

# Razlika u intenzitetu depresije u pacijenata liječenih supstitucijskom terapijom metadonom u odnosu na pacijente liječene buprenorfinom

---

**Papić, Nikola**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:240690>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-07**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Nikola Papić**

**RAZLIKA U INTENZITETU DEPRESIJE U PACIJENATA LIJEČENIH  
SUPSTITUCIJSKOM TERAPIJOM METADONOM U ODNOSU NA PACIJENTE  
LIJEČENE BUPRENORFINOM**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**doc. prim. dr. sc. Davor Lasić**

**Split, srpanj 2021.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Nikola Papić**

**RAZLIKA U INTENZITETU DEPRESIJE U PACIJENATA LIJEČENIH  
SUPSTITUCIJSKOM TERAPIJOM METADONOM U ODNOSU NA PACIJENTE  
LIJEČENE BUPRENORFINOM**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**doc. prim. dr. sc. Davor Lasić**

**Split, srpanj 2021.**

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Ovisnost – kronična recidivirajuća bolest mozga .....	2
1.1.1. Zlouporaba i ovisnost o psihoaktivnim tvarima: definicije .....	2
1.1.2. Etiologija ovisnosti, rizični i zaštitni čimbenici .....	3
1.1.3. Ovisnost i funkcionalne promjene rada mozga .....	4
1.2. Opioidi.....	5
1.2.1. Opijum i njegovi derivati.....	5
1.2.2. Farmakokinetika .....	6
1.2.3. Farmakodinamika .....	6
1.2.3. Štetni učinci, tolerancija i ovisnost.....	8
1.3. Ovisnost o heroinu.....	9
1.3.1. Heroin.....	9
1.3.2. Epidemiologija .....	10
1.3.3. Klinička slika akutne intoksikacije i kroničnih komplikacija kod dugotrajne ovisnosti .....	11
1.3.4. Dijagnoza.....	12
1.3.5. Liječenje .....	13
1.4. Depresivni poremećaji.....	16
1.4.1. Definicije i podjele .....	16
1.4.2. Etiologija i epidemiologija .....	16
1.4.3. Simptomi i znakovi.....	17
1.4.3. Dijagnoza i liječenje.....	17
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	20
3. ISPITANICI I METODE .....	22
3.1. Ispitanici .....	23
3.2. Mjesto istraživanja .....	23
3.3. Uzorak varijabli.....	23
3.4. Opis istraživanja .....	24
3.5. Metode obrade rezultata .....	24
4. REZULTATI.....	26
5. RASPRAVA.....	48
6. ZAKLJUČCI.....	55
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	57
8. SAŽETAK.....	64
9. SUMMARY .....	66
10. ŽIVOTOPIS .....	69

## POPIS TABLICA

<i>Tablica 1. Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli terapije na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).....</i>	<i>27</i>
<i>Tablica 2. Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli žalost na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).....</i>	<i>27</i>
<i>Tablica 3. Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli pesimizam na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).....</i>	<i>28</i>
<i>Tablica 4. Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli prošli neuspjesi na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).....</i>	<i>28</i>
<i>Tablica 5. Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli gubitak užitka na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).....</i>	<i>29</i>
<i>Tablica 6. Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli osjećaj krivnje na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).....</i>	<i>29</i>
<i>Tablica 7. Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli osjećaj kažnjavanja na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).....</i>	<i>30</i>
<i>Tablica 8. Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli nesklonost prema sebi na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).....</i>	<i>30</i>
<i>Tablica 9. Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli samo-prigovaranje na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).....</i>	<i>31</i>
<i>Tablica 10. Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli suicidalne misli ili želje na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).....</i>	<i>31</i>
<i>Tablica 11. Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli plačljivost na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).....</i>	<i>32</i>
<i>Tablica 12. Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli uznemirenost na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).....</i>	<i>32</i>
<i>Tablica 13. Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli gubitak interesa na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).....</i>	<i>33</i>
<i>Tablica 14. Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli neodlučnost na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).....</i>	<i>33</i>

<i>Tablica 15. Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli bezvrijednost na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).....</i>	<i>34</i>
<i>Tablica 16. Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli gubitak energije na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).....</i>	<i>34</i>
<i>Tablica 17. Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli promjene u obrascu spavanja na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).....</i>	<i>35</i>
<i>Tablica 18. Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli razdražljivost na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).....</i>	<i>35</i>
<i>Tablica 19. Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli promjene apetita na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).....</i>	<i>36</i>
<i>Tablica 20. Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli teškoće s koncentracijom na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).....</i>	<i>36</i>
<i>Tablica 21. Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli umor ili iscrpljenost na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).....</i>	<i>37</i>
<i>Tablica 22. Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli gubitak interesa za seks na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).....</i>	<i>37</i>
<i>Tablica 23. Deskriptivni parametri varijable ukupan rezultat BDI i analiza razlika grupirajuće varijable terapija na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).....</i>	<i>38</i>
<i>Tablica 24. Analiza razlika grupirajuće varijable terapija i upitnika BDI-II korištenjem neparametrijskog Mann-Whitney U Test za nezavisne uzorke na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).....</i>	<i>39</i>
<i>Tablica 25. Matrica korelacije varijable HIV status i ostalog skupa varijabli korištenjem neparametrijske Spearman Rang korelacije na ukupnom uzorku ispitanika N=103.....</i>	<i>40</i>
<i>Tablica 26. Matrica korelacije varijable Intravenozno uzimanje heroina i ostalog skupa varijabli korištenjem neparametrijske Spearman Rang korelacije na ukupnom uzorku ispitanika N=103.....</i>	<i>41</i>

## POPIS SLIKA

<i>Slika 1. Prikaz mjesta stanovanja ukupnog uzorka ispitanika N= 103.....</i>	<i>42</i>
<i>Slika 2. Prikaz mjesta rođenja ukupnog uzorka ispitanika N= 103.....</i>	<i>42</i>
<i>Slika 3. Prikaz radnog statusa ukupnog uzorka ispitanika .....</i>	<i>43</i>
<i>Slika 4. Prikaz sadašnjih uvjeta života uzorka ispitanika .....</i>	<i>43</i>
<i>Slika 5. Prikaz stupnja obrazovanja uzorka ispitanika N= 103.....</i>	<i>44</i>
<i>Slika 6. Prikaz HBV statusa uzorka ispitanika N = 103 .....</i>	<i>44</i>
<i>Slika 7. Prikaz HCV statusa uzorka ispitanika N= 103 .....</i>	<i>45</i>
<i>Slika 8. Prikaz HIV statusa uzorka ispitanika N= 103 .....</i>	<i>45</i>
<i>Slika 9. Prikaz BDI skora uzorka ispitanika N= 103 .....</i>	<i>46</i>
<i>Slika 10. Prikaz prvog sredstva ovisnosti uzorka ispitanika N = 103.....</i>	<i>47</i>
<i>Slika 11. Prikaz intravenskog konzumiranja heroina uzorka ispitanika.....</i>	<i>47</i>

## **1. UVOD**



## **1.1. Ovisnost – kronična recidivirajuća bolest mozga**

### **1.1.1. Zluporaba i ovisnost o psihoaktivnim tvarima: definicije**

Čovjek može biti ovisan o mnogo toga, kao npr. o televiziji, kupovini, igrama na sreću, internetu i tako dalje. Ipak, kada se spomene izraz ovisnost, najčešće se misli na ovisnost o psihoaktivnim tvarima kao što su duhan, alkohol i psihoaktivne droge. Dijagnoza ovisnosti o psihoaktivnoj tvari kao bolesti, prema DSM-IV kriterijima, postavlja se na temelju postojanja neprilagođena ponašanja vezanog uz uporabu psihoaktivnih tvari koje dovodi do znatnog oštećenja organizma ili do subjektivnih problema. Prepoznaje se na temelju prisutnosti barem triju od sveukupno sedam slijedećih kriterija. Prvi je kriterij tolerancija, koja se određuje na postojanju jednog od dva uvjeta, prisutnost potrebe za znatno većim količinama psihoaktivne tvari kako bi se postigla opijenost i/ili željeni učinak, ili znatno smanjenje učinka, ako se i dalje uzima ista količina psihoaktivne tvari. Drugi su kriterij karakteristični simptomi sustezanja izazvani prestankom, ili smanjenjem prethodno znatnog i trajnog uzimanja psihoaktivne tvari. Psihoaktivna se tvar konzumira da bi se olakšali ili izbjegli simptomi sustezanja, koji mogu biti prisutni u vidu značajne uznemirenosti i narušene djelotvornosti na društvenom, poslovnom i drugim područjima. Nadalje, psihoaktivna se tvar mora uzimati u većim količinama, ili tijekom dužeg razdoblja nego što je to bilo planirano. Također je prisutna trajna želja, ili neuspješno nastojanje da se smanji, prekine, ili kontrolira uzimanje psihoaktivne tvari. Idući je kriterij da osoba najveći dio vremena provodi u aktivnostima vezanim za nabavljanje, uporabu, ili oporavak od učinaka psihoaktivne tvari. Ovisnici prekidaju, ili reduciraju važne društvene, poslovne i rekreacijske aktivnosti zbog uporabe psihoaktivne tvari. Konačno, psihoaktivna se tvar nastavlja uzimati unatoč znanju o postojanju trajnog i ponavljano fizičkog i psihičkog problema, koji je vjerojatno izazvan ili pogoršan njezinom uporabom. ICD-10 kriteriji ovisnosti o psihoaktivnim tvarima se malo razlikuju od DSM-IV kriterija. ICD-10 kriteriji saželi su sedam DMS-IV kriterija u pet kriterija te su dodali šesti, koji se odnosi na prisutnost žudnje za uzimanjem psihoaktivne tvari (1).

O zluporabi psihoaktivne tvari se govori kada klinička slika ovisnosti još nije razvijena, a radi se o štetnim posljedicama vezanim uz višekratno uzimanje tvari, dok još nije prisutan niti razvijen obrazac prisilnog uzimanja tvari i nema tolerancije niti simptoma sustezanja. Ove definicije stanja ovisnosti i zluporabe zajedničke su za sve psihoaktivne tvari, uključujući alkohol i psihoaktivne lijekove, premda postoje značajne razlike u kliničkim slikama u odnosu

na pojedina sredstva ovisnosti. Svjetska zdravstvena organizacija, uzimajući u obzir DSM-IV i ICD-10 kriterije, preporučila je cjelovitu definiciju ovisnosti kao bolesti. Ponešto prilagođena verzija te definicije glasi: Ovisnost kao bolest definira se kao psihičko, a katkad i fizičko stanje koje nastaje zbog međuodnosa živog organizma i višekratnog uzimanja psihoaktivne tvari, a karakterizirano je ponašanjem i drugim duševnim procesima koji uvijek uključuju unutrašnju prinudu da se, unatoč svjesnosti o prisutnim štetnim posljedicama (zdravstvenim, socijalnim i drugim), nastavi s povremenim ili redovitim uzimanjem tvari, kako bi se doživjeli ugodni učinci, ili izbjegla patnja zbog sustezanja. Tolerancija može, a i ne mora biti prisutna (1).

Psihička je ovisnost stanje unutrašnje prisile za povremeno i redovito konzumiranje sredstva ovisnosti radi stvaranja osjećaja ugone, ili izbjegavanja nelagode, a znakovi apstinencije psihičkog su karaktera. Fizička je ovisnost stanje prilagodbe organizma, koje se manifestira karakterističnim poremećajima fizičke i psihičke prirode pri prekidu, ili znatnom smanjenju u tijelo unesene količine određene psihoaktivne tvari. Ne uzrokuju sve droge istu kliničku sliku ovisnosti. Opijati, poglavito heroin, uzrokuju tešku kliničku sliku psihičke i fizičke ovisnosti (u čak 90% osoba koje redovito konzumiraju heroin samo mjesec dana razvit će se takvo stanje), dok će alkohol uzrokovati blažu ovisnost i to kod desetak posto konzumenata nakon pet do deset godina prekomjernog pijenja (1).

### **1.1.2. Etiologija ovisnosti, rizični i zaštitni čimbenici**

Za razumijevanje ispravnog pristupa u provođenju liječenja ovisnika bitno nam je poznavati etiologiju ovisnosti. Ljudi su bića koja teže novim doživljajima i iskustvima, pokreće ih znatiželja, a najteže se kontroliraju u ponašanjima koja rezultiraju neposrednim doživljavanjem užitka. Vjerojatnost, odnosno rizik inicijalnog uzimanja droge povećat će se, pogotovo u sredinama u kojima su droge lako dostupne, ako se zadovoljavanje te potrebe za užitkom ne osigura na "prirodan" način i/ili osoba, najčešće adolescent, ne bude pravodobno upućena u sve opasnosti kojima se izlaže konzumiranjem droga. Na taj rizik utječu određeni specifični čimbenici: funkcionalnost obitelji, biopsihološka dispozicija i karakteristike, utjecaji okruženja u kojem dijete odrasta, kao što su dostupnost droga, utjecaj i pritisak supkulture konzumenata u vršnjačkim skupinama, trendovi zabave, negativni utjecaji medija, kvaliteta i organiziranost školskih i drugih programa prevencije (2,3).

U samoj etiologiji ovisnosti razlikujemo rizične i zaštitne čimbenike. Rizični su čimbenici kaotična roditeljska okolina, posebice ako i sami roditelji zlorabe drogu, ili pak

boluju od duševnih bolesti, zatim neučinkovito roditeljstvo, pogotovo s djecom teške naravi, ili s poremećajima u ponašanju, nedostatak veze roditelj-dijete i nedostatak odgoja, neprikladno, povučeno ili agresivno ponašanje u razredu, neuspjeh u školi, loše sposobnosti snalaženja u društvu, druženje s vršnjacima koji su skloni devijantnom ponašanju te opažanje odobravanja uporabe droge unutar obitelji, posla, škole, vršnjaka i zajednice. Nasuprot tome, zaštitni su čimbenici čvrste i pozitivne obiteljske veze, nadzor roditelja nad aktivnostima njihove djece i njihovih vršnjaka, jasna pravila ponašanja koja se dosljedno provode unutar obitelji, zatim uključenost roditelja u život njihove djece, uspjeh djeteta u školovanju, čvrste veze s institucijama poput škole i vjerskih organizacija te usvajanje ustaljenih normi o uporabi droge. Konačno, možemo zaključiti da najbolji ishod procesa odrastanja i najmanji rizik da se započnu konzumirati droge imaju “normalna djeca“, odgajana u funkcionalnoj obitelji autoritativnim odgojnim pristupom, kroz odnos prema djetetu koji je utemeljen na bezuvjetnoj ljubavi i u obiteljskoj klimi u kojoj se djeca osjećaju sretno i sigurno te su ispunjena samopoštovanjem (1).

### **1.1.3. Ovisnost i funkcionalne promjene rada mozga**

Neuroznanstvena istraživanja provedena posljednjih 25 godina potvrdila su da je ovisnost o drogama kronična bolest mozga (4). U prilog toj tvrdnji, ključni su dokazi prikupljeni najnovijim tehnikama pretraživanja funkcioniranja mozga poput MRI, fMRI, MRS, PET, SPECT (5). Dosadašnja istraživanja su pokazala da inicijalno uzimanje droga koje poslije dovodi do ovisnosti, u najvećem broju slučajeva počinje u ranom adolescentnom razdoblju. Također je pokazana povezanost težih posljedica i većeg rizika ovisnosti s ranijim početkom konzumacije (6). Dokazano je da psihoaktivne tvari ometaju razvoj, organizaciju i strukturiranje rada mozga, osobito dovode do funkcionalnih oštećenja struktura mozga, pogotovo fronto-orbitalnog korteksa, koji se smatra odgovornim za donošenje odluka, kontrolu žudnje i drugih ponašanja usmjerenih na doživljavanje ugone, planiranje i strateško razmišljanje (7). Neurobiokemijska istraživanja pokazala su da se prisutnost nekontrolirane žudnje za uzimanjem droge javlja, među ostalim, zbog poremećene genske ekspresije pod utjecajem opijata i/ili kokaina, što ima za posljedicu ometanje transporta glutamata iz glija stanica prema nucleus accumbens. Sve dok se ne eliminiraju patološki proteini i ne uspostavi normalna razina glutamata, osoba će biti u visokom riziku relapsa nakon uspostavljene apstinencije (8). Heroinski ovisnici koji su tijekom adolescencije uz kanabis uzimali i MDMA

(ecstasy), zbog neurotoksičnosti te droge na serotoninski sustav, imaju više kognitivnih problema i češće su depresivni (1,9). Kada se bolest jednom razvije, pokušaji apstiniranja od droge praćeni su simptomima sustezanja koje ovisnik nije u stanju podnositi pa je prisiljen nastaviti te je taj samopodržavajući proces, ako se i otkrije, vrlo teško prekinuti. U kratko vrijeme nije moguće psihoterapijom provesti kognitivnu rekonstrukciju i korekciju poremećenog ponašanja, niti utjecati na mehanizme u mozgu (npr. razinu glutamata u limbičkom sustavu) koji podržavaju stalnu žudnju za ponovnim uzimanjem opijata. Uslijed toga kod najvećeg broja ovisnika, umjesto stabilizacije apstinencije, brzo dolazi do recidiva, što govori u prilog tome da je ovisnost kod mnogih slučajeva stanje trajne funkcionalne poremećenosti mozga (10). Zato se smatra da nije ispravno govoriti o izlječenju ovisnosti čak i kod onih dvadesetak posto heroinskih ovisnika koji su uspostavili i doživotno održavali potpunu apstinenciju. Za njih je ispravno reći da su u stadiju remisije, iako su vrlo stabilni apstinenti (1).

## **1.2. Opioidi**

### **1.2.1. Opijum i njegovi derivati**

Opijum je tvar koja se dobiva iz biljke *Papaver Somniferum Album*, ili bijeli mak. To je zeljasta biljka plavo-zelenkaste boje visoka 30-40 centimetara. Iako se opijum stvara u korijenu biljke, najveća koncentracija je prisutna u tankoj stijenci čahure. Kada se čahura horizontalno zareže, iz nje se cijedi smolasti, ljubičasto-mliječni sok opijuma, koji se, nakon što isteče iz čahure, stvrdne i suši. Opijum primarno služi za proizvodnju drugih droga iz reda opijatskih analgetika i narkotika, a ako se koristi sam opijum, on se ili puši, ili pije otopljen u vodi i/ili alkoholnim pićima (11).

Opijum i njegova karakteristična svojstva bili su poznati starim Asircima, Perzijancima, Grcima i Egipćanima koji su opijum koristili u religiozne i medicinske svrhe. To dokazuju brojni crteži na zidovima egipatskih grobnica i starim papyrusima iz 2000. godine prije Krista. Prvi je medicinski preparat na bazi opijuma napravio švicarski liječnik Paracelzijus te ga je nazvao *Laudanum Paracelsi*. Od tada se opijati masovno koriste za ublažavanje bolova, poboljšanja raspoloženja i izazivanja euforije u osoba koje ga konzumiraju. Konzumiraju se jedenjem, pušenjem, pijenjem ili ušmrkavanjem (11).

## **1.2.2. Farmakokinetika**

### ***1.2.2.1. Apsorpcija***

Većina se opioida dobro apsorbira nakon supkutane, intramuskularne i oralne primjene. Međutim, da bi se postigao isti učinak opijata, zbog učinka prvoga prolaska kroz jetru, oralna doza mora biti znatno veća u odnosu na parenteralnu. Nazalnom se primjenom brzo postiže ekvivalentna doza opijata u krvi jer se tim načinom primjene također izbjegava metabolizam prvog prolaska kroz jetru. Ostale mogućnosti primjene opioida su putem pastila koje se apsorbiraju kroz sluznicu usne šupljine i u obliku transdermalnih flastera (12).

### ***1.2.2.2. Raspodjela***

Nakon što opiodi dospiju u krv, brzo je napuštaju te se u najvišim koncentracijama nakupljaju u dobro prokrvljenim tkivima poput mozga, pluća, jetre, bubrega i slezene. Zbog svog velikog ukupnog obujma, iako je sama koncentracija opioida u tom tkivu mnogo niža od maloprije navedenih, skeletni mišići služe kao glavna pričuva (12).

### ***1.2.2.3. Metabolizam i izlučivanje***

Jetra je glavni organ metabolizma opioida čime se oni većinom pretvaraju u polarne metabolite (većinom glukuronide). Postoje dva glavna enzima čijom se aktivnosti metabolizira većina opioida. To su CYP3A4 i CYP2D6. Polarni se metaboliti izlučuju poglavito urinom, u kojemu se mogu pronaći i male količine nepromijenjenih opioida. Iako se i u žući mogu naći male količine glukuronskih konjugata, enterohepatičko kruženje predstavlja samo mali dio proces izlučivanja opioida (12).

## **1.2.3. Farmakodinamika**

### ***1.2.3.1. Mehanizam djelovanja***

Opioidi svoj učinak postižu vežući se na specifične receptore sparene s  $G_{i\alpha}$ -proteinima. Do sada su poznate tri vrste opioidnih receptora ( $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$ ), koji su prisutni u različitim područjima živčanog sustava, ali i u ostalim tkivima. Putem interakcije s  $G_{i\alpha}$ -proteinima opioidi utječu na otvaranje ionskih kanala. Na neuronima opioidi zatvaraju naponske kalcijske kanale na presinaptičim završecima i time smanjuju otpuštanje neurotransmitera te hiperpolariziraju i time inhibiraju postsinaptičke neurone otvaranjem kalijevih kanala (12).

### ***1.2.3.2. Učinak opioida na organske sustave***

Opioidi se najčešće primjenjuju sistemski i na taj način djeluju na sva tkiva koja imaju opioidne receptore. Neki su učinci opioida poželjni pa se oni u tu svrhu i upotrebljavaju u terapiji, dok neki nisu te spadaju u neželjene i štetne učinke opioida. Centralni su učinci oni koji se odnose na djelovanje opioida na središnji živčani sustav. Vežući se na  $\mu$ -receptore, opioidi izazivaju analgeziju na način da, osim što umanjuju osjetnu komponentu bola, djeluju i na afektivnu komponentu bola, što ih razlikuje od nesteroidnih protuupalnih lijekova, koji smanjuju samo osjetnu komponentu. Također, djelovanjem preko  $\mu$ -receptora izazivaju osjećaj koji konzumenti opisuju kao ugodan lebdeći doživljaj uz smanjenje anksioznosti i nelagode. Za razliku od toga, vezanjem za  $\kappa$ -receptore mogu izazvati disforiju te stanje karakterizirano nemirom i lošim osjećanjem. Aktivacijom  $\mu$ -receptora opioidi izazivaju pospanost (češće u starijih, nego u mlađih i zdravih pojedinaca) i zamagljeno razmišljanje, uz vrlo slabe smetnje pamćenja, ili češće bez njih. Depresija disanja, najopasniji neželjeni učinak opioida, također se postiže vezanjem za  $\mu$ -receptore. Ona se postiže inhibiranjem respiracijskog centra u moždanom deblu. Važno je napomenuti da je depresija disanja ovisna o dozi te da ju je moguće djelomično prevladati s pomoću snažnih bolnih podražaja. Zanimljiva je činjenica da aktivacijom  $\mu$ -receptora u prednjem hipotalamusu opioidi uzrokuju hipertermiju, a vezanjem na  $\kappa$ -receptore u istom području uzrokuju hipotermiju. Jedno od djelovanja opioida je i supresija kašlja, koja može dovesti do nakupljanja sekreta i začepljenja dišnih putova. Mioza je koristan znak za postavljanje dijagnoze predoziranja opioidima, jer se na taj učinak razvije mala, ili se uopće ne razvije tolerancija. Ukočenost trupa, koja smanjuje pomicanje prsnog koša i na taj način dodatno ometa ventilaciju, posljedica je djelovanja opioida na supraspinalnoj razini. Aktiviranjem kemoreceptorske okidačke zone u moždanom deblu, opioidi mogu uzrokovati

mučninu i povraćanje. Uz centralne učinke opioida, postoje i mnogobrojni učinci na periferni sustav. Iako nemaju značajniji učinak na srce, opioidi mogu dovesti do bradikardije te hipotenzije, pogotovo u osoba sa smanjenim krvnim volumenom. Unatoč tome što izravnim djelovanjem minimalno utječu na moždani krvotok, opioidi dovode do depresije disanja, zbog koje se povisuje razina parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida, koji uzrokuje vazodilataciju moždanih krvnih žila uz povećanje intrakranijalnog tlaka. Konstipacijski učinak opioida temelji se na smanjenju motiliteta probavnog sustava, uz povećanje njegova tonusa. Kontrakcija glatke muskulature je vidljiva i u bilijarnom sustavu, što može uzrokovati bilijarne kolike. Utjecaj opioida na bubrežni sustav očituje se u povećanju reapsorpcije natrija i antidiuretskom učinku, uz povećanje tonusa uretera i mokraćnog mjehura, što može dovesti do retencije urina. S primjenom opioida treba biti oprezan kod trudnica jer opioidi mogu produljiti trajanje porođaja (12).

### **1.2.3. Štetni učinci, tolerancija i ovisnost**

Uz već nabrojane izravne štetne učinke opioida, kao što su depresija disanja, mučnina, povraćanje, konstipacija i ostali, ovdje će više govora biti o razvoju tolerancije na opioide te razvoju fizičke i psihičke ovisnosti (12).

Tolerancija na opioide, iako započinje nakon prve primijenjene doze, postaje klinički primjetna nakon dva do tri tjedna učestalog izlaganja opioidima. Stupanj tolerancije, a i sama brzina kojom se ona razvija, značajno varira među različitim pojedincima, ali ovisi i o vrsti opioida i o dozama koje se konzumiraju. Također je bitno istaknuti da se značajna tolerancija javlja na učinke analgezije, sedacije, euforije i depresije disanja, dok se uopće ne razvija na učinke kao što su mioza, konstipacija i povećana sklonost konvulzijama. Važna je značajka opioida i ukrižena tolerancija, odnosno pojava kada bolesnici tolerantni na jedan opioid pokazuju smanjeni učinak (primjerice analgetski odgovor) na drugi opioid. Ipak, pokazano je da je ukrižena tolerancija samo djelomična pa se opioidi ipak mogu zamijeniti drugim uz značajno poboljšanje učinaka (12).

Fizička je ovisnost na opioide posljedica djelovanja agonista  $\mu$ -receptora. Kada se prestanu konzumirati, dovode do razvoja karakterističnog sindroma apstinencije. Znakovi i simptomi su rinoreja, pojačano suzenje, zijevanje, zimica, piloerekcija, hiperventilacija, hipertermija, midrijaza, bolovi u mišićima, povraćanje, proljev, anksioznost i agresivnost. Ovisno o stupnju fizičke ovisnosti koja se razvila, brojnost i jačina znakova i simptoma se

razlikuju od pojedinca do pojedinca. Također, vrijeme početka, jačina i trajanje apstinencijskog sindroma ovise o prethodno rabljenom opioidu i povezani su s njegovim biološkim poluvijekom. Primjerice, znakovi suzdržavanja kod primjene morfija ili heroina javljaju se unutar 6-10 sati od zadnje primjene doze, vršni su učinci vidljivi unutar 36-48 sati i nakon toga većina znakova i simptoma potpuno nestaje. Nasuprot tome, u slučaju apstinencijskog sindroma uzrokovanog prestankom konzumiranja metadona, vrhunac se postiže tek za nekoliko dana te može potrajati i do 2 tjedna. Bitno je naglasiti da primjena opioida u vrijeme apstinencijskog sindroma gotovo trenutno suprimira znakove i simptome apstinencije (12).

Psihička se ovisnost razvija uslijed učinaka koje uzrokuje konzumacija opioida, kao što su euforija, indiferentnost prema raznim podražajima, sedacija te abdominalnim učincima koji su povezani s doživljajem intenzivnog seksualnog orgazma. Također, ovi su motivi povezani sa disregulacijom moždanih regija koje posreduju u procesima nagrađivanja. Naime, kombinacijom istraživanja, pri kojima je provedeno i funkcionalno oslikavanje (*imaging*) mozga, identificiran je mezolimbčki dopaminergički sustav kao glavno mjesto procesuiranja nagrade. Pokazano je da je konzumacija opioida povezana sa stimulacijom toga područja središnjeg živčanog sustava, što dovodi do osjećaja ugone kod osoba koje ih konzumiraju i potiče razvoj psihičke ovisnosti (12).

### **1.3. Ovisnost o heroinu**

#### **1.3.1. Heroin**

Heroin je polusintetski derivat morfija, sintetiziran 1874. godine u Njemačkoj od strane farmaceuta Heinricha Dresera. Nastaje acetiliranjem morfija uz pomoć anhidrida etanske kiseline. Heroin je prašak bijele boje, gorkog okusa, topiv u vodi. Izgledom podsjeća na šećer u prahu, a miriše na ocat. Dobro se apsorbira sa sluznice nosa i tankog crijeva pa su mogućnosti konzumacije intravensko ubrizgavanje, ušmrkavanje ili pušenje. Heroin je prvotno sintetiziran u svrhu pronalaska opijata s manje adiktivnih osobina u odnosu na morfij, a danas se smatra najopasnijom drogom, koja se u svijetu najviše zloupotrebljava. Prvi je put zabranjen u Sjedinjenim Američkim Državama 1914. godine, a 1926. godine se potpuno zabranjuje i proglašava ilegalnim. Heroin, ili bolje rečeno heroinska smjesa koja se ilegalno prodaje na crnom tržištu sadrži samo 3 - 8% čistog heroina. Njegova kvaliteta, koja se procjenjuje s



obzirom na postotak samog heroina u smjesi, ovisi o zemlji iz koje potječe, ali i o vrsti i koncentraciji primjesa koje mu se dodaje. Najčešće su to šećer, škrob, mlijeko u prahu i slično. Ljudi koji zloupotrebljavaju heroin u najvećem broju slučajeva ne znaju njegovu snagu, niti sastav smjese koju su nabavili od dilera pa je stoga jasno da su velike mogućnosti od nastanka predoziranja, ili drugih, potencijalno životno ugrožavajućih komplikacija (11).

### **1.3.2. Epidemiologija**

Američki su Centri za kontrolu i prevenciju bolesti objavili da je postotak ljudi starijih od 12 godina koji su u prošloj godini konzumirali heroin porastao s 0.2% (404,000 ljudi) u 2002. na 0.3% (745,000 ljudi) u 2019 (13). Također je primijećeno smanjenje broja smrti uzrokovanih predoziranjem heroinom u 2019. godini za 6% u odnosu na 2018. godinu, iako je u 2019. godini više od 14,000 ljudi umrlo uslijed predoziranja heroinom u Sjedinjenim Američkim Državama. Zanimljiv je podatak i da je skoro trećina smrti uzrokovanih opioidima bila uzrokovana heroinom (14). U pokušaju da spriječe povećanje broja ovisnika o heroinu, Američki Centri za kontrolu i prevenciju bolesti identificirali su populaciju koja ima najveći rizik za razvoj ovisnosti o heroinu. U prvom su redu osobe koje su ovisne o opioidnim analgeticima, oni imaju čak 50 puta povećan rizik razvoja ovisnosti o heroinu, u odnosu na kontrolnu skupinu. Slijede ih ovisnici o kokainu, čiji je rizik povećan 15 puta. Osobe ovisne o marihuani imaju 3 puta veći rizik razvoja ovisnosti o heroinu, dok ovisni o alkoholu imaju 2 puta veći rizik. Također, kao osobe povećanog rizika su prepoznati muškarci, pripadnici bijele rase, osobe starosti od 18 do 25 godina, oni koji žive u velikim metropolitanskim područjima te osobe bez zdravstvenog osiguranja (15).

Godine 1978. u Hrvatskom je zavodu za javno zdravstvo osnovan nacionalni Registar osoba liječenih zbog zlouporabe psihoaktivnih droga, u kojemu se skupljaju podaci o osobama koje su bile na liječenju ovisnosti ili zlouporabe psihoaktivnih droga iz bolnica, specijalističko-konzilijarnih službi, Službi za prevenciju i izvanbolničko liječenje te iz terapijskih zajednica. Pri registraciji, pacijenti ispunjavaju Pompidou upitnik Grupe za suradnju u borbi protiv zlouporabe droga i krijumčarenja droga Vijeća, čiji su osnovni dijelovi opći socio-demografski podaci, podaci o liječenju, rizičnom ponašanju i sudskim problemima. Obradom tih podataka za 2019. godinu, pokazano je da većinu liječenih osoba i dalje čine muškarci (omjer muškaraca i žena iznosi 4,8:1,0). Najmlađa je zabilježena osoba imala 13, a najstarija 72 godine. Stopa je liječenih ovisnika za cijelu Hrvatsku iznosila 185,2 pacijenta na 100,000 stanovnika, pri čemu

je najvišu stopu imala Zadarska županija (496,2), a najnižu Bjelovarsko-bilogorska županija (10,1). Splitsko-dalmatinska županija je imala stopu 269,6 pacijenata na 100.000 stanovnika. Kao i prethodnih godina, među liječenima je bio najveći broj osoba sa završenom srednjom školom (69,7% kod pacijenata liječenih zbog zlouporabe opijata). Najviše liječenih pacijenata živi s primarnom obitelji, a njih 37,9% ima djecu. Dob početka eksperimentiranja psihoaktivnim sredstvima počinje u dobi od oko 16 godina, s tim da je dob prvog uzimanja bilo koje droge bila 15,9 godina, dok se prva konzumacija heroina prosječno događa u dobi od 20,1 godina, a prvo intravenozno konzumiranje heroina u dobi od 21,1 godine. Roditelji ovisnika o heroinu najčešće saznaju za problem ovisnosti dvije do tri godine nakon početka konzumiranja heroina (32,3%). Udio osoba pozitivnih na HIV je u 2019. godini bio 0,4%, što možemo zahvaliti trajnoj edukaciji, dobroj obaviještenosti, modernoj farmakoterapiji, radu Centra za savjetovanje i programu zamjene igala i šprica (16).

### **1.3.3. Klinička slika akutne intoksikacije i kroničnih komplikacija kod dugotrajne ovisnosti**

Simptomi akutne intoksikacije heroinom isti su kao i simptomi akutne intoksikacije opioidima, koji su već opisani ranije te će biti samo ukratko ponovljeni. Najdominantniji je simptom kod osoba nakon konzumiranja heroina euforija, praćena relaksacijom mišića, smanjenjem, ili čak nestankom osjećaja anksioznosti, potištenosti i depresivnosti. Osobe se često prezentiraju crvenog, oznojenog lica, sjajnih očiju i miotičnih zjenica, uz popratni osjećaj muke u abdomenu, povraćanje, preznojavanje i konstipaciju. Mogući su simptomi i pospanost, usporen govor i poremećaji pažnje i pamćenja. Najopasniji je znak akutne intoksikacije heroinom depresija disanja, koja može dovesti i do smrti osobe koja ga konzumira (11).

Kod dugotrajne zlouporabe ili ovisnosti o heroinu dolazi do postepenog propadanja osobnosti ovisnika. To se očituje u smanjenju aktivnosti, nestanku ambicija, slabljenju energije i opadanju radne sposobnosti. Kako ovisnost napreduje, sav se interes ovisnika usmjeruje na nabavu droge, pri čemu se upuštaju i u kriminalna djela.. Ovisnici su nepouzdana, lažljivi, podmukli, asocijalni, brutalni i skloni fizičkom nasilju nad članovima obitelji. Postepeno se razvijaju i tjelesni simptomi kao slabljenje apetita, bolovi u abdomenu, smanjenje, ili potpuni gubitak potencije kod muškaraca, dismenoreja, ili amenoreja kod žena, blijedo-sive promjene na noktima, hipotonija muskulature, tremor i ostali. Ovisnik postepeno mršavi sve do razvoja ireverzibilne kaheksije (11).

Najčešće su komplikacije na plućima aspiracijska pneumonija, plućni apscesi, embolije i atelektaze pluća. Pri usitnjavanju i intravenskom iniciranju tableta za oralnu uporabu, moguća je plućna fibroza i granulomatoza. Ovisnici koji intravenski konzumiraju heroin su pod povećanim rizikom od obolijevanja od virusnih hepatitisa A, B i C, koji teško, često i ireverzibilno, oštećuju jetru, što je pojačano kod ovisnika o heroinu koji se dodatno redovito opijaju alkoholnim pićima. Česte komplikacije na skeletnom i mišićnom sustavu su hematogeni osteomijelitis, infektivni spondilitis i sacroileitis. Transverzalni mijelitis, toksička ambliopija i polineuropatija su najčešće komplikacije neurološkog sustava. Brojne su i kožne promjene na nogama i rukama zbog površinskih kožnih apscesa, limfangitisa, limfadenitisa, flebitisa i kožnih ulceracija, uz obliteraciju krvnih žila (11, 17).

Posebno ugrožena skupina su fetusi majki ovisnica o heroinu. Heroin prolazi kroz placentarnu barijeru i dovodi do intoksikacije fetusa uz razvoj fizičke ovisnosti. Najčešće unutar 72 sata po rođenju javlja se fetalni opijatski sindrom, karakteriziran iritabilnošću novorođenčeta uz karakterističan plač, nemir, hipertonus mišića, proljev, preznojavanje, konvulzije i hiperventilaciju, koja izaziva respiratornu alkalozu. Ovi se simptomi postepeno smanjuju i nestaju najdalje za nekoliko tjedana u tijeku kojih je potrebno pažljivo nadzirati porodilju i njeno novorođenče (11, 17).

#### **1.3.4. Dijagnoza**

Dijagnoza akutne intoksikacije se obično zasniva na heteroanamnestičkim podacima ljudi koji su bili uz pacijenta i na temelju fizikalnoga pregleda. Ako uzrok simptoma i znakova s kojima se pacijent prezentira nije jasan, moraju se isključiti ostali mogući uzroci, kao niska razina glukoze u krvi, ili ozljeda glave. Također se mogu napraviti određeni laboratorijski testovi u svrhu detekcije droge. Iako se najčešće izvodi analiza urina, ostali mogući uzorci su krv, slina, kosa i znoj. Razlikujemo takozvane *screening* testove, koji nemaju 100%-tnu specifičnost, zbog čega je potrebno pozitivan *screening* test potvrditi nekim od potvrdnih testova, koji se izvode uz pomoć masenog spektrometra. Osim što su specifičniji, potvrdni su testovi i osjetljiviji od *screening* testova. I potvrdni i *screening* testovi se tumače u odnosu na *cut-off* vrijednost, odnosno ako je droga prisutna u koncentraciji ispod *cut-off* vrijednosti, test će biti protumačen kao negativan, a ako je prisutna u koncentraciji iznad *cut-off* vrijednosti, test će biti pozitivan (18).

### 1.3.5. Liječenje

Terapija heroinskih ovisnika je mnogostruka, dugotrajna i pod konstantnom prijetnjom povratka konzumiranju heroina. Farmakoterapija, koja predstavlja okosnicu liječenja heroinskih ovisnika, samo je jedan u nizu terapijskih postupaka za uspješno liječenje ovisnosti. Istraživanja su pokazala da ovisnici o heroinu u prosjeku prvi put pristupaju liječenju u dobi od 26 godine, što je u prosjeku 10-ak godina od početka same ovisnosti. Zato je i prvi i osnovni cilj terapije tih pacijenata poduzeti mjere kojima bi ih se motiviralo da se što prije prijave na liječenje. Jedan od glavnih, ako ne i glavni razlog tako kasnog pristupa liječenju je strah od stigmatizacije. Da je taj strah opravdan, govore i podaci istraživanja u zemljama Europske Unije, koji pokazuju da su ovisnici o drogama na prvom mjestu među svim kategorijama građana koji su na bilo koji način bili žrtve netolerancije, čak ispred osoba s kriminalnim dosjeom. Na liječnicima je da objasne svojim pacijentima višestruke prednosti ulaska u program terapije i uvjere ih da su oni, kao liječnici, dužni čuvati liječničku tajnu i jamčiti im da nitko, osim u slučaju naredbe suda u tijeku sudskog postupka, neće dobiti nikakvu informaciju vezano za njih i postupak tretmana bez njihovog dopuštenja (1).

U procesu samog liječenja, prvi je korak dogovoriti s pacijentom individualizirani terapijski plan. On se sastoji od psihoterapije, obiteljskog postupka i farmakoterapije. Iako farmakoterapija uspostavlja psihobiološku funkcionalnost mozga, što je preduvjet za osposobljavanje pacijenta za sudjelovanje u psihoterapijskom i obiteljskom postupku, sam lijek nema potencijal promijeniti poremećeno ponašanje ovisnika. Psihoterapija ima zadaću promijeniti psihologiju nagrade kod ovisnika i aktivno utjecati na odnos ovisnika prema sebi, drugima i svijetu u kojem živi. Nije ju ispravno provoditi kod akutno drogiranog pacijenta, kao ni kod pacijenta u stanju apstinencijske krize. Iako učinkovita, psihoterapija ima svoje posebnosti i iziskuje prilagodbu različitim pacijentima, kao i fazama tijekom terapijskog procesa.

S obzirom da više od 70% ovisnika živi s primarnom ili sekundarnom obitelji te da je u većine ovisnika ustanovljen primarni poremećaj unutar-obiteljskih odnosa, obiteljski postupak važna je sastavnica uspješne terapije. Osnovu obiteljskog postupka čini edukacija roditelja o ovisnosti kao bolesti, o metodama i planu medicinskoga liječenja te o očekivanim ishodima tretmana. To je važno jer su roditeljska očekivanja, kako od svog djeteta, tako i od liječnika, često nerealna te oni žele u kratkom vremenskom periodu postići nemoguće. Mnogi roditelji ne gledaju na ovisnost svog djeteta kao na bolest, nego ga osuđuju kao i ostali pripadnici društva.

Upravo im obiteljska terapija pomaže da nauče živjeti s problemom i da budu snažna uporišta svom djetetu (1).

Kod farmakoterapije ovisnika o heroinu razlikujemo terapiju kod akutne intoksikacije heroinom i supstitucijsku terapiju. Kod akutne intoksikacije heroinom u terapiji se koristi nalokson, učinkoviti antagonist  $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$  opioidnih receptora (1). Njegova je upotreba započela 1967. godine, primarno radi poništavanja depresije disanja uzrokovane predoziranjem opioidima (19). Primjenjuje se intravenski, intramuskularno, ili supkutano, dok je nakon oralne primjene nedjelotvoran jer je podložan prolasku kroz jetreni metabolizam. Nakon intravenske aplikacije pokazuje svoja djelovanja već za dvije minute te je učinak kraće prisutan (45-90 minuta) u odnosu na supkutanu, ili intramuskularnu aplikaciju, čiji su i prvi učinci kasnije vidljivi (1). S obzirom na ove načine primjene koji zahtijevaju medicinsku opremu, formulirani su i intranazalni pripravci naloksona koje mogu koristiti medicinski laici odmah kod predoziranja, uz dokazano povoljne učinke na suprimiranje depresije disanja (19). Njegova je topljivost u mastima razlog njegovog ulaska u središnji živčani sustav, što mu omogućava suprimiranje depresije disanja. Uzimajući u obzir mehanizam djelovanja naloksona i vrijeme potrebno do početka njegovih učinaka, on se danas smatra najboljim i najpouzdanijim lijekom za spašavanje života osobama intoksiciranim opioidnim agonistima (1). Novija istraživanja govore u prilog tome da je nalokson produženog otpuštanja jednako učinkovit u održavanju apstinencije od heroina kao i kombinacija buprenorfina i naloksona te da bi trebao biti razmotren kao terapijska opcija za ovisnike o heroinu (20).

Važno je za naglasiti da danas sve manje stručnjaka kod liječenja heroinskih ovisnika postavlja za cilj detoksikaciju i trajni prestanak uzimanja ikakve terapije. Razlog je tome taj da su studije evaluacije pokazale da je nakon pravovremeno provedene detoksikacije svega 15-25% opijatskih ovisnika uspjelo održati apstinenciju duže vrijeme, ili trajno, uz dobro socijalno funkcioniranje. Nasuprot tome, liječnici su sve više orijentirani na supstitucijsku terapiju koja osigurava kontrolu žudnje, prevenira pojavu apstinencijskih smetnji te pridonosi dobrom psihofizičkom osjećanju i socijalnom funkcioniranju ovisnika. U supstitucijskoj se terapiji koriste dva lijeka; parcijalni agonist/antagonist  $\mu$ -opioidnih i antagonist  $\kappa$ -opioidnih receptora u mozgu, buprenorfin i jaki agonist  $\mu$  i  $\kappa$ -opioidnih receptora i NMDA antagonist, metadon. Zakonski uvjet da bi liječnik propisao opijate u terapijske svrhe jest dokazana fizička ovisnost o heroinu (17).

Buprenorfin je lijek vrlo visokog afiniteta, ali i niske intrinzične aktivnosti nakon vezanja na  $\mu$ -opioidne receptore. Zbog toga buprenorfin može istisnuti ostale opioidne agoniste s  $\mu$ -opioidnih receptora i time spriječiti učinke postignute njihovim vezanjem. Poluvrijeme

eliminacije varira od otprilike 3 sata nakon intravenske aplikacije, do čak 37 sati nakon sublingvalne primjene, što je razlog njegovog dugog, stabilnog djelovanje. Na taj način buprenorfin smanjuje žudnju za uzimanjem opijata, sprječava pojavu apstinencijskog sindroma i omogućuje pacijentima da sudjeluju u svakodnevnim aktivnostima(21). Ukoliko pacijent uzme adekvatnu dozu buprenorfina, uslijed njegovog čvrstog vezivanja za receptore, kasnije uneseni opijat nema učinak. Indikacija za primjenu buprenorfina je ovisnost o opijatima potvrđena provedenim dijagnostičkim postupkom. Iako još uvijek nema jasnih kriterija kojima bi se za pojedinog pacijenta moglo unaprijed znati koja će supstitucijska terapija biti bolja, liječnik bi trebao pacijentu sugerirati buprenorfin kao prvu opciju zbog određenih prednosti buprenorfina u odnosu na metadon (1). U prvom je redu to činjenica da je njegova primjena sigurnija (više doze imaju niži rizik toksičnosti), jer metadon u kombinaciji s primjerice benzodijazepinima može dovesti do smrtnog ishoda uslijed snažne depresije disanja. Slijedeća prednost buprenorfina je ta da je manje adiktivan u odnosu na metadon pa je i potencijal zloupotrebe niži. Simptomi su apstinencije uzrokovani prekidom uzimanja buprenorfina lakši i kraći u odnosu na prekid uzimanja metadona (22). Uz to, metadon može dovesti do fatalnih srčanih aritmija, kao što je o dozi ovisno produženje QT intervala uz *torsades de pointes* (23). Buprenorfin rjeđe dovodi do razvoja tolerancije, a i rizik od predoziranja je znatno manji u odnosu na metadon. Također, studije su pokazale da pacijenti liječeni buprenorfinom znatno rjeđe nedozvoljeno konzumiraju opijate u odnosu na pacijente liječene metadonom (24).. Za trudnice je važna informacija da je potvrđena sigurnost lijeka u trudnoći te je u odnosu na metadon primijećeno rjeđe javljanje i blaži simptomi neonatalnog apstinencijskog sindroma (respiratorna depresija, niska porođajna masa, apstinencijski sindrom u novorođenčeta i povećana stopa mrtvorodenosti (1).

Metadon je prvi široko korišteni opioid u supstitucijskoj terapiji ovisnosti o heroinu te je i dalje najistraživaniji način liječenja ove bolesti (25). On je lipofini lijek koji se brzo apsorbira iz probavnog trakta i postiže vršnu koncentraciju za 1,5 do 3 sata nakon oralne primjene. Poluvrijeme eliminacije mu je 19-55 sati, što može biti uzrok simptoma intoksikacije metadonom, ako se primjenjuje češće i/ili u većoj dozi od propisane. U Hrvatskoj je metadon uveden 1991. godine, znatno prije nego u mnogim drugim Europskim državama(1). Prednosti metadona su niža cijena lijeka u odnosu na buprenorfin, veća učinkovitost kod pacijenata s višim stupnjem tolerancije i činjenica da su pacijenti skloniji zadržati se na terapiji metadonom u odnosu na terapiju buprenorfinom (22, 26). Za razliku od toga, rizik od pojave neonatalnog apstinencijskog sindroma je veći, a simptomi su jači, nego kod uzimanja buprenorfina. Metadon se izlučuje i u majčinom mlijeku, zbog čega se majkama najčešće preporučuje da ne doje.

Također, metadon može prouzročiti omamljenost i smanjiti budnost i sposobnost upravljanja vozilima pa pacijenti ne bi smjeli upravljati motornim vozilima i strojevima, dok se pregledom ne utvrdi da su im kognitivne i vizualno-motorne sposobnosti očuvane, uz uvjet da ne uzimaju ilegalne droge i ne konzumiraju alkohol (1).

## **1.4. Depresivni poremećaji**

### **1.4.1. Definicije i podjele**

Depresivni su poremećaji obilježeni osjećanjem tuge koja je dugotrajna ili dovoljno velikog intenziteta da ometa funkcioniranje osobe te može smanjiti zanimanje i užitek vezan uz određene aktivnosti. DMS-IV klasifikacija razlikuje tri poremećaja. To su velika depresija, često zvana i depresija major, zatim distimija i neklasificirana (netipična) depresija. Druga je podjela na blagu, umjerenu i tešku depresiju (27).

### **1.4.2. Etiologija i epidemiologija**

Iako točan uzrok depresivnih poremećaja nije poznat, pretpostavlja se da su u etiologiju uključeni nasljeđe (depresija je učestalija kod rođaka u prvome koljenu), nenormalna regulacija kolinergične, katekolaminergične i serotonergične neurotransmisije, zatim neuroendokrini poremećaji (osovina hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna/tireoidna žlijezda) te psihosocijalni čimbenici i teški životni stresovi, najčešće razdvajanja i gubitci. Istraživanja su pokazala da su osobe s povećanim rizikom od napadaja depresije žene, introverti, oni koji su već doživjeli napadaj velikog depresivnog poremećaja (sa svakim napadajem raste rizik od idućeg napadaja), osobe koje žive u područjima s dugim i jakim zimama te osobe koje konzumiraju neke droge, primjerice amfetamine (27).

Premda se depresivni poremećaji pojavljuju u bilo kojoj dobi, tipično se pojavljuju u 20-tim i 30-im godinama (27). Istraživanja koja procjenjuju prevalenciju depresivnih poremećaja ispitujući pojavnost simptoma u općoj populaciji pokazuju da je 20% odraslih i do 50% djece i adolescenata prijavilo depresivne simptome u zadnjih šest mjeseci. (28). Uz to, svaka peta osoba će barem jednom u životu iskusiti veliki depresivni poremećaj (29). Također je pokazano da je prevalencija depresije i depresivnih simptoma viša kod osoba iz zemalja u

razvoju u odnosu na osobe iz razvijenih zemalja. Studije su pokazale da su prevalencija depresije i depresivnih simptoma bile niže 2010. godine u odnosu na 1996. godinu (30).

### **1.4.3. Simptomi i znakovi**

Uz loše raspoloženje, depresija se često prezentira spoznajnom i psihomotornom disfunkcijom (27). Najčešći psihomotorni simptomi su umor, boli i poremećaji spavanja, a često se javljaju i gubitak spolne želje, poremećaji menstruacije te slaba koncentracija (27, 31). U adolescenata je prisutan i osjećaj manje vrijednosti uz osjećaj samoće (32).

Kod velikog depresivnog poremećaja javljaju se još i osjećaj bezvrijednosti i krivnje, ponavljajuće misli o samoubojstvu uz povremenu uznemirenost. Dolazi i do promjene tjelesne mase i apetita, gubitka energije, osobe su agitirane te se javljaju poremećaju spavanja, bilo nesanica, ili povećana potreba za snom (27).

Kod distimije se simptomi javljaju podmuklo, a pacijenti su zlovoljni, pesimistični, pasivni, letargični, pretjerano kritični i prema sebi i prema drugima te se stalno žale (27).

Pacijenti čiji simptomi ne zadovoljavaju nijednu od dvije gore navedene skupine svrstavaju se u treću, takozvanu neklasificiranu depresiju (27).

### **1.4.3. Dijagnoza i liječenje**

Dijagnoza depresivnih poremećaja se postavlja na otkrivanju gore navedenih simptoma i znakova. Simptomi anksioznosti i/ili napadaja panike često se pojavljuju kod osoba koje imaju depresivni poremećaj, što otežava postavljanje dijagnoze (27). Za probir pacijenata postoje i nekoliko kratkih upitnika, kao npr. *Beck Depression Inventory (BDI)* i *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*, koji se sami za sebe ne mogu rabiti za postavljanje dijagnoze (32, 37). Iako ne postoje laboratorijske pretrage patognomonične za depresivne poremećaje, one se moraju učiniti u svrhu isključenja nekih tjelesnih poremećaja koji mogu izazvati depresiju. Potrebne laboratorijske pretrage su KKS, određivanje razine TSH i elektrolita te određivanje razine vitamina B12 i folata (27).

Važno je naglasiti da depresija nije normalan proces starenja te da postoje adekvatne terapijske opcije koje ovu bolest mogu izliječiti (33). Mogući terapijski postupci su opća potpora, psihoterapija, farmakoterapija, elektrokonvulzivna terapija i fototerapija (27).



U mjere opće potpore spadaju razgovori s pacijentom uz edukaciju o depresivnim poremećajima. Bitno je pacijentu objasniti da je depresija izlječiva bolest, da on za nju nije kriv te ga ohrabriti da se postupno uključi u društvene aktivnosti i odnose (27).

Kognitivno-bihevioralna terapija, najčešće upotrebljavani oblik psihoterapije, ima svrhu pružiti pacijentu potporu i vodstvo, odstraniti spoznajna iskrivljenja i ohrabriti pacijenta da prihvati društvene i radne uloge (27). Pokazano je da i relativno jednostavan oblik terapije, bihevioralna aktivacija, ima sličnu učinkovitost kao i kognitivno-bihevioralna terapija. Psihoterapija je učinkovit način liječenja depresije u primarnoj skrbi, ima učinke koji traju duže u odnosu na učinke lijekova, većina je pacijenata preferira te može biti primijenjena u različitim oblicima i različitim grupama (34).

U farmakološkom liječenju depresivnih poremećaja koriste se lijekovi različitog mehanizma djelovanja. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) prva su linija terapije u liječenju depresivnih poremećaja, uz kognitivno-bihevioralnu terapiju (35). Djeluju na način da sprječavaju presinaptičku ponovnu pohranu serotonina i time povećavaju količinu serotonina koji se veže za postsinaptičke neurone (27). O potentnosti ove skupine lijekova govori i preporuka da se kod neuspjeha liječenja rezistentne depresije na jedan lijek ove skupine ne preporučuje zamjena s nekim drugim lijekom, već se prvo uvodi drugi lijek ove skupine (36). Nuspojave ovih lijekova su smanjeni libido i erektilna disfunkcija, promjene tjelesne težine, dnevna pospanost te proljevi u nekih pacijenata. Modulatori serotonina sprječavaju ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina tako da blokiraju 5-HT<sub>2</sub> receptore. Osim što djeluju antidepresivno, pokazali su i anksiolitični učinak. Prednost u odnosu na SSRI je ta da ne uzrokuju poremećaj spolne funkcije. Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina imaju dvojak mehanizam djelovanja. Najčešća je nuspojava mučnina tijekom prva dva tjedna primjene. S obzirom da ne pokazuje međudjelovanje s jetrenim enzimima uključenim u metabolizam lijekova, ova je skupina lijekova poprilično sigurna. Inhibitori ponovne pohrane dopamina i noradrenalina povoljno djeluju na depresivne poremećaje nepotpuno shvaćenim mehanizmom. Iako ne djeluju nepovoljno na spolni sustav, moguće su nuspojave agitacija i o dozi ovisan gubitak nedavnog pamćenja. Heterociklički antidepresivi prije su bili osnova liječenja depresivnih poremećaja. Djeluju na način da primarno povećavaju koncentraciju noradrenalina, manje serotonina, u sinaptičkoj pukotini. Iako su učinkoviti lijekovi, danas se malo upotrebljavaju zbog mnogobrojnih nuspojava, od kojih je najznačajnija ta da snižavaju prag za razvoj konvulzija. Konačno, inhibitori monoaminoooksidaze (MAOI) inhibiraju deaminaciju noradrenalina, serotonina i dopamina i jako su učinkoviti. Bitno je naglasiti da ih se ne smije uzimati uz druge lijekove koji povećavaju koncentraciju serotonina (SSRI) jer mogu

dovesti do malignog neuroleptičkog sindroma. Česti neželjeni učinci ovih lijekova su erektilna disfunkcija, anksioznost, mučnina, omaglica, nesanica, edem stopala i debljanje (27).

Indikacije za elektrokonvulzivnu terapiju (EKT) su teška suicidalna depresija, depresija s agitacijom ili depresija tijekom trudnoće, ukoliko su lijekovi bez učinka. Iako je EKT učinkovita u spašavanju života teško depresivnim pacijentima, recidiv bolesti je čest te je zato potrebno nastaviti liječenje lijekovima nakon prekida EKT (27).

Fototerapija se primjenjuje u bolesnika sa sezonskom depresijom (27).

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Glavni je cilj ovog istraživanja bio usporediti razlike u intenzitetu depresije mjerene *Beck Depression Inventory-II (BDI-II)* upitnikom u heroinskih ovisnika liječenih supstitucijskom terapijom metadonom i onih liječenih supstitucijskom terapijom buprenorfinom te uočiti je li jedna od te dvije supstitucijske terapije učinkovitija u smanjenju intenziteta depresije. Također, jedan od ciljeva bio je i uočiti postoje li razlike u ukupnom rezultatu na pojedinačne tvrdnje iz *Beck Depression Inventory-II (BDI-II)* upitnika među uspoređivanim skupinama.

Prije početka samog istraživanja postavljeno je nekoliko hipoteza:

1. Pacijenti liječeni supstitucijskom terapijom buprenorfinom imaju niži intenzitet depresije u odnosu na pacijente liječene supstitucijskom terapijom metadonom.
2. Pacijenti liječeni supstitucijskom terapijom buprenorfinom imaju manji ukupni rezultat na pojedinačne tvrdnje *Beck Depression Inventory-II (BDI-II)* upitnika u odnosu na ukupni rezultat pacijenata liječenih supstitucijskom terapijom metadonom.
3. Pacijenti liječeni supstitucijskom terapijom metadonom ili buprenorfinom su većinom muškarci.
4. Pacijenti koji su konzumirali heroin intravenski skloni su predoziranju.
5. Pacijenti koji su konzumirali heroin intravenski češće obolijevaju od HBV, HCV i HIV infekcije.
6. Pacijenti koji su konzumirali heroin intravenski skloni su nasilnom ponašanju i kršenju zakona.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

Ispitanici su pacijenti stariji od 18 godina, obaju spolova koji su liječeni od ovisnosti o heroinu u Službi za mentalno zdravlje na Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije supstitucijskom terapijom metadonom ili buprenorfinom u razdoblju od 18. ožujka 2021. do 29. travnja 2021. godine. Etičko povjerenstvo odobrilo je provođenje istraživanja pod brojem rješenja 2191-103-01-21-1. Plan istraživanja u skladu je sa svim primjenjivim smjernicama čiji je cilj osigurati pravilno provođenje i sigurnost osoba koje će sudjelovati u navedenim istraživanjima, uključujući osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti (NN 100/18) i Zakon o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08).

Kriteriji isključenja:

1. Pacijenti mlađi od 18 godina.
2. Pacijenti koji su liječeni u Službi za mentalno zdravlje na Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije zbog svih drugih mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja koje ne uključuju skupinu dijagnoza definiranih po Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10) kao mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja uzrokovani uporabom opioida.

### **3.2. Mjesto istraživanja**

Istraživanje je provedeno u Službi za mentalno zdravlje na Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije.

### **3.3. Uzorak varijabli**

*Beck Depression Inventory-II (BDI-II)* upitnik često je korištena mjera za mjerenje intenziteta depresije u pacijenata. Sastoji se od 21 skupine tvrdnji, uključujući tvrdnje o žalosti, pesimizmu, prošlim neuspjesima itd. Svaka skupina tvrdnji zasebno ima 4 ponuđene tvrdnje, osim tvrdnje o promjenama u obrascu spavanja i promjene apetita, koje imaju 7 ponuđenih tvrdnji, pri čemu pacijent zaokružuje onu tvrdnju koja najbolje opisuje njegovo osjećanje. Sve

se tvrdnje odnose na period od protekla dva tjedna, uključujući i dan ispunjavanja upitnika. Svaka se tvrdnja boduje bodovima 0-3 (tvrdnje o promjenama u obrascu spavanja i promjenama apetita se boduju 0, 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b), tako da je ukupni raspon mogućih rezultata 0-63. Intenzitet depresije svrstava se u četiri skupine: minimalna (0-13), blaga (14-19), umjerena (20-28) i teška depresija (29-63) (37).

Pompidou obrazac sadrži podatke o pacijentovim općim socio-demografskim podacima, podacima o liječenju, rizičnom ponašanju i sudskim problemima.

### **3.4. Opis istraživanja**

Za ovaj je rad provedeno anketiranje ovisnika o heroinu liječenih supstitucijskom terapijom metadonom ili buprenorfinom u navedenom razdoblju rješavanjem *Beck Depression Inventory-II (BDI-II)* upitnika. Također, prikupljeni su podaci iz ispitanikovih Pompidou obrazaca vezani za ispitanikov HIV status, Hepatitis B status, Hepatitis C status, je li ikada heroin konzumirao intravenozno, stupanj obrazovanja, doza supstitucijske terapije, imaju li djecu, prvo sredstvo ovisnosti koje je pacijent konzumirao/la, sadašnji uvjeti života, je li se ikada predozirao/la heroinom te je li zbog toga bio/la hospitaliziran/a, je li mu ikada izrečena mjera obaveznog liječenja, kada je prvi put prekršio/la zakon te ima li sadašnjih zakonskih problema i ako ima, koje vrste. Navedeni prikupljeni podaci su uspoređeni u svrhu pronalazaka razlika između dvije promatrane skupine, onima koji su liječeni supstitucijskom terapijom metadonom i onima koji su liječeni supstitucijskom terapijom buprenorfinom.

### **3.5. Metode obrade rezultata**

Izračunavanje deskriptivnih statističkih pokazatelja uključilo je izračunavanje učestalosti i postotnih vrijednosti te pripadajućih kumulativnih rezultata svih čestica i varijabli upitnika *BDI-II* te varijabli potrebnih za opis ispitanika. Prema potrebi vršio se izračun srednjih vrijednosti i standardne devijacije za pojedine primijenjene varijable. Za utvrđivanje razlika između skupina s različitom terapijom te rezultat *BDI* i svih pripadajućih čestica, koristio se neparametrijski Mann-Whitney U Test za nezavisne uzorke. Razina značajnosti od  $P < 0,05$  smatrana je statistički značajnom. Korištenjem neparametrijske Spearman Rang korelacije također uz razinu značajnosti  $P < 0,05$ , izračunata je povezanost između varijable *HIV status* i

ostaloga skupa varijabli te varijable *Intravenozno uzimanje heroina* i ostalih korištenih varijabli. Podatci su obrađeni računalnim programima: SPSS (IBM Corp., Armonk, New York) te Statistica Ver.13.00.



## **4. REZULTATI**

Uzorak ispitanika predstavlja skup od 103 ovisnika o heroinu liječenih supstitucijskom terapijom metadonom ili buprenorfinom prosječne kronološke dobi 43,9 godina od kojih je njih 84 (81,6%) muškog spola te 19 ispitanica (18,4%) ženskog spola. Ukupno 47 ispitanika (45,6%) imali su terapiju koja je uključivala korištenje buprenorfina dok je ostalih 56 ispitanika (54,4%) bilo podvrgnuto liječenju s metadonom.

U Tablici 1. prikazane su apsolutne i relativne vrijednosti te pripadajući kumulativni rezultati učestalosti i postotnih vrijednosti korištenja određene terapije kod ispitanika.

**Tablica 1.** Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli terapije na ukupnom uzorku ispitanika (N=103)

Čestice	U	KU	%	K%
<b>Buprenorfin</b>	47	47	45,6	45,6
<b>Metadon</b>	56	103	54,4	100

\*Podaci su prikazani kao U – učestalost/apsolutna vrijednost; KU – kumulativna učestalost/apsolutna vrijednost; % – postotna/relativna vrijednost; K% – kumulativna postotna/relativna vrijednost.

45,6% od ukupnog broja uključenih ispitanika (N=103) koristilo terapiju buprenorfinom, odnosno 56 ispitanika bilo je na metadonu kao terapijskom preparatu (Tablica 1)..

U Tablici 2. prikazani su rezultati učestalosti i postotne vrijednosti kod osjećaja žalosti, u vremenu prije ispunjavanja upitnika, na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).

**Tablica 2.** Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli žalost na ukupnom uzorku ispitanika (N=103)

Čestice	U	KU	%	K%
<b>Ne osjećam se žalosno.</b>	69	69	67	67
<b>Žalostan sam većinu vremena.</b>	25	94	24,2	91,2
<b>Stalno sam žalostan.</b>	8	102	7,8	99
<b>Toliko sam žalostan i nesretan da to ne mogu izdržati.</b>	1	103	1	100

\*Podaci su prikazani kao U – učestalost/apsolutna vrijednost; KU – kumulativna učestalost/apsolutna vrijednost; % – postotna/relativna vrijednost; K% – kumulativna postotna/relativna vrijednost.

Približno 67% od ukupnog broja uključenih ispitanika (N=103) ne osjeća se žalosno, dok se njih 33 većinu vremena ili stalno osjećaju žalosno (Tablica 2).

U Tablici 3. prikazane su apsolutne i relativne vrijednosti te pripadajući kumulativni rezultati učestalosti i postotnih vrijednosti osjećaja pesimizma na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).

**Tablica 3.** Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli *pesimizam* na ukupnom uzorku ispitanika (N=103)

Čestice	U	KU	%	K%
Nisam obeshrabren u vezi sa svojom budućnošću.	52	52	50,5	50,5
Više sam obeshrabren sa svojom budućnošću nego što sam to inače bio.	26	78	25,2	75,7
Ne očekujem da će mi život krenuti nabolje.	16	94	15,5	91,2
Mislim da je moja budućnost beznadna i da će mi biti samo gore.	9	103	8,8	100

\*Podaci su prikazani kao U – učestalost/apsolutna vrijednost; KU – kumulativna učestalost/apsolutna vrijednost; % – postotna/relativna vrijednost; K% – kumulativna postotna/relativna vrijednost.

Više od 50% od ukupnog broja uključenih ispitanika (N=103) nije obeshrabren u vezi sa svojom budućnošću, dok njih više od 24% ne očekuje da će im život krenuti na bolje te misli da im je budućnost beznadna i da će im biti samo gore (Tablica 3).

U Tablici 4. prikazani su rezultati učestalosti i postotne vrijednosti kod mišljenja ispitanika o prošlim neuspjesima u životu.

**Tablica 4.** Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli *prošli neuspjesi* na ukupnom uzorku ispitanika (N=103)

Čestice	U	KU	%	K%
Ne smatram se neuspješnim.	33	33	32	32
Imao sam više neuspjeha nego što je trebalo.	39	72	37,9	69,9
Kad gledam unatrag, vidim mnogo neuspjeha.	27	99	26,2	96,1
Mislim da sam potpuno neuspješan.	4	103	3,9	100

\*Podaci su prikazani kao U – učestalost/apsolutna vrijednost; KU – kumulativna učestalost/apsolutna vrijednost; % – postotna/relativna vrijednost; K% – kumulativna postotna/relativna vrijednost.

32% od ukupnog broja uključenih ispitanika (N=103) ne smatra neuspješnim, njih 37,9% iznosi da su imali neuspjeha više nego je trebalo, dok se ostala trećina ispitanika izjašnjava kao veoma ili potpuno neuspješnima (Tablica 4).

U Tablici 5. prikazani su rezultati učestalosti i postotne vrijednosti u ispitanika u osjećaju gubitka užitka u vremenu koje je prethodilo ispunjavanju upitnika.

**Tablica 5.** Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli *gubitak užitka* na ukupnom uzorku ispitanika (N=103)

Čestice	U	KU	%	K%
I dalje uživam u onome što me veseli kao i uvijek.	33	33	32	32
Ne uživam u stvarima kao i prije.	45	78	43,7	75,7
Stvari u kojima sam nekad uživao gotovo da me više ne vesele.	12	90	11,7	87,4
Ne uživam više u onome što me nekad veselilo.	13	103	12,6	100

\*Podaci su prikazani kao U – učestalost/apsolutna vrijednost; KU – kumulativna učestalost/apsolutna vrijednost; % – postotna/relativna vrijednost; K% – kumulativna postotna/relativna vrijednost.

32% od ukupnog broja uključenih ispitanika (N=103) i dalje uživa u onome što ih veseli, njih 55,4% iznosi da više ne uživaju u stvarima kao i prije odnosno da ih više ne vesele, a njih 12,6% uopće se više ne raduju onom što im je bio razlog veselja (Tablica 5).

Rezultati učestalosti i postotne vrijednosti kod stava ispitanika o osjećaju krivnje u životu, prikazani su u Tablici 6.

**Tablica 6.** Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli *osjećaj krivnje* na ukupnom uzorku ispitanika (N=103)

Čestice	U	KU	%	K%
Ne osjećam neku posebnu krivnju.	28	28	27,2	27,2
Imam osjećaj krivnje zbog mnogo toga što sam učinio ili trebao učiniti.	64	92	62,1	89,3
Većinu vremena imam dosta velik osjećaj krivnje.	9	101	8,8	98,1
Stalno imam osjećaj krivnje.	2	103	1,9	100

\*Podaci su prikazani kao U – učestalost/apsolutna vrijednost; KU – kumulativna učestalost/apsolutna vrijednost; % – postotna/relativna vrijednost; K% – kumulativna postotna/relativna vrijednost.

28 ispitanika od ukupnog uzorka (N=103) i dalje ne osjeća neku posebnu krivnju, njih 62,1% iznosi da imaju osjećaj krivnje zbog mnogo toga što su učinili ili trebali učiniti, dok 10,7% ispitanika većinu vremena ili stalno imaju veliki osjećaj krivnje (Tablica 6).

U Tablici 7. prikazani su rezultati učestalosti i postotne vrijednosti o *osjećaju kažnjavanja* ispitanika zbog određenih djela u životu.

**Tablica 7.** Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli osjećaj kažnjavanja na ukupnom uzorku ispitanika (N=103)

Čestice	U	KU	%	K%
<b>Ne smatram da me se kažnjava.</b>	54	54	52,4	52,4
<b>Mislim da bih mogao biti kažnjen.</b>	13	67	12,6	65
<b>Očekujem da ću biti kažnjen.</b>	12	79	11,7	76,7
<b>Osjećam da me se kažnjava.</b>	24	103	23,3	100

\*Podaci su prikazani kao U – učestalost/apsolutna vrijednost; KU – kumulativna učestalost/apsolutna vrijednost; % – postotna/relativna vrijednost; K% – kumulativna postotna/relativna vrijednost.

52,4% ispitanika od ukupnog uzorka (N=103) ne smatra da su kažnjeni, njih 24,3% misli ili očekuje da će biti kažnjeni, a 24 ispitanika već se osjeća kao da su ih se kažnjava (Tablica 7). U Tablici 8. prikazani su apsolutne i relativne vrijednosti te pripadajući kumulativni rezultati učestalosti i postotnih vrijednosti kod mišljenja ispitanika o nesklonosti prema sebi samima.

**Tablica 8.** Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli *nesklonost prema sebi* na ukupnom uzorku ispitanika (N=103)

Čestice	U	KU	%	K%
<b>Prema sebi gajim iste osjećaje kao i do sada.</b>	56	56	54,4	54,4
<b>Izgubio sam samopouzdanje.</b>	23	79	22,3	76,7
<b>Razočaran sam sobom.</b>	19	98	18,4	95,1
<b>Ne volim sam sebe.</b>	5	103	4,9	100

\*Podaci su prikazani kao U – učestalost/apsolutna vrijednost; KU – kumulativna učestalost/apsolutna vrijednost; % – postotna/relativna vrijednost; K% – kumulativna postotna/relativna vrijednost.

54,4% ispitanika od ukupnog uzorka (N=103) gaji iste osjećaje prema sebi kao i do sada, njih 40,7% izgubilo je samopouzdanje ili je razočarano sa sobom te 4,9% ne voli samog sebe (Tablica 8).

U Tablici 9. prikazani su rezultati učestalosti i postotne vrijednosti kod ispitanika o količini samo-prigovarnja, na ukupnom uzorku ispitanika (N=103).

**Tablica 9.** Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli *samo-prigovaranje* na ukupnom uzorku ispitanika (N=103)

Čestice	U	KU	%	K%
<b>Ne kritiziram/ ne optužujem sam sebe više nego inače.</b>	22	22	21,3	21,3
<b>Kritičniji sam prema sebi nego što sam bio.</b>	42	64	40,8	62,1
<b>Prigovaram sam sebi zbog svih svojih mana.</b>	23	87	22,4	84,5
<b>Krivim sebe zbog svega lošeg što se dogodilo.</b>	16	103	15,5	100

\*Podaci su prikazani kao U – učestalost/apsolutna vrijednost; KU – kumulativna učestalost/apsolutna vrijednost; % – postotna/relativna vrijednost; K% – kumulativna postotna/relativna vrijednost.

21,3% ispitanika od ukupnog uzorka (N=103) ne kritizira ili ne optužuje sebe više nego inače, njih 40,8% je kritičnije prema sebi nego prije, a ostalih 37,9% prigovara sebi zbog svojih mana ili krivi sebe zbog svega lošeg što se dogodilo (Tablica 9).

Želje i razmišljanja o činu suicida prikazane su kao učestalosti i postotne vrijednosti te njihove pripadajuće kumulative u Tablici 10.

**Tablica 10.** Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli *suicidalne misli ili želje* na ukupnom uzorku ispitanika (N=103)

Čestice	U	KU	%	K%
<b>Uopće ne razmišljam o ubojstvu.</b>	75	75	72,8	72,8
<b>Razmišljam o ubojstvu, ali te misli ne bih proveo u djelo.</b>	24	99	23,3	96,1
<b>Rado bih se ubio.</b>	4	103	3,9	100

\*Podaci su prikazani kao U – učestalost/apsolutna vrijednost; KU – kumulativna učestalost/apsolutna vrijednost; % – postotna/relativna vrijednost; K% – kumulativna postotna/relativna vrijednost.

3,9% ispitanika rado bi izvršila suicid, njih 23,3% ili 24 ispitanika razmišljaju o samoubojstvu ali te misli ne bih proveli u djelo, a ostalih 75 ispitanika ili njih 72,8% uopće ne razmišlja o samoubojstvu (Tablica 10).

U Tablici 11. prikazani su apsolutne i relativne vrijednosti te pripadajući kumulativni rezultati učestalosti i postotnih vrijednosti mišljenja ispitanika o vlastitom osjećaju plačljivosti.

**Tablica 11.** Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli *plačljivost* na ukupnom uzorku ispitanika (N=103)

Čestice	U	KU	%	K%
Ne plačem više nego inače.	73	73	70,9	70,9
Plačem više nego inače.	7	80	6,8	77,7
Plačem zbog svake sitnice.	3	83	2,9	80,6
Plače mi se, ali ne mogu zaplakati.	20	103	19,4	100

\*Podaci su prikazani kao U – učestalost/apsolutna vrijednost; KU – kumulativna učestalost/apsolutna vrijednost; % – postotna/relativna vrijednost; K% – kumulativna postotna/relativna vrijednost.

19,4% ispitanika rado plakali, ali ne mogu zaplakati, dok njih 73 ili 70,8% ne primjećuju da plaču više nego inače (Tablica 11).

U Tablici 12. prikazani su rezultati učestalosti i postotne vrijednosti kod mišljenja ispitanika o stanju uznemirenosti.

**Tablica 12.** Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli *uznemirenost* na ukupnom uzorku ispitanika (N=103)

Čestice	U	KU	%	K%
Nisam nemiran ili uzrujan više nego inače.	53	53	51,5	51,5
Više sam nemiran ili uzrujan nego inače.	39	92	37,8	89,3
Toliko sam nemiran ili uznemiren da mi je teško stajati na jednom mjestu.	8	100	7,8	97,1
Toliko sam nemiran ili uznemiren da se moram stalno kretati ili nešto raditi.	3	103	2,9	100

\*Podaci su prikazani kao U – učestalost/apsolutna vrijednost; KU – kumulativna učestalost/apsolutna vrijednost; % – postotna/relativna vrijednost; K% – kumulativna postotna/relativna vrijednost.

51,5% ispitanika nisu nemirna ili uzrujana više nego inače, 37,8% je više nemirno, dok njih 11 ispitanika ukazuje na veliku uznemirenost (Tablica 12).

Gubitak interesa za pojedine stvari ili osobe u životu ispitanika prikazuju rezultati učestalosti i postotne vrijednosti u Tablici 13.

**Tablica 13.** Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli *gubitak interesa* na ukupnom uzorku ispitanika (N=103)

Čestice	U	KU	%	K%
<b>Nisam izgubio interes za druge ljude ili aktivnosti.</b>	54	54	52,4	52,4
<b>Drugi me ljudi ili stvari zanimaju manje nego prije.</b>	28	82	27,2	79,6
<b>Drugi ljudi ili stvari gotovo da me više uopće ne zanimaju.</b>	10	92	9,7	89,3
<b>Teško mi je zainteresirati se za bilo što.</b>	11	103	10,7	100

\*Podaci su prikazani kao U – učestalost/apsolutna vrijednost; KU – kumulativna učestalost/apsolutna vrijednost; % – postotna/relativna vrijednost; K% – kumulativna postotna/relativna vrijednost.

Potpuni gubitak interesa za drage ljude ili stvari pronašli smo u 20,4% ispitanika, manji interes očituje se kod 28 ispitanika, a ostalih 52,4% sudionika ovog istraživanja ukazuju isti interes za svoje drage ljude ili stvari (Tablica 13).

U Tablici 14. prikazani su rezultati učestalosti i postotne vrijednosti o vlastitom mišljenju ispitanika kada su u pitanju neodlučnosti kod donošenja pojedinih odluka u životu.

**Tablica 14.** Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli *neodlučnost* na ukupnom uzorku ispitanika (N=103)

Čestice	U	KU	%	K%
<b>Donosim odluke podjednako dobro kao i uvijek.</b>	43	43	41,8	41,8
<b>Teže mi je donijeti odluke nego prije.</b>	41	84	39,8	81,6
<b>Mnogo mi je teže donijeti odluke nego prije.</b>	15	99	14,5	96,1
<b>Teško mi je donijeti bilo kakvu odluku.</b>	4	103	3,9	100

\*Podaci su prikazani kao U – učestalost/apsolutna vrijednost; KU – kumulativna učestalost/apsolutna vrijednost; % – postotna/relativna vrijednost; K% – kumulativna postotna/relativna vrijednost.

43 ispitanika od ukupnog uzorka N=103, donosi odluke podjednako dobro kao i uvijek, njih 54,3% donose teže ili mnogo teže odluke nego prije, a ostalih 3,9% ili 4 sudionika ovog istraživanja ukazuju na problem donošenja bilo kakve odluke (Tablica 14).

U Tablici 15. prikazani su rezultati učestalosti i postotne vrijednosti kod osjećaja ispitanika o vlastitoj bezvrijednosti.



**Tablica 15.** Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli *bezvrijednost* na ukupnom uzorku ispitanika (N=103)

Čestice	U	KU	%	K%
<b>Ne smatram se bezvrijednim.</b>	68	68	66	66
<b>Ne smatram sebe vrijednim i korisnim kao što sam to običavao.</b>	22	90	21,4	87,4
<b>Osjećam se manje vrijednim od drugih ljudi.</b>	7	97	6,8	94,2
<b>Osjećam se potpuno bezvrijednim.</b>	6	103	5,8	100

\*Podaci su prikazani kao U – učestalost/apsolutna vrijednost; KU – kumulativna učestalost/apsolutna vrijednost; % – postotna/relativna vrijednost; K% – kumulativna postotna/relativna vrijednost.

13 ispitanika od ukupnog uzorka (N=103) osjeća se manje vrijednim ili potpuno bezvrijednim, njih 21,4% ne smatra se korisnim kao što je to prije običavao, a 68 ispitanika i dalje se doživljava jednako vrijednim (Tablica 15).

U Tablici 16. prikazani su rezultati učestalosti i postotne vrijednosti kod mišljenja ispitanika o gubitku energije u svakodnevi.

**Tablica 16.** Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli *gubitak energije* na ukupnom uzorku ispitanika (N=103)

Čestice	U	KU	%	K%
<b>Imam energije kao i inače.</b>	27	27	26,2	26,2
<b>Imam manje energije nego što sam prije imao.</b>	53	80	51,5	77,7
<b>Nemam dovoljno energije da bih mogao mnogo toga učiniti.</b>	15	95	14,5	92,2
<b>Nemam dovoljno energije za bilo što.</b>	8	103	7,8	100

\*Podaci su prikazani kao U – učestalost/apsolutna vrijednost; KU – kumulativna učestalost/apsolutna vrijednost; % – postotna/relativna vrijednost; K% – kumulativna postotna/relativna vrijednost.

27 ispitanika od ukupnog uzorka (N=103) ne primjećuje nikakav gubitak energije, njih 51,5% ima osjećaj manjka energije, dok ostalih 22,3% iskazuju veliki nedostatak energije (Tablica 16).

U Tablici 17. prikazani su rezultati učestalosti i postotne vrijednosti kod mišljenja ispitanika o količini spavanja u usporedbi sa prethodnim obrascem spavanja, prije provođenja terapije.

**Tablica 17.** Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli *promjene u obrascu spavanja* na ukupnom uzorku ispitanika (N=103)

Čestice	U	KU	%	K%
<b>Nisam zamijetio bilo kakve promjene u svom spavanju.</b>	26	26	25,2	25,2
<b>Spavam nešto više nego inače.</b>	14	40	13,6	38,8
<b>Spavam nešto manje nego inače.</b>	7	47	6,8	45,6
<b>Spavam mnogo više nego inače.</b>	4	51	3,9	49,5
<b>Spavam mnogo manje nego inače.</b>	31	82	30,1	79,6
<b>Spavam gotovo cijeli dan.</b>	16	98	15,5	95,1
<b>Budim se 1-2 sata ranije i više ne mogu zaspati.</b>	5	103	4,9	100

\*Podaci su prikazani kao U – učestalost/apsolutna vrijednost; KU – kumulativna učestalost/apsolutna vrijednost; % – postotna/relativna vrijednost; K% – kumulativna postotna/relativna vrijednost.

Samo 25,2% ispitanika od ukupnog uzorka (N=103) zadržalo je postojeće obrasce spavanja te nisu zamjetili nikakve promjene, odnosno 77 ispitanika uočava promjene u spavanju, bilo da se radi o manjim ili većim vremenskim razlikama, kvaliteti spavanja ili općenito različitim )obrascima spavanja od prvobitnih (Tablica 17).

U Tablici 18. prikazani su rezultati učestalosti i postotne vrijednosti kod mišljenja ispitanika o sadašnjem stanju razdražljivosti u određenim situacijama.

**Tablica 18.** Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli *razdražljivost* na ukupnom uzorku ispitanika (N=103)

Čestice	U	KU	%	K%
<b>Nisam razdražljiv više nego inače.</b>	69	69	67	67
<b>Više sam razdražljiv nego inače.</b>	27	96	26,2	93,2
<b>Mnogo više sam razdražljiv nego inače.</b>	4	100	3,9	97,1
<b>Stalno sam razdražljiv.</b>	3	103	2,9	100

\*Podaci su prikazani kao U – učestalost/apsolutna vrijednost; KU – kumulativna učestalost/apsolutna vrijednost; % – postotna/relativna vrijednost; K% – kumulativna postotna/relativna vrijednost.

67% ispitanika od ukupnog uzorka N=103, nisu zamjetili nikakve promjene razdraženosti, odnosno 34 ispitanika uočava promjene bilo da se radi o manjim, većim ili stanim osjećajem razdražljivosti (Tablica 18).

U Tablici 19. prikazani su rezultati učestalosti i postotne vrijednosti kod mišljenja ispitanika o promjenama u apetitu u usporedbi s prethodnim obrascem apetita, prije provođenja terapije.

**Tablica 19.** Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli *promjene apetita* na ukupnom uzorku ispitanika (N=103)

Čestice	U	KU	%	K%
<b>Nisam zamijetio bilo kakve promjene u svom apetitu.</b>	38	38	36,9	36,9
<b>Moj je apetit nešto slabiji nego inače.</b>	29	67	28,2	65,1
<b>Moj je apetit nešto jači nego inače.</b>	8	75	7,8	72,9
<b>Moj je apetit mnogo slabiji nego inače.</b>	3	78	2,9	75,8
<b>Moj je apetit mnogo jači nego inače.</b>	22	100	21,3	97,1
<b>Uopće nemam apetit.</b>	2	102	1,9	99
<b>Stalno mislim na hranu.</b>	1	103	1	100

\*Podaci su prikazani kao U – učestalost/apsolutna vrijednost; KU – kumulativna učestalost/apsolutna vrijednost; % – postotna/relativna vrijednost; K% – kumulativna postotna/relativna vrijednost.

38 ispitanika (36,9%) od ukupnog uzorka (N=103) nisu zamjetili nikakve promjene u svom apetitu, 65 ispitanika ili njih 63,1% uočava promjene, bilo da se radi o manjoj ili većoj potrebi za hranom, kao i potpunim gubitkom apetita i stalnoj potrebi za hranom (Tablica 19).

Rezultati učestalosti i postotne vrijednosti, u ispitanikovim teškoćama s koncentracijom, prikazani su u Tablici 20.

**Tablica 20.** Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli *teškoće s koncentracijom* na ukupnom uzorku ispitanika (N=103)

Čestice	U	KU	%	K%
<b>Mogu se koncentrirati kao i uvijek.</b>	39	39	37,9	37,9
<b>Ne mogu se koncentrirati tako dobro kao inače.</b>	42	81	40,8	78,7
<b>Teško mi je duže vrijeme ostati usredotočen na bilo što.</b>	20	101	19,4	98,1
<b>Nikako se ne mogu na bilo što koncentrirati.</b>	2	103	1,9	100

\*Podaci su prikazani kao U – učestalost/apsolutna vrijednost; KU – kumulativna učestalost/apsolutna vrijednost; % – postotna/relativna vrijednost; K% – kumulativna postotna/relativna vrijednost.

22 ispitanika (21,3%) od ukupnog uzorka (N=103) zamjetili su veće ili stalne poteškoće s koncentracijom, 42 ispitanika. ili njih 40,8%, uočava promjene u koncentraciji koje nisu bile prije prisutne, a 39 ispitanika nije primjetilo nikakve promjene u koncentraciji (Tablica 20).

U Tablici 21. prikazani su rezultati učestalosti i postotne vrijednosti kod mišljenja ispitanika o količini umora ili iscrpljenosti u svakodnevici.

**Tablica 21.** Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli *umor ili iscrpljenost* na ukupnom uzorku ispitanika (N=103)

Čestice	U	KU	%	K%
Nisam više umoran ili iscrpljen nego inače.	34	34	33	33
Brže se umaram ili iscrpljujem nego inače.	54	88	52,4	85,4
Previše sam umoran ili iscrpljen za mnogo toga čime sam se inače bavio.	9	97	8,8	94,2
Previše sam umoran ili iscrpljen za većinu toga čime sam se inače bavio.	6	103	5,8	100

\*Podaci su prikazani kao U – učestalost/apsolutna vrijednost; KU – kumulativna učestalost/apsolutna vrijednost; % – postotna/relativna vrijednost; K% – kumulativna postotna/relativna vrijednost.

69 ispitanika ili 67% od ukupnog uzorka (N=103) zamjetili da se brže, više ili previše umaraju ili imaju veći osjećaj iscrpljenosti za većinu toga čime su se inače bavili, odnosno samo 34 ispitanika, ili njih 33%, ne uočavaju nikakve neobične promjene iscrpljenosti ili umora (Tablica 21).

U Tablici 22. prikazani su rezultati učestalosti i postotne vrijednosti kod mišljenja ispitanika o gubitku interesa za seks u usporedbi s prethodnim osjećajem za istu varijablu.

**Tablica 22.** Učestalosti i postotne vrijednosti u varijabli *gubitak interesa za seks* na ukupnom uzorku ispitanika (N=103)

Čestice	U	KU	%	K%
Nisam zamijetio neke promjene u svom interesu za seks.	47	47	45,6	45,6
Seks me zanima manje nego inače.	32	79	31,1	76,7
Seks me zanima mnogo manje nego inače.	14	93	13,6	90,3
Potpuno sam izgubio interes za seks.	10	103	9,7	100

\*Podaci su prikazani kao U – učestalost/apsolutna vrijednost; KU – kumulativna učestalost/apsolutna vrijednost; % – postotna/relativna vrijednost; K% – kumulativna postotna/relativna vrijednost.

56 ispitanika ili 54,4% od ukupnog uzorka (N=103) iskazuju manji interes ili potpuni gubitak interesa za seks, 47 ispitanika nije zamjetilo neke promjene u svom interesu za seks (Tablica 22).

U Tablici 23. prikazani su rezultati deskriptivnih parametara koji uključuju aritmetičke sredine i standardne devijacije varijable *ukupan rezultat BDI* koji predstavlja zbirnu sumu svih varijabli korištenog upitnika BDI-II te rezultate analize razlika dviju skupina primijenjene terapije korištenjem neparametrijskog Mann-Whitney U Test za nezavisne uzorke.

**Tablica 23.** Deskriptivni parametri varijable ukupan rezultat BDI i analiza razlika grupirajuće varijable terapija na ukupnom uzorku ispitanika (N=103)

	<b>Metadon N=56</b>	<b>Buprenorfin N=47</b>	<b>Metadon N=56</b>	<b>Buprenorfin N=47</b>			
<b>Varijabla</b>	<b>AS<sub>1</sub>± SD<sub>1</sub></b>	<b>AS<sub>2</sub>± SD<sub>2</sub></b>	<b>Rank Sum<sub>1</sub></b>	<b>Rank Sum<sub>2</sub></b>	<b>U</b>	<b>Z</b>	<b>P</b>
<b>BDI</b>	17,8±10,4	16,2±11,5	3081,500	2274,500	1146,500	1,1222	0,262

*Podaci su prikazani kao srednje vrijednosti ±standardne devijacije ili kao brojevi (postoci).*

*\* AS – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; Rank Suma – suma rangova.*

*† – U – koeficijent Mann-Whitney U Testa; Z – koeficijent značajnosti standardiziranih rezultata.*

*‡ – P= – razina statističke značajnosti.*

Na ukupnom uzorku ispitanika (N=103), nije utvrđena značajna razlika u ukupnom rezultatu BDI između ispitanika koji su bili podvrgnuti terapiji metadonom (N=56) i skupine ispitanika koji su liječeni buprenorfinom (N=47), premda su pojedinačne vrijednosti BDI kvantitativno veće u ispitanika koji su koristili terapiju metadonom (Tablica 23).

U Tablici 24. prikazani su rezultati analize razlika dviju skupina grupirajuće varijable *terapija* korištenjem neparametrijskog Mann-Whitney U Test za nezavisne uzorke.

**Tablica 24.** Analiza razlika grupirajuće varijable terapija i upitnika BDI-II korištenjem neparametrijskog Mann-Whitney U Test za nezavisne uzorke na ukupnom uzorku ispitanika (N=103)

	<b>Metadon N=56</b>	<b>Buprenorfin N=47</b>			
<b>Varijabla</b>	<b>Rank Sum<sub>1</sub></b>	<b>Rank Sum<sub>2</sub></b>	<b>U</b>	<b>Z</b>	<b>P</b>
<b>BDI</b>	3081,500	2274,500	1146,500	1,122	0,261
<b>Žalost</b>	2879,000	2477,000	1283,000	-0,218	0,827
<b>Pesimizam</b>	2897,500	2458,500	1301,500	-0,096	0,923
<b>Prošli neuspjesi</b>	2900,500	2455,500	1304,500	-0,076	0,939
<b>Gubitak užitka</b>	2961,500	2394,500	1266,500	0,327	0,743
<b>Osjećaj krivnje</b>	2876,500	2479,500	1280,500	-0,235	0,814
<b>Osjećaj kažnjavanja</b>	3008,000	2348,000	1220,000	0,635	0,525
<b>Nesklonost prema sebi</b>	2990,000	2366,000	1238,000	0,516	0,605
<b>Samo-prigovaranje</b>	3149,500	2206,500	1078,500	1,572	0,115
<b>Suicidalne misli ili želje</b>	2870,500	2485,500	1274,500	-0,274	0,783
<b>Plačljivost</b>	2882,000	2474,000	1286,000	-0,198	0,842
<b>Uznemirenost</b>	3021,500	2334,500	1206,500	0,725	0,468
<b>Gubitak interesa</b>	2979,000	2377,000	1249,000	0,443	0,657
<b>Neodlučnost</b>	2935,500	2420,500	1292,500	0,155	0,876
<b>Bezvrjednost</b>	2863,000	2493,000	1267,000	-0,324	0,745
<b>Gubitak energije</b>	3151,500	2204,500	1076,500	1,585	0,112
<b>Promjene u obrascu spavanja</b>	3071,000	2285,000	1157,000	1,052	0,292
<b>Razdražljivost</b>	2925,500	2430,500	1302,500	0,089	0,928
<b>Promjene apetita</b>	3089,500	2266,500	1138,500	1,175	0,239
<b>Teškoće s koncentracijom</b>	3063,500	2292,500	1164,500	1,003	0,315
<b>Umor ili iscrpljenost</b>	3038,500	2317,500	1189,500	0,837	0,402
<b>Gubitak interesa za seks</b>	2883,500	2472,500	1287,500	-0,188	0,850

Podaci su prikazani kao relativni brojevi (postoci)

\* Rank Suma – suma rangova.

† – U – koeficijent Mann-Whitney U Testa; Z – koeficijent značajnosti standardiziranih rezultata.

‡ – P= – razina statističke značajnosti.

Na ukupnom uzorku ispitanika (N=103), nije utvrđena značajna razlika u svim varijablama upitnika BDI-I između ispitanika koji su bili podvrgnuti terapiji metadonom (N=56) i skupine ispitanika koji su liječeni buprenorfinom (N=47), premda su pojedinačni rezultati svake varijable *BDI-II* veće u ispitanika koji su koristili metadon kao terapiju (N=56).

Korištenjem neparametrijske Spearman Rang korelacije izračunata je povezanost između varijable *HIV status* i ostalog skupa varijabli, što je prikazano u Tablici 25.

**Tablica 25.** Matrica korelacije varijable *HIV status* i ostalog skupa varijabli korištenjem neparametrijske Spearman Rang korelacije na ukupnom uzorku ispitanika N=103

<b>Varijable</b>	<b>HIV Status</b>
<b>HIV status</b>	1,000
<b>Hepatitis B</b>	-0,685†
<b>Hepatitis C</b>	-0,501†
<b>Intravensko konzumiranje heroina</b>	0,387†
<b>Imate li djece</b>	0,201†
<b>Doza</b>	0,153
<b>Prvo sredstvo ovisnosti koje je konzumirao/la</b>	0,012
<b>Mjera obaveznog liječenja</b>	-0,090
<b>Sadašnji zakonski problemi</b>	0,098
<b>Vrsta sadašnjih zakonskih problema</b>	0,146
<b>Prvi puta prekršio zakon</b>	0,099
<b>Radni status</b>	0,202†
<b>Sadašnji uvjeti života</b>	-0,049
<b>Je li se ikad predozirao/la</b>	-0,178
<b>Je li zbog predoziranja završio/la u bolnici</b>	-0,111

\*Podaci su prikazani kao relativni brojevi u matrici Spearman Rang korelacije.

† – statistički značajna korelacija uz razinu  $P < 0,05$ .

Utvrđena je značajna povezanost između varijable *HIV Status* te pet varijabli: *Hepatitis B*, *Hepatitis C*, *Intravenozno uzimanje heroina*, *Imate li djece* te u varijabli *Radni status*. Vrijednosti korelacije kreću se od najniže vrijednosti 0,202 do visoke -0,685 uz razinu značajnosti  $P < 0,05$ .

Korištenjem neparametrijske Spearman Rang korelacije izračunata je povezanost između varijable *Intravensko konzumiranje heroina* i ostalog skupa varijabli, što je prikazano u Tablici 26.

**Tablica 26.** Matrica korelacije varijable *Intravenozno uzimanje heroina* i ostalog skupa varijabli korištenjem neparametrijske Spearman Rang korelacije na ukupnom uzorku ispitanika N=103

<b>Varijable</b>	<b>Intravensko konzumiranje heroina</b>
<b>HIV status</b>	0.387†
<b>Hepatitis B</b>	-0.230†
<b>Hepatitis C</b>	-0.462†
<b>Intravensko konzumiranje heroina</b>	1.000
<b>Imate li djece</b>	0.089
<b>Doza</b>	-0.019
<b>Prvo sredstvo ovisnosti koje je konzumirao/la</b>	0.154
<b>Mjera obaveznog liječenja</b>	-0.247†
<b>Sadašnji zakonski problemi</b>	0.050
<b>Vrsta sadašnjih zakonskih problema</b>	0.032
<b>Prvi puta prekršio zakon</b>	-0.224†
<b>Radni status</b>	0.087
<b>Sadašnji uvjeti života</b>	-0.108
<b>Je li se ikad predozirao/la</b>	-0.280†
<b>Je li zbog predoziranja završio/la u bolnici</b>	-0.113

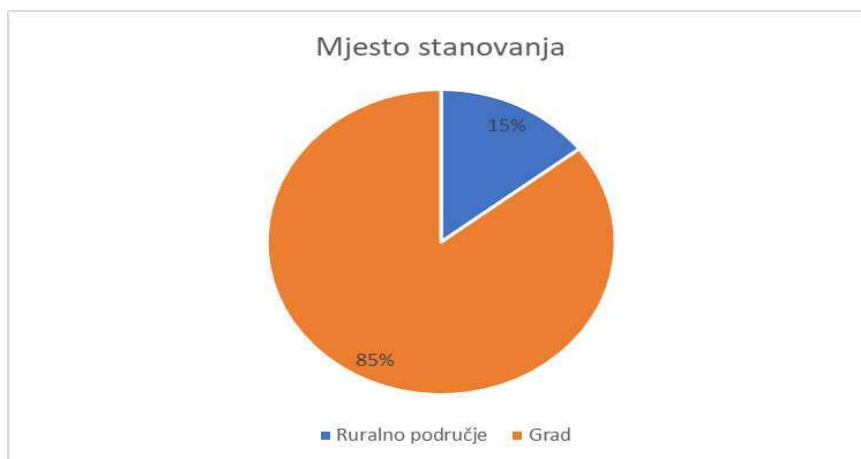
\*Podaci su prikazani kao relativni brojevi u matrici Spearman Rang korelacije.

† – statistički značajna korelacija uz razinu  $P < 0,050$ .

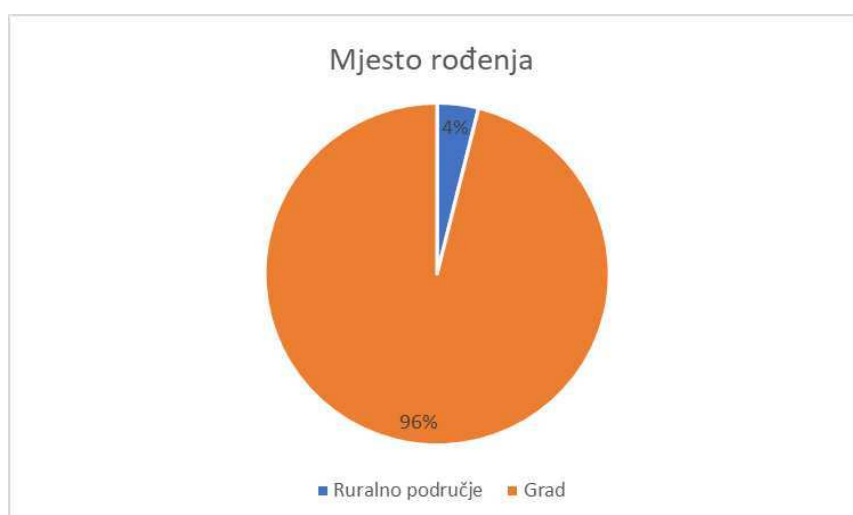
Utvrđena je značajna povezanost između varijable *Intravensko konzumiranje heroina* te šest varijabli: *HIV Status*, *Hepatitis B*, *Hepatitis C*, *Mjere obaveznog liječenja*, *Prvi puta prekršio zakon* te u varijabli *Je li se ikad predozirao/la*. Vrijednosti korelacije kreću se od najniže vrijednosti 0,224 do visoke -0,462 uz razinu značajnosti  $P < 0,05$ .

Ispitanici su kao mjesto stanovanja prikazali uglavnom gradsko područje (85%), što je vidljivo na Slici 1., kao i mjesto rođenja (Slika 2).



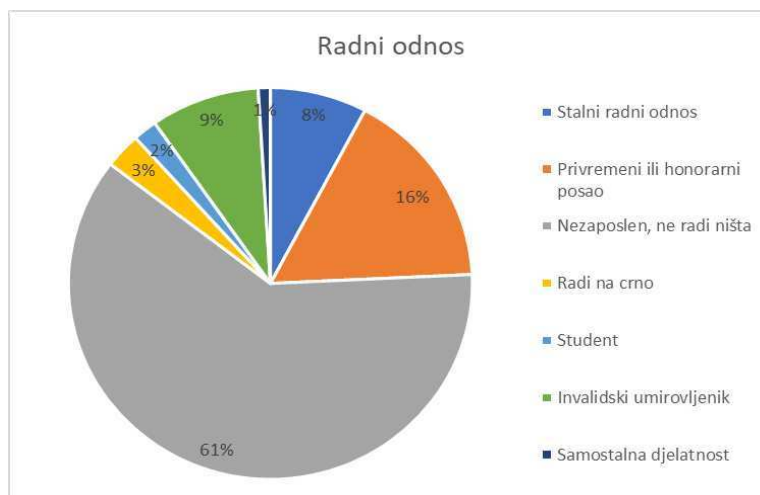


**Slika 1.** Prikaz mjesta stanovanja ukupnog uzorka ispitanika N= 103



**Slika 2.** Prikaz mjesta rođenja ukupnog uzorka ispitanika N= 103

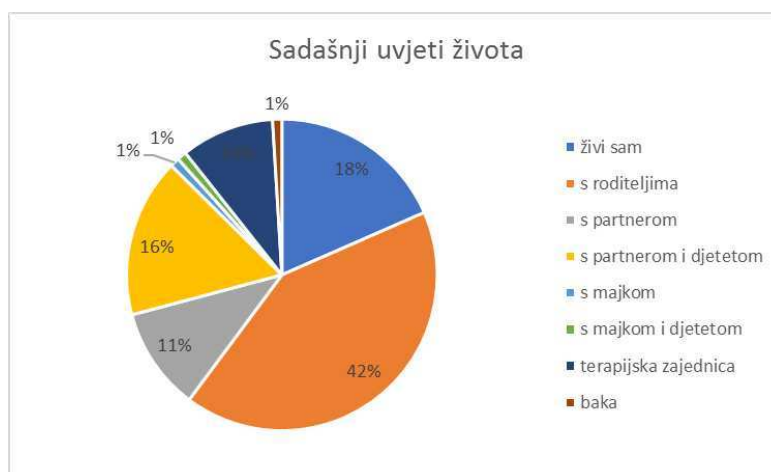
Najveći broj ispitanika, njih ukupno 61,2% je nezaposleno i ne radi ništa, a samo 8% je u stalnom radnom odnosu (Slika 3).



**Slika 3.** Prikaz radnog statusa ukupnog uzorka ispitanika

N= 103

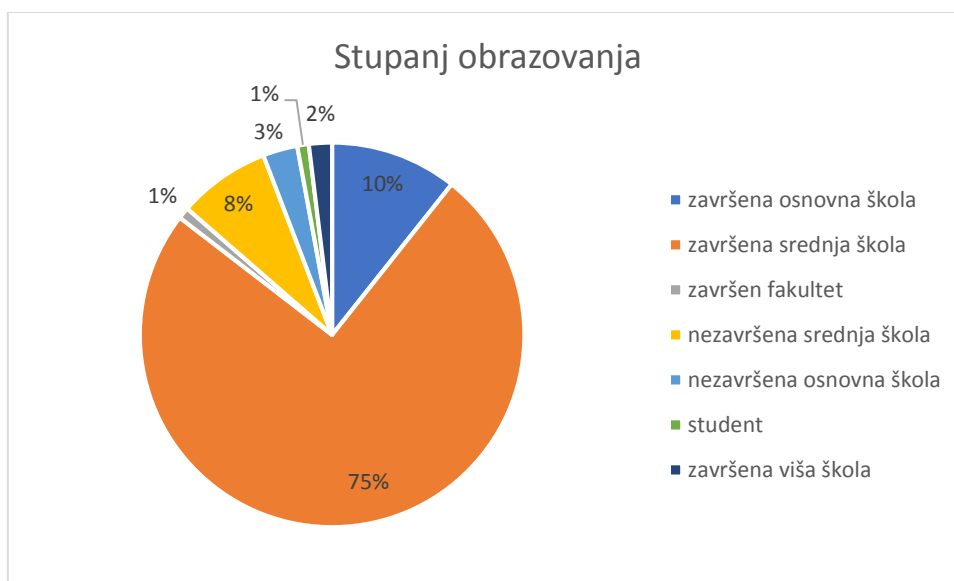
42% ispitanika navelo je da živi s roditeljima, 18% živi sam, 16% s partnerom i djetetom, a 11% s partnerom (Slika 4).



**Slika 4.** Prikaz sadašnjih uvjeta života uzorka ispitanika

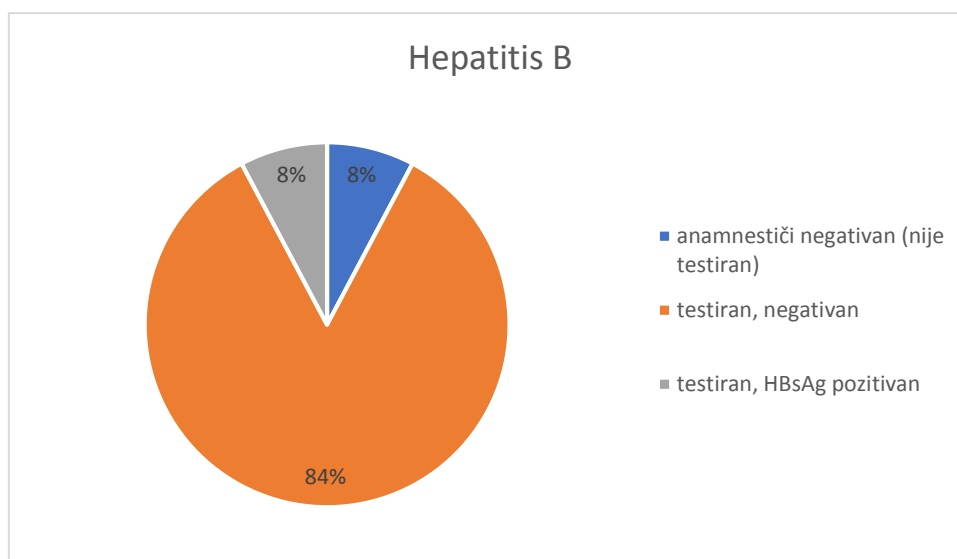
N = 103

Udio ispitanika sa završenom srednjom školom je 75%, 18% ih je završilo samo osnovnu školu, 2% je završilo višu školu, 1% studira, 1% je završio fakultet, a 3% nije završilo ni osnovnu školu (Slika 5).

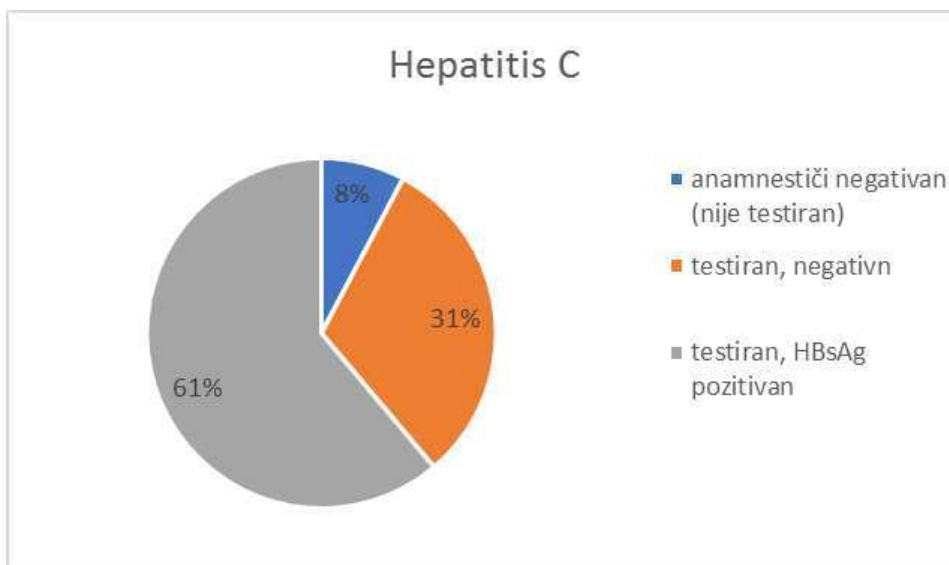


**Slika 5.** Prikaz stupnja obrazovanja uzorka ispitanika N= 103

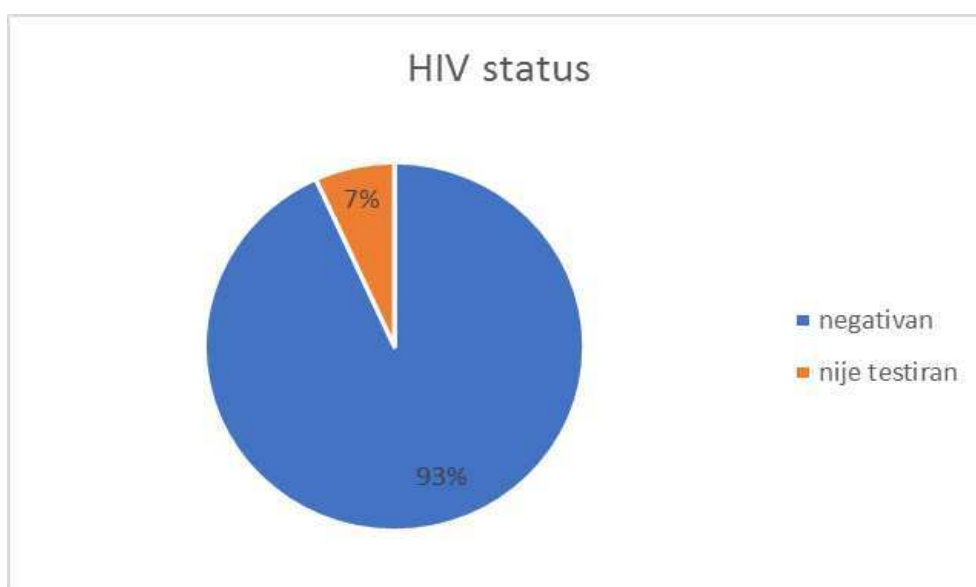
Najveći broj ispitanika, njih 84% imao je negativan test na HBV infekciju, a 8% ih nije bilo testirano, a 8% je bilo pozitivnih (Slika 6). Pozitivnih na HCV infekcije je bilo 61%, negativnih 31%, a 8% se nije testiralo (Slika 7). nijedan ispitanik nije imao pozitivan nalaz na HIV infekciju, 93% ih je bilo negativno, a 7% se nije testiralo (Slika 8).



**Slika 6.** Prikaz HBV statusa uzorka ispitanika N = 103

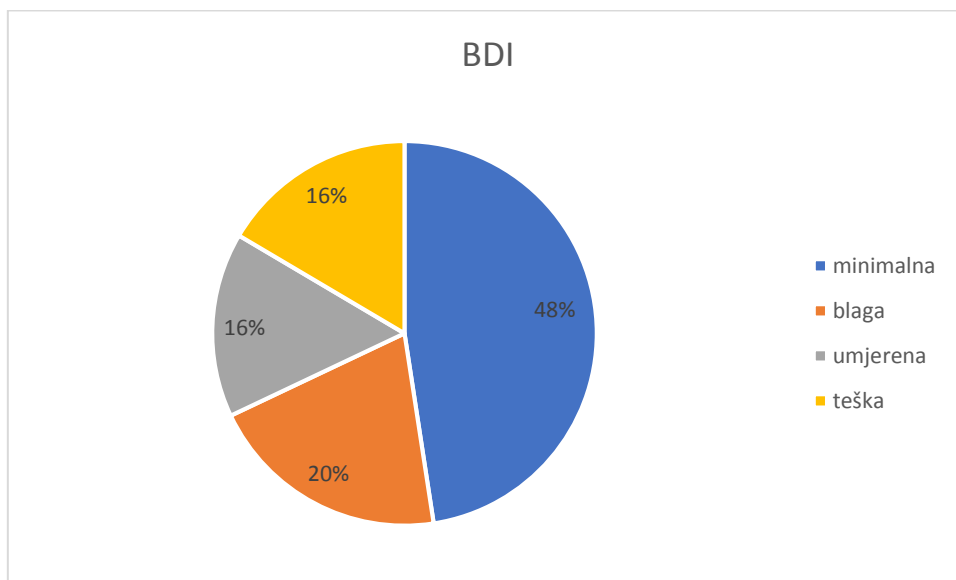


**Slika 7.** Prikaz HCV statusa uzorka ispitanika N= 103



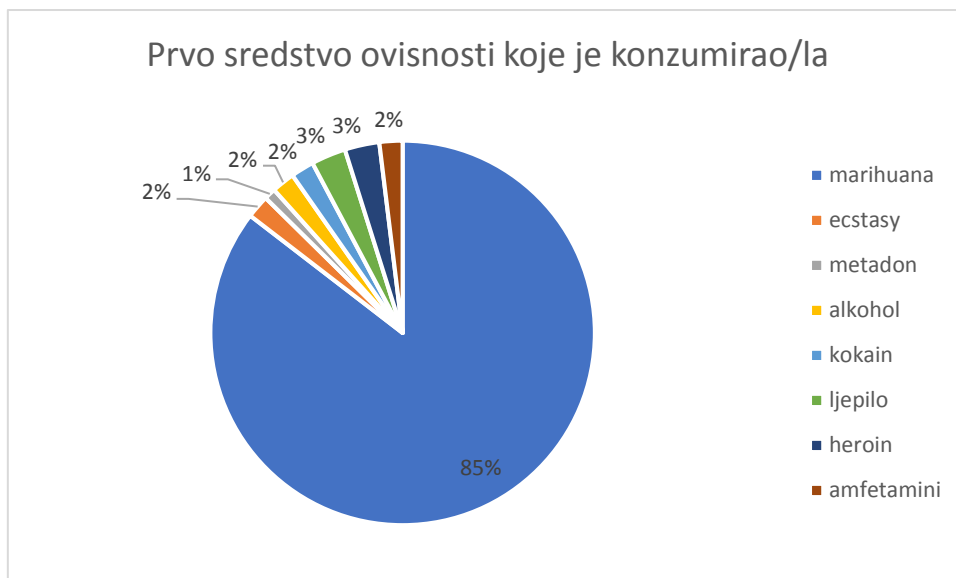
**Slika 8.** Prikaz HIV statusa uzorka ispitanika N= 103

Najveći broj ispitanika, njih 48%, imalo je minimalnu depresiju prema rezultatima BDI-II, 20% imalo je blagu depresiju, 16% imalo je umjerenu depresiju, a isto toliko, 16% imalo je tešku depresiju.



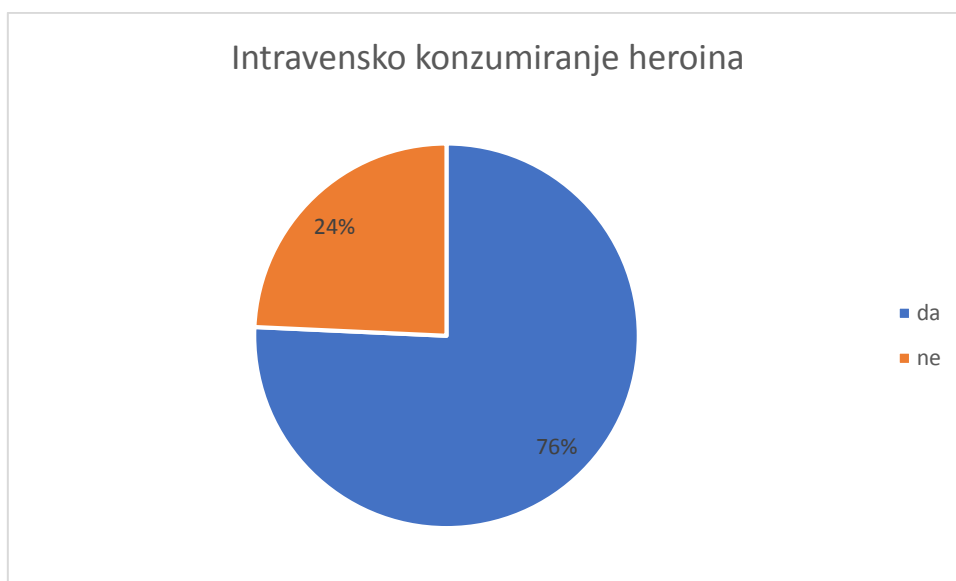
**Slika 9.** Prikaz BDI skora uzorka ispitanika N= 103

Čak je 85% ispitanika navelo marihuanu kao prvo sredstvo ovisnosti koje je konzumirao/la, dok su ostala sredstva ovisnosti bila ecstasy (2%), metadon (1%), alkohol (2%), kokain (2%), ljepilo (3%), heroin (3%) i amfetamini (2%) (Slika 10).



**Slika 10.** Prikaz prvog sredstva ovisnosti uzorka ispitanika N = 103

76% ispitanika je barem jednom konzumiralo heroin intravenski, dok 24% nije (Slika 11).



**Slika 11.** Prikaz intravenskog konzumiranja heroina uzorka ispitanika

N = 103

## **5. RASPRAVA**

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da su ovisnici o heroinu koji se liječe supstitucijskom terapijom metadonom ili buprenorfinom većinom muškarci, čak 81,6%, što je u skladu s Izvješćem o osobama liječenim zbog zlouporabe psihoaktivnih droga u Hrvatskoj iz 2019. (38). Time je potvrđena hipoteza ovoga istraživanja da su pacijenti liječeni supstitucijskom terapijom metadonom ili buprenorfinom većinom muškarci. Prosječna dob ispitanika je bila 43,9 godina. Također, 85% pacijenata živi u gradskom području te se njih 96% rodilo u gradu. Najveći je broj ispitanika u našem istraživanju završio srednju školu, 75%, ali se pokazalo da je 61,2% ispitanika, od ukupnog broja ispitanika, nezaposleno. Najveći broj ispitanika, njih 42%, živi s roditeljima, 18% živi sam/a, a 16% s partnerom i djetetom. Čak 85% ispitanika navelo je marihuanu kao prvo sredstvo ovisnosti koje su konzumirali, dok je 76% njih heroin konzumiralo intravenski barem jednom u životu. 61% ispitanika u našem istraživanju bilo je pozitivno na HCV infekciju, 8% na HBV infekciju, dok pozitivnih na HIV infekciju nije bilo.

Pregledom literature uočili smo da su istraživanja koja su proučavala utjecaj metadonske terapije na depresiju u opijatskih ovisnika dala oprečne rezultate. Tako su Curran i suradnici u svom istraživanju primijetili da metadonska supstitucijska terapija nema značajnog utjecaja na poboljšanje raspoloženja pacijenata (39). Nadalje, Jovanović i suradnici pokazali su da unatoč tome što su ovisnici o opijatima liječeni metadonom imali manji rezultat na HAMD ljestvici depresije u završnom mjerenju u odnosu na inicijalno, i dalje su bili depresivni (40). U svom istraživanju Wang i suradnici primijetili su da su pacijenti liječeni metadonom depresivni i značajno lošije funkcioniraju po danu, a unatoč tome što su bili pospaniji po danu u usporedbi s kontrolnom skupinom, ti rezultati su ipak bili u granicama normale (41). Kohortno istraživanje koje su proveli Stein i suradnici pokazalo je da je čak 84% pacijenata liječenih metadonom imalo neki oblik klinički značajnog poremećaja spavanja te su povezali visok postotak depresivnih pacijenata u toj skupini ispitanika s poremećajima spavanja, uz zaključak da depresija može dodatno pojačavati smetnje spavanja (42). Gerra i suradnici, koji su proučavali agresivnost heroinskih ovisnika s populacijom neovisnika, primijetili su da terapija metadonom nema utjecaj na smanjenje agresivnosti heroinskih ovisnika, koja je značajno višeg stupnja u usporedbi s populacijom neovisnika (43). Nasuprot tim istraživanjima, Farhadinasab i suradnici su uočili da su opijatski ovisnici depresivniji u odnosu na neovisničku populaciju te da je metadon učinkovit u smanjenju prevalencije i intenziteta depresije u ovisnika o opijatima (44). Nadalje, u svom istraživanju Steer i suradnici proučavali su učinak četveromjesečne terapije metadonom na emocionalne promjene pacijenata. Rezultati su pokazali da su i muškarci i žene imali smanjenu razinu anksioznosti i umora, žene su se osjećale manje depresivno, a muškarci



su osjećali povećanu snagu u odnosu na vrijeme prije same terapije (45). Slične su rezultate dobili i Wang i suradnici, koji su pokazali da se intenzitet depresije u ovisnika o heroinu ubrzano smanjivao kroz prva tri mjeseca terapije metadonom, a poslije toga sporije i u manjoj mjeri. Također su uočili da je intenzitet depresije brže opadao u žena u odnosu na muškarce i u mlađih pacijenata u odnosu na starije (46). Konačno, meta-analizom i sistemskim pregledom literature 2020. godine, Mohammadi i suradnici došli su do zaključka da metadonska supstitucijska terapija u opijatskih ovisnika statistički značajno smanjuje depresiju te njegova redovita primjena može biti dio terapijskog plana u liječenju depresije u ovisnika o heroinu (47).

Nasuprot oprečnim rezultatima učinaka metadonske terapije na depresiju u opijatskih ovisnika, supstitucijska terapija buprenorfinom je u većini istraživanja pokazala antidepresivne učinke, kako u populacije depresivnih opijatskih ovisnika, tako i u pacijenata s dijagnozom depresije refraktorne na liječenje standardnim lijekovima. Tako su Seifert i suradnici pokazali da je psihološko stanje opijatskih ovisnika liječenih buprenorfinom značajno poboljšano nakon terapije. Također su primijetili da su ispitanici liječeni buprenorfinom bili manje umorni, manje osjetljivi i depresivni, uz istaknuto povišeno raspoloženje u odnosu na ispitanike liječene metadonom (48). Gerra i suradnici došli su do zaključka da je u opijatskih ovisnika liječenih kombinacijom naloxona i buprenorfina došlo do značajnog smanjenja depresije, umora, razdražljivosti i žudnje za opijatima u usporedbi s pacijentima liječenim samo naloxonom (49). Također, Streck i suradnici zaključili su da čak i privremeni tretman buprenorfinom umanjuje depresivne smetnje u ovisnika o opijatima (50). Cioe i suradnici primijetili su da je erektilna disfunkcija često prisutna u depresivnih ovisnika o opijatima, a da tromjesečna terapija buprenorfinom pomaže u smanjenju depresije te djeluju poželjno na erektilnu funkciju i seksualne želje u tih pacijenata (51). Nadalje, Stein i suradnici su promatrali povećava li antidepresivno liječenje broj pacijenata koji ostaju dugotrajno na terapiji buprenorfinom. Pokazali su da depresivni simptomi najčešće iščeznu samom terapijom buprenorfinom te da terapija SSRI-om ne poboljšava ostanak na terapiji buprenorfinom, kao ni ishode depresije (52). Konačno, u svom dvostruko slijepom randomiziranom kliničkom pokusu, Ahmadi i suradnici su pokazali da pojedinačna visoka doza buprenorphina može pružiti sigurno, jednostavno i brzo poboljšanje depresije te da ta terapija može biti terapijska opcija za brzo liječenje velikog depresivnog poremećaja u ovisnika o opijatima. Ipak, Ahmadi napominje da su potrebna istraživanja s većim uzorkom i kroz duži vremenski period da se provjeri učinkovitost ove terapije (53).

Kao što je i navedeno ranije, mnogo je pokazatelja učinkovitosti terapije buprenorfinom na smanjenje intenziteta depresije u pacijenata s dijagnozom depresije refraktorne na liječenje

standardnim lijekovima. Tako su u svom istraživanju o sigurnosti, toleranciji i učinkovitosti niske doze buprenorfina u liječenju depresije rezistentne na lijekove u sredovječnih i starijih ljudi, Karp i suradnici pokazali da buprenorfin snažno smanjuje intenzitet depresije unutar prva tri tjedna terapije, uz dokazano smanjenje osjećaja tuge i pesimizma te poboljšanje izvršnog funkcioniranja i učenja u pacijenata na terapiji buprenorfinom. Upravo zato oni smatraju da bi niska doza buprenorfina mogla biti nova terapijska opcija za brzo i održivo poboljšanje u sredovječnih i starijih pacijenata koji boluju od depresije rezistentne na standardne lijekove (54). Također, Fava i suradnici, u randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom pokusu, pokazali su da kombinacija buprenorfina i samidorfana pokazuje klinički značajne antidepresivne učinke u usporedbi s placeboom u pacijenata s velikom depresijom i neadekvatnim odgovorom na terapiju SSRI ili SNRI (55). Slične zaključke imali su i Ehrich i suradnici (56). Serafini i suradnici pregledom su literature pretražili znanstvene radove koji se bave učinkovitosti buprenorfina kod velike depresije, depresije rezistentne na lijekove i suicidalnog ponašanja. Primijetili su da je niska doza buprenorfina učinkovita, dobro podnošljiva i sigurna terapijska opcija u smanjenju depresivnih simptoma, ozbiljnih suicidalnih namjera, ne-suicidalnog samoozljeđivanja i u pacijenata s depresijom rezistentnom na liječenje koji ne odgovaraju na konvencionalno antidepresivno liječenje, ni na elektrokonvulzivno liječenje u opijat-ovisnih pacijenata (57). Konačno, Stanciu i suradnici pretražili su literaturu na temu liječenja refraktorne depresije buprenorfinom i zaključili su se ta terapija pokazala učinkovitom u liječenju depresivnih poremećaja te da ima veliki potencijal za liječenje ovakvih pacijenata (58).

Nasuprot ovim istraživanjima, bilo je istraživanja koja nisu pronašla prednosti terapije buprenorfinom na smanjenje intenziteta depresije. Tako su Hooker i suradnici istraživali učinke jednomjesečne i šestomjesečne terapije buprenorfinom na depresiju, anksioznost, ljutnju, osjećaj samoće, doživljaj stresa, smisao života i užitek u životu. Primijetili su da su pacijenti nakon mjesec dana terapije bili manje depresivni i anksiozni, ali da su oba parametra porasla na šestomjesečnoj kontroli do razine prije same terapije te su zaključili da terapija buprenorfinom samostalno nema učinka na istraživane parametre te da su tim pacijentima potrebni dodatni oblici antidepresivne terapije (59). Garnaat i suradnici u svom su radu istraživali poremećaje u obrascu spavanja u opijatskih ovisnika liječenih buprenorfinom. Uočili su da je čak 75% pacijenata liječenih buprenorfinom prijavilo nekakav oblik poremećaja spavanja te da su ti poremećaji bilo znatno češći u osoba koji su na terapiji buprenorfinom bili kraći vremenski period u odnosu na one koji se liječe buprenorfinom duže vrijeme. Zaključili su da se ne može pouzdano tvrditi je li razlog tome taj da buprenorfin u početnom dijelu

liječenja uzrokuje poremećaje spavanja koji se s vremenom smanjuju i/ili nestaju, ili je uzrok tome taj da oni pacijenti s težim oblicima poremećaja spavanja odustaju od terapije buprenorfinom pa su ispitanici koji su duže vrijeme na terapiji buprenorfinom zapravo nereprezentativna skupina (60).

Postoje i radovi koji su uspoređivali učinkovitost buprenorfina u odnosu na metadon u smanjenju depresije u opijatskih ovisnika. Kosten i suradnici uočili su relativno brzi antidepressivni učinak terapije buprenorfinom u depresivnih ovisnika o opijatima. Čak 75% su imali značajno poboljšanje depresije unutar prvog tjedna terapije, dok je taj postotak povećan na 83% nakon drugog tjedna. Primijetili su da je antidepressivni učinak samog buprenorfina podjednak učinku kombinacije metadona i tricikličkih antidepressiva te je veći u odnosu na monoterapiju metadonom. Također su uočili da pacijenti koji nisu bili depresivni, a liječeni su terapiju buprenorfinom, nisu razvili depresiju, dok su prethodni radovi koji su promatrali učinak metadona na depresivne simptome primijetili da je čak 20% pacijenata postalo depresivnije tijekom početnih mjeseci terapije (61). Nasuprot tome, Dean i suradnici, u svom istraživanju koje je promatralo učinke na depresivne simptome u opijatskih ovisnika, nisu našli dokaz prednosti terapije buprenorfinom u odnosu na terapiju metadonom (62). Konačno, Maremmani i suradnici u svom su istraživanju zaključili da je terapija buprenorfinom učinkovita u pacijenata koji pokazuju nasilno i/ili suicidalno ponašanje, dok je terapija metadonom primjerenija za pacijente koji su karakterizirani kao osjetljivi (63).

Nakon pregleda literature u kojoj su mnogi radovi pokazali učinkovitost terapije buprenorfinom na depresivne simptome u opijatskih ovisnika, ali i osoba koje boluju u depresije rezistentne na standardne lijekove, prepostavili smo da će pacijenti liječeni supstitucijskom terapijom buprenorfinom imati niži intenzitet depresije u odnosu na pacijente liječene supstitucijskom terapijom metadonom te da će pacijenti liječeni supstitucijskom terapijom buprenorfinom imati niži rezultat na pojedinačnim tvrdnjama *Beck Depression Inventory-II (BDI-II)* upitnika u odnosu na rezultat pacijenata liječenih supstitucijskom terapijom metadonom. Naše istraživanje nije potvrdilo te hipoteze. Naime, u našem istraživanju nije uočena statistički značajna razlika u intenzitetu depresije između pacijenata liječenih supstitucijskom terapijom buprenorfinom u odnosu na pacijente liječene metadonom. Mogući razlozi za to su to što nismo imali rezultate ispitanika na *Beck Depression Inventory-II (BDI-II)* upitnik prije početka terapije, što može značajno utjecati na same rezultate, jer su Mitchell i suradnici, u svom istraživanju o karakteristikama pacijenata koji se liječe supstitucijskom terapijom metadonom i buprenorfinom, primijetili da su pacijenti koji su birali terapiju buprenorfinom češće bolovali od depresije prije samog početka supstitucijske terapije te da su

u znatnom većem postotku imali akutni napadaj depresije u zadnjih mjesec dana, u odnosu na pacijente koji su se odlučili na terapiju metadonom (64). Također, jedan od razloga može biti i taj što *Beck Depression Inventory-II (BDI-II)* upitnik zahtjeva upisivanje osobnih podataka, konkretno imena i prezimena ispitanika pa je moguće da su ispitanici odgovarali tzv. „društveno poželjnim odgovorima“, unatoč tome što im je bilo objašnjeno da će u istraživanju biti zavedeni pod kodnim imenima te da su ispitivači dužni čuvati identitet ispitanika skrivenim. Konačno, razlog takvim rezultatima može biti i taj što su ispitanici rješavali upitnik pojedinačno, s obzirom da se istraživanje provodilo u Službi za mentalno zdravlje na Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, gdje ispitanici dolaze pojedinačno i bez prijašnje najave pa se ispostavilo da su dolazili u različita vremena, a ne u skupini, koja bi im možda pružila veći osjećaj anonimnosti. Što se tiče razlike u rezultatu na pojedinačnim tvrdnjama *Beck Depression Inventory-II (BDI-II)* upitnika, rezultati našeg istraživanja nisu pokazali statistički značajnu razliku među ispitivanim skupinama ni u jednoj tvrdnji. To je oprečno rezultatima Seiferta i suradnika koji su pokazali da su ispitanici liječeni supstitucijskom terapijom buprenorfinom manje umorni te boljeg raspoloženja (48). Nadalje, rezultati Gerre i suradnika isto tako su pokazali da terapija buprenorfinom smanjuje umor i razdražljivost u pacijenata, slično kao i rezultati Karpa i suradnika koji su pokazali da buprenorfin smanjuje osjećaj tuge i pesimizma te konačno rezultatima Maremmanija i suradnika da je terapija buprenorfinom učinkovita u smanjenju suicidalnog i/ili nasilnog ponašanja (49, 54, 63).

Nadalje, Bao i suradnici proučavali su rizične faktore za oboljenje od HIV i/ili HCV infekcije kod opijatskih ovisnika u Pekingu. Primijetili su da je od ukupnih 1211 ispitanika incidencija HIV infekcije bila 1,0%, a HCV infekcije 58.9%, dok je u našoj studiji nije bilo oboljelih od HIV infekcije, a postotak oboljelih od HCV infekcije bio je 61%. Nadalje, kao rizične faktore za obolijevanje od HIV i/ili HCV infekcije su identificirali mlađu dob, nezaposlenost, češće i dugotrajnije konzumiranje te intravensko konzumiranje heroina (65). U našoj su studiji varijable povezane uz HIV infekciju bile intravenozna konzumacija heroina, HBV i HCV infekcija, nezaposlenost te osobe koje nisu imale djecu. Slično su istraživanje proveli March i suradnici koji su također istraživali faktore povezane s HCV i HIV infekcijom. Uočili su da su rizični faktori za obolijevanje od HCV infekcije muški spol, dugotrajnije konzumiranje droga, drogiranje u zatvoru, dijeljenje igala za intravensko konzumiranje droga te osobe koje boluju od tuberkuloze, seksualno prenosivih bolesti te HIV ili HBV infekcije. Rizični faktori za obolijevanje od HIV infekcije u ovoj studiji su bili starija životna dob, intravensko drogiranje u zatvoru, nezavršena osnovna škola, rastava, nezaposlenost te infekcija tuberkulozom, spolno prenosivim bolestima i HCV infekcija (66). Zhou i suradnici promatrali

su ovisnike o heroinu koji su heroin konzumirali intravenskim iniciranjem te rizične čimbenike za predoziranje heroinom. Primijetili su da se 41.8% heroinskih ovisnika koji su intravenski konzumirali heroin barem jednom predoziralo te da su većina, čak 83%, bili muškarci. Mnogobrojne analize pokazale su da je metadonska supstitucijska terapija u zadnjih godina dana bila povezana sa značajnim smanjenjem rizika od predoziranja heroinom, dok su dijeljenje igala u proteklih šest mjeseci te mjera prisilnog liječenja bili povezani s povećanim rizikom od predoziranja heroinom (67). Uz to, Marshall i suradnici uočili su da su ovisnici koji droge konzumiraju intravenski skloni nasilnom ponašanju, koje je značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta u toj skupini (68).

Naše je istraživanje potvrdilo hipoteze s početka istraživanja da su pacijenti koji su konzumirali heroin intravenski skloni predoziranju, češće obolijevaju od Hepatitisa B, Hepatitisa C i HIV-a te da su skloniji nasilnom ponašanju i kršenju zakona. Pokazana je također i statistički značajna povezanost intravenskog konzumiranja heroina s HIV, HBV i HCV infekcijom, izricanjem mjere obaveznog liječenja te povećanoj sklonosti predoziranju.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. U Službi za mentalno zdravlje na Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, u razdoblju od 18. ožujka 2021. do 29. travnja 2021. godine, *Beck Depression Inventory-II (BDI-II)* upitnik ispunilo je 103 ispitanika, od kojih je 47 ispitanika bilo liječeno supstitucijskom terapijom buprenorfinom, a 56 supstitucijskom terapijom metadonom, većinom muškarci, njih 84, odnosno 81,6%.

2. Nije ustanovljena značajna razlika u intenzitetu depresije između pacijenata liječenih supstitucijskom terapijom buprenorfinom i onih liječenih supstitucijskom terapijom metadonom.

3. Rezultati istraživanja nisu pokazali da su pacijenti liječeni supstitucijskom terapijom buprenorfinom imali manji rezultat na pojedinačnim tvrdnjama *Beck Depression Inventory II (BDI-II)* upitniku u odnosu na rezultat pacijenata liječenih supstitucijskom terapijom metadonom.

4. Rezultati istraživanja pokazali su povezanost između intravenskog konzumiranja heroina s povećanom stopom predoziranja.

5. Također, potvrđena je povezanost intravenskog konzumiranja heroina s višom stopom obolijevanja od HBV, HCV i HIV infekcije.

6. Potvrđena je hipoteza da su pacijenti koji su konzumirali heroin intravenski skloni nasilnom ponašanju i kršenju zakona.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**



1. Sakoman S. Liječenje opijatskih ovisnika. Zagreb: Referentni centar za ovisnosti o drogama KBC Sestre milosrdnice Zagreb; 2012. 186 str.
2. Wilcox HC, Wagner FA, Anthony JC. Exposure opportunity as a mechanism linking youth marijuana use to hallucinogen use. *Drug and Alcohol Dependence*. 2002;66:127-35.
3. Wagner FA, Anthony JC. Into the world of illegal drug use: Exposure opportunity and other mechanisms linking the use of alcohol, tobacco, marijuana and cocaine. *American Journal of Epidemiology*. 2001;155:918-25.
4. Koob GF, Sanna PP, Bloom FE. Neuroscience of addiction. *Neuron*. 1998; 21:467-76.
5. Fowler JS, Volkow ND, Kassed, CA, Chang L. Imaging the Addicted Human Brain. *Science & Practise Perspectives*. 2007;3: 4-16.
6. Broening H W, Fukumura M, Vorhees CV. Ecstasy induced learning and memory impairment depend on age of exposure during early development. *Journal of Neuroscience*. 2001;21:3228-35.
7. McCann UD, Szabo Z, Scheffel U, Dannals RF, Ricaurte GA. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet*. 1998;352:1433-7.
8. Kalivas PW. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009;10:561-72.
9. Hatzidimitriou G, McCann UD, Ricaurte GA. Altered serotonin innervation patterns in the forebrain of monkeys treated with (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine seven years previously: factors influencing abnormal recovery. *J Neurosci*. 1999;19:5096-107.
10. Hyman SE, Malenka RC. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2:695-703.
11. Cerić I, Mehić-Basara N, Oruč L, Salihović S. Opijati. U: Cerić I, Mehić-Basara N, Oruč L, Salihović S. Zlouporaba psihoaktivnih supstanci i lijekova. Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu; 2007. str. 97-103.
12. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Opioidni analgetici i antagonisti. U: Trkulja V, Klarica M, Šalković-Petrišić M, urednici. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2011. str. 532-52.
13. SAMHSA [Internet]. Key Substance Use and Mental Health Indicators in the United States: Results from the 2019 National Survey on Drug Use and Health [Internet]. Rockville: SAMHSA; 2020 [citirano 16 srpnja 2021]. Dostupno na:

<https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/reports/rpt29393/2019NSDUHFFR1PDFW090120.pdf>

14. Centers for Disease Control and Prevention [Internet] Heroin overdose data. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2021. [citirano 3 srpnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/heroin/index.html>
15. CDC. Today's heroin epidemic [Internet]. Cdc.gov. 2020 [citirano 3 srpnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/heroin/index.html>
16. Katalinić D, Huskić A, Valentić M. Izvješće o osobama liječenim zbog zlouporabe psihoaktivnih droga u Hrvatskoj u 2019. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020. [citirano 3 srpnja 2021.]. Dostupno na <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/izvjesce-o-osobama-lijecenim-zbog-zlouporabe-psihoaktivnih-droga-u-hrvatskoj-u-2019/>
17. Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwist M. Ovisnost o opijatima. U: Ivančev Ž, Rumboldt Z, Bergovac M, Silobrčić V, Kuzman I, Štimac, D, Tonkić A, urednici. MSD priručnik dijagnostike i terapije. 2. hrvatsko izdanje. Split: Placebo d.o.o.; 2010. 1696-700.
18. MSD MANUAL Consumer Version. [Internet]. Opioids. New Jersey: MSD MANUAL; 2021. [citirano 3 srpnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.msdmanuals.com/home/special-subjects/recreational-drugs-and-intoxicants/opioids>
19. Dunne RB. Prescribing naloxone for opioid overdose intervention. *Pain Manag.* 2018;8:197-208.
20. Tanum L, Solli KK, Latif ZE, Benth JŠ, Opheim A, Sharma-Haase K, i sur. Effectiveness of Injectable Extended-Release Naltrexone vs Daily Buprenorphine-Naloxone for Opioid Dependence: A Randomized Clinical Noninferiority Trial. *JAMA Psychiatry.* 2017;74:1197-205.
21. Zoorob R, Kowalchuk A, Mejia de Grubb M. Buprenorphine Therapy for Opioid Use Disorder. *Am Fam Physician.* 2018;97:313-20.
22. Donaher PA, Welsh C. Managing opioid addiction with buprenorphine. *Am Fam Physician.* 2006;73:1573-8.
23. Ehret GB, Voide C, Gex-Fabry M, Chabert J, Shah D, Broers B i sur. Drug-induced long QT syndrome in injection drug users receiving methadone: high frequency in hospitalized patients and risk factors. *Arch Intern Med.* 2006;166:1280-7.
24. Vigezzi P, Guglielmino L, Marzorati P, Silenzio R, De Chiara M, Corrado F i sur. Multimodal drug addiction treatment: a field comparison of methadone and buprenorphine among heroin- and cocaine-dependent patients. *J Subst Abuse Treat.* 2006;31:3-7.

25. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2009:CD002209.
26. Hser YI, Saxon AJ, Huang D, Hasson A, Thomas C, Hillhouse M i sur. Treatment retention among patients randomized to buprenorphine/naloxone compared to methadone in a multi-site trial. *Addiction.* 2014;109:79-87.
27. Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwist M. Depresivni poremećaji. U: Ivančev Ž, Rumboldt Z, Bergovac M, Silobrčić V, Kuzman I, Štimac, D, Tonkić A, urednici. MSD priručnik dijagnostike i terapije. 2. hrvatsko izdanje. Split: Placebo d.o.o.; 2010. str. 1704-13.
28. Gotlib IH, Hammen CL. Handbook of depression. Drugo izdanje. New York: The Guilford Press; 2002. 624 str.
29. Ménard C, Hodes GE, Russo SJ. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience.* 2016;321:138-62.
30. Wang J, Wu X, Lai W, Long E, Zhang X, Li W, Zhu Y, Chen C, Zhong X, Liu Z, Wang D, Lin H. Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7:e017173.
31. Rakel RE. Depression. *Prim Care.* 1999;26:211-24.
32. Aalbers G, McNally RJ, Heeren A, de Wit S, Fried EI. Social media and depression symptoms: A network perspective. *J Exp Psychol Gen.* 2019;148:1454-62.
33. Casey DA. Depression in Older Adults: A Treatable Medical Condition. *Prim Care.* 2017;44:499-510.
34. Cuijpers P, Quero S, Dowrick C, Arroll B. Psychological Treatment of Depression in Primary Care: Recent Developments. *Curr Psychiatry Rep.* 2019;21:129.
35. Hofmann SG, Curtiss J, Carpenter JK, Kind S. Effect of treatments for depression on quality of life: a meta-analysis. *Cogn Behav Ther.* 2017;46:265-86.
36. DeFilippis M, Wagner KD. Management of treatment-resistant depression in children and adolescents. *Paediatr Drugs.* 2014;16:353-61.
37. Smarr KL, Keefer AL. Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11:S454-66.
38. Izvješće o osobama liječenim zbog zlouporabe psihoaktivnih droga u Hrvatskoj u 2019 [Internet]. Hzzj.hr. [citirano 3. srpnja 2021]. Dostupno na: <https://www.hzzj.hr/periodicne->

publikacije/izvjesce-o-osobama-lijecenim-zbog-zlouporebe-psihoaktivnih-droga-u-hrvatskoj-u-2019/

39. Curran HV, Kleckham J, Bearn J, Strang J, Wanigaratne S. Effects of methadone on cognition, mood and craving in detoxifying opiate addicts: a dose-response study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;154:153-60.
40. Jovanović T, Lazarević D, Nikolić G. Differences in depression severity and frequency of relapses in opiate addicts treated with methadone or opiate blocker after detoxification. *Vojnosanit Pregl*. 2012;69:326-32.
41. Wang D, Teichtahl H, Goodman C, Drummer O, Grunstein RR, Kronborg I. Subjective daytime sleepiness and daytime function in patients on stable methadone maintenance treatment: possible mechanisms. *J Clin Sleep Med*. 2008;4:557-62.
42. Stein MD, Herman DS, Bishop S, Lessor JA, Weinstock M, Anthony J, Anderson BJ. Sleep disturbances among methadone maintained patients. *J Subst Abuse Treat*. 2004;26:175-80.
43. Gerra G, Zaimovic A, Raggi MA, Giusti F, Delsignore R, Bertacca S i sur. Aggressive responding of male heroin addicts under methadone treatment: psychometric and neuroendocrine correlates. *Drug Alcohol Depend*. 2001;65:85-95.
44. Farhadinasab A, Manikashani KH. Substitution therapy with methadone and evaluation of depression in drug users in Hamadan. *J Ilam Univ Med Sci*. 2008;16:44–50.
45. Steer RA, Kotzker E. Affective changes in male and female methadone patients. *Drug Alcohol Depend*. 1980;5:115-22.
46. Wang PW, Lin HC, Yang YC, Hsu CY, Chung KS, Wu HC i sur. Gender and Age Effects on the Trajectory of Depression in Opioid Users during Methadone Maintenance Treatment. *Front Psychiatry*. 2017 Dec 13;8:288.
47. Mohammadi M, Kazeminia M, Abdoli N, Khaledipaveh B, Shohaimi S, Salari N i sur. The effect of methadone on depression among addicts: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18:373.
48. Seifert J, Metzner C, Paetzold W, Borsutzky M, Ohlmeier M, Passie T i sur. Mood and affect during detoxification of opiate addicts: a comparison of buprenorphine versus methadone. *Addict Biol*. 2005;10:157-64.
49. Gerra G, Fantoma A, Zaimovic A. Naltrexone and buprenorphine combination in the treatment of opioid dependence. *J Psychopharmacol*. 2006;20:806-14.
50. Streck JM, Ochalek TA, Badger GJ, Sigmon SC. Interim buprenorphine treatment during delays to comprehensive treatment: Changes in psychiatric symptoms. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2018;26:403-9.

51. Cioe PA, Anderson BJ, Stein MD. Change in symptoms of erectile dysfunction in depressed men initiating buprenorphine therapy. *J Subst Abuse Treat.* 2013;45:451-6.
52. Stein MD, Herman DS, Kettavong M, Cioe PA, Friedmann PD, Tellioglu T, Anderson BJ. Antidepressant treatment does not improve buprenorphine retention among opioid-dependent persons. *J Subst Abuse Treat.* 2010;39:157-66.
53. Ahmadi J, Sefidfard Jahromi M. Ultrarapid Influence of Buprenorphine on Major Depression in Opioid-Dependent Patients: A Double Blind, Randomized Clinical Trial. *Subst Use Misuse.* 2018;53:286-9.
54. Karp JF, Butters MA, Begley AE, Miller MD, Lenze EJ, Blumberger DM, Mulsant BH, Reynolds CF 3rd. Safety, tolerability, and clinical effect of low-dose buprenorphine for treatment-resistant depression in midlife and older adults. *J Clin Psychiatry.* 2014;75:785-93.
55. Fava M, Memisoglu A, Thase ME, Bodkin JA, Trivedi MH, de Somer M i sur. Opioid Modulation With Buprenorphine/Samidorphan as Adjunctive Treatment for Inadequate Response to Antidepressants: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* 2016;173:499-508.
56. Ehrich E, Turncliff R, Du Y, Leigh-Pemberton R, Fernandez E, Jones R i sur. Evaluation of opioid modulation in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2015;40:1448-55.
57. Serafini G, Adavastro G, Canepa G, De Berardis D, Valchera A, Pompili M, Nasrallah H, Amore M. The Efficacy of Buprenorphine in Major Depression, Treatment-Resistant Depression and Suicidal Behavior: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2018;19:2410.
58. Stanciu CN, Glass OM, Penders TM. Use of Buprenorphine in treatment of refractory depression-A review of current literature. *Asian J Psychiatr.* 2017;26:94-8.
59. Hooker SA, Lonergan-Cullum M, Levy R, Nissly T, Sherman MD. Longitudinal assessment of mental health and well-being in patients being treated with medications for opioid use disorder in primary care. *Addict Behav Rep.* 2021;13:100348.
60. Garnaat SL, Weisberg RB, Uebelacker LA, Herman DS, Bailey GL, Anderson BJ i sur. The overlap of sleep disturbance and depression in primary care patients treated with buprenorphine. *Subst Abus.* 2017;38:450-4.
61. Kosten TR, Morgan C, Kosten TA. Depressive symptoms during buprenorphine treatment of opioid abusers. *J Subst Abuse Treat.* 1990;7:51-4.
62. Dean AJ, Bell J, Christie MJ, Mattick RP. Depressive symptoms during buprenorphine vs. methadone maintenance: findings from a randomised, controlled trial in opioid dependence. *Eur Psychiatry.* 2004;19:510-3.

63. Maremmani AG, Rovai L, Pani PP, Pacini M, Lamanna F, Rugani F i sur. Do methadone and buprenorphine have the same impact on psychopathological symptoms of heroin addicts? *Ann Gen Psychiatry*. 2011;10:17.
64. Mitchell SG, Kelly SM, Gryczynski J, Myers CP, Jaffe JH, O'Grady KE i sur. African American patients seeking treatment in the public sector: characteristics of buprenorphine vs. methadone patients. *Drug Alcohol Depend*. 2012;122:55-60.
65. Bao YP, Du C, Lu HY, Lian Z, Qiu Y, Mu Y i sur. The investigation of HIV and HCV infection and risk factors among opiate drug users in Beijing, China. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2012;38:140-5.
66. March JC, Oviedo-Joekes E, Romero M. Factors associated with reported hepatitis C and HIV among injecting drug users in ten European cities. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:91-7.
67. Zhou Y, Luo W, Cao XB, Zhang B, Wu ZY. Overdose of heroin and influencing factors in intravenous drug users in parts of Yunnan. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2016;37:648-52.
68. Marshall BD, Fairbairn N, Li K, Wood E, Kerr T. Physical violence among a prospective cohort of injection drug users: a gender-focused approach. *Drug Alcohol Depend*. 2008;97:237-46.

## **8. SAŽETAK**

**Ciljevi istraživanja:** Glavni ciljevi ovoga istraživanja bili su usporediti intenzitet depresije, kao i rezultat na pojedinačne tvrdnje *Beck Depression Inventory-II (BDI-II)* upitnika među pacijentima liječenim supstitucijskom terapijom metadonom i onima liječenim supstitucijskom terapijom buprenorfinom.

**Materijali i metode:** U Službi za mentalno zdravlje na Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije u razdoblju od 18. ožujka 2021. do 29. travnja 2021. godine. ispitanici liječeni supstitucijskom terapijom buprenorfinom ili metadonom ispunili su *Beck Depression Inventory-II (BDI-II)* upitnik. Također, iz Pompidou obrazaca prikupljeni su podaci o pacijentovim općim socio-demografskim podacima, podacima o liječenju, rizičnom ponašanju i sudskim problemima.

**Rezultati:** U navedenom razdoblju istraživanje je obuhvatilo 103 ispitanika, od kojih je njih 84 (81,6%) bilo muškog spola te 19 (18,4%) ženskog spola. 47 ispitanika (45,6%) liječeni su supstitucijskom terapijom buprenorfinom, dok je ostalih 56 (54,4%) bilo liječeno supstitucijskom terapijom metadonom. Zbrajanjem rezultata koje su postigli rješavajući *Beck Depression Inventory-II (BDI-II)* upitnik, 50 ispitanika (48,6%) imalo je minimalnu depresiju, njih 21 (20,4%) blagu, 16 (15,5%) umjerenu, a isti broj, njih 16, imao je težak oblik depresije, bez statistički značajnih razlika među istraživanim grupama. Pokazana je statistički značajna ( $P < 0,05$ ) povezanost intravenskog konzumiranja heroina s povećanom stopom predoziranja, češćim obolijevanjem od HBV, HCV i HIV infekcije i sklonosti nasilnom ponašanju i kršenju zakona.

**Zaključci:** Rezultati istraživanja nisu pokazali statistički značajne razlike u intenzitetu depresije između pacijenata liječenih supstitucijskom terapijom buprenorfinom i onih liječenih supstitucijskom terapijom metadonom, kao ni statistički značajne razlike u rezultatima na pojedinačnim tvrdnjama *Beck Depression Inventory-II (BDI-II)* upitnika među navedenim skupinama. Nasuprot tome, potvrđene su hipoteze da su pacijenti liječeni supstitucijskom terapijom metadonom ili buprenorfinom većinom muškarci te da su pacijenti koju su konzumirali heroin intravenski skloni predoziranju, češće obolijevaju od HBV. HCV i HIV infekcije te se su skloni nasilnom ponašanju i kršenju zakona.



## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Difference in the intensity of depression in patients treated with methadone replacement therapy compared to patients treated with buprenorphine replacement therapy.

**Objectives:** The main objectives of this study were to compare the intensity of depression and scores on individual claims of the Beck Depression Inventory-II (BDI-II) questionnaire among patients treated with methadone replacement therapy and those treated with buprenorphine replacement therapy.

**Materials and methods:** In the Mental Health Services at the Teaching Institute for Public Health of the Split-Dalmatia County in the period from March 18, 2021. to April 29, 2021. subjects treated with buprenorphine or methadone replacement therapy completed the Beck Depression Inventory-II (BDI-II) questionnaire. Also, data on patient general socio-demographic data, treatment data, risky behavior, and court problems were collected from Pompidou forms.

**Results:** In this period, the study included 103 respondents, of whom 84 (81.6%) were male and 19 (18.4%) female. 47 subjects (45.6%) were treated with buprenorphine replacement therapy, while the remaining 56 (54.4%) were treated with methadone replacement therapy. Summarizing the results achieved by solving the Beck Depression Inventory-II (BDI-II) questionnaire, 50 respondents (48.5%) had minimal depression, 21 of them (20.4%) had mild depression, 16 (15.5%) had moderate depression, and the same number, 16 of them, had a severe form of depression., with no statistically significant differences among the study groups. There was a statistically significant ( $P<0.05$ ) association of intravenous heroin consumption with an increased rate of overdose, more frequent HBV, HCV and HIV infections, more frequent violent behavior and breaking the law.

**Conclusions:** The results of the study did not show statistically significant differences in the intensity of depression among patients treated with buprenorphine replacement therapy and those treated with methadone replacement therapy, nor statistically significant differences in score on individual claims of Beck Depression Inventory-II (BDI-II) questionnaires between these groups. However, hypotheses have been confirmed that patients treated with methadone or buprenorphine replacement therapy are mostly men, that patients who have consumed heroin

intravenously are more prone to overdose, more likely to develop HBV, HCV and HIV infections and are prone to violent behavior and breaking the law.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI**

**Ime i prezime:** Nikola Papić

**Datum i mjesto rođenja:** 27.6.1996. Zagreb, Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Gospinica 31, 21000 Split, Hrvatska

**E-adresa:** [niko1996la@gmail.com](mailto:niko1996la@gmail.com)

## **ŠKOLOVANJE**

2003.-2011. Osnovna škola „Pojišan“, Split

2011.-2015. IV. gimnazija Split

2015.-2021. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, studij Medicina

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

Strani jezici: aktivno služenje engleskim jezikom i pasivno služenje talijanskim jezikom

Vozačka dozvola: B kategorija

## **OSTALE AKTIVNOSTI**

2021. demonstrator na katedri Kliničkih vještina

2021. član tima za cijepljenje protiv SARS CoV-2 infekcije u Spaladium areni

2006. - 2015. član vaterpolo kluba „OVK Pošk“

2011. član vaterpolo hrvatske reprezentacije U-15 reprezentacije na Svjetskom prvenstvu

2016. - 2020. član muškog rukometnog tima MEFST