

# Ovisnici o heroinu u programu održavanja metadonom : utjecaj stupnja oštećenja jetre na koncentracije metadona i njegovog metabolita, rizik od predoziranja i smrtnost

---

**Ključević, Željko**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2019**

*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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:098247>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-13**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**ŽELJKO KLJUČEVIĆ, DR. MED.  
SPECIJALIST PSIHIJATAR**

**OVISNICI O HEROINU U PROGRAMU ODRŽAVANJA  
METADONOM: UTJECAJ STUPNJA OŠTEĆENJA JETRE NA  
KONCENTRACIJE METADONA I NJEGOVOG METABOLITA,  
RIZIK OD PREDOZIRANJA I SMRTNOST**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Split, 2019. godine**

Rad je izrađen u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, Službi za mentalno zdravlje, Zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split.

Voditelj rada: dr.sc. Davorka Sutlović, redoviti profesor

Lektura: Victoria Vestić, mag. kroatistike i anglistike

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem svima koji su mi pomogli u izradi ovog doktorskog rada, a osobito onima koji su bili radosni i ponosni na moju upornost i odlučnost.

Iskreno se zahvaljujem profesorici dr.sc. Davorki Sutlović na velikoj podršci, stručnim i korisnim savjetima prilikom izrade disertacije.

Zahvaljujem kolegama i suradnicima na podršci, ispitanicima na suradnji, svojoj obitelji na razumijevanju, a posebno svome sinu dr Nikoli Ključeviću.

## SADRŽAJ

<b>1.</b>	<b>UVOD.....</b>	<b>01</b>
1.1.	Ovisnost o heroinu	03
1.2.	Liječenje ovisnika o heroinu	04
1.2.1.	Kratka detoksifikacija	05
1.2.2.	Spora detoksifikacija	06
1.2.3.	Kratko ( privremeno ) održavanje	06
1.2.4.	Dugotrajno održavanje	06
1.3.	Metadon	07
1.3.1	Utjecaj metadona na srce	08
1.4.	Određivanje terapijskih doza metadona	08
1.5.	Rizik predoziranja i smrtnost	09
1.6.	Metabolizam i eliminacija metadona	11
1.6.1.	Enzimi citokroma P450	12
1.6.2.	P - glikoprotein ( P-gp ) ABCB 1	13
1.6.3.	Alfa – kiseli glikoprotein ( AGP )	15
1.6.4.	Lijekovi koji imaju utjecaj na metabolizam metadona	16
1.6.5.	Hrana i biljni pripravci koji mogu imati utjecaj na metabolizam metadona	17
1.7.	Ovisnost o heroinu i hepatitis C	19
<b>2.</b>	<b>CILJ RADA I HIPOTEZE.....</b>	<b>21</b>
<b>3.</b>	<b>ISPITANICI I POSTUPCI.....</b>	<b>22</b>
3.1.	Ispitanici .....	22
3.2.	Postupci .....	23
3.2.1.	Statistička raščlamba .....	25
<b>4.</b>	<b>REZULTATI .....</b>	<b>27</b>
4.1.	Ovisnici o opioidima u metadonskom programu odvikavanja u Splitsko-Dalmatinskoj županiji u razdoblju 2001-2015.	28

4.2.	Ovisnici o opioidima koji su umrli, a bili su u metadonskom programu odvikavanja u NZJZ Splitsko-Dalmatinske županije u razdoblju 2001-2015.	32
4.3.	Obducirani ovisnici o opioidima koji su umrli zbog predoziranja metadonom	32
4.4.	Demografski podaci i laboratorijski nalazi ispitanika u metadonskom programu održavanja	34
4.5.	Kronični HCV i metabolizam metadona	36
4.6.	APRI indeks i metabolizam metadona	36
<b>5.</b>	<b>RASPRAVA</b> .....	<b>40</b>
5.1.	FIB-4 indeks i metabolizam metadona	40
5.2.	Usporedba pokazatelja stupnja oštećenja jetre	40
5.3.	Koncentracija metadona u plazmi u odnosu na HCV status, FIB-4 i APRI indeks	42
5.4.	Dužina liječenja i terapijska doza metadona	44
5.5.	Demografski podatci i ishod liječenja	46
5.6.	Smrtnost zbog predoziranja metadonom	47
5.7.	Ograničenja	50
5.8.	Buduća istraživanja	50
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČCI</b> .....	<b>51</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURA</b> .....	<b>52</b>
<b>8.</b>	<b>SAŽETAK</b> .....	<b>68</b>
<b>9.</b>	<b>SUMMARY</b> .....	<b>70</b>
<b>10.</b>	<b>ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>71</b>

## Popis oznaka i kratica

ABCB 1 - ( *engl. ATP-binding cassette, sub family B, member 1* ) genom

AGP - alfa acid glikoprotein

AIC - Akaike informacijski kriterij

ALT - alanin transaminaza

ANOVA - analiza varijance

AST - aminotransferaza

APRI - index - prediktor oštećenja jetre

BMI - ( *engl. body mass index* ) indeks tjelesne mase

BchE - butirilesteraza

CO<sub>2</sub> – ugljični dioksid

CR - klinička remisija

CHC -kronični hepatitis C

CI - ( *engl. confidence interval* ) interval pouzdanosti

Cyp - enzimi citokroma P 450

δMOR - delta opioidni receptor

EKG - elektrokardiogram

EDDP - 2-etiliden-1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidine

EDMP - 2-etil-5-metil-3,3-difenil-1-pirolin

FIB-4 indeks - prediktor oštećenja jetre

GI - gastrointestinalni trakt

GC-MS - plinska kromatografija sa detektorom masa

HCV - hepatitis C

hERG - ( *engl. Ether-à-go-go* ) gen

HIV - Humana virusna imunodeficijencija

κ MOR- kapa opioidni receptor

kg - kilogram

L -litra

LD - letalna doza

m - metar

MAM - monoacethylmorfin

$\mu$  MOR- mi opioidni receptor

min - minuta

mg -miligram

ml - mililitar

MKB 10 - Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema-deseta revizija

MOR - opioidni receptor

MR - metabolički omjer

MTD - metadon

ng - nanogram

NZJZ SDŽ - Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije

P-gp - P glikoprotein

R<sup>2</sup> - eksplanatorna snaga

RS - racemat metadon

SAD - Sjedinjene američke države

SNP - ( engl. *single nucleotide polymorphism* ) polimorfizam nukleotida

QT interval - interval u elektrokardiogramu



# 1. UVOD

Tisućama godina opiodi su upotrebljavani kao sredstvo za ublažavanje bola, ali i kao sredstvo zloupotrebe kako bi se doživjela euforija. Još su Sumerani uzgajali opijumski mak, kao što je Hul Gila ("biljka radosti") oko 3400. prije Krista. U egipatskim papirusima mogu se pronaći zapisi o upotrebi različitih oblika opijuma za ublažavanje bola, od osnovnog do potpunog ekstrakta maka (1).

Pojam opiod se odnosi na sve spojeve, i prirodne i sintetske, koji preko opiodnih receptora pokazuju aktivnost sličnu morfinu. Izvorni opiodi sastoje se od alkaloidnih spojeva, kao što je morfin izoliran iz opijumskog maka (lat. *Papaver somniferum*). Međutim, razvijeni su i brojni djelomično i potpuno sintetski opiodi (1).

Trenutačno se opiodi koriste u liječenju blagog do jakog bola kod karcinomskih bolesti, kroničnog bola koji nije povezan s karcinomskim bolestima i akutnog bola nakon kirurških zahvata. Osim toga, poznata je i upotreba opioda u liječenju ovisnosti o opiodima. Danas je zloupotreba opioda i dalje značajan javnozdravstveni problem. Postoje brojne strategije liječenja koje pomažu ovisnicima u njihovoj apstinenciji i oporavku od zloupotrebe opioda (2).

Dosad se supstitucijska terapija s ciljem dugotrajnog održavanja legalnim opiodima, kao što su metadon i buprenorfin, pokazala najisplativijim načinom liječenja ovisnosti o opiodima. Oba opioda, i metadon i buprenorfin, trenutačno se koriste u Republici Hrvatskoj u takozvanom liječenju supstitucijom. Opiodni antagonisti, kao što su nalokson i naltrekson, također se upotrebljavaju kao blokatori kako bi spriječili povratak ilegalnoj upotrebi opioda nakon detoksifikacije, dok se intravenski nalokson koristi kao antidot kod predoziranja opiodima. Opiodi perifernog djelovanja, kao što je loperamid, koriste se za zaustavljanje nekih vrsta proljeva (3).

Kako bi se razumjele poteškoće s kojima se suočavaju ovisnici prilikom pokušaja liječenja ovisnosti o opiodima, važno je razjasniti i fiziološke i psihološke promjene koje prate kroničnu zloupotrebu opioda. Većina opioda potencijalno može izazvati barem blage osjećaje nagrade i euforije, ovisno o opiodu, dozi i načinu primjene. Upravo ta nagrada i euforija mogu pružiti glavni poticaj za nastavak upotrebe ilegalnih opioda. Opiodi, kao i drugi lijekovi, djeluju preko svojih receptora (4).

Prvi dokaz postojanja višestrukih opiodnih receptora objavio je Martin (5) kao tri različita tipa opiodnih receptora i označivši ih grčkim slovima ( $\mu$ -mi,  $\kappa$ -kapa i  $\delta$ -delta). Opiodni receptor  $\mu$  (MOR), nazvan po svom agonistu morfinu, uglavnom se nalazi u moždanom tkivu i gastrointestinalnom (GI) traktu.

Ovaj receptor posreduje mnogim tipičnim opioidnim učincima poput analgezije, euforije, mioze, fizičke ovisnosti, smanjene GI pokretljivosti i respiratornoj depresiji (2).

Postoje tri podtipa  $\mu$  opioidnih receptora ( $\mu_1$ ,  $\mu_2$  i  $\mu_3$ ), a najbolje opisan je  $\mu_1$  (6). Kapa i  $\delta$  opioidni receptori nalaze se prvenstveno u tkivu mozga. Za  $\kappa$  receptor postoje tri podtipa, a za  $\delta$  receptor dva podtipa (7). Opioidni receptori su vezani na membranu kao G protein receptori koji se uglavnom nalaze u sinaptičkom kompleksu u središnjem živčanom sustavu, ali se također nalaze i u perifernim tkivima (8).

Opioidni sustav ima središnju ulogu u kontroli bola i ključni je čimbenik raspoloženja i doživljaja ugone. Ovaj sustav također regulira reakcije na stres i brojne periferne fiziološke funkcije, uključujući respiratorni, gastrointestinalni, endokrini i imunski sustav. U protekla dva desetljeća, usavršavanje farmakoloških alata i dostupnost genetičkih pristupa razjasnili su specifičnu ulogu svakog opioidnog receptora u mnogim aspektima ponašanja, fiziologije i poremećaja povezanih s opioidima (9).

Trenutačno je prihvaćeno mišljenje da  $\mu$  opioidni receptori imaju glavnu ulogu u analgetičkim i adiktivnim svojstvima opioida. Aktivacija opioidnih receptora snažno inhibira teški akutni bol kod postoperativnog liječenja i liječenja bola kod karcinomskih bolesti (10). Opioidni receptori  $\mu$  također su ključni za proces nagrađivanja (8), što predstavlja glavni čimbenik u razvoju ovisnosti. Aktivacija kapa opioidnih receptora također proizvodi antinocicepciju (11). Ovi receptori se, međutim, opiru  $\mu$  receptorima u regulaciji doživljaja ugone. Kapa agonisti su jako averzivni i potencijalno halucinogeni, što ograničava terapijski potencijal kapa opioidnih agonista koji djeluju centralno u liječenju bola. U novije vrijeme, dokazi podupiru ideju da blokada kapa receptora može korisno ublažiti reakcije na stres, smanjiti žudnju za lijekovima i sanirati depresivna stanja (9, 12). U principu, rezultati aktivacije  $\kappa$  receptora su isti središnji živčani učinci kao i za  $\mu$  receptore, ali dodatno agonist  $\kappa$  receptora može uzrokovati halucinacije i disocijacije (8,9).

Smatra se da  $\delta$  opioidni receptori doprinose analgeziji, ali također moduliraju i imuni odgovor mienteričnih neurona (13). Delta opioidni receptor može ponuditi potencijalnu alternativu farmakoterapijama zasnovanim na učincima  $\mu$  receptora. Kod stanja akutnog bola, aktivacija  $\delta$  opioidnog receptora relativno je neučinkovita u usporedbi s  $\mu$  receptorima. Međutim, oni su vrlo učinkoviti u stanjima kroničnog bola (14), a nedavno se pokazalo da su delta agonisti učinkoviti i u liječenju migrene (15).

Nadalje, čini se da aktivacija  $\delta$  opioidnog receptora snosi malu odgovornost za zloupotrebu, budući da  $\delta$  agonisti ne (16) uzrokuju fizičku ovisnost (17). Delta opioidni receptori također pozitivno moduliraju emocionalni ton. Genska delecija  $\delta$  opioidnog receptora ili njegovog endogenog liganda (enkefalin), rezultira anksioznim i depresivnim ponašanjem (18).

Oprečno tome,  $\mu$  agonisti mogu proizvesti anksiolitičke i antidepresivne učinke (19, 20). Ova emocionalna regulacija može biti posebno važna u liječenju stanja kroničnog bola budući da postoji visok komorbiditet bola s depresijom i anksioznošću (21). Potencijal ovog receptora nije prošao nezapaženo kod istraživača te se ulažu stalni naponi kako bi se razvili agonisti  $\mu$  opioidnih receptora za liječenje brojnih psihijatrijskih i neuroloških stanja (15, 22).

## 1.1. Ovisnost o heroinu

Heroin (3,6 diacetilmorfin) nastao je krajem 19. stoljeća kao sintetički produkt morfina i anhidrida octene kiseline, a brzina i snaga njegovog djelovanja posljedica su njegove dobre topljivosti u mastima koja mu omogućava brz prolaz kroz krvno-moždanu barijeru (23, 24). U mozgu se, prije vezivanja na opioidne receptore, metabolizira u morfin procesom deacetilacije posredovanjem enzima butirilesteraze (BchE) preko neaktivnog 3-monoacetilmorfina do aktivnog 6-monoacetilmorfina (6-MAM) (24). Može se konzumirati ušmrkavanjem, pušenjem ili intravenozno (24). Pušenjem heroin stiže do mozga za svega 7 sekundi, s tim da se najsnažniji, euforični učinak osjeća nakon 5 – 7 minuta, dok se kod intravenoznog uzimanja to događa za 10 – 20 sekundi (25). Doza ovisi o načinu uzimanja i razvijenoj toleranciji ovisnika kao pojedinca (3).

Početni učinak odmah nakon uzimanja je ogroman. To je val euforije kojeg prati osjećaj topline, sigurnosti, opuštenosti te nestajanja boli i tjeskobe. Osjećaji ljutnje, frustracije i agresivnosti nestaju, a javljaju se osjećaji sigurnosti i samoljublja. Nakon prestanka početne euforije, javlja se ugodan, opušten osjećaj zadovoljstva i smirenosti. Ponekad, posebno kod prvih uzimanja, moguća je i mučnina i povraćanje (3, 24).

Heroin je depresor centralnog živčanog sustava, usporava rad srca, disanje, snižava krvni tlak, širi krvne žile i izaziva smanjenu aktivnost crijeva, što za posljedicu ima zatvor (24). Osim prevelike doze heroina, za ovisnika je visokorizično istovremeno uzimanje heroina i alkohola ili heroina i tableta za smirenje (26). Takva kombinacija višestruko usporava disanje i broj otkucaja srca te, uslijed nedostatka kisika, dovodi do nesvjestice i smrtnog ishoda (25).

Ovisnost o heroinu je kroničan, recidivirajući, javnozdravstveni i društveni problem visokog rizika smrtnosti (27). Heroin izaziva vrlo jaku fizičku i psihičku ovisnost. Fizička ovisnost je stanje poremećenog funkcioniranja organizma nakon prestanka unošenja droge. Obilježena je pojavom apstinencijske krize nakon prestanka djelovanja heroina. Simptomi uključuju raširene zjenice, nemir, bol u mišićima i kostima, mučninu, nesanicu, proljev, pojačano znojenje, podražaj sluznica (curenje nosa, kihanje), groznicu, povraćanje, depresiju i nesanicu. Ovi simptomi obično traju nekoliko dana, ovisno o dužini ovisničkog ponašanja (27, 28).

Psihičku ovisnost teže je nadvladati, a obilježava je izrazita žudnja za svakodnevnim uzimanjem heroina koju je potpuno nemoguće kontrolirati, negiranje problema i promijenjeno shvaćanje stvarnosti (27, 28). Ne razmišljajući racionalno, osoba pod utjecajem ogromne želje za heroinom nesvjesna je bilo kakvih rizika i posljedica njegovog uzimanja. Heroin postaje jedina svrha koja dovodi do prekida gotovo svih drugih aktivnosti, a ukoliko ga ovisnik ne uzme, osjeća se nervozno, razdražljivo i napeto. Ovisnici se toliko vežu za heroin da ih sve što ih okružuje podsjeća na drogu.

Dugoročna upotreba heroina izaziva pojavu tolerancije organizma. Potrebne su sve veće količine heroina kako bi se postigao euforični učinak, koji nakon nekog vremena potpuno nestaje pa se heroin uzima samo za olakšanje i da se izbjegnu neugodni fizički i psihički simptomi. Apstinencija smanjuje razinu tolerancije na heroin pa je tako čest uzrok smrti uzimanje smrtonosne količine heroina na koju se tijelo prethodno naviklo (3, 24). Često dolazi do velikih socijalnih problema, koji su posljedica potrošnje velike količine novca na zadovoljavanje potreba o drogi ovisnog organizma (korisnici koji su stekli ovisnost uzimaju svoju dozu 2 – 4 puta dnevno) te zanemarivanja prehrane i ostalih uvjeta života, što može biti uzrok bolesti poput hepatitisa C (HCV-a) ili virusne imunodeficijencije (HIV-a) (24, 29). Opće posljedice dugotrajne ovisnosti su emocionalno, fizičko, psihičko i socijalno propadanje te gubitak interesa za bilo kakvu komunikaciju ili aktivnost osim nabavljanja droge (3, 24).

