (клинике, институти, заводи, специјалне установе)².

Претраживана је литература о начину спровођења и карактеристикама метадонског програма из медицинске базе података *Medline*¹³ у периоду од 7.3.2014. до 1.9.2014. године. Анализиране су публиковане студије о карактеристикама метадонске терапије у различитим земљама. Претрага литературе вршена је на основу коришћења кључних речи: *methadone, methadone maintenance, methadone treatment, methadone abuse, methadone misuse, methadone, methadone illegally*. Критеријуми који су узети у обзир приликом одабира и селекције студија су: доступне студије у слободном пуном тексту (*free full text available*), написане на енглеском језику (*english*), спроведене на људима (*humans*).

Од 1970. године метадонска терапија одржавања је доминантан облик супституционе терапије за опијатске зависнике. Процењује се да пола милиона пацијената у свету користи овај начин лечења¹⁴.

Током 1980-их година, Шпанија је имала врло строге законе који ограничавају приступ супституционој терапији опиоидним агонистима, те је смртност међу корисницима забрањених опиоида била висока. У овој земљи, још од 1994. године, 224 од 280 центара спроводи метадонски програм. Захваљујући овом начину лечења у Шпанији је морталитет хероинских зависника смањен са 59 смртних случајева на 1000 особа годишње у 1992. години на 16 смртних случајева у 1999¹⁵.

Супституциона терапија метадонем је изразито развијена у Швајцарској, где је од 1989. до 2000. године повећан број са око 5.000 пацијената на 18.000 пацијената. У 2008. години, више од 16.500 корисника имало је учешће у метадонском програму у овој земљи¹⁶.

У Малезији је од 2005. године значајно унапређена и распрострањена примена метадонског програма, који се развијао кроз три фазе. У првој фази метадонски програм почиње да се примењује у специјализованим клиникама за болести зависности, у другој фази се шири на ниво примарне здравствене заштите, а у трећој фази се спроводи и у затворима¹⁷.

Од 1996. у Француској се примењују метадон и бупренорфин¹⁸.

У Ирској крајем 2009. године било је 8.551 регистрованих пацијената (од којих 5.352 у клиникама) на метадонском програму, у поређењу са 5.965 пацијената крајем 2002. године¹⁹.

Јавни сектор за лечење наркоманије у Италији састоји се од 1.650 центара, од којих амбуланте чине 550. Лечење се обавља без новчане надокнаде од стране пацијената. Примењују се метадон и бупренорфин, као и психосоцијалне услуге. Подаци из 2010. године указују да је укупно 107.117 пацијената у овој земљи лечено опиоидном супституционом терапијом, од чега је 83,3% користило метадон а 16,7% бупренорфин. Електронска база података се користи за праћење података пацијената који су опијатски зависници у 8 од 23 италијанских региона у којима се лечи 8.145 пацијената²⁰.

Прва клиника за спровођење метадонске терапије одржавања у Кини је основана 2004. До краја септембра 2011. године већ 716 клиника спроводи метадонски програм, у који је укључено скоро 333.000 пацијената. Основни разлози због којих је министарство

тежило да се овај програм што брже развија је смањење криминала, повећање квалитета живота, као и стопе запослења међу зависницима. Упркос напретку, метадонски програми се сусрећу са изазовима, укључујући високе стопе прекидања програма од стране корисника (око 50%) и истовремену употребу хероина (око једне трећине корисника)⁵.

У Републици Хрватској је метадон, као облик лечења зависности од опијата, уведен 1991. године³.

Програм метадонског одржавања први пут је уведен у Сарајеву 1989. године, док је метадонски програм детоксикације уведен 2002. године. Према подацима из 2007. године на програму метадонског одржавања у Сарајеву се налази 210 пацијената, а на затвореном одељењу (10 кревета) које је јединствено у целој држави, спроводи се метадонска детоксикација за просечно 150 пацијената годишње¹².

Метадонски програм се у Србији спроводи тимски на више нивоа здравствене заштите (примарном, секундарном и терцијарном). Формирана су четири регионална центра, који се налазе у Београду, Новом Саду, Нишу и Крагујевцу. Улога ових регионалних центара је да имплементирају, спроводе и контролишу спровођење супституционе терапије метадоном у свом региону². У Републици Хрватској, министар надлежан за здравство, у складу с потребама на подручјима жупанија и града Загреба, а на предлог Хрватског завода за јавно здравство, доноси Листу овлашћених лекара за прописивање и одређивање доза метадона. Ажурирана листа овлашћених лекара се доставља заводима за јавно здравство и изабраним лекарима опште праксе³. У Републици Хрватској и у Републици Србији укључивање хероинских зависника у супституциони метадонски програм обавља искључиво тим лекара, а програм може да се спроводи у амбулантним и у хоспиталним условима^{2,3}. У Француској пацијент може одмах почети да узима бупренорфин у примарној заштити (чак и после прве посете), а метадон тек након 2-4 недеље. То се објашњава чињеницом да пацијент мора прво проћи психијатријске, психосоцијалне и мотивационе процене¹⁸.

У Србији, тим лекара обавља разговор са пацијентом и процењује његово физичко и ментално стање².

Према Европским смерницама за метадонско лечење, услови за започињање лечења

метадоном у већини европских земаља (Шпанија, Шведска, Велика Британија, Холандија, Немачка, Финска) обухватају старост пацијента већу од 18 година, претходну историју неуспелих покушаја лечења, јаку мотивацију за излечење овим начином и један од међународних дијагностичких критеријума за опиоидне зависности. Ови критеријуми важе и у Србији и у земљама у региону, као што су Хрватска и Босна и Херцеговина^{2,3,12,14}. Постоје и апсолутне индикације за укључивање у програм: труднице, ХИВ позитивни пацијенти, тешке телесне и менталне болести^{2,3,12}. У Шпанији, једини критеријум за укључивање је дијагностикована зависност од опиоида¹⁵. У Француској се лечење метадоном може започети само на клиникама за болести зависности у којима се спроводи метадонски програм, где пацијенти добијају и свеобухватну бригу која се односи на болести из психијатријског домена¹⁸. У Шпанији, центри који обезбеђују лечење метадоном могу вршити прописивање и издавање, или само дозирање и прописивање метадона. У центрима у којима се метадон прописује и издаје, првобитно се одређује доза коју пацијент треба да примени, а након тога се иста издаје; периодично се спроводе и анализе урина. У центрима који не издају метадон спроводи се дијагностиковање, одређивање доза, тестирање урина, али нема издавања метадона¹⁵. Истраживање из Сједињених Америчких Држава је показало да на успех лечења метадоном значајно утиче учешће психолога и психосоцијална саветовања. Пацијенти који су добили савете и користили психосоцијалну помоћ упоредо са применом метадона имали су боље резултате него они који су само примали метадон. Значај саветовања, као додатне методе метадонском лечењу пацијената са опиоидном зависношћу, широко је прихваћена^{21,22}. Запослени у установама за спровођење метадонског програма у Великој Британији учествују у мотивацији пацијента током лечења, благовремено и на конзистентан начин. Оно по чему се њихов начин разликује од начина спровођења у већини земаља је то што програм укључује посебне подстицаје. (Обично ваучере који се могу заменити за робу или услуге по избору. Почетна вредност ваучера је £ 2, а затим постепено расте)²².

У Националним смерницама Србије се наводи да се после доношења одлуке о укључивању пацијента на супституциони програм отвара медицинска документација -

Помпиду упитник и медицински картон, у који се уносе подаци о лечењу и току третмана. Након тога зависник потписује уговор о начину и правилима спровођења супституционе терапије².

У медицинску документацију се уносе подаци о променама у породичном, социјалном, професионалном и здравственом функционисању. Уколико се пацијенту уводи додатна психијатријска терапија, подаци о врсти лека и дози се такође уносе²³.

Ако зависник у току прва три месеца покаже коректан однос према предузетом лечењу и придржава се договора који се односе на терапију, апстиненцију и радне обавезе, стиче услове за подизање терапије два пута недељно².

У Републици Хрватској лекар, одговоран за непосредно издавање метадона, исписује рецепт и осигурава подизање у апотеци, а након тога и чување потребне количине лека. Зависник не сме сам подизати метадон у апотеци. Лекар може овластити особу, која ће то учинити уместо њега³.

У Босни и Херцеговини ова терапија се може примењивати само у здравственим установама¹². У нашој земљи долазак на терапију могућ је директно (без упута). Потребна је идентификација пацијента и уредно оверена здравствена књижица². У Ирској, план неге би требало да буде у потпуности направљен у прва три месеца третмана и да пацијент буде сагласан са њим. План би требало детаљно прегледати и мењати на дванаест месеци. Због тога је развијена електронска база података *The DTCS's Electronic Patient System*, у циљу планирања и документовања ових података пацијената¹⁹. У федерацији БиХ на свака три месеца потребно је да стручни колегијум здравствене установе у којој се терапија проводи изврши оцену постигнутих резултата, као и оправданост даљег третмана пацијента¹².

Улога медицинских техничара подразумева саветовање пацијената и обављање процедура лечења као што је издавање лекова. У неким програмима у Холандији медицински техничари преузимају коначну одговорност за лечење. У неким земљама метадон мора издавати искључиво фармацеут, док лекар прописује дозу, режим дозирања метадона, друге лекове и предлаже спровођење мониторинга. На његовој одговорности је да је пацијент примио одговарајућу дозу и да су предузете мере да се утврди да ли је лек па-

цијент применио на прави начин и да није преусмерен на илегално тржиште¹⁴. Наше Националне смернице не дефинишу јасно улоге запослених². У Босни и Херцеговини лекари који прописују терапију метадоном треба да буду евидентирани код кантоналног органа надлежног за послове здравства¹².

У Ирској, у децембру 2009. регистровано је 522 фармацеута који су укључени у рад на метадонском програму, у поређењу са 293 у 2002. години. Због већег броја запослених фармацеута сматра се да је програм клинички побољшан. Ирски центар за континуирану едукацију задужен је за обезбеђивање континуираног образовања фармацеута у циљу унапређења односа са пацијентима¹⁹.

Мотивационе технике могу бити значајне у лечењу, као и спречавању рецидива током детоксикационог режима. Пацијенти са постојећим менталним проблемима могу да имају користи од специфичне терапије, као што је когнитивно бихејвиорална терапија^{22,24}.

Доза метадона се одређује на основу индивидуалних карактеристика пацијента, а потом се терапија примењује у дужем временском периоду, док постоји потреба^{2,3,12,15,17,24}.

Према Националним смерницама, дозе метадона ниже од 60mg данас се сматрају неефикасним. Почиње се са ниским дозама метадона, које се потом постепено повећавају; почетна доза треба да буде од 10 до 30mg. У трудноћи метадон треба узимати у најмањим могућим дозама - 20/40mg дневно, при чему треба узети у обзир да смањење дозе метадона током првог триместра повећава ризик од побачаја².

У студији која је спроведена у Малезији утврђено је да су пацијенти који су примали дневну дозу метадона већу од 80mg имали боље терапијске резултате током наредних 12 месеци од оних који су примењивали нижу дозу¹⁷.

Студија која је пратила 102 труднице које су биле опиоидне зависнице, показала је да је половина ове кохорте била на метадонском програму и пре зачећа и примењивала метадон просечно у дози од 67,6mg. Друга половина је започела метадонску терапију просечно од 20,7 недеље трудноће. Просечна доза метадона на крају првог триместра била је 64mg, на крају другог триместра 74mg а 82,4mg на порођају²⁵.

У Федерацији БиХ, Хрватској и Србији примена метадона врши се искључиво орално (воћни сок, сируп) у присуству стручне особе која је надлежна за терапију^{2,3,12}.

Резултати студије показују да пацијенти сматрају проблемом немогућност одласка (више пута у току године) у иностранство на годишњи одмор, због правила којих се морају придржавати током терапије²⁴. Континуитет лечења треба да има приоритет у односу на путовања¹⁷.

Пацијенти такође сматрају да их неадекватно радно време клинике спречава у примени терапије^{24,26,27}.

Одлазак у локалну полицијску станицу по одобрење за приступ програму представља разлог да одустају од третмана²⁷.

Иако је већина учесника имала одлично (27,3%), или добро (56,4%) мишљење о начину спровођења метадонског програма, скоро шестина учесника изразила је нејасан став (10,9%), делимично незадовољство (1,8%) или велико незадовољство овим начином лечења (3,6%)²⁸.

Интравенска злоупотреба метадона код корисника овог програма потврђена је у две студије^{29,30}. Присуство интеракција са другим лековима (бензодиазепинима), као и предозирање, представља посебан ризик за ове пацијенте²⁹.

Утврђено је да су фактори ризика за лошу комплијансу млађи пацијенти, асоцијално понашање и незапосленост³¹. Пацијенти са вишим квалитетом живота, на високим дозама метадона (60 mg и више) и запослени пацијенти су имали бољу комплијансу³².

У студији од 560 испитаника приближно једна трећина (37,7%) пријавила је истовремену употребу нелегалних супстанци или је имала позитиван тест урина на хероин³³.

Испитаници фокус групе су већином закључили да улична куповина бупренорфина и метадона није била добра као дугорочни план за оне који су спремни на лечење²⁶.

Увођење надзора и праћење дозирања метадона доводи до значајног смањења броја смртних исхода насталих због предозирања^{34,35}.

Знатно више пацијената у Хрватској имало је смртни исход, упркос лечењу (34,8% према 19,3%)³⁶, због континуиране злоупотребе опиоида

Према истраживањима у Шведској, злоупотреба метадона и бупренорфина међу средњошколцима мања је од 0,1%³⁷.

У Њујорку је спроведена студија чији резултати показују да метадон интравенски злоупотребљава 71,9% корисника метадонског програма, а да га 64,7% продаје³⁸.

У многим центрима у Шпанији и Ирској критеријуми за принудно прекидање терапије су насиље и злоупотреба ових супстанци^{15,19}. Стопа запослености након 2 године спровођења метадонског програма међу испитаницима је повећана са 70% на 77%, што је један од показатеља ефикасности овог програма³².

Пацијенти се плаше да ће изгубити углед и посао; такође, веома тешко добијају посао ако је послодавцу познато да су корисници метадонског програма^{24,27}. Један од испитаника је навео да ради за владу и да долазак на клинику представља ризик за његову каријеру²⁴. Запослени посебно истичу предност метадонског програма у превенцији ХИВ-а и ХЦВ-а^{15,24,39,40}.

У неким земљама у Европи у метадонски програм се укључују само хероински зависници оболели од ХИВ-а или туберкулозе¹⁵.

Подршка породице је изузетно значајна у току спровођења метадонског програма, резултати су неких спроведених студија^{24,33,36,41}.

Брачни статус је статистички значајно повезан са квалитетом живота и нивоом криминалних активности^{32,36}.

Студије указују на незадовољство пацијентата финансијским стањем, јер сами плаћају терапију или су непотребно дуже на лечењу^{24,26,42}.

У Регионалном центру за болести зависности у Крагујевцу установљено је 2010-2011. године да су трошкови лечења били 29.801,55 РСД (285,18 €) по пацијенту⁴³. На основу база података клиника за болести зависности у Онтарију, просечна цена по дану за третман је 15,48\$, што одговара 5.651\$ по години лечења уколико се пацијенти лече континуирано⁴⁴.

У Америци, трошкови метадонског програма се покривају делом из фондова за борбу против сиде, туберкулозе и маларије. Међутим, од 2013. године ови извори су неизвесни⁴⁵.

Пацијенти у анализираним студијама и даље имају психолошку зависност и жељу за коришћењем хероина^{24,27}.

Испитаници су изразили забринутост за своје здравствено стање због могућих нежељених дејстава, иако су самим ефектом метадона задовољни^{24,26,27}.

Прекомерна употреба бензодиазепина код пацијената на метадонском програму може бити узрок морталитета⁴⁶.

Сматра се да је један од разлога злоупотребе бензодиазепина међу пацијентима занемаривање проблема анксиозности пацијената⁴⁷.

Ако клиничка слика указује да је зависник интоксциран дрогом, психофармацима и/или алкохолом, у Републици Хрватској као и у Републици Србији и Федерацији БиХ могуће је одбити давање метадона или се зависнику даје само део препоручене дозе^{2,3,48}.

Наведене три следеће студије укажују да метадона може ступити у интеракцију са антиретровирусним лековима током метаболизма^{49,50,51}.

Пацијентима, који су истовремено са метадонском користили лекове против туберкулозе или антиретровирусну терапију, потребно је било повећати дозе метадона¹⁷.

Депресија је била изражена код пацијената лошег физичког здравља, код оних који су раније примили трансфузију крви, код тежих алкохоличара и млађих пацијената⁵². Испитани пацијенти били су незадовољни едукацијом о ризицима истовремене употребе алкохола и метадона, скринингом и терапијом⁵³.

Проблем са којим се сусрећу запослени у Ирској су значајне разлике у приступу лечења метадонском у различитим деловима земље. Запослени у овој земљи такође предлажу повећање броја запослених¹⁹.

Испитаници сматрају да би запослени требало да им укажу на сва нежељена дејства²⁷.

Сугестија пацијената је била и да се продужи радно време клиника²⁶. Запослени сматрају да је пуно радно време свих 365 дана у току године, узрок грешака у току рада⁴².

Запослени у 4 клинике у Лос Анђелесу сматрају да лечење алкохолизма треба да буде на располагању у оквиру свих програма метадонске супституционе терапије⁵⁴.

ЗАКЉУЧАК

На основу претраживане и анализираних стручних литературе може се закључити да се метадонски програм спроводи са извесним

разликама у различитим земљама. Те разлике односе се на различите улоге запослених током спровођења програма, разлике у самој процедури, као и условима приступању програму.

Студије указују да метадонска терапија, као облик супституционе терапије у лечењу хероинске зависности, подразумева и психотерапијску бригу о пацијентима и да је значајна за побољшање њиховог квалитета живота и укључивање у социјалне активности.

Студије указују да је присутно манипулативно понашање пацијента током спровођења програма. Потребно је познавање начина манипулативног понашања, како би се оно на најефикаснији начин спречило и како би се смањило број рецидива.

Пацијенти у различитим земљама у којима су спроведене студије имају одређене сугестије, које би евентуално побољшале квалитет метадонског програма у њиховим земљама, али и на глобалном нивоу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Славица Ђ. Дејановић. Психијатрија: прво издање. Медицински факултет у Крагујевцу. 2011. 348-53.
2. Вучковић Н, Дицков А, Ковачевић М, Симоновић П, Николић М, Јовановић М, et al. Супституциона терапија зависника од опијата. Измена и допуна националних смерница. Београд: Министарство здравља Републике Србије, Републичка стручна комисија за превенцију и контролу болести зависности. 2012.
3. Ministarstvo zdravlja i socijalne skrbi Republike Hrvatske. Smjernice za farmakoterapiju opijatskih ovisnika metadonom. Dostupno na http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_102315_EN_Guidelines%20for%20methadone%20treatment-1.pdf
4. Nicholls L, Bragaw L, Ruetsch C. Opioid dependence treatment and guidelines. *J Manag Care Pharm.* 2010; 5: 14-21.
5. Wu ZY, Sullivan SG, Wang Y, Rotheram-Borus MJ, Detels R. (2007). Evolution of China's response to HIV/AIDS. *Lancet.* 2007; 369: 679-90.
6. Modesto-Lowe V, Brooks D, Petry N. Methadone deaths: risk factors in pain and addicted populations. *J Gen Intern Med.* 2010; 25(4): 305-9.
7. Слободан М. Јанковић. Фармакологија и токсикологија. 3. издање. Крагујевац: Медицински факултет у Крагујевцу; 2011: 144.
8. Варагић В, Милошевић М. Фармакологија. 20. прерађено и допуњено издање. Београд: *Elit Medica.* 2005; 213.
9. Bonhomme J, Shim RS, Gooden R, Tyus D, Rust G. Opioid addiction and abuse in primary care practice: a comparison of methadone and buprenorphine as treatment options. *J Natl Med Assoc.* 2012; 104(7): 342-50.

10. Brajkovic G, Rancic D, Kilibarda V, Ercegovic G, Vukcevic N, Krstic N. Quantitative determination of methadone and its metabolite EDDP using liquid chromatography method. *MD-Medical Data*. 2013; 5 (3): 297-302.
11. Overholser BR, Foster DR. Opioid pharmacokinetic drug-drug interactions. *Am J Manag Care*. 2011; 11: 276-87.
12. Mehić-Basara N, Hasečić H, Pokrajac M, Selman S. Vodič za primjenu metadona kod ovisnika o opijatima. Sarajevo: Ministarstvo zdravlja kantona Sarajevo. 2007
13. Доступно на <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
14. Annette Verster, Ernst Buning. Methadone Guidelines. Project European Commission. 2000. 34-46.
15. Torrens M, Fonseca F, Castillo C, Domingo-Salvany A. Methadone maintenance treatment in Spain: the success of a harm reduction approach. *Bull World Health Organ*. 2013; 91(2): 136-4.
16. Huissoud T, Rousson V, Dubois-Arber F. Methadone treatments in a Swiss region, 2001-2008: a registry-based analysis. *BMC Psychiatry*. 2012; 12: 238.
17. Wickersham JA, Marcus R, Kamarulzaman A, Zahari MM, Altice FL. Implementing methadone maintenance treatment in prisons in Malaysia. *Bull World Health Organ*. 2013; 91(2): 124-9.
18. Roux P, Michel L, Cohen J, Mora M, Morel A, Aubertin JF, Desenclos JC, Spire B, Carrieri PM; ANRS Methaville Study Group. Methadone induction in primary care (ANRS-Methaville): a phase III randomized intervention trial. *BMC Public Health*. 2012;12: 488.
19. The Introduction of the Opioid Treatment Protocol. 2010. Доступно на: http://www.drugs.ie/resourcesfiles/reports/Opioid_Treatment_Protocol.pdf
20. Serpelloni G, Gomma M, Genetti B, Zermiani M, Rimondo C, Mollica R, Gryczynski J, O'Grady KE, Schwartz RP. Italy's electronic health record system for opioid agonist treatment. *J Subst Abuse Treat*. 2013; 45(2): 190-5.
21. Sindelar JL, Fiellin DA. Innovations in treatment for drug abuse: solutions to a public health problem. *Annu Public Health*. 2001; 22: 249-72.
22. Drug misuse Psychosocial interventions. National Clinical Practice Guideline Number 51. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists. 2008. Доступно на: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg51/resources/cg51-drug-misuse-psychosocial-interventions-full-guideline2>
23. Вучковић Н, Дицков А, Ковачевић М, Кишдобрански, М., Недић, С., Мартиновић-Митровић, С., Драгић, Н., Будиша, Д. Супституциона терапија зависника од опијата метадоном – националне смернице за лекаре у примарној здравственој заштити. Београд: Министарство здравља Републике Србије. 2009.
24. Wu F, Peng CY, Jiang H, Zhang R, Zhao M, Li J, Hser YI. (2013). Methadone maintenance treatment in China: perceived challenges from the perspectives of service providers and patients. *J Public Health (Oxf)*. 2013; 35(2): 206-12.
25. Ordean A, Kahan M, Graves L, Abrahams R, Boyajian T. Integrated care for pregnant women on methadone maintenance treatment: Canadian primary care cohort study. *Can Fam Physician*. 2013; 59(10): 462-9.
26. Sohler NL, Weiss L, Egan JE, López CM, Favaro J, Cordero R, Cunningham CO. Consumer attitudes about opioid addiction treatment: a focus group study in New York City. *J Opioid Manag*. 2013; 9(2): 111-9.
27. Lin C, Wu Z, Detels R. Opiate users' perceived barriers against attending methadone maintenance therapy: a qualitative study in China. *Subst Use Misuse*. 2011; 46(9): 1190-8.
28. Trujols J, Siñol N, Iraurgi I, Batlle F, Guàrdia J, Pérez de Los Cobos J. Patient and clinician's ratings of improvement in methadone maintained patients: Differing perspectives. *Harm Reduct J*. 2011; 8(1): 23.
29. Sherman SG, Cheng Y, Kral AH. Prevalence and correlates of opiate overdose among young injection drug users in a large U.S. city. *Drug Alcohol Depend*. 2007; 88(3): 182-7.
30. Scherbaum N, Kluwig J, Meiering C, Gastpar M. Use of illegally acquired medical opioids by opiate-dependent patients in detoxification treatment. *Eur Addict Res*. 2005; 11(4): 193-6.
31. Sharifa Ezat WP, Noor Azimah H, Rushidi R, Raminder K, Ruhani I. Compliance towards methadone maintenance therapy and its associated factors in Selangor primary care centers and Kuala Lumpur hospital. *Med J Malaysia*. 2009; 64(1): 65-70.
32. Ramli M, Zafri AB, Junid MR, Hatta S. Associated risk factors to Non-compliance to Methadone Maintenance Therapy. *Med J Malaysia*. 2012; 67 (6): 560-4.
33. Lin C, Wu Z, Detels R. Family support, quality of life and concurrent substance use among methadone maintenance therapy clients in China. *Public Health*. 2011;125(5): 269-74.
34. Strang J, Hall W, Hickman M, Bird SM. Impact of supervision of methadone consumption on deaths related to methadone overdose (1993-2008): analyses using OD4 index in England and Scotland. *BMJ*. 2010; 341: 4851.
35. Department of Health (England) and the devolved administrations. *Drug Misuse and Dependence: UK Guidelines on Clinical Management*. London: Department of Health (England), the Scottish Government, Welsh Assembly Government and Northern Ireland Executive. 2007.
36. Cerovečki V, Tiljak H, Adžić Z, Križmarić M, Pregelj P, Kastelic A. Risk factors for fatal outcome in patients with opioid dependence treated with methadone in a family medicine setting in Croatia. *Croat Med J*. 2013; 54(1): 42-8.
37. Richert T, Johnson B. Illicit use of methadone and buprenorphine among adolescents and young adults in Sweden. *Harm Reduct J*. 2013; 10: 27.
38. Davis WR, Johnson BD. Prescription opioid use, misuse, and diversion among street drug users in New York City. *Drug Alcohol Depend*. 2008; 92: 267-76.
39. Zhao Y, Shi CX, McGoogan JM, Rou K, Zhang F, Wu Z. Methadone maintenance treatment and mortality in HIV-positive people who inject opioids in China. *Bull World Health Organ*. 2013; 91(2): 93-101.
40. Bart G. Maintenance medication for opiate addiction: the foundation of recovery. *J Addict Dis*. 2012; 31(3): 207-25.
41. Hamilton AB, Grella CE. Gender differences among older heroin users. *J Women Aging*. 2009;21(2): 111-24.

42. Lin C, Wu Z, Rou K, Pang L, Cao X, Shoptaw S, Detels R. Challenges in providing services in methadone maintenance therapy clinics in China: service providers' perceptions. *Int J Drug Policy*. 2010; 21(3): 173-8.
43. Јаковљевић М, Јовановић М. Садашњи статус и трошкови лечења опиоидне зависности у домаћем здравственом сектору. *Психијатрија данас*. 2011; 47: 193-7.
44. Zaric GS, Brennan AW, Varenbut M, Daiter JM. The cost of providing methadone maintenance treatment in Ontario, Canada. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2012; 38(6): 559-66.
45. Sullivan S. Opioid substitution: improving cost-efficiency. *Bull World Health Organ*. 2013;91(2): 83.
46. McCowan C, Kidd B, Fahey T. Factors associated with mortality in Scottish patients receiving methadone in primary care: retrospective cohort study. *BMJ*. 2009; 338: 222.
47. Chen KW, Berger CC, Forde DP, D'Adamo C, Weintraub E, Gandhi D. Benzodiazepine use and misuse among patients in a methadone program. *BMC Psychiatry*. 2011; 11: 90.
48. Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2009. Доступно на: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547543_eng.pdf?ua=1
49. Shiran MR, Lennard MS, Iqbal MZ, Lagundoye O, Seivewright N, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. Contribution of the activities of CYP3A, CYP2D6, CYP1A2 and other potential covariates to the disposition of methadone in patients undergoing methadone maintenance treatment. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 67(1): 29-37.
50. Kharasch ED, Walker A, Whittington D, Hoffer C, Bedynek PS. Methadone metabolism and clearance are induced by nelfinavir despite inhibition of cytochrome P4503A (CYP3A) activity. *Drug Alcohol Depend*. 2009; 101(3): 158-68.
51. Kharasch ED, Bedynek PS, Park S, Whittington D, Walker A, Hoffer C. Mechanism of ritonavir changes in methadone pharmacokinetics and pharmacodynamics: I. Evidence against CYP3A mediation of methadone clearance. *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 84(4): 497-505.
52. Nyamathi A, Albarrán CR, Branson C, Marfisee M, Khalilifard F, Leake B. Correlates of depressive symptoms among alcohol-using methadone maintained adults. *Am J Addict*. 2012; 21: 49-55.
53. Field CA, Klimas J, Barry J, Bury G, Keenan E, Smyth BP, Cullen W. Problem alcohol use among problem drug users in primary care: a qualitative study of what patients think about screening and treatment. *BMC Fam Pract*. 2013; 14: 98.
54. Nyamathi A, Cohen A, Marfisee M, Shoptaw S, Greengold B, de Castro V, George D, Leake B. Correlates of alcohol use among methadone-maintained adults. *Drug Alcohol Depend*. 2009;101(2): 124-7.