## **1.2. Liječenje ovisnika o heroinu**

Ovisnost o heroinu praćena je teškim poremećajima u ponašanju ovisnika, kao i ukupnog radnog i socijalnog funkcioniranja. Obitelj ovisnika je razorena, uništena brojnim problemima. Cijeli život ovisnika je kaotičan, sve je podređeno pronalasku i potrebi uzimanja heroina (2, 3). U liječenju ovisnika o heroinu neophodno je pronaći način i model za smanjenje i prestanak uzimanja heroina jer je to temelj za početak uspješnog liječenja.

Suvremena koncepcija liječenja ovisnika treba omogućiti pacijentu poziciju subjekta u terapijskom procesu (30). Zbog toga je u odluci o primjeni metadona u supstitucijskom liječenju važna, kako procjena liječnika da je to sukladno načelu najbolje prakse za pojedinog ovisnika, tako i suodlučivanje samog ovisnika. Liječenje ovisnika o heroinu dugotrajan je proces koji često uključuje nesuradljivost pacijenata, asocijalne karakterne osobine, povezanost s kriminalnim aktivnostima, sklonost recidivima i, u konačnici, neizvjesne ishode liječenja (30–32).

Potpuna apstinencija od heroina je idealan ishod koji je jako teško i često nemoguće postići, pogotovo u početnom razdoblju liječenja. Dakle, svaki povratak ponovnom uzimanju heroina bi trebao potaknuti potragu za drugim, za ovisnika prihvatljivijim načinom liječenja (2, 33). Svaki dan koji ovisnik provede bez heroina može pomoći u smanjenju kriminala, smanjenju širenja bolesti i izbjegavanju svih problema koji prate zloupotrebu heroina, te se treba smatrati dobitkom za ovisnika, njegovu obitelj i društvo u cjelini. Svaki neliječeni ovisnik je skuplji za društvo od liječenog čak i najskupljim lijekovima i postupcima, ali i od ulaganja u takvo liječenje (3, 33).

Najučestaliji i najširim konsenzusom prihvaćen model liječenja heroinskih ovisnika je supstitucijsko liječenje metadonom (32, 34). Supstitucijsku terapiju metadonom utemeljenu na znanstvenim principima počeli su primjenjivati u New Yorku od 1964.g. američki liječnici Vincent Dole i Marie Nyswander (35), a u Republici Hrvatskoj je u primjeni od 1991. godine (4).

Liječenje opioidnih ovisnika u Republici Hrvatskoj organizirano je kao zajednički model skrbi koji uključuje obiteljske liječnike na razini primarne zdravstvene zaštite, psihijatre u specijaliziranim centrima za liječenje ovisnosti o drogama na razini županijskih Zavoda za javno zdravstvo te bolničke psihijatre na sekundarnoj razini zdravstvene zaštite (36). Obiteljski liječnici imaju ulogu u temeljnom liječenju, održavajući kontinuitet skrbi te sveobuhvatan i cjelovit pristup, dok psihijatri pružaju specifična znanja i vještine za liječenje ovisnosti o opioidima (3, 36). Pristup liječenju opioidnih ovisnika u Republici Hrvatskoj isti je kao i za bilo koje druge kronične bolesti; gleda se ukupni zdravstveni status te se redovito prate ishodi liječenja (3, 36). Ovakav pristup povećava razinu sigurnosti upravljanjem pojedinačnim zdravstvenim rizicima svakodnevnim kontaktima s pacijentima uz konzultacije s obitelji i praćenje svih lijekova izdanih pacijentima (37). Sukladno smjernicama za farmakoterapiju opijatskih ovisnika metadonom (38) postoji nekoliko vrsta metadonskih programa liječenja.

### **1.2.1. Kratka detoksifikacija**

Kratka detoksifikacija je postupak kojim se ovisniku olakšava razrješenje apstinencijskog sindroma nakon prekida uzimanja heroina postupnim smanjenjem dnevnih doza metadona kroz razdoblje do mjesec dana. Primjenjuje se u terapijskom procesu na slučajeve kod kojih je potpuno odvikavanje i, nakon toga, održavanje apstinencije, dogovoreno kao terapijski cilj (38).

### **1.2.2. Spora detoksifikacija**

Sporom detoksifikacijom ovisniku se olakšava prekid uzimanja heroina sporim smanjenjem dnevnih doza metadona kroz razdoblje od jednog do šest ili više mjeseci. Indicira se kad prethodni adekvatni terapijski pokušaj ili pokušaji brze detoksifikacije nisu bili uspješni.

Postupak se indicira kad se kao terapijski cilj uspije dogovoriti uspostavljanje, i nakon toga održavanje, potpune apstinencije od heroina, a da se istovremeno procijenilo kako zbog težine ovisnosti to nije moguće ostvariti u kratkom vremenu (38).

### **1.2.3. Kratko (privremeno) održavanje**

Kratko (privremeno) održavanje na istoj dnevnoj dozi metadona podrazumijeva postupak u kojem se ovisniku dnevna doza metadona ne mijenja kroz razdoblje do 6 mjeseci. Upotrebljava se kao početni oblik tretmana za ovisnika za kojeg je procijenjeno da trenutačno nema mogućnosti (osobni kapacitet i podršku okružja) za potpuno odvikavanje te da će pokušaj detoksifikacije rezultirati ili prekidom programa ili nastavljanjem uzimanja heroina.

Može se primijeniti kod ovisnika koji, nakon detoksifikacije zbog održavanja apstinencije od heroina, imaju izrazitu žudnju za tom drogom pa apstinenciju od heroina kompenziraju zloupotrebom velikih količina različitih psihoaktivnih lijekova, ilegalno nabavljenog metadona te drugih vrsta droga i/ili alkohola.

Kratko održavanje je primjenjivo i kao privremeni oblik liječenja koji jamči zadržavanje u programu i olakšava ovisniku poboljšanje socijalnog statusa i životnih okolnosti, nakon čega dolazi u obzir mogućnost ponovnog pokušaja provedbe detoksifikacije, kao i kod ovisnika koji tijekom detoksifikacije inzistiraju na zaustavljanju smanjenja doze metadona jer se loše osjećaju i strah ih je recidiva (38).

### **1.2.4. Dugotrajno održavanje**

Dugotrajno održavanje je postupak kojim se ovisniku omogućava primjena odgovarajućih (u odnosu na toleranciju) dnevnih doza metadona kroz razdoblje dulje od 6 mjeseci. Dio tih ovisnika bit će u programu održavanja doživotno. Dugotrajno održavanje primjenjuje se kad je klinička slika ovisnosti toliko teška da se taj oblik liječenja čini najboljim kako za samog ovisnika, tako i za njegovo okružje (obitelj, društvenu zajednicu).

Upotrebljava se kod ovisnika koji tijekom terapijskog postupka ne pokazuju motivaciju za odvikavanje i potpunu apstinenciju (engl. *to be drug-free*) kao terapijski cilj, kod trudnica ovisnih o opijatima, kod ovisnika zaraženih HIV-om te kod ovisnika s komorbiditetom (38).

### 1.3. Metadon

Nakon što je otkriven u Njemačkoj 1936. godine, metadon ((*RS*)-6-dimethylamino-4,4-diphenyl heptan-3-one, C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO) je identificiran kao spoj sličan morfinu i njegovim derivatima (heroinu). Odlikuje ga duže razdoblje djelovanja (poluvrijeme eliminacije za RS metadon iznosi 4 – 91 h, prosječno 28 h, za R metadon iznosi 24 – 48 h, a za S metadon 20 – 40 h) (39), što je navelo liječnike da ga počnu upotrebljavati u kliničkoj praksi (40), kako za odvikavanje ovisnika o heroinu, tako i kao analgetik u kontroli bola (41, 42). Metadon je po sastavu hidroklorid, lipofilan je, slaba je baza i djeluje na  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  opioidne receptore (43) gdje 1 mg metadona zamjenjuje i postiže učinak 4 mg morfina (44).

U praksi se metadon primjenjuje kao racemat R i S enantiomera u omjeru 50%:50% (45). Svaki od ovih enantiomera ima specifičnost u djelovanju metadona na opioidne receptore te je analgetski učinak R enantiomera 10 puta snažniji od S enantiomera (43, 46). Povećanje koncentracije R enantiomera metadona tijekom terapijske primjene može kod pacijenta izazvati neželjeni učinak na centar za disanje, poput zatajenja i smrtnog ishoda (47). Očekivano, R izomer ima dvostruko snažniji afinitet za  $\mu_1$  i  $\mu_2$  opioidne receptore u odnosu na racemat (43). S druge strane, povećanje koncentracije S enantiomera za posljedicu ima toksični učinak na srce, to jest, produženje QT intervala u elektrokardiogramu (EKG-u), što dovodi do pojave specifičnog oblika ventrikularne tahikardije pod nazivom *torsade de pointes* (48).

Zbog svojih farmakokinetičkih svojstava, metadon se brzo apsorbira iz probavnog sustava i u krvi postiže vršnu koncentraciju od 1,5 do 3 h nakon primjene, dok mu je biološka raspoloživost viša od 80% (44). Pojedinačna oralna doza 100 – 120 mg racemičnog metadona postiže vršnu koncentraciju u plazmi od 0,5 – 0,9 mg/L, dok svaki dodatni 1 mg/kg oralne doze povisuje vršnu koncentraciju u plazmi za 0,263 mg/L (44). Oralnim uzimanjem djelovanje započinje nakon 30 minuta, epiduralnom primjenom nakon 15 – 20 minuta, a nazalnom primjenom nakon 12 minuta. Ako se primijeni intramuskularno ili subkutano učinak je 1,5 puta snažniji, ali i kratkotrajniji. Za metadon letalna doza (LD 50%) iznosi 95 mg/kg oralno za laboratorijske štakore, a 20 mg/kg intravenozno za laboratorijske miševe.

Obilježava ga brza i opsežna faza raspodjele, a nakon toga slijedi spora eliminacija putem jetre i bubrega. Supstrat je P glikoproteina (49), velikim dijelom veže se za proteine plazme, no u plazmi može biti i u nevezanoj slobodnoj formi (50).

### 1.3.1. Utjecaj metadona na srce

Postoje brojne studije u literaturi kojima je cilj bio istražiti produljenje QT intervala u bolesnika u metadonskom programu liječenja, uključujući razvoj aritmije *torsade de pointes* i smrti. Još uvijek nije jasno zašto neki pacijenti razviju kritično QT produljenje dok drugi ne (51-53).

Metadon blokira kod čovjeka *Ether-à-go-go* srodni gen (hERG) odgovoran za polaritet kalijeva kanala u srcu (54). Ta blokada uzrokuje odgođenu repolarizaciju (55) koja se može promatrati kao QT interval u EKG-u.

QT produljenje i *torsade de pointes* kod pacijenata u metadonskom programu liječenja se sve više javljaju otkad su ih Krantz et al. prvi put opisali (56). Nema jasnog dokaza jesu li doze metadona (ili razine metadona u krvi) i produljenje QT intervala međusobno povezani (57, 58).

## 1.4. Određivanje terapijskih doza metadona

Prema Smjernicama za farmakoterapiju opioidnih ovisnika metadonom, učinkovita individualna dnevna doza mora biti dostatna kako bi mogla osigurati stabilnost pacijenta zbog moguće pojave simptoma sustezanja tijekom 24 h (38). Istodobno, doza ne bi trebala biti previsoka kako ne bi uzrokovala akutnu intoksikaciju metadonom, a u obzir se moraju uzeti i komorbiditeti, organska oštećenja i sekundarni farmakološki pripravci koji bi mogli utjecati na aktivnost, apsorpciju, metabolizam ili eliminaciju djelatne tvari iz organizma (34).

Iako je metadonska supstitucijska terapija u višegodišnjoj primjeni, još uvijek nije postignut konsenzus o objektivnom i na dokazima utemeljenom doziranju. Prema literaturi, početna dnevna doza ne smije prelaziti 30 mg, a terapijski raspon je obično 10 – 120 mg (no nisu rijetki pacijenti koji uzimaju i više do 120 mg metadona dnevno (4)).

U svojoj studiji, Dürsteler-MacFarland za te vrijednosti navodi raspon od 60 – 80 mg (59), ali unatoč tome neki autori dokazuju da je doza strogo individualna i da može biti u rasponu od 120 – 700 mg, a za neke pacijente čak i više od 700 mg (60).



Određivanje odgovarajuće terapijske doze metadona predstavlja izazov za liječnike iako postoje Smjernice za farmakoterapiju opijatskih ovisnika metadonom (38).

Koncentracije metadona u plazmi i urinu mogu varirati, individualno ili ovisno o vrsti drugih lijekova, hrane ili pripravaka koje pacijent uzima (61, 62). Kvantifikacija metadona i njegovih metabolita u plazmi i urinu može imati učinak na maksimalnu učinkovitost liječenja i spriječiti štetne učinke.

Terapijska doza nije utemeljena na objektivnim i jasnim kriterijima već, u manjoj mjeri, na iskustvu psihijatra, a u većoj mjeri (što je često i presudno) na subjektivnom osjećaju pacijenta (34, 63). Također, u literaturi je u nekoliko navrata potvrđena atipična krivulja djelotvornosti metadona, te je poznato da doza koju neki pacijent uzima u većini slučajeva nije u korelaciji s koncentracijom metadona u tjelesnim tekućinama (krv, urin i slina), što se objašnjava više sociodemografskim, a manje genskim individualnim razlikama pacijenata u metabolizmu metadona (32, 44, 64). Poznato je kako je u početnoj fazi liječenja za dobar ishod potrebna koncentracija od 100 ng/ml RS metadona u plazmi, dok je u stabilnoj fazi liječenja to 400 ng/ml, a za R izomer 250 ng/ml (65). S obzirom na toksičnu prirodu metadona, karakter tog farmakološkog pripravka (sličnost heroinu) i brojne nuspojave koje se javljaju kod kroničnog uzimanja (66), cilj svakog kliničara bi trebala biti optimizacija terapijske doze ordiniranjem minimalne učinkovite doze, a sve kako bi se pacijent izložio što manjem kumulativnom toksičnom djelovanju metadona.

To posebno treba uzeti u obzir kod pacijenata koji, osim osnovne bolesti, imaju i neki stupanj oštećenja jetre, npr. pacijenti oboljeli od hepatitisa C (HCV), što je dosta često i nikako ne smije biti zanemareno prilikom titriranja doze.

## **1.5. Rizik predoziranja i smrtnost**

Predožiranje nastaje kao posljedica uzimanja za tu osobu prevelike količine heroina, bilo da se radi o uzimanju čistog heroina ili o ovisniku koji još nema dovoljno iskustva u upotrebi heroina (67, 68). Može se dogoditi i u situacijama nakon dugotrajne apstinencije, kad dolazi do pada tolerancije organizma na opioide (69).

Kao i drugi opioidni lijekovi, heroin izaziva depresiju dišnog sustava koja s povećanjem doze može dovesti do hipoksije, komatoznog stanja i smrtnosti. Točni mehanizmi predožiranja heroinom, unatoč dugoj povijesti istraživanja, za sada ostaju nepoznati.

Neke provedene studije pokazale su da heroin izaziva brz pad kisika u mozgu i posredno ima utjecaj na dišni sustav, uzrokujući respiratornu depresiju. Depresija dišnog sustava izazvana heroinom također dovodi do povećanja CO<sub>2</sub>, koji izaziva vazodilataciju i cerebralnu hiperglikemiju (25).

Poznate su rizične situacije kada ovisnici napuštaju zatvorski sustav nakon izdržane dugotrajne kazne te ubrzo nakon toga znaju uzeti preveliku dozu heroina, zanemarujući da je zbog prisilne apstinencije u zatvoru došlo do pada tolerancije (3, 70).

U nedostatku heroina, ovisnici znaju posegnuti za količinama metadona većim od njihove terapijske doze, što u konačnici može završiti smrtnim ishodom. Rizik od predoziranja metadonom usko je povezan s postojanjem crnog tržišta na kojem ovisnici kupuju metadon (3, 71, 72). Ostali rizični čimbenici smrtnosti povezani s metadonom su: životna dob iznad 40 godina, muški spol, istodobno uzimanje alkohola, istodobno uzimanje drugih droga (poput kokaina, amfetamina te nekih lijekova poput diazepama (26, 71, 73)). Povećan rizik predoziranja postoji i kod ovisnika koji su bili nazočni kod predoziranja nekog svojeg prijatelja ili poznanika, ili su već i sami preživjeli predoziranje. Ovakvo iskustvo samo po sebi kod ovisnika nema nekog preventivnog učinka na moguće predoziranje, ali povećava vjerojatnost da će za drugog predoziranog ovisnika pozvati pomoć. Prisustvo HCV infekcije gotovo tri puta povećava rizik od mogućeg predoziranja, vjerojatno zbog povezanosti s intravenoznim uzimanjem heroina (74). Smrtni ishodi su mogući tijekom uvođenja metadonske terapije, pogotovo tijekom prva tri dana, te se iz tih razloga započinje s terapijskom dozom metadona ne višom od 30 mg dnevno i pod nadzorom (38).

U svom istraživanju, Cerovečki et al. navode kako je, za prevenciju predoziranja metadonom i prevenciju smrtnog ishoda, važno analizirati za svako novo uvođenje metadona prethodni adekvatni pokušaj uvođenja metadonske terapije te razloge prekida liječenja. Isti autori navode kako je sljedeći bitan čimbenik smanjenja rizika predoziranja i smrtnosti redovito praćenje zdravstvenog stanja pacijenta i njegovo zadržavanje u programu liječenja. Nepovoljni životni uvjeti i obiteljsko okruženje su još jedan bitan čimbenik uspješnosti liječenja i smanjenja rizika predoziranja i smrtnosti (75).

## 1.6. Metabolizam i eliminacija metadona

Za metadon je nakon apsorpcije karakteristična brza raspodjela i spora eliminacija (44), dok je jetra ključni organ u procesu metabolizma metadona. N-demetilacijom djelovanjem enzima citokroma P 450 kao i njegovih genskih varijabilnosti (Cyp) u jetri i tankom crijevu, metadon prelazi u nestabilne metabolite koji kasnije ciklizacijom prelaze u metabolički neaktivne 2-etiliden-1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidine (EDDP-ove) i 2-etil-5-metil-3,3-difenil-1-pirolin (EDMP) (34, 40, 44, 45). Jetreni klirens metadona je nizak i iznosi oko 3.1 ml/min/kg kod heroinskih ovisnika, a ovisi o koncentraciji slobodnog metadona u plazmi, o koncentraciji P-gp-a, koncentraciji AGP-a i razini metaboličke aktivnosti jetre (2). Metadon se izlučuje i putem žuči nakon glukuronidacije kroz feces i to na razini od 20 do 40% pojedinačne dnevne doze. Kod nekih ovisnika postiže višu koncentraciju u znoju nego u urinu, a oko 3% se može naći u majčinom mlijeku (2).

U većoj mjeri (15 – 60%) metadon se izlučuje preko bubrega pa se u urinu može pronaći i metadon i njegovi metaboliti, što je prilično korisno u kliničkoj praksi, posebice u praćenju suradljivosti i terapijskog odgovora kod tih pacijenata (44). U prosjeku oko 20% terapijske doze metadona izlučuje se nepromijenjeno, a 13% kao metabolit EDDP (2).

Budući da je jetra ključni organ u metabolizmu metadona, može se pretpostaviti da fiziološki deficit i smanjeni metabolički potencijal jetre povišuju koncentraciju nemetaboliziranog metadona i njegov toksični potencijal što može dovesti do predoziranja (71).

Biopsija jetre je zlatni standard dijagnostike i kvantifikacije stupnja oštećenja (fibroze), ali ima nedostataka (76–78). Kao alternativna metoda biopsiji upotrebljava se tranzijentna elastografija koja pokazuje ozbiljnost oštećenja jetre (fibroze), ali nam ne pokazuje kakav je metabolički kapacitet (79).

APRI indeks (80) i FIB-4 indeks (81) su jeftine, jednostavne, dostupne i pouzdane metode mjerenja poremećaja jetrene funkcije koje se izračunavaju iz vrijednosti rutinskih pretraga aminotransferaze, alanin transaminaze, broja trombocita i dobi ispitanika. Ovi pokazatelji pokazali su značajnu specifičnost i osjetljivost, a mogu se izračunati tijekom svakog kontrolnog pregleda (80, 81).

### 1.6.1. Enzimi citokroma P 450

Glavni doprinos metabolizmu metadona u ljudskom organizmu imaju izoenzimi citokroma P 450: Cyp2B6 (49), Cyp3A4/5 i, u manjoj mjeri, Cyp2D6 (82). Ostali izoenzimi citokroma P 450, kao što su Cyp1A2, Cyp2C8, Cyp2C9 i Cyp2C19 imaju nejasnu ulogu u metabolizmu metadona zbog oprečnih podataka iz različitih istraživanja (82, 83).

Izoenzim Cyp3A4 ima glavnu ulogu u pretvorbi metadona u EDDP (82, 84, 85). Povećanje aktivnosti tog izoenzima u počecima programa održavanja metadonom može objasniti potrebu povišenja početne terapijske doze metadona (82, 86). Varijabilnost aktivnosti tog izoenzima može se objasniti sklonošću genskom polimorfizmu. Istraživanje koje su proveli Crettol et al. (87) pokazalo je kako genski polimorf Cyp3A4\*1B pokazuje 1,4 puta veći afinitet aktivnosti prema S izomeru i 1,1 puta veći afinitet prema R izomeru metadona, dakle višu koncentraciju metadona u plazmi što u konačnici sugerira potrebu za nižom terapijskom dozom metadona.

Izražaj Cyp3A5 u jetri pokazuje bimodalni raspored, što je rezultat genskog polimorfizma (82, 88). Opisano je nekoliko genskih varijacija Cyp3A5, a najučestalija je Cyp3A5\*3 kao varijacija najniže aktivnosti Cyp3A5 (82). Naprotiv, nositelji samo varijacije Cyp3A5\*1 pokazuju značajan utjecaj na aktivnost Cyp3A5 (82, 89). Dakle, to nam pokazuje kako pacijenti s genskom kombinacijom Cyp3A5\*1/\*1 i \*1/\*3, za razliku od pacijenata s genskom kombinacijom \*3/\*3, trebaju značajno više dnevne doze metadona kako bi postigli dostatnu koncentraciju metadona u krvi za stabilnost u terapijskom procesu (82, 90).

Naprotiv, kod mnogih pacijenata kod kojih je prisutna visoka aktivnost Cyp3A5, prisutna je i visoka aktivnost Cyp3A4. Iako *in vitro* istraživanjima nije potvrđena značajna uloga Cyp3A5 u metabolizmu metadona (82, 91), ipak Cyp3A5 predstavlja više od 50% aktivnosti ukupnog Cyp3A izoenzima (82, 92).

Imajući u vidu činjenicu kako je kod istih pacijenata prisutna i vrlo visoka razina aktivnosti Cyp3A4, možemo smatrati kako varijabilnost Cyp3A izoenzima doprinosi individualnoj različitosti u metabolizmu metadona (82). Neke homozigotne varijacije tog enzima poput SNP Rs2242480 i rs2740574 mogu biti ključne u kombinaciji potrebnoj za veću vjerojatnost iznenadne smrtnosti izazvane metadonom (93).

Različita istraživanja provedena *in vivo* i *in vitro* pokazuju kako Cyp2B6 ima ulogu u metabolizmu metadona (82, 83) pokazujući stereoselektivni afinitet prema S enantiomeru (82, 94, 95). Istraživanja provedena *in vivo* pokazala su kako Cyp2B6 nema utjecaja na koncentraciju u plazmi R enantiomera metadona, a samim tim niti na terapijsku dozu metadona u programu održavanja (82, 87, 95, 96).

Novija istraživanja pokazuju kako su homozigotni ispitanici za Cyp2B6 \* 6 imali omjer koncentracije metadona u plazmi i doze metadona za 90% viši od ispitanika koji nemaju tu gensku varijaciju. Osim toga, rezultati pokazuju kako nema razlike u omjeru koncentracije metadona u plazmi i doze metadona za heterozigote za Cyp2B6 \* 6 u odnosu na ispitanike koji nemaju tu gensku varijaciju (97).

Ahmad et al. (96) u svom istraživanju su pokazali kako određene genetske varijacije Cyp2B6 poput izražene homozigotne varijante SNP rs3211371 mogu dovesti do sporije razgradnje metadona, a samim time do intoksikacije i mogućeg smrtnog ishoda. Stoga genotipizacija Cyp2B6 može biti korisna pri procjeni potrebe za korekcijom doze u metadonskom programu održavanja. Cyp2D6 može se pronaći u jetri te pokazuje podložnost genskoj varijabilnosti. Istraživanja provedena *in vitro* pokazuju kako nema značajnu ulogu u pretvorbi metadona u EDDP, pogotovo R enantiomera (82, 98).

### **1.6.2. P-glikoprotein (P-gp) ABCB 1**

Osim uloge enzima citokroma P 450 u metabolizmu metadona, u više studija istraživana je uloga P glikoproteina 1 (P-gp-a) kao transportera i važnog čimbenika u raspodjeli lijekova u ljudskom organizmu (49). Taj protein kodiran je ABCB 1 genom (engl. *ATP-binding cassette, subfamily B, member 1*) i nalazi se na kromosomu 7 (99).

P-gp je prvo zainteresirao istraživače kao protein izoliran iz tumorskih stanica rezistentnih na više vrsta lijekova. Od tada je P-gp u tumorskim stanicama raka opsežno istraživan u vezi s njegovom ulogom u rezistenciji na kemoterapijske lijekove, ali je sada poznat njegov izražaj u normalnom tkivu i učinak na raspodjelu širokog raspona lijekova. Može ga se pronaći u različitim tkivima, uključujući jetru, crijeva, bubrege, testise, limfocite i krvno-moždanu barijeru (95, 100).

P-gp ima visok stupanj izražaja u hepatocitima i pokazuje preklapajuću specifičnost supstrata i kolokalizaciju s enzimom citokroma P 450 Cyp3A4, što ukazuje na koordiniranu funkciju uklanjanja ksenobiotika (101). Aktivno prenosi ksenobiotike od intrastanične do izvanstanične domene, što ima zaštitnu ulogu protiv njihove potencijalno toksične akumulacije, poboljšanjem njihove eliminacije i ograničenjem njihove distribucije u tijelu (102). Osim toga, primijećeni su različiti stupnjevi izražaja među različitim vrstama leukocita (103). Stoga, P-gp očito ima sposobnost ograničavanja apsorpcije, olakšava eliminaciju i obavlja zaštitnu ulogu u specifičnim tkivima.

Takva raspodjela ukazuje da P-gp ima značajnu ulogu u izlučivanju ksenobiotika i metabolita u urin, putem žuči u crijevni lumen te u prevenciji njihovog nakupljanja u mozgu. Uloge P-gp-a u raspoređivanju lijekova uključuju: mehanizam izlučivanja mokraćne u bubregu, mehanizam za izlučivanje žuči u jetri, apsorpcijsku barijeru, determinantu peroralne bioraspodjelivosti i krvno-moždanu barijeru koja ograničava nakupljanje lijekova u mozgu.

Inhibicija prijenosne funkcije P-gp-a može uzrokovati klinički značajne interakcije lijekova. Također, može povećati prodiranje lijekova u mozak i nakupljanje lijekova u mozgu (101). Značajan utjecaj transporta P-gp-a na apsorpciju, distribuciju i eliminaciju morfina i metadona prikazan u provedenim studijama na životinjama nije uočen u svim humanim *in vivo* studijama. Međutim, zbog malog broja studija i potencijalnih problema s djelotvornošću inhibitora, ne može se isključiti uloga P-gp-a u određivanju izloženosti morfina u mozgu nakon intravenske upotrebe heroina. Osim toga, postoje dobri klinički dokazi koji upućuju na to da promjene u aktivnosti P-gp-a mogu utjecati na raspodjelu metadona u mozgu tijekom opioidne supstitucijske terapije. Nažalost, uloga P-gp-a u određivanju endogene distribucije opioida, a time i modulacije njihovog utjecaja na nagradu i ovisnost, tek se treba odrediti *in vivo* kod ljudi (1).

Na temelju postojećih *in vitro* i *in vivo* istraživanja, može se očekivati da bi interindividualna varijabilnost u izražaju i funkciji P-gp-a mogla utjecati na euforični odgovor na ilegalne opioide i razvoj ovisnosti o opioidima moduliranjem izloženosti morfinu, a možda i na endogeni opioidni sustav (preko  $\beta$ -endorfina). Osim toga, interindividualna varijabilnost u P-gp-u može također utjecati na odgovor na terapiju supstitucije opioida mijenjanjem raspodjele metadona ili buprenorfina u mozgu. Stoga, poznavanje izvora interindividualne varijabilnosti u P-gp aktivnosti moglo bi biti važno za razumijevanje i predviđanje rizika i/ili ozbiljnosti opioidne ovisnosti pojedinca, kao i njihove zahtjeve i/ili reakcije u vezi s dozom opioidne supstitucijske terapije (1).

U literaturi je do sada poznato 38 genskih varijacija (SNPs) ABCB 1 gena (99), od kojih je u ovisničkoj populaciji dosta istraživani SNP 3435C.T (rs1045642) (99, 104, 105). U nekoliko studija istraživana je povezanost između alela rs1045642T i ishoda povezanih s metadonom, kao što je doza i metabolizam metadona. Postoje dokazi koji podupiru gensku varijabilnost ovog SNP-a i njegov utjecaj na metabolizam metadona s homozigotnim TT nosačima koji zahtijevaju višu dozu metadona (104, 106).

Studija koju je proveo Levrán (99) koristila je rs1045642 SNP kao dio analize haplotipa te su pronašli slične rezultate. Rezultati su pokazali kako ispitanici koji su homozigoti T imaju potrebu za višim dozama metadona (99). Osim toga, Crettol et al. (95) proučavali su metabolizam metadona ispitivanjem razina R, S metadona plazme među različitim populacijama te pronašli da su pojedinci s genotipom rs1045642TT imali niže razine metadona u plazmi, što ukazuje na brži metabolizam.

Međutim, u drugim studijama pronalazimo oprečne rezultate. Tako Fonseca et al. (82), Lotsch et al. (107) ne pronalaze dokaze utjecaja genotipske razlike na koncentraciju metadona u plazmi (83). Do sada poznata i dostupna literatura sugerira mogući utjecaj polimorfizma ABCB1 na dozu metadona, koncentraciju u plazmi i terapijski odgovor, međutim, zaključci su nedosljedni i zahtijevaju daljnje istraživanje (49).

### **1.6.3. Alfa-kiseli glikoprotein (AGP)**

Kao i većina lijekova, metadon može pristupiti svom ciljnom mjestu djelovanja kroz krvotok gdje dolazi u kontakt s brojnim proteinima plazme koji mogu vezati lijek i učiniti ga neaktivnim, uključujući albumin i 1-1-kiseli glikoprotein (AGP). Nakon primjene, metadon je snažno povezan s AGP-om te dolazi do promjene u razini i strukturi proteina, što može značajno utjecati na djelotvornost lijeka (108). Mogu se pojaviti simptomi sustezanja, uključujući mučninu, tjeskobu, drhtanje, tremor (109). I obratno (ako su koncentracije previsoke) dolazi do prekoračenja praga, što dovodi do predoziranja.

Poznato je da se razine AGP-a povećavaju za dva do pet puta tijekom akutne faze bolesti (110). Povećana je proizvodnja AGP-a i bilo kojeg drugog proteina plazme koji ima ulogu u vezivanju lijekova te uzrokuju trenutni pomak u ravnoteži vezivanja između lijeka i proteina u primjeni (111). Prema tome, smanjena je razina bioaktivnog (nevezanog) metadona u plazmi koja je dostupna ciljnom mjestu ili receptoru, uz smanjenu učinkovitost.

Rostami-Hodjegan et al. (112) primijetili su da je kod ovisnika o heroinu sa znakovima sustezanja razina AGP-a bila povišena te su zaključili da se na taj način smanjuje razina aktivnog nevezanog metadona, koji potiče simptome sustezanja.

#### **1.6.4. Lijekovi koji imaju utjecaj na metabolizam metadona**

Mnogi ovisnici u metadonskom programu održavanja osim metadona, zbog komorbidnih bolesti i stanja, uzimaju i druge lijekove poput antidepresiva, sedativa, antipsihotika ili HIV proteaza inhibitora (koji se metaboliziraju putem sustava citokroma P 450 te stoga imaju utjecaj na metabolizam metadona (32)).

Depresija, bolest modernog doba, bolest s tisuću lica, koja bi prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije za nekoliko godina trebala postati vodeći zdravstveni problem u svijetu, čest je komorbiditet ovisnika o heroinu (113). U liječenju depresije upotrebljavaju se različiti antidepresivi, poput amitriptilina ili citaloprana, koji u provedenim istraživanjima pokazuju inhibični utjecaj na izoenzime citokroma P 450 Cyp3A4 i Cyp2D6 (114).

Osim depresije, kod ovisnika (115) o heroinu pojavljuju se kao komorbiditeti psihoze ili psihotična stanja te je neophodna primjena antipsihotika poput klopazina. Provedena istraživanja pokazuju kako se klopazin ponaša kao inhibitor aktivnosti izoenzima Cyp2D6 (114).

Poremećaji u ritmu spavanja su čest komorbiditet kod ovisnika o heroinu te se u takvim slučajevima u terapijski proces uvode sedativi poput zolpidema. Istraživanja pokazuju kako zolpidem djeluje kao inhibitor aktivnosti izoenzima Cyp3A4 (114).

Osim metadona, za odvikavanje od heroinske ovisnosti upotrebljava se buprenorfin (116). U fazi pojave apstinencijske krize ovisnici je pokušavaju prekinuti onim što im je u tom trenutku dostupno, većinom na crnom tržištu (3, 117). Zna se dogoditi da tada istovremeno uzimaju i metadon i buprenorfin (116), a istraživanja pokazuju da je buprenorfin inhibitor aktivnosti izoenzima Cyp3A4 (82, 114).

Krvlju i spolno prenosive bolesti poput hepatitisa C ili HIV-a su vrlo česte kod intravenoznih ovisnika o heroinu zbog dijeljenja šprica, igala i pribora (117, 118). Mogućnosti liječenja tih bolesti značajno su unapredovale (119, 120). U liječenju HIV-a i HCV-a često su u primjeni inhibitori enzima proteaza koji po provedenim istraživanjima imaju inhibični učinak na izoenzim Cyp3A4, dakle imaju utjecaj na metabolizam metadona (121).



Lijekovi induktori aktivnosti izoenzima Cyp3A4 kao što su barbiturati, karbamazepin, fluvoksamin, nevirapin te rifampicin, mogu utjecati na metabolizam metadona u jetri tako da ga pojačano razgrađuju, pogotovo ako je liječenje metadonom već započelo (122).

### **1.6.5. Hrana i biljni pripravci koji mogu imati utjecaj na metabolizam metadona**

U svakodnevnom životu, kako u općoj populaciji, tako i populaciji ovisnika o heroinu, u upotrebi su različite vrste hrane i razni biljni pripravci, poput raznih vrsta čajeva i voćnih sokova. Dokazi prikupljeni u provedenim istraživanjima ukazuju na snažne interakcije između Cyp3A4 i jestivih fitokemikalija. Ti spojevi, od kojih su neki zastupljeni u našoj prehrani (poput zelenog čaja (flavonol) i maslinova ulja (galska kiselina)), pripadaju velikoj i raznolikoj obitelji polifenola, uključujući flavonoide, fenolne kiseline, fenolni alkohol, stilbenoide i lignane (123 – 125). Poznato je da crno grožđe, a posljedično i crno vino, sadržavaju velike količine antioksidativnih flavonoidnih spojeva, a ti spojevi (kao što su kvercetin, resveratrol i naringenin) mijenjaju aktivnost enzima Cyp3A4 (126).

Flavonoidi čine oko dvije trećine ukupnog unosa polifenola u hrani, a fenolne kiseline čine preostalu trećinu (127). Nalaze se prvenstveno u voću, povrću i piću, kao što su čaj i vino. Bioaktivni su spojevi koji donose nekoliko koristi za ljudsko zdravlje. Poznato je da flavonoidi moduliraju nekoliko enzima citokroma P450, uključujući Cyp2C9, Cyp3A4 i Cyp3A5 (128). Stoga su njihove interakcije s Cyp3A4 proučavane više od većine drugih polifenola i postoje dokazi za različite interakcije polifenola s ovim enzimom. Postoje prikupljeni dokazi da unutar obitelji polifenola, flavonoidi mogu posebno modulirati metabolizam lijekova, na nekoliko načina mijenjajući izražaj i/ili aktivnost enzima citokroma P450, utječući na P-glikoproteinski posredovani stanični lijek i/ili inhibicijom intestinalne glukuronidacije lijeka. Ti dokazi upućuju na to da treba razmotriti primjenu dodataka prehrani koji sadrže flavonoide u kombinaciji s konvencionalnim farmakoterapijskim režimima kako bi se izbjegle interakcije lijekova s flavonoidima (129).

Istraživanja pokazuju kako čaj od hibiskusa može imati inhibitorni utjecaj na brojne varijante sustava citokroma P 450, pogotovo na Cyp3A4, Cyp2B6, Cyp2D6, Cyp2C19, a pogotovo ako se uzima istovremeno s pripravcima koji sadrže kofein, kafein ili tein (130).

Češnjak se širom svijeta često koristi zbog svog okusa kao začina. Također se uzima u obliku ekstrakta kao dodatak prehrani. Svježi češnjak i češnjak u obliku dodatka prehrani mogu imati različite fiziološke učinke i svojstva, pri čemu oba oblika imaju antibakterijska svojstva i snižavaju kolesterol (131). Polifenolni spojevi (flavonoidi) apigenin, kvercetin, nobiletin, tangeretin, rutin, aliksin, miricetin i bergamotin iz češnjaka su antioksidansi s potencijalnim kardio-preventivnim i antikancerogenim aktivnostima (132). Flavonoidi su također pokazali da moduliraju aktivnosti intestinalnih/hepatičkih transportera (P glikoproteina - P-gp-a, proteina i enzima, uglavnom Cyp3A4) *in vitro*, a oni povećavaju vjerojatnost interakcija češnjaka i lijekova (133).

Inhibitorski učinak na Cyp3A4, ali i na P glikoprotein, može imati sok od grejpa (flavonon). Samim time, sok od grejpa može imati inhibitorski učinak i na metabolizam metadona kod nekih pacijenata pa se ne preporučuje njegova konzumacija tijekom metadonskog programa održavanja (134, 135). Osim toga, istraživana je utjecaj soka grejpa i na druge lijekove, poput antidepresiva, antipsihotika, anksiolitika, stabilizatora raspoloženja, a dobiveni rezultati su pokazali kako nije preporučljiva njihova istovremena konzumacija (135, 136).

Mlijeko čička je jedna od najstarijih i najzastupljenijih biljaka u liječenju alkoholnih, toksičnih i virusnih bolesti jetre. Dugogodišnje istraživanje otkriva aktivnu skupinu sastojaka flavanoid-lignan (flavanolignan), pod nazivom silimarin, koja ima svojstva zaštite jetre i regeneracije, kao i antioksidativna djelovanja. Silimarin predstavlja smjesu sibirina (silibinina) flavanolignana, izosilibina, silidianina i silikristina, a ekstrahira se iz sjemena sušenog mlijeka čička, u kojem je sadržan u većim količinama negoli u drugim dijelovima biljke.

Ima strukturne sličnosti sa steroidnim hormonima, što može biti povezano s njegovim farmakološkim djelovanjem (137). Brojne studije *in vitro* pokazale su da silimarin i silibin mogu biti inhibitori raznih Cyp enzima kao što su Cyp3A4, Cyp2C8, Cyp2C9, Cyp2C19, Cyp2D6 i Cyp2E1 (138).

Neka osvježavajuća pića mogu u sebi sadržavati ekstrakte egzotičnih tropskih ili subtropskih biljaka, poput *Hyptis suaveolens* u kombinaciji s limunom ili nekim drugim voćnim okusom. Provedena istraživanja su pokazala da *Hyptis suaveolens* može imati utjecaj na aktivnost Cyp3A4, Cyp2D6 u inhibitorskom smislu pa tako i na metabolizam metadona (139).

## 1.7. Ovisnost o heroinu i Hepatitis C

Hepatitis C (HCV) je bolest jetre uzrokovana virusom. Virus može uzrokovati i akutni i kronični oblik hepatitisa, od blage bolesti koja traje nekoliko tjedana do ozbiljne, cjeloživotne, kronične bolesti (140).

Akutna HCV infekcija je obično asimptomatska i vrlo je rijetko (ako ikad) povezana s bolestima koje ugrožavaju život. Oko 15 – 45% zaraženih osoba spontano neutralizira virus unutar 6 mjeseci od infekcije bez ikakvog liječenja. Kronični hepatitis C (CHC) globalni je javnozdravstveni problem (141).

Prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije, 71 milijun ljudi širom svijeta zaraženo je kroničnim hepatitisom C. U svijetu svake godine od hepatitisa C umre oko 399 000 ljudi, uglavnom od ciroze i hepatocelularnog karcinoma. Najpogođenija regija je istočni Mediteran s prevalencijom od 2,3%, dok je u nekim drugim europskim regijama prevalencija oko 1,5%. U zapadnoj Europi prevalencija HCV-a iznosi oko 2,5%, a u istočnoj Europi i do 6%. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, prevalencija HCV infekcije u drugim dijelovima svijeta varira od 0,5% do 1,0%. Virus hepatitisa C je krvlju i spolno prenosiv. Najčešće se prenosi ubrizgavanjem droga intravenoznim putem i dijeljenjem pribora za ubrizgavanje (142).

Iako se učestalost HCV infekcije u razvijenim zemljama smanjila kao rezultat učinkovitih planova prevencije, ona ostaje visoka u zemljama u razvoju. HCV je glavni uzrok bolesti jetre u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju, što dovodi do povećanog rizika od zatajenja jetre i hepatocelularnog karcinoma (HCC) širom svijeta (141).

U Europi, HCV je danas odgovoran za veliku većinu (70%) svih slučajeva kroničnog hepatitisa i HCC-a (60%), dok je također odgovoran i za 40% svih slučajeva ciroze jetre te 30% infekcija u transplantaciji jetre (143). Danas je glavni uzrok HCV infekcije parenteralna upotreba droga.

Poseban problem predstavlja visoka prevalencija HCV infekcije među zatvorenicima, koja je mnogo viša nego u općoj populaciji. Prema trenutnim procjenama, 15% svih zatvorenika širom svijeta kronično je zaraženo virusom hepatitisa C (HCV-om), a taj je broj još veći u regijama s visokim postotkom konzumiranja droga (144). Procijenjena prevalencija HCV-a među zatvorenicima u zapadnoj Europi je 15,4%, dok je u istočnoj Europi 20,7% (145).

U Republici Hrvatskoj u 2017. godini, od ukupnog broja opioidnih liječenih ovisnika, njih 4634 (80,3%) je izjavilo da je barem jednom u životu opioide uzimalo intravenozno, dok je njih 381 (8,2%) intravenozno uzimalo opioide u mjesecu koji je prethodio posljednjem dolasku na liječenje. U 2010. godini, 61,3% je osoba tijekom života koristilo zajedničke igle i šprice, a sedam godina kasnije njih samo 55,7%. Podatci o rezultatima testiranja na hepatitis C pokazuju da se isto tako nastavlja trend laganog pada udjela pozitivnih osoba, ali je njegov udio i dalje visok, višestruko veći no što se procjenjuje za opću populaciju. U odnosu na 2010. godinu kad je bio 46,0%, udio se u 2017. godini smanjio na 36,1% (146).

## 2. CILJ RADA I HIPOTEZE

Prvi cilj ovog rada i hipoteze je, koristeći već postojeće epidemiološke i anamnestičke podatke heroinskih ovisnika koji su bili uključeni u supstitucijski metadonski program održavanja u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2001. do 2015. godine, procijeniti dosadašnja dostignuća programa, kao i epidemiološke trendove i nedostatke liječenja, s posebnim naglaskom na rizike predoziranja i smrtnost.

Drugi cilj je izraditi presječnu studiju kojom bi se istražila korelacija preporučenih doza metadona s koncentracijom metadona i njegovih inaktivnih metabolita u tjelesnim tekućinama ambulantnih pacijenata koji se nalaze u supstitucijskom programu održavanja.

Treći cilj je, koristeći neinvazivne i lako dostupne prediktore oštećenja funkcije jetre, ispitati metaboličku krivulju metadona kod pacijenata s jetrenim deficitom te istražiti utjecaj stupnja oštećenja jetrenog tkiva na metabolizam metadona. Na taj način bi se procijenila korisnost neinvazivnih prediktora oštećenja funkcije jetre u svakodnevnoj praksi, pogotovo u otkrivanju mogućih rizika kumulativnog toksičnog učinka metadona, predoziranja i smrtnosti.

### **Hipoteze:**

1. Ispitanici s oštećenjem jetre imaju više slobodnog metadona u krvi i urinu 90 minuta nakon uzimanja dnevne doze.
2. Ispitanici s oštećenjem jetre imaju manje inaktivnog metabolita EDDP-a u krvi i urinu 90 minuta nakon uzimanja dnevne doze.
3. Ispitanici s oštećenjem jetre liječeni metadonom imaju viši rizik od specifičnog predoziranja.

### 3. ISPITANICI I POSTUPCI

#### 3.1. Ispitanici

Za potrebe prvog znanstvenog istraživanja, koje je dio doktorske disertacije, prikupljeni su arhivski podaci za ukupno 3189 heroinskih ovisnika registriranih u izvanbolničkoj ambulanti Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije u petnaestgodišnjem razdoblju (2001. – 2015.). Također, korišteni su podaci s obdukcija ukupno 186 pacijenata koji su umrli od predoziranja metadonom u razdoblju 2001. – 2015., izvedenih na Zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split.

Za potrebe drugog istraživanja ispitanici su unovačeni u ambulanti za izvanbolničko supstitucijsko liječenje metadonom Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije u razdoblju od 2013. do 2016. godine. Ispitanici su odrasli muškarci ovisnici o heroinu u metadonskom programu održavanja, podijeljeni u skupine prema njihovom HCV statusu (pozitivan, negativan ili klinička remisija [CR]); APRI indeksu ( $<0,7$  i  $\geq 0,7$ ); i rezultatu FIB-4 indeksa ( $<1,45$ ;  $1,45-3,25$ ;  $> 3,25$ ).

Kriteriji uključenja:

1. ovisnost o opijatima sukladno dijagnostičkim kriterijima MKB 10 (F 11.2),
2. muški spol,
3. bijela rasa,
4.  $\geq 21$  god.,
5. barem 9 mjeseci redovitog praćenja u izvanbolničkom programu supstitucijske terapije.

Ispitanici su isključeni iz studije ako su udovoljili kriterijima isključenja:

1. HIV ili hepatitis B virus koinfekcija,
2. pozitivan test u urinu na heroin ili druge aktivne tvari koje bi mogle utjecati na metabolizam metadona,
3. ciroza jetre ili pozitivna anamneza na alkoholizam,
4. nasilno ponašanje ili slični kognitivni poremećaji,
5. iskustvo u preprodaji ilegalnih supstanci,
6. nesuradljivost.

Nakon isključenja, preostali ispitanici su podijeljeni u grupe prema trima kriterijima oštećenja jetre:

1. hepatitis C status (oboljeli, neoboljeli, u remisiji)
2. FIB-4 indeks (<1,45; 1,46-3,24; >3,25)
3. APRI indeks (<0,7>)

Studija je provedena u skladu s Helsinškom Deklaracijom i odobrilo ju je Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split, (br. 530-01 / 12-01 / 164, 6. prosinca 2012.) Svi su ispitanici detaljno informirani te su potpisali informirani pristanak o sudjelovanju i dali privolu za objavljivanje podataka.

Veličina uzorka od 69 ispitanika određena je na temelju prethodne studije (147) i pilot studije u kojoj je sudjelovalo 19 odraslih muškaraca ovisnika o opijatima starijih od 21 godine, liječenih u ambulantnom metadonskom programu održavanja Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije (148). Kriteriji uključivanja i isključivanja, kao i način prikupljanja uzoraka ispitanika, bili su isti kao u ovoj studiji.

### **3.2. Postupci**

#### a) Antropološka i laboratorijska mjerenja

Podatci o dobi i spolu pacijenata, zatim njihova terapijska doza metadona (mg) i vrijeme provedeno u programu održavanja (mjeseci) su izuzeti iz zdravstvenog kartona. Visina (m) i masa (kg) ispitanika izmjereni su za vrijeme kliničkih pregleda, BMI (indeks tjelesne mase izražen u  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) je izračunat naknadno te je doza normirana po kilogramu tjelesne mase. Ispitanici su intervjuirani kako bi se moglo upotpuniti podatke potrebne istraživačima za procjenu kriterija uključivanja i isključenja u studiju.

Tijekom laboratorijske obrade, utvrđene su vrijednosti aminotransferaze (AST referentni raspon <41 IU/L) i alanin transaminaze (ALT referentni raspon <41 IU/L) te broj trombocita (referentni raspon  $150 - 400 \times 10^9/\text{L}$ ) za svakog ispitanika, sve kako bi se upotpunila paleta podataka potrebna za izračun FIB-4 indeksa i APRI indeksa oštećenja jetre.

U dostupnoj literaturi, HCV status (prisustvo ili odsustvo HCV infekcije) dokazani je prediktor oštećenja jetre (147, 149). Kao neinvazivne mjere oštećenja jetre u našoj studiji koristili smo APRI indeks (80) i FIB-4 indeks (81). APRI indeks  $\geq 0,7$  pokazao je osjetljivost od 77% i specifičnost od 72% za predviđanje značajne fibroze jetre (80). FIB-4 indeks rezultata  $< 1,45$  pokazao je 90% negativnu prediktivnu vrijednost za uznapredovalu fibrozu, dok FIB-4  $\geq 3,25$  ima 97% specifičnosti i 65% pozitivnu prediktivnu vrijednost za uznapredovalu fibrozu (81).

$$FIB - 4 = \frac{Dob (godine) \times AST \left(\frac{IU}{L}\right)}{broj trombocita (10^9/L) \times \sqrt{ALT (IU/L)}} \quad (78)$$

$$APRI = \frac{AST \left(\frac{IU}{L}\right) / AST (gornja granica normale)}{broj trombocita (10^9/L)} \times 100 \quad (80)$$

#### b) Uzorkovanje i toksikološka analiza

Koncentracija metadona i njegovog glavnog inaktivnog metabolita EDDP-a testirana je u biološkim uzorcima ispitanika koji su prikupljeni prilikom redovitog uzimanja terapije u izvanbolničkoj ambulanti, i izražena je u ng/L. Preporučena individualizirana terapijska doza je određena na temelju kliničke prezentacije pacijenta i nije modificirana barem šest mjeseci prije prvog uzorkovanja.

Uzorci urina su prikupljeni neposredno prije oralnog unosa metadona i 90 minuta nakon, a uzorak krvi je uzet od svakog ispitanika 90 minuta nakon uzimanja metadona. Uzorci su potom pohranjeni na  $-20^{\circ}\text{C}$  i analizirani unutar jednog do četiri dana.

Korištenjem metode plinske kromatografije s detektorom masa (GC-MS), napravljena je kvalitativna i kvantitativna toksikološka analiza. Toksikološka analiza je napravljena koristeći Shimadzu GC-2010 uređaj (Kyoto, Japan), a detaljan opis postupka nalazi se u prijašnjim publikacijama (150). Ukratko, standardni racemični metadon u formi hidroklorida i EDDP u formi perklorata su pribavljeni iz Lipomed AG (Arlesheim, Švicarska) i korišteni su za validaciju rezultata. Uzorci su ekstrahirani u rotoru i centrifugirani, a supernatant je odvojen u posebne epruvete, da bi potom metodom evaporacije bio isušen uz pomoć dušika. Ostatni materijal je potom nanovo otopljen u 30  $\mu\text{l}$  kloroforma i premješten u staklenu bočicu da bi se pristupilo konačnoj analizi.

Nakon što je završena analiza i prikupljeni podatci o koncentraciji metadona i EDDP-a u biološkim uzorcima, metabolički omjer (MR) je izračunat kao omjer koncentracije EDDP-a i metadona u urinu. Taj količnik predstavlja brzinu eliminacije metadona iz organizma i njegov odnos s ključnim inaktivnim metabolitom (151).



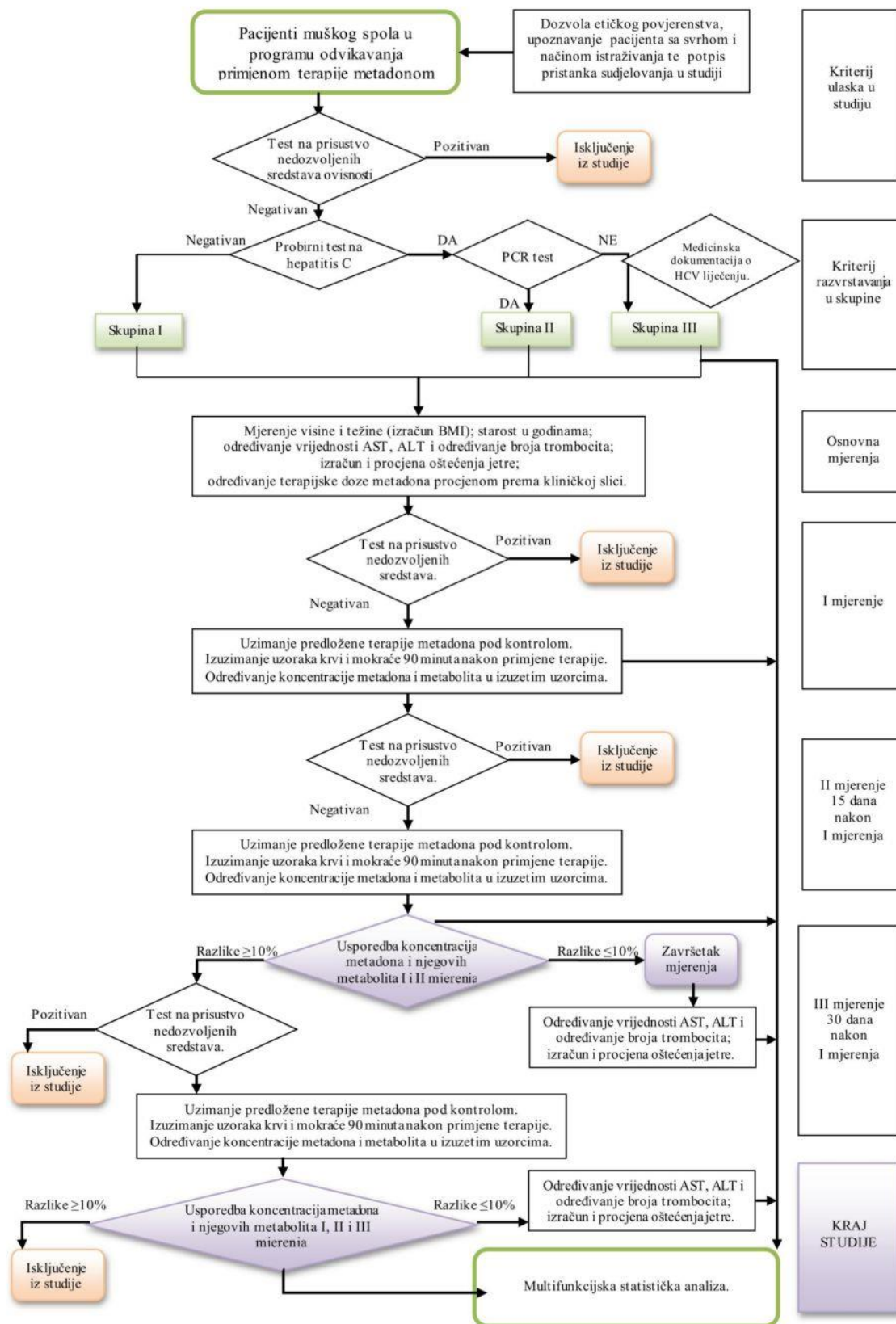
### 3. 2.1. Statistička raščlamba

U prvom radu, za potrebe statističke obrade podataka korišteni su programi *Graph Pad Prism 4* (*GraphPad Software Inc.*, San Diego, CA SAD), *SPSS software 11.03* (IBM, Armonk, NY SAD) i *MS Office Excel 2010* (Microsoft, Redmond, VA, SAD). Razina statističke značajnosti je postavljena na 0.05 u svim analizama.

U drugom radu, vrijednosti MR-a (metaboličkog omjera), koncentracije metadona i EDDP-a su transformirane u logaritamske vrijednosti jer su podatci pokazali logaritamski normalnu distribuciju. Ako su podatci logaritmirani, razlike između aritmetičkih sredina logaritama podataka postaju omjer koji, kada se transformira natrag u izvornu ljestvicu, postaje omjer dviju geometrijskih sredina (152, 153). Stoga, statističke vrijednosti u ovom istraživanju izražene su kao geometrijski omjeri sredina i 95% intervala pouzdanosti (CI).

Za analizu kontinuiranih varijabli korišten je *Student's t-test*, t-test dopunjen Welchovom korekcijom, test za linearni trend te test višestruke linearne regresije. Razlike između kontinuiranih varijabli su izražene kao omjeri geometrijskih sredina uz prikaz 95% intervala pouzdanosti, ili kao inverzni logaritam “nagiba” u slučaju testa za linearni trend.

Deskriptivna statistika je prikazana uz prikaz medijana za grupe uz dopunu s interkvartilnim rasponima, i to za kontinuirane varijable, ili kao postotak u slučaju prikaza frakcija. Eksplanatorna snaga ( $R^2$ ) predstavlja koeficijent određivanja linearnih modela, t-test modela ili višestruke linearne regresije. Odabir modela proveden je pomoću Akaikeovog informacijskog kriterija (AIC-a) (154). Veličina uzorka određena je tako da je studija imala snagu 80% otkriti male vrijednosti Cohenovog  $f^2 = 0,15$ . Razina značajnosti  $p$  je postavljena na 0,05. Za statističku obradu je korišten program *GraphPad Prism 7.02* za Windowse (*GraphPad Software*, La Jolla, CA SAD). Izračun snage izvršen je pomoću programa *G\* Power* (Heinrich Heine University, Dusseldorf, Njemačka). Bayesovi faktori (BF) izračunati su pomoću *JASP* programa (*JASP Team 2017*, verzija 0.8.3.1.).



Slika 1. Dijagram toka studije

## 4. REZULTATI

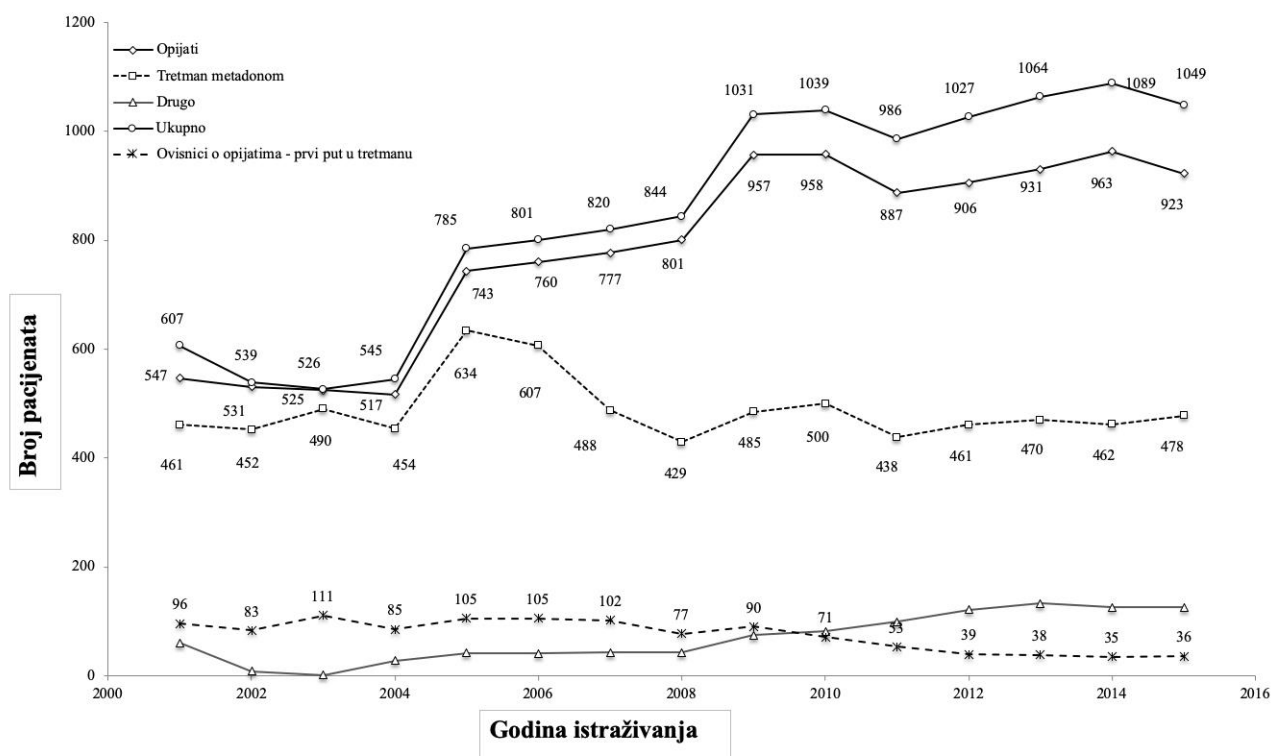
Primjenom kriterija uključenja u studiju odabrana su 74 ispitanika. Zbog izostanka suradnje, ili nedostatka potrebnih podataka iz medicinske dokumentacije, isključeno je 18 (25%) uključenih ovisnika (Tablica 1). Konačni uzorak sastojao se od 56 ispitanika.

Tablica 1. Demografski i klinički podatci ispitanika u metadonskom programu održavanja koji nisu zadovoljili kriterije uključenja

Ispitanik	Razlog isključenja	Hepatitis C status	Dob (godine)	Masa (kg)	Visina (cm)	Indeks tjelesne mase(kg/m <sup>2</sup> )	Doza metadona (mg)	Trajanje održavanja (mjeseci)
1.	Uzorke krvi nije bilo moguće uzeti	pozitivan	45	73	171	25	75	159
2.	Psihotični poremećaj	pozitivan	52	87	185	25.4	100	100
3.	Nije došao na zakazanu kontrolu	pozitivan	34	78	173	26.1	100	162
4.	Uzorke krvi nije bilo moguće uzeti	pozitivan	40	65	180	20.1	100	160
5.	Napustio studiju	pozitivan	37	80	175	26.1	100	127
6.	Napustio studiju	pozitivan	52	82	174	27.1	125	211
7.	Otkazao pristanak	pozitivan	45	75	171	29.1	100	274
8.	Otkazao pristanak	pozitivan	51	80	198	20.4	100	251
9.	Alkoholizam	pozitivan	44	70	185	20.5	100	211
10.	Nije došao na zakazanu kontrolu	pozitivan	51	68	172	23	100	268
11.	Napustio studiju	positive	46	82	187	23.4	100	187
12.	Otkazao pristanak	pozitivan	51	90	170	31.1	100	267
13.	Nije došao na zakazanu kontrolu	pozitivan	43	90	187	25.7	25	254
14.	Uzorke krvi nije bilo moguće uzeti	pozitivan	31	90	185	26.3	80	46
15.	Otkazao pristanak	pozitivan	26	75	179	23.4	100	57
16.	Napustio studiju	pozitivan	37	95	180	29.3	90	155
17.	Napustio studiju	pozitivan	45	83	190	23	125	65
18.	Napustio studiju	pozitivan	34	72	175	23.5	100	35

#### 4.1. Ovisnici o opioidima u metadonskom programu odvikavanja u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju 2001-2015.

Ukupan broj registriranih korisnika droga koji su bili u programu liječenja ovisnosti o drogama u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2001. – 2015.g. povećao se za 72,8 %. U tom razdoblju, 87,5% (najniži postotak, zabilježen 2013.g.) do 99% (najveći postotak, zabilježen 2003.g.) tih pacijenata su bili prijavljeni korisnici opioida (Slika 2 i Tablica 2)

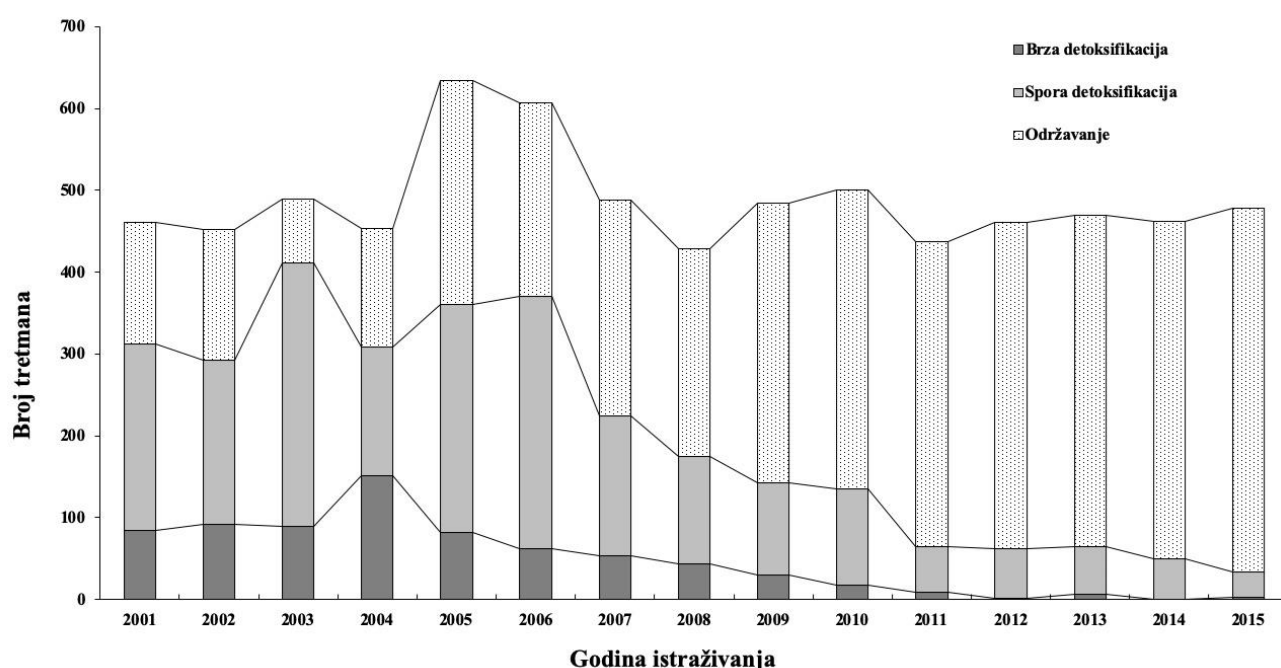


Slika 2. Broj pacijenata u tretmanu zbog zlouporabe droga tijekom 15-godišnjeg razdoblja (2001–2015) u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Ovisnici o drogama u tretmanu razvrstani kao opioidni ovisnici, opioidni ovisnici prvi put u tretmanu, konzumenti drugih vrsta droga, ovisnici u programu liječenja metadonom, te ukupan broj ovisnika u tretmanu.

**Tablica 2.** Podaci prikupljeni od 3189 pacijenata koji su liječeni tijekom razdoblja (od 2001. do 2015. godine) u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Ukupan broj pacijenata u tretmanu (N) prikazan prema: spolu, dobi, korištenoj supstanci ovisnosti i liječenju

Godina	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
<b>N</b>	607	539	526	545	785	801	820	844	1031	1039	986	1027	1064	1089	1049	
<b>Spol</b> ( <i>p</i> vrijednost za razliku ( $\chi^2$ test): <i>p</i> <0,001)																
Žene	57	56	64	58	86	100	104	115	134	128	129	154	153	156	136	
Muškarci	550	483	462	487	699	701	716	729	897	911	857	873	911	933	913	
<b>Dob</b> ( <i>p</i> vrijednost za razliku ( $\chi^2$ test): <i>p</i> <0,001)																
≤24	181	115	76	89	109	99	87	83	100	102	97	110	106	95	94	
25-34	308	290	294	297	417	430	426	411	475	438	368	331	296	256	195	
35-49	117	132	155	155	252	258	290	336	438	470	494	542	592	658	668	
≥50	1	2	1	4	7	14	17	14	18	29	27	44	70	80	92	
<b>Supstanca ovisnosti</b>																
opioidi	Ukupno	547	531	525	517	743	760	777	801	957	958	887	906	931	963	923
	Prvi put u liječenju	96	83	111	85	105	105	102	77	90	71	53	39	38	35	36
ostali		60	8	1	28	42	41	43	43	74	81	99	121	133	126	126
<b>Broj pacijenata u metadonskom program liječenja</b> ( <i>p</i> vrijednost za razliku ( $\chi^2$ test): <i>p</i> <0,001)																
Ukupno		461	452	490	454	634	607	488	429	485	500	438	461	470	462	478
Brza detoksifikacija		84	92	89	151	82	62	53	44	30	17	9	2	7	0	3
Spora detoksifikacija		228	201	322	157	278	309	172	131	113	118	55	60	57	50	31
Održavanje		149	159	79	146	274	236	263	254	342	365	374	399	406	412	444

Ovisnici su uglavnom bili muškarci u dobnoj skupini od 35 do 49 godina, dok ih je manji broj bio u dobnoj skupini od 50 i više godina. Broj pacijenata u metadonskom programu liječenja u Splitsko-dalmatinskoj županiji tijekom razdoblja istraživanja bio je stabilan, dok je broj novih pacijenata ovisnih o opijatima u programu liječenja smanjen za 62,5%. Broj ovisnika u dugotrajnom programu održavanja povećao se za 198%, dok se broj ovisnika u kratkoročnom tretmanu za detoksifikaciju smanjio za 96,4%. Od 2007. godine, liječenje, u smislu programa održavanja, postaje značajno učestalije u odnosu na kratkoročno liječenje (brzu detoksifikaciju) metadonom i sporu detoksifikaciju (Tablica 2 i Slika 3).



Slika 3. Broj tretmana opioidnih ovisnika u metadonskom programu liječenja u Splitsko-dalmatinskoj županiji za razdoblje 2001. –2015. prikazani prema vrstama tretmana: brza detoksifikacija, spora detoksifikacija i održavanje.

Tablica 3. Podaci prikupljeni od 154 ovisnika koji su umrli tijekom liječenja metadonom tijekom petnaestogodišnjeg razdoblja (od 2001. do 2015. godine) u Splitsko-dalmatinskoj županiji, prema podacima Zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije. Broj pacijenata prikazan prema: mortalitetu, dobi, trajanju liječenja i dozi metadona, za svaku godinu posebno

<b>Godina</b>	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	nepoznato**	Ukupno
<b>N</b>	6	5	11	10	6	10	20	9	7	5	5	7	11	10	8	24	<b>154</b>
<b>Mortalitet/100 Osoba/ godini</b>	1,29	1,10	2,24	2,19	0,85	1,41	3,13*	1,31	0,79	0,58	0,66	0,88	1,32	1,17	1,06		
<b>Dob</b> ( <i>p</i> vrijednost za razliku ( $\chi^2$ test): $p < 0,001$ )																	
≤24	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	nepoznato	<b>5</b>
25-34	4	5	7	6	2	8	7*	4	3	3	2	2	2	0	0	nepoznato	<b>55</b>
35-49	0	0	2	3	3	2	12*	2	4	2	3	5	8	10	8	nepoznato	<b>64</b>
≥50	1	0	0	0	1	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	nepoznato	<b>6</b>
<b>Trajanje liječenja (mjeseci)</b> ( <i>p</i> vrijednost za razliku ( $\chi^2$ test): $p = 0,00037$ )																	
1-24	3	4	2	6	2	5	4	3	4	0	1	4	5	2	0	13	<b>58</b>
25-49	1	1	3	2	2	2	3	0	1	1	1	1	1	0	0	3	<b>22</b>
49-96	2	0	3	1	2	3	4	2	0	2	1	1	2	2	3	4	<b>32</b>
97-204	0	0	3	1	0	0	9*	4	2	2	2	1	3	6	5	4	<b>42</b>
<b>Doza metadona (mg)</b> ( <i>p</i> vrijednost za razliku ( $\chi^2$ test): $p = 0,018$ )																	
0-10	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1	2	6	<b>14</b>
11-49	3	2	1	1	2	2	3	1	2	1	0	1	3	1	1	9	<b>33</b>
50-74	3	2	4	3	3	4	2	2	0	1	2	2	1	2	1	6	<b>38</b>
75-99	0	1	4	4	1	3	5	5	3	2	1	1	1	1	2	0	<b>34</b>
100-150	0	0	2	1	0	1	10*	1	2	1	2	1	4	5	2	3	<b>35</b>

\* Ekstremni rezultati za 2007.

\*\*Nepoznato vrijeme smrti i dob za 24 osobe

#### **4.2. Ovisnici o opioidima koji su umrli, a bili su u metadonskom programu odvikavanja u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije u razdoblju 2001.-2015.**

Podatci o ovisnicima koji su umrli u metadonskom programu liječenja prikupljeni su iz baze podataka Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije i baze podataka Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Treba naglasiti da uzrok smrti za sve bolesnike nije poznat zbog toga što obdukcije nisu izvedene u svim slučajevima. Tijekom razdoblja ispitivanja, najmanji broj smrtnih slučajeva zabilježen je u 2010. godini, dok je u 2007. godini zabilježen najveći broj smrtnih slučajeva ovisnika koji su umrli u metadonskom programu liječenja (Tablica 3). U razdoblju od 2001. do 2015. postojala je značajna korelacija ( $r = 0,8308$ ,  $P = 0,006$ ) između doze metadona (100 – 150 mg) i trajanja liječenja (97 – 204 mjeseci). Općenito, većina ovisnika o opijatima koji su umrli tijekom programa liječenja metadonom bila je u dobi od 35 do 49 godina. Najmlađi pacijent imao je 19 godina, a najstariji 56 godina. Pacijenti su uglavnom bili u programu liječenja manje od 24 mjeseca. U većini slučajeva bile su propisane doze metadona od 50 do 74 mg, dok su u manjem broju slučajeva bile propisane male doze (do 10 mg) (Tablica 3).

#### **4.3. Obducirani ovisnici o opioidima koji su umrli zbog predoziranja metadonom**

Obdukcijski podatci umrlih opioidnih ovisnika u razdoblju 2001. – 2015. u Kliničkom bolničkom centru Split, pokazuju da je predoziranje zbog različite zloupotrebe tvari utvrđeno kao uzrok smrti 186 osoba (Tablica 4). U slučajevima gdje je pronađen metadon, umrli su podijeljeni u dvije skupine: u prvoj skupini su bili oni kod kojih je trovanje metadonom utvrđeno kao jedini uzrok smrti, a u drugoj oni kod kojih je uzrok smrti bio kombinacija metadona i neke druge droge. Metadon je utvrđen u 56 od 186 slučajeva predoziranja: u 39 od njih (70%) bio je naveden kao uzrok smrti, bez obzira na to je li bio jedini uzrok smrti (17 slučajeva) ili u kombinaciji s depresorima (22 slučaja) (Tablica 4). Primjerice, usporedba s podacima iz Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije i baze podataka Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo pokazuje da je od ukupnog broja obduciranih opijatskih ovisnika predoziranih metadonom samo 59% bilo na metadonskoj terapiji. Također, usporedba je pokazala kako je od 154 bolesnika koji su umrli tijekom liječenja u metadonskom programu (prema Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije), samo njih 23 (15%) prošlo obdukcijski pregled u KBC-u Split, to jest, nije izvedena obdukcija i toksikološka analiza u preostala 131 smrtna slučaja.



Tablica 4. Podaci za 186 predoziranih ovisnika prikupljenih na obdukcijским pregledima tijekom 15-godišnjeg razdoblja (od 2001. do 2015. godine) u Splitsko-dalmatinskoj županiji u Kliničkom bolničkom centru Split. Broj pacijenata prikazan prema spolu, dobi, supstanci zlouporabe za svaku godinu posebno.

<b>Podaci o obduciranim osobama u Kliničkom bolničkom centru Split u razdoblju 2001 to 2015</b>																
Godina	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Ukupno
Smrti zbog predoziranja	13	14	17	18	14	19	20	17	9	11	15	6	7	4	2	<b>186</b>
<b>Spol</b> ( <i>p</i> vrijednost za razliku ( $\chi^2$ test): $p < 0,001$ )																
Female	2	1	4	3	1	4	2	1	0	1	3	2	1	0	0	<b>25</b>
Male	11	13	13	15	13	15	18	16	9	10	12	4	6	4	2	<b>161</b>
<b>Dob</b> ( <i>p</i> vrijednost za razliku ( $\chi^2$ test): $p < 0,001$ )																
≤18	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	<b>4</b>
19-30	8	8	6	7	3	8	9	7	3	1	2	1	1	1	0	<b>65</b>
31-40	4	4	7	9	7	7	6	5	4	8	7	4	3	1	2	<b>78</b>
41-50	0	1	3	2	4	4	5	5	2	2	6	1	2	2	0	<b>39</b>
<b>Supstanca ovisnosti</b> ( <i>p</i> vrijednost za razliku ( $\chi^2$ test): za sve slučajeve $p < 0,001$ ); za slučajeve pozitivne na metadon $p = 0,639$ )																
Samo metadon	1	1	2	0	0	1	3	1	0	1	4	2	1	0	0	<b>17</b>
Metadon + depresori	0	3	1	5	0	0	0	0	0	4	7	0	1	0	1	<b>22</b>
Metadon + ostale supstance ovisnosti	3	1	0	3	2	0	1	0	0	2	0	1	2	1	1	<b>17</b>
Ostale supstance ovisnosti	9	9	14	10	12	18	16	16	9	4	4	3	3	3	0	<b>130</b>

\* Ekstremni rezultati za 2007. godinu.

\*\* Nepoznato vrijeme smrti i dob za 24 osobe

#### **4.4. Demografski podaci i laboratorijski nalazi ispitanika u metadonskom programu održavanja**

Od 56 ispitanika sudionika istraživanja, njih 24 (43%) su bili pozitivni na virus hepatitisa C (HCV) (Tablica 5). Svi ispitanici uzimali su dozu metadona za koju je medijan iznosio 80 mg dnevno (raspon: 50 – 100 mg ). Srednja vrijednost trajanja metadonskog programa održavanja iznosila je 90 mjeseci (raspon: 46 – 173 mjeseca). Između HCV pozitivne i HCV negativne skupine nije bilo značajne razlike u terapijskoj dozi metadona ili značajne razlike u trajanju metadonskog programa održavanja. APRI indeks viši od 0,7 pronađen je u 27 (37,5%) sudionika, a FIB-4 indeks viši od 3,25 u 8 (14,28%) sudionika (Tablica 5).

Srednja dob cijele skupine od 56 ispitanika bila je 43 godine (raspon: 39 – 50 godina). Između HCV pozitivne i HCV negativne skupine ispitanika nije bilo značajnih razlika u BMI ni u terapijskoj dozi metadona u odnosu na tjelesne mase.

Tablica 5. Demografski podaci i laboratorijski nalazi (medijan i interkvartilni raspon) kod ispitanika u programu održavanja metadonom podijeljeno prema statusu infekcije virusom hepatitisa C (HCV), indeksom aspartatnih transaminaza i trombocita (APRI) i Fibroza-4 indeksom (FIB-4)

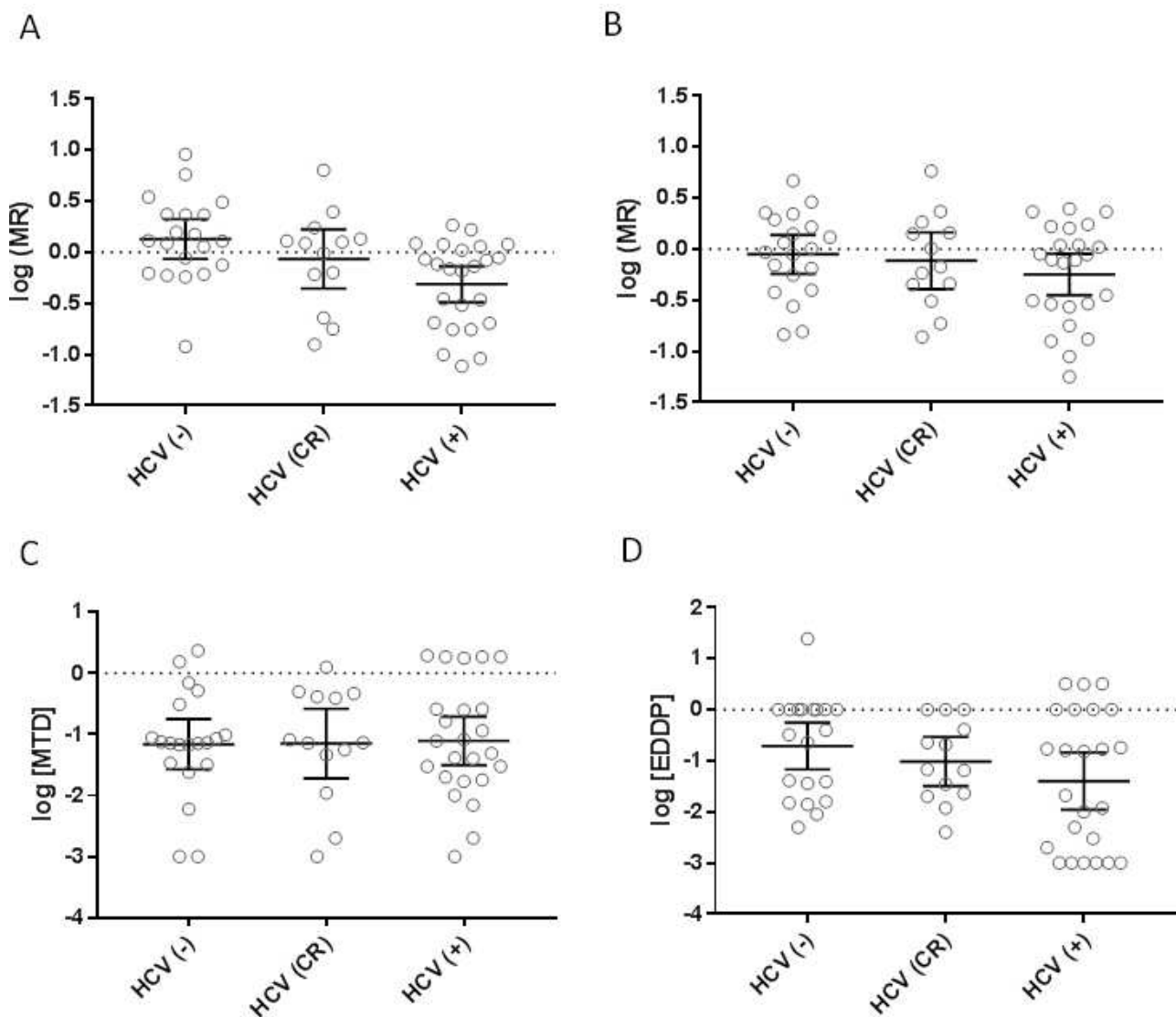
Parametar	HCV infekcija			APRI		FIB-4		
	negativan	klinička remisija	pozitivan	<0,7	≥0,7	<1,45	1,45-3,25	>3,25
	(n=19)	(n=13)	(n=24)	(n=35)	(n=21)	(n=30)	(n=18)	(n=8)
Dob (godine)	43 (38-52)	42 (38-49)	44 (40-49)	42 (39-49)	45 (39-50)	42 (38-48)	42 (40-49)	46 (38-54)
Trajanje liječenja (mjeseci)	68 (49-224)	71 (53-168)	125 (37-162)	109 (43-179)	75 (70-150)	90 (48-179)	134 (43-187)	94 (51-145)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,0 (21,4-27,1)	25,0 (22,7-25,7)	26,0 (22,8-29,1)	24,0 (22,8-27,7)	26,0 (22,2-29,9)	25,0 (23,3-27,9)	26,0 (22,8-28,4)	24,0 (21,1-29,0)
Doza (mg/kg)	1,00 (0,58-1,85)	0,93 (0,38-1,07)	1,02 (0,67-1,29)	0,94 (1,25-1,92)	0,98 (0,59-1,27)	0,83 (0,55-1,22)	1,16 (0,83-1,54)	0,79 (0,37-1,04)
Aspartat transaminaza (U/L)	32 (21-43)	27 (21-44)	68 (42-76)	30 (22-35)	92 (65-89)	31 (21-41)	43 (32-72)	150 (83-232)
Alanin aminotransferaza (U/L)	23 (17-74)	20 (15-53)	91 (32-102)	22 (155-32)	120 (54-177)	24 (17-65)	43 (23-92)	98 (81-144)

#### 4.5. Kronični HCV i metabolizam metadona

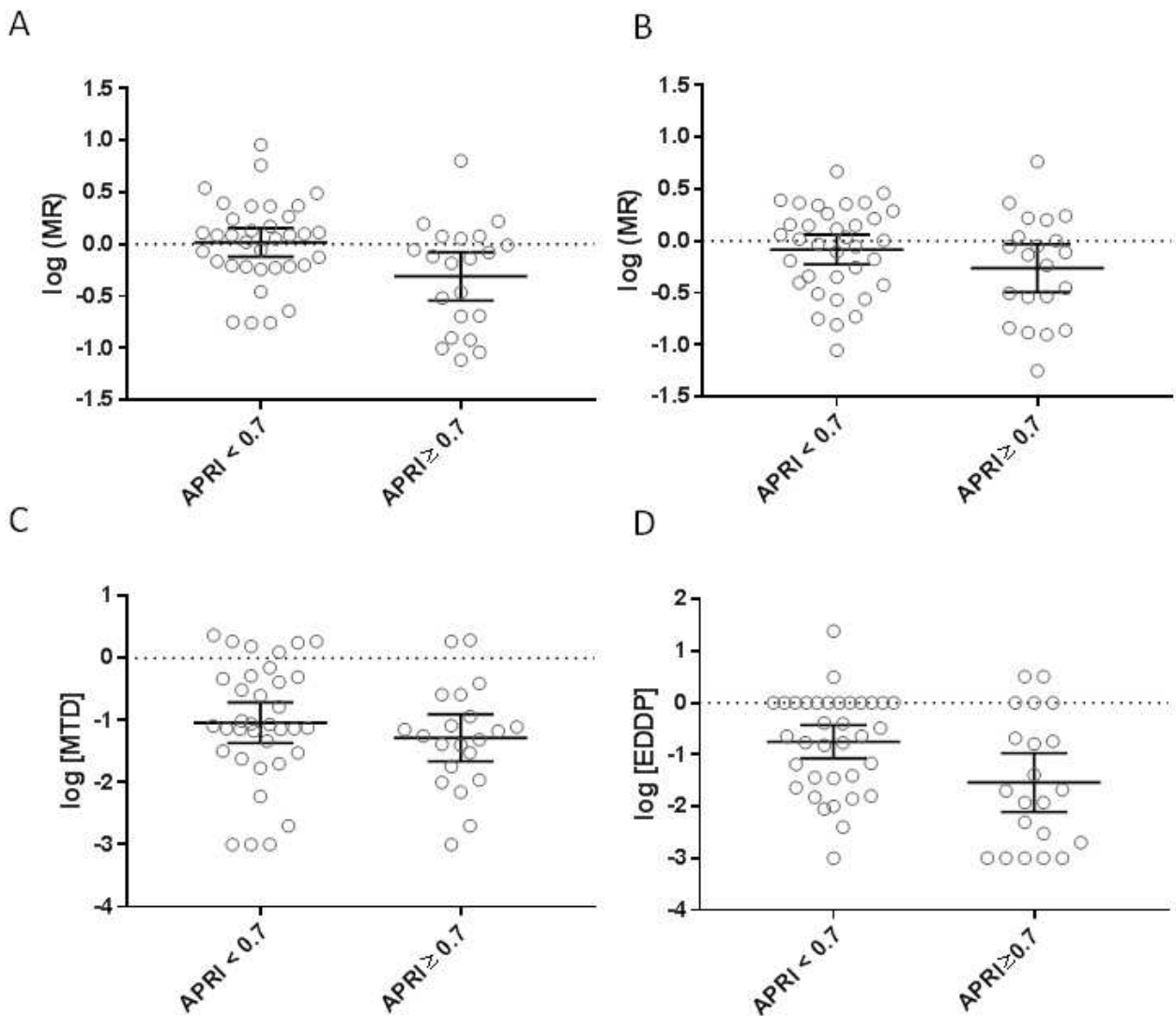
Omjer koncentracije EDDP-a i metadona u urinu (metabolički omjer - MR) mjereno u uzorcima urina nakon primjene metadona kod ispitanika pokazao je linearno smanjenje u odnosu na status HCV infekcije prema prosječnom faktoru 1,67 (95% CI 1,24 – 2,24,  $P = 0,001$ ; Slika 4A). Sličan trend uočen je i u mjerenjima uzoraka urina ispitanika prije primjene metadona, ali razlika nije bila značajna (promjena puta omjer geometrijske sredine = 1,17, 95% CI 0,058 – 1,08,  $P = 0,153$ , BF = 0,7; Slika 4B). Rezultati su pokazali da nema razlika u koncentracijama metadona u plazmi kod ispitanika s različitim HCV infekcijskim statusom (Slika 4C). Koncentracija EDDP-a u plazmi ispitanika nakon uzimanja metadona bila je niža u odnosu na status HCV infekcije po prosječnom faktoru 2,2 (95% CI 1,03 – 4,74,  $P = 0,043$ ) (Slika 4D).

#### 4.6. APRI indeks i metabolizam metadona

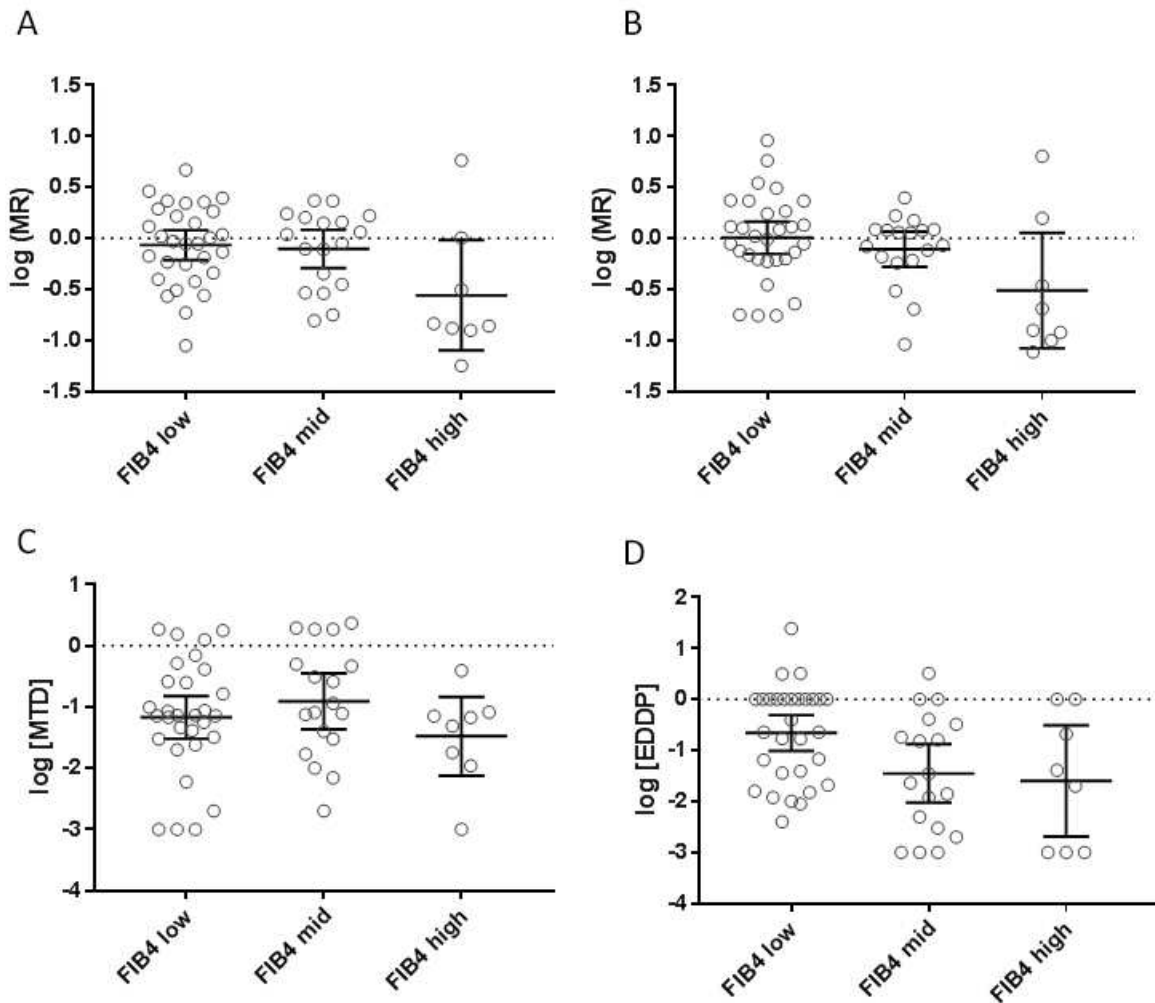
Niži MR izmjeren u urinu nakon uzimanja metadona imali su ispitanici s APRI indeksom  $\geq 0,7$  prema prosječnom faktoru od 2,12 (95% CI 1,2 – 3,74,  $P = 0,010$ ) u usporedbi s ispitanicima s APRI indeksom  $< 0,7$  (Slika 5A). Sličan trend zabilježen je u rezultatima mjerenja uzoraka ispitanika prije uzimanja metadona (1,52, 95% CI 0,85 – 2,68,  $P = 0,154$ , BF = 0,65), no razlika nije bila statistički značajna (Slika 5B). Neznatno povećanje koncentracije metadona u plazmi zabilježeno je kod ispitanika s APRI indeksom  $\geq 0,7$  (geometrijska srednja vrijednost omjera 0,572, 95% CI 0,179 – 1,819,  $P = 0,338$ , BF = 0,4) (Slika 5C). Koncentracija EDDP-a u plazmi u ispitanika s APRI indeksom  $\geq 0,7$  bila je znatno manja za prosječan faktor 6,16 (95% CI 57 – 24,  $P = 0,009$ ) (Slika 5D).



Slika 4. Farmakokinetika metadona (MTD) stratificirana prema statusu infekcije virusom hepatitisa C (HCV). (A) Značajno smanjenje u MR u uzorcima urina nakon primjene metadona ( $\beta = -0,2215$ , 95% CI 1,24 do 2,24,  $P = 0,001$ ). (B) Nebitna razlika u logaritamski transformiranom omjeru metabolizma (MR) u uzorcima urina prije primjene metadona ( $\beta = -0,0994$ , interval pouzdanost 95% [CI] 0,058 do 1,08,  $P = 0,153$ , BF = 0,7). (C) Značajna razlika u logaritamski transformiranoj koncentraciji metadona u plazmi ( $\beta = 0,0275$ , 95% CI -0,2481 do 0,3032,  $P = 0,841$ , BF = 0,27). (D) Značajna razlika u logaritamski transformiranoj koncentraciji metadona u plazmi 1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidina (EDDP) ( $P = -0,3436$ , 95% CI 1,03 do 4,74,  $P = 0,043$ ).  $\beta$  - parametar nagiba logaritamskog linearnog modela, BF - Bayesov faktora.



Slika 5. Farmakokinetika metadona (MTD) stratificirana indeksom aspartatnih transaminaza i trombocita (APRI). Značajno smanjenje logaritamski transformiranog metaboličkog omjera (MR) u uzorcima urina ispitanika s APRI indeksom  $\geq 7$  u usporedbi s APRI indeksom  $< 0,7$  nakon primjene metadona (95% interval pouzdanosti [CI] 0,12 do 3,74,  $P = 0,010$ ). (A). Nema značajne razlike u MR prije primjene metadona (95% CI 0,85 do 2,68,  $P = 0,154$ , BF = 0,65) (B) Neznačajna razlika u logaritamski transformiranoj koncentraciji metadona u plazmi prema APRI statusu (95% CI 0,179 do 1,819,  $P = 0,338$ , BF = 0,4). (C) Značajna razlika u logaritamski transformiranom metabolitu 1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidina u plazmi (EDDP) (95% CI 57 do 24,  $P = 0,009$ ). (D) BF - Bayesov faktor.



Slika6: Farmakokinetika metadona (MTD) stratificirana je prema rezultatu fibroza-4 indeksa (FIB-4). Značajno smanjenje logaritamski transformiranog omjera metabolizma (MR) s rastućim rezultatom FIB-4 prije ( $\beta = -0,3567$ , interval pouzdanosti od 95% [CI] 1,08 do 2,27,  $P = 0,018$ ) (A) i nakon primjene metadona ( $\beta = -0,2236$ , 95% CI 1,15 do 2,44,  $P = 0,008$ ) (B). Neznatna razlika u logaritamski transformirane koncentracije metadona u plazmi prema FIB-4 indeksu ( $\beta = -0,0543$ ,  $P = 0,749$ , BF = 0,28) (C). Značajno smanjenje u plazmi 1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidina (EDDP) u ovisnika s visokim FIB-4 rezultatom ( $\beta = -0,5478$ , 95% CI = 1,43 do 8,72,  $P = 0,007$ ) (D).  $\beta$  - parametar nagiba logaritamskog linearnog modela, BF - Bayesov faktor

## 5. RASPRAVA

### 5.1. FIB-4 indeks i metabolizam metadona

MR izmjeren u uzorcima urina prije i nakon oralnog unosa metadona pokazuje manje vrijednosti u odnosu na viši stupanj oštećenja jetre mjeren FIB-4 indeksom oštećenja prema prosječnom faktoru 1,57 (95% CI 1,08 – 2,27;  $P = 0,018$ ) i 1,63 (95% CI 1,15 – 2,44;  $P = 0,008$ ), (Slika 6A i 6B). Koncentracija metadona u plazmi nije bila povezana s višim stupnjem oštećenja jetre mjerenim FIB-4 indeksom (Slika 6C), dok je koncentracija EDDP-a u plazmi pokazala niže vrijednosti u odnosu na viši stupanj oštećenja jetre po FIB-4 za faktor 3,53 (95% CI 1,43 – 8,72;  $P = 0,007$ ) (Slika 6D).

### 5.2. Usporedba pokazatelja stupnja oštećenja jetre

Jedan od ciljeva ovog rada bio je utvrditi koji od upotrebljenih indeksa oštećenja jetre bolje objašnjava promjene u metabolizmu metadona (Tablica 5). Uspoređivane su razlike u koncentraciji metadona i EDDP-a u plazmi i MR-a u urinu (eksplanatorna snaga - R<sup>2</sup>). U toj usporedbi najbolji rezultat R<sup>2</sup> pokazao je FIB-4 indeks. R<sup>2</sup> za koncentraciju metadona u plazmi u odnosu na FIB-4 indeks bila je dva puta veća u odnosu na APRI indeks i 6 puta više vrijednosti nego za status HCV infekcije. Za koncentraciju EDDP-a u plazmi, neinvazivni fibroza indeksi su ponudili bolju eksplanatornu snagu od statusa HCV infekcije (Tablica 6). Za MR u urinu, najbolja varijabla stratifikacije bila je status HCV infekcije budući da su svi R<sup>2</sup> kod ispitivanih neinvazivnih indeksa oštećenja jetre prilično niski. Sva tri ispitivana neinvazivna prediktora oštećenja jetre bolji su pokazatelji razlike MR-a u urinu i EDDP-a u plazmi u odnosu na koncentraciju metadona u plazmi. Optimalni pokazatelj metabolizma metadona temeljen na HCV statusu, FIB-4 indeksu, demografskim podacima i morfometrijskim karakteristikama naših ispitanika (Tablica 6.1) je logaritam MR-a nakon uzimanja metadona na temelju statusa HCV infekcije, FIB-4 indeksa i dobi ispitanika s R<sup>2</sup> od 27% (Tablica 6.2).



Tablica 6. Eksplanatorna snaga (R<sup>2</sup>) varijable stratifikacije prediktora oštećenja jetre uključujući infekciju virusom hepatitisa C (HCV) indeks aspartatnih transaminaza u odnosu na trombocite (APRI) i rezultat Fibroza-4 indeksa za razliku metadona u plazmi, etiliden-1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidin (EDDP) i metabolički omjer u urinu

Glavna mjera ishoda	Varijabla stratifikacije		
	HCV status	APRI	FIB-4
Metadon u plazmi (mg/L, %)	0,7	2,1	4,2
EDDP u plazmi(mg/L, %)	7,3	11,7	12,6
Urin MR (%)	17,7	11,6	13,9

Tablica 6.1. Proces selekcije za logaritamski linearni model koji predviđa logaritam metaboličkog omjera u urinu nakon unosa metadona (Kratice: FIB-4 – Fibrosis-4; HCV – hepatitis C virus; BMI – indeks tjelesne mase).

Varijable	Akaike kriteriji (korigirani)	Omjer dokaza	Vjerojatnost ispravnosti modela
<b>FIB-4, HCV, dob, BMI</b>	-90,65	2,745601015	0,266979851
<b>FIB-4, HCV, dob</b>	-92,67	1	0,5
<b>FIB-4, HCV</b>	-91,59	1,716006862	0,368187582
<b>FIB-4</b>	-86,42	22,75989509	0,042087728
<b>HCV</b>	-89,86	4,075526741	0,197023886
<b>HCV, dob</b>	-89,4	5,129457997	0,163146562
<b>FIB-4, dob</b>	-87,34	14,36794955	0,06507049

Tablica 6.2. Koeficijenti logaritamskog linearnog modela koji predviđaju logički omjer metabolizma u urinu nakon unosa metadona

Parametar procjene	Varijable	Procjena	Standardna pogreška	95% interval pouzdanosti	P vrijednost
$\beta_0$	Presjek	-0,394	0,3346	-1,065 to 0,2774	0,2444
$\beta_1$	Hepatitis C status	-0,1822	0,0656	-0,3138 to -0,05051	0,0076
$\beta_2$	Dob	0,01381	0,007544	-0,001333 to 0,02895	0,073
$\beta_3$	FIB-4	-0,1899	0,08053	-0,3515 to -0,02828	0,0222
$R^2$					<b>27,76%</b>

### 5.3. Koncentracija metadona u plazmi u odnosu na HCV status, FIB-4 i APRI indeks

U zemljama s visokim dohotkom po glavi stanovnika uglavnom dolazi do prijenosa infekcije virusom hepatitisa C (HCV-a) među osobama koje intravenozno ubrizgavaju droge (184). Procjenjuje se kako globalna prevalencija anti-HCV-a iznosi 1 – 2% (185), dok većina zemalja bilježi procjenu prevalencije anti-HCV-a iznad 60% među osobama koje intravenozno uzimaju droge (184), a koje imaju porast bolesti jetre povezane s HCV-om, osobito kod starijih ovisnika (186).

Studija koju su proveli Lianping et al. (187) pokazala je da su HCV pozitivni intravenozni ovisnici koja su bili uključeni u metadonski program održavanja imali redovitu liječničku skrb vezanu za HCV u usporedbi s onima koji nisu bili uključeni u metadonski program održavanja. Osim toga, rezultati ove studije su pokazali da metadonski programi mogu biti učinkoviti za povezivanje intravenoznih ovisnika sa skrbi o HCV-u, te naglašavaju potrebu uključivanja ovisnika u programe liječenja ovisnosti. U Republici Hrvatskoj situacija je slična. Preko 80% ovisnika o drogama izjavilo je kako je u životu bar jednom intravenozno uzelo drogu (146).

Rizik infekcije HCV-om značajno varira prema kombiniranom pokazatelju doze liječenja opioidnim agonistima koja se temelji na propisanim dozama i doživljaju ovisnika. U studiji koju su proveli Artenie et al. (188), dobiveni rezultati sugeriraju da, kako bi se smanjio rizik od infekcije HCV-om tijekom liječenja opioidnim agonistima, ovisnicima koji ubrizgavaju droge mora se propisati visoka doza metadona koju također smatraju dostatnom.

U našoj studiji pokazali smo značajnu povezanost između neinvazivnih prediktora oštećenja jetre i smanjenja koncentracije EDDP-a u plazmi i urinu, vjerojatno zbog poremećaja funkcije jetre u metabolizmu metadona. Pronađene promjene MR-a mogu se pripisati smanjenju ukupne koncentracije EDDP-a, a ne povišene koncentracije metadona, što ukazuje na smanjeni kapacitet jetre za obradu metadona.

Rezultati studije nisu pokazali razlike u razinama metadona u plazmi između ispitanika s različitim statusom HCV infekcije, FIB-4 indeksa ili APRI indeksa. To se može objasniti lipofilnim svojstvom i velikim volumenom distribucije metadona u organizmu (44).

Koncentracija metadona u tkivima veća je nego u plazmi jer je zbog raspodjele za plazmu preostalo samo oko 2% apsorbiranog metadona (44). Dakle, razumljivo je da nismo uspjeli pronaći razliku u koncentraciji metadona u plazmi među skupinama jer koncentracija metadona u plazmi predstavlja mali dio ukupne količine koncentracije metadona nakon oralne primjene.

Naši rezultati ne potvrđuju nalaze prethodnih studija (149) koje su pokazale više prosječne doze metadona kod HCV pozitivnih pacijenata. U našoj studiji početna doza metadona bila je oko 1 mg/kg tjelesne mase ispitanika bez obzira na to koliki je bio BMI, trajanje liječenja, status HCV infekcije ili dob ispitanika, i nije bilo razlike među skupinama.

Međutim, čini se da ova doza metadona, ako se daje oralno, ne pruža istu količinu lijeka ili istu koncentraciju svima pacijentima. To se može objasniti različitim farmakokinetičkim svojstvima u ispitanika s  $APRI \geq 0,7$  indeksom i FIB-4 rezultatom  $> 3,25$ , dakle ovisno o pojedinačnom kapacitetu jetre za metabolizam metadona. Iako je MR u urinu, kao ukupna mjera metaboličkog kapaciteta metadona, smanjen, a EDDP koncentracija u plazmi smanjena linearno s HCV infekcijom, nismo pronašli nikakve razlike u koncentraciji metadona u plazmi.

Ti se rezultati razlikuju od nalaza studije koju su objavili Wu et al. (147), koji su pronašli veću koncentraciju metadona u plazmi u ispitanika s HCV infekcijom, zajedno s nižim MR. Ta se odstupanja mogu pripisati razlikama u rasi, veličini uzorka ili kriteriju uključivanja u studiju.

Za razliku od studije koju su objavili Wu et al. (147), podijelili smo ispitanike prema HCV statusu tako da smo razdijelili HCV pozitivne od onih u remisiji te isključili ispitanike koinficirane virusom hepatitisa B ili HIV-om.

Konačno, razlika u rezultatima ove dvije studije se može pripisati iznenađujuće visokoj stopi od oko 95% HCV pozitivnih pacijenata u studiji Wu et al. (147) u usporedbi s našim istraživanjem gdje je to 43 %. Nadalje, u našem istraživanju, ispitanici s APRI indeksom  $\geq 0,7$  i FIB-4 rezultatom 1,45-3,25 i  $> 3,25$  imali su smanjeni MR u urinu i koncentraciju EDDP plazme.

Iako postoji nekoliko poznatih istraživanja o korisnosti rezultata FIB-4 i APRI indeksa u različitim modelima mjerenja stupnja oštećenja jetre (77, 189), ovo je prema našem saznanju, prvo istraživanje upotrebe FIB-4 rezultata i APRI indeksa za procjenu metabolizma metadona i modifikaciju doze u ovisnika o heroinu koji su u metadonskom programu održavanja. Naše istraživanje pokazalo je najbolju eksplanatornu snagu za FIB-4 indeks. APRI indeks bio je tri puta učinkovitiji kod usporedbi ispitanika u odnosu na status HCV infekcije.

Ti rezultati upućuju da je za procjenu metabolizma metadona kod pacijenata u metadonskom programu održavanja bolje upotrijebiti pokazatelje fibroze jetre nego kliničku dijagnozu statusa HCV infekcije.

#### **5.4. Dužina liječenja i terapijska doza metadona**

Ovo istraživanje pokazalo je trendove promjene programa metadonskog liječenja u Splitsko-dalmatinskoj županiji tijekom razdoblja istraživanja, točnije od 2007. godine, kada program održavanja postaje znatno učestaliji u odnosu na kratkotrajnu (brzu) i sporu detoksikaciju (Tablica 1 i Slika 2). Broj pacijenata na brzom detoksifikaciji znatno je manji nego u prvim godinama istraživanja, a ti su rezultati u korelaciji s općim trendom u Republici Hrvatskoj. Rezultati našeg istraživanja podržavaju prethodne studije koje ukazuju na to da je metadonski program održavanja u kombinaciji s nekom od tehnika psihosocijalnog savjetovanja daleko učinkovitije liječenje ovisnosti o heroinu nego jednostavno privremeno korištenje metadona za detoksifikaciju pacijenata i smanjenje žudnje za lijekovima, čak i kada je detoksifikacija kombinirana s nekom od učinkovitih tehnika psihosocijalnog savjetovanja (164, 165).

U Hrvatskoj je 2003. godine prosječna doza metadona iznosila 65 mg (166), ali od tada bilježi se porast prosječne doze na 85 mg (3), dok je u razdoblju 2011. – 2015. prosječna doza metadona u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županija bila između 70 i 80 mg.

Postoje brojna istraživanja, koja se odnose na doziranje metadona i vrste liječenja, koja navode da je minimalna, učinkovita dnevna doza metadona između 60 i 80 mg (167), dok Fareed et al. (158) navode da je to doza metadona od 60 do 100 mg/dan.

Uspješno liječenje koje sprječava uzimanje ilegalnih opioida (heroina), pogotovo suzbijanje žudnje, djelomično se temelji na individualnoj optimizaciji terapijske doze metadona. Neophodno je znati čimbenike koji određuju odnos doze metadona i koncentracije metadona u plazmi. Zbog tog složenog, i za sada, nejasnog odnosa teško je predvidjeti i postići optimalnu dozu u stabilnom stanju metadonskog programa održavanja.

Čak i u zemljama s metadonskim programima liberalnih doza, 30 – 80% pacijenata u metadonskom liječenju održavanjem i dalje primaju doze koje su preniske da bi bile učinkovite i osigurale povlačenje simptoma sustezanja jer smanjenom djelotvornošću metadona smanjuju razdoblje uzimanja doze metadona i/ili ovisnici usporedno koriste heroin (168, 169). U SAD-u, terapijska doza metadona dostiže 200 i više mg dnevno, dok je u Francuskoj to između 60 i 100 mg dnevno (32, 169).

Primjera radi postavlja se pitanje, kako je moguće dobiti preporučenu koncentraciju metadona u plazmi od 250 ng/ml, s niskom terapijskom dozom od 55 mg/dan ili visokom dozom 921 mg/dan kod pacijenta s tjelesnom masom od 70 kg bez ikakve komedikacije. Odgovor je vjerojatno u genskom polimorfizmu ovisnika koji je uzrok visokoj varijabilnosti koncentracija metadona u krvi za različite terapijske doze (83). Stoga je optimalna doza obično rezultat višemjesečne prilagodbe doze, a kliničari imaju potrebu za uspostavom prediktivnih biomarkera za određivanje pojedinačnih doza.

Za naše istraživanje nismo imali podatke o dozama metadona za sve pacijente u metadonskom programu tijekom liječenja u razdoblju istraživanja, ali smo imali prosječne doze metadona za 154 pacijenta koji su umrli tijekom liječenja metadonom u bazi podataka Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije te smo ih mogli usporediti s podacima u literaturi.

Prema rezultatima našeg istraživanja, pacijenti koji su umrli dok su bili u programu održavanja metadonom uglavnom su primali 50 – 74 mg (25%) metadona, što je u skladu s prethodnim navedenim studijama, ali su isto tako primali doze od 100 – 150 mg u sličnom postotku (23%). Važno je naglasiti da, ako tijekom terapijskog postupka propisana doza metadona nije adekvatna ili ako nema individualnog pristupa pacijentu u postupku određivanja terapijske doze metadona, postoji veća vjerojatnost da će to dovesti do predoziranja. Strang et al. (170) pokazali su da pojačan nadzor nad uzimanjem terapijske doze metadona smanjuje mogućnost smrtnog ishoda zbog predoziranja metadonom.

## 5.5. Demografski podatci i ishod liječenja

U Splitsko-dalmatinskoj županiji pacijenti liječeni zbog zloupotrebe droga uglavnom su bili muškarci u dobnoj skupini od 35 do 49 godina. S obzirom da je do 2009. godine većina ovisnika bila u dobi od 25 do 34 godine, rezultati našeg istraživanja su u skladu s rezultatima iz prethodnih studija koje ukazuju na to da populacija ovisnika u Republici Hrvatskoj stari, a prosječna dob i muškaraca i žena u sustavu liječenja ovisnika pokazuje rastući trend.

Tako je u 2005. godini prosječna dob muškaraca bila 28,4, a prosječna dob žena 28,1 godina, dok je u 2015. godini prosječna dob iznosila 35,6 godina za muškarce i 34,5 za žene (171, 172). Naše istraživanje pokazalo je značajno povećanje broja ovisnika u dobi od 50 i više godina u istraživanom razdoblju. U 2001. godini zabilježen je 1 ovisnik stariji od 50 godina života, a u 2015. godini 92 ovisnika.

Ovaj rezultat može biti posljedica uspješnosti metadonskog programa održavanja koji pacijentima pomaže produžiti njihov život. Rezultati prethodnih istraživanja ukazuju na takav trend i u SAD-u i u Europi. Naime, prema podacima Odjela za zdravstvo i ljudske usluge SAD-a (engl. *US Department of Health and Human Services*), populacija ovisnika u programu održavanja metadonom u Sjedinjenim Američkim Državama sve je starija. Gotovo 10% pacijenata na metadonu bili su stariji od 50 godina na kraju posljednjeg desetljeća, a više od 33% ovisnika bili su u dobi od 40 do 49 godina. U Švicarskoj, tijekom razdoblja od 1996. do 2003. godine postotak pacijenata u dobi od 50 i više godina povećao se gotovo 10 puta, dok se udio pacijenata u dobi od 30 godina i mlađih značajno smanjio, s 52,8% na 12,3% (170). Što se tiče spola, veći je bio udio muških ovisnika (83,3% u 2015.g.) kao što je zabilježeno i u Republici Hrvatskoj (162, 172).

Od ukupnog broja registriranih opioidnih ovisnika u programu liječenja u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju istraživanja, prevalencija ovisnika o opioidima (87,5% – 99%) slična je prevalenciji u Republici Hrvatskoj (162). Broj ovisnika o opioidima u metadonskom programu u ispitivanom razdoblju bio je stabilan i nije se značajno mijenjao. Podatci za cijelu Republiku Hrvatsku ukazuju na pozitivne učinke provođenja programa prevencije i ambulantnog liječenja ovisnosti o opioidima jer ovisnost o opioidima zahtijeva dugotrajno liječenje i skrb. Vrijeme zadržavanja u programu je odličan pokazatelj učinkovitosti metadonskog programa održavanja jer to znači da ovisnici nisu prepušteni ulici i kriminalnim aktivnostima.

Nadalje, treba napomenuti da je broj registriranih novih ovisnika smanjen za 62,5% od 2001. godine. U 2015. godini taj je broj najniži i iznosi 107 novih registriranih ovisnika u Splitsko-dalmatinskoj županiji, od kojih je samo njih 36 (33,6%) opijatskih (163). Sličan postotak zabilježen je 2010. godine, dok je prije toga uvijek bio iznad 50%.

Takav trend vidljiv je u cijeloj Republici Hrvatskoj iako postoji velika razlika u strukturi između ukupnog broja liječenih ovisnika u programima liječenja, i ovisnika koji prvi put dolaze u programe liječenja (novi pacijenti). Stoga je u 2015.g. od 844 nova ovisnika samo njih 180 (20%) bilo ovisno o heroinu, dok je 80% bilo ovisnika o drugim drogama (163).

## **5.6. Smrtnost zbog predoziranja metadonom**

Prema registru umrlih, od 2001. godine broj smrtnih slučajeva povezanih s drogom u Republici Hrvatskoj postupno se povećavao da bi 2007. godine bila zabilježena 173 smrtna slučaja, što je najveći broj dosad. U narednim godinama, broj smrtnih slučajeva uzrokovanih drogom se značajno smanjio i stabilizirao (79 u 2014.).

Donošenjem Nacionalne strategije protiv zloupotrebe droga, uvođenjem supstitucijske terapije održavanja metadonom te razvojem stabilna, dostupna sustava liječenja, otvorenog svima, doprinijelo se stabilizaciji epidemiološke slike i broja smrtnih slučajeva povezanih s drogom (173). Naši podatci o autopsijama predoziranih ovisnika u Splitsko-dalmatinskoj županiji, prema bazi podataka Kliničkog bolničkog centra Split, potvrđuju takve rezultate sa zabilježenim vrhuncem u slučajevima predoziranja 2007.g., otkad se taj broj smanjuje.

Prema podacima iz Registra osoba liječenih zbog zloupotrebe psihoaktivnih droga Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, detaljna analiza uzroka smrti pokazuje promjenu strukture uzroka, osobito što se tiče predoziranja. Predoziranje heroinom kontinuirano se smanjuje od 2007. godine, tako da je taj broj 9 puta manji u 2012. godini negoli u 2007. (26, 27), dok je od 2010.g. predoziranje metadonom bilo češće nego predoziranje heroinom. Na primjer, u 2014.. od ukupnog postotka smrtnih slučajeva uzrokovanih drogom, 27,3% bili su povezani s metadonom i 14,1% s heroinom. Broj smrtnih slučajeva povezanih s metadonom bio je u stalnom porastu u 2011. i 2012.g., ali od tada taj se broj smanjuje (173, 174). Takav trend prisutan je u Europi, ali i u SAD-u tijekom dužeg razdoblja. Naši rezultati ukazuju na sličan trend kao i u Republici Hrvatskoj, s najvećim brojem smrtnih slučajeva povezanih s metadonom u 2011.g., ali s trendom pada od 2012. godine.

Kao vodeći čimbenik utjecaja na smrtnost ovisnika od predoziranja metadonom nije navedena detoksifikacija (prekid liječenja, pad tolerancije, žudnja – ponovno uzimanje opioida – predoziranje), nego je razlog pronađen u ilegalnoj upotrebi metadona, uzimanju prekomjerne doze ili smanjene tolerancije na opioide. Podatci također pokazuju kako ovisnici o opioidima ostaju u liječenju duže vrijeme, i njihova populacija stari, što ukazuje na sigurnost i učinkovitost terapije održavanja metadonom.

Podatci za 154 ovisnika koji su umrli tijekom programa održavanja metadonom Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije i podatci Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, pokazuju da je prosječna stopa smrtnosti tijekom istraživanih razdoblja iznosila 1,33 na 100 osoba.

Najveći broj smrtnih slučajeva zabilježen je u 2007.g., a stopa smrtnosti iznosila je 3,13 na 100 osoba. U toj je godini takav trend zabilježen u cijeloj Republici Hrvatskoj kao i u drugim državama (173, 175).

Rizik smrtnosti tijekom razdoblja liječenja i razdoblja nakon liječenja metadonom nije ujednačen. Istraživanje koje su proveli Buster et al. 2002.g. pokazalo je kako početak liječenja (prvih 28 dana) može biti povezan s povećanim rizikom smrtnosti, pogotovo zbog neadekvatne procjene tolerancije organizma, ali i zbog ekstremne upotrebe heroina prilikom ulaska u metadonski program (161).

Uzimajući u obzir uzroke smrti za sve pacijente, kod tih pacijenata, nažalost, nismo mogli sa sigurnošću utvrditi koliko je tome doprinijela metadonska terapija. Za 186 pacijenata koji su umrli zbog predoziranja drogom i podvrgnuti su obdukciji tijekom razdoblja od 2001.g. do 2015.g. u Kliničkom bolničkom centru Split, utvrđeno je da su ti ovisnici pretežno bili muškarci iz dobne skupine od 31 do 40 godina. Slični su rezultati zabilježeni i u drugim studijama.

U Republici Hrvatskoj, umrli zbog predoziranja većinom su bili muškarci prosječne dobi od 33 godine (174, 176). U nedavno provedenoj studiji Darke et al. pokazali su rezultate u kojima je prosječna dob osoba koje su umrle od predoziranja metadonom bila 35,8 godina.

Neki ovisnici uzimaju i druge tvari, kao što su heroin, kokain, ili amfetamini, dok je prosječna dob povezana s predoziranjem heroinom bila 33,1 godina. Lamberke i Bartsch (177) ustvrdili su da je prosječna dob umrlih zbog predoziranja metadonom tijekom razdoblja liječenja u metadonskom programu održavanja 36 godina (167). U literaturi se mogu pronaći brojna istraživanja u kojima su istraživači došli do sličnih zaključaka. Tako su Chen et al. (178) pokazali da je 39,8% ovisnika koji su bili u metadonskom programu održavanja redovito koristilo benzodiazepine, često ih kupujući na crnom tržištu, uzimajući ih a da se nisu posavjetovali s liječnikom o tome trebaju li ih i kako konzumirati. U studiji o smrti ovisnika povezanih s metadonom na Floridi, u 80% slučajeva pronađeni su drugi lijekovi, uglavnom benzodiazepini te, u manjoj mjeri, kokain (179).

Naša studija je pokazala slične rezultate, naime, prema prikupljenim obdukcijским podacima ovisnika umrlih zbog predoziranja metadonom u Splitsko-dalmatinskoj županiji, benzodiazepini su pronađeni u 56% slučajeva.



Treba naglasiti da nalazi obdukcija gdje je pronađen metadon kombiniran s heroinom, nisu klasificirani kao smrti zbog metadona jer je uzrok smrti bio kombinacija dviju tvari. Darke et al. (180) također su prikazali takve rezultate u svojoj studiji. Konačno, usporedba s podacima Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo ukazuje na dvije važne činjenice.

Prvo, od ukupnog broja obduciranih ovisnika kod kojih je utvrđeno predoziranje metadonom zabilježeno je samo 59% onih koji su bili na metadonskoj terapiji. Takvi nalazi navode na zaključak da je, unatoč strogim kriterijima, metadon još uvijek dostupan na crnom tržištu i da se ne koristi samo kao supstitucijska terapija, nego i kao ilegalna supstancija. Nažalost, postoje mnoge mogućnosti ilegalne kupnje, kao što je kupnja na ulici, krađa, darivanje među ovisnicima (kako bi „počastili“ jedni druge) te online kupnja (181). Objavljeni podatci u svjetskoj literaturi dosta se razlikuju. U Zürichu (Švicarska), u razdoblju od 1998. do 2007. godine, bilo je 26% smrtnih slučajeva prouzročenih intoksikacijom metadonom kod ovisnika koji su prethodno bili u metadonskom programu održavanja, dok se u Kentuckyju (Sjedinjene Američke Države) to dogodilo u 53% slučajeva u razdoblju između 2000. i 2004. godine (182). U Zapadnoj Virginiji, u 2004.g., samo 5% korisnika koji su umrli od predoziranja metadonom prethodno je bilo u metadonskom programu liječenju, a od toga njih 28% je legalno uzimalo metadon kao sredstvo protiv bolova (183).

U Hrvatskoj se metadon ne koristi kao sredstvo protiv bolova, pa nema takvih zabilježenih slučajeva. U Velikoj Britaniji, sredinom 90-ih, broj smrtnih slučajeva zbog metadona bio je izuzetno visok. Nakon uvođenja pojačanih kontrola nad terapijskom primjenom taj se broj smanjuje, što ukazuje na važnost stroge kontrole primjene metadonske terapije (170). Cerovečki et al. (75) pokazali su da je vrlo važno da obiteljski liječnici inzistiraju na odredbama Smjernica za farmakoterapiju opijatskih ovisnika metadonom (38) i trebaju intervenirati kada izgube kontakt s pacijentom kako bi se spriječio mogući smrtni ishod.

Drugo, usporedba podataka također je pokazala da od 154 bolesnika koji su umrli dok su bili u programu liječenja metadonom (prema podacima Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo), samo su 23 preminula ovisnika (15%) bila obducirana u KBC-u Split, što znači da obdukcija i toksikološka analiza nisu izvedeni u preostala 131 smrtna slučaja. Zbog bolje učinkovitosti i sigurnosti metadonske terapije, u budućnosti je neophodno poboljšanje nadzora u njezinoj provedbi.

## 5.7. Ograničenja

Jedno od ograničenja ove studije je veličina uzorka, ali treba uzeti u obzir populaciju koju uzorak predstavlja jer je osobitost ove populacije slaba suradljivost i motivacija pacijenata ovisnika o heroinu.

Još jedno od ograničenja studije je nedostatak ispitanika ženskog spola, i to zato što je u populaciji liječenih ovisnika o heroinu znatno manje žena.

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo odnos muškaraca ovisnika o opioidima i žena ovisnica o opioidima je gotovo 6:1 (172).

Uzorci krvi prije primjene metadona nisu prikupljeni jer intravenozni ovisnici o opioidima vrlo često imaju znatno oštećene krvne žile, što čini uzorkovanje otežanim, ponekad nemogućim, pogotovo u izvanbolničkom liječenju. Osim toga, koncentracija metadona u krvi dostiže vršnu vrijednost od 2,5 do 4 sata nakon primjene terapijske doze, tijekom kojih sudionici postaju manje suradljivi (3). Ti uzorci krvi mogli su dati više informacija o metaboličkom kapacitetu jetre i eliminaciji metadona iz organizma.

Ovo istraživanje nije imalo za cilj istražiti genski utjecaj enzima citokroma P 450, pogotovo njegovih izoenzima Cyp3A4 i Cyp2B6, niti utjecaj P-glikoproteina na metabolizam metadona, što će biti cilj nekog drugog istraživanja.

## 5.8. Buduća istraživanja

Buduća istraživanja trebala bi procijeniti korelaciju između spomenute varijable i doziranja metadona i odrediti mogu li se te varijable koristiti za titriranje metadonske ciljane doze kod heroinskih ovisnika koji su započeli metadonski program održavanja.

Međutim, kako bi dodatno proširili naše znanje o učinkovitosti i sigurnosti metadonske terapije u Republici Hrvatskoj, predlažemo provedbu budućih istraživanja na području farmakogenetike metadona, koja bi mogla pridonijeti određivanju individualne pravilne doze, sve u cilju učinkovitosti metadonske terapije i poboljšanja kvalitete života. Osim toga, treba napraviti prilagodbu Smjernica za farmakoterapiju opijatskih ovisnika metadonom (38) i unaprijediti suradnju između svih dionika, kako na nacionalnoj, tako i na lokalnoj razini.

## 6. ZAKLJUČCI

Zaključci ovog rada u kojem je analiziran utjecaj stupnja oštećenja jetre na koncentracije metadona i njegovog metabolita, na rizik od predoziranja i smrtnost kod ovisnika o heroinu u programu održavanja metadonom:

1. Rezultati ovog rada pokazuju povoljan epidemiološki trend zbog smanjenja broja novih liječenih ovisnika o opioidima. Dugotrajno zadržavanje opioidnih ovisnika u supstitucijskoj terapiji, kao i povećanje dobi ovisnika koji sudjeluju u terapiji, ukazuju na učinkovitost i sigurnost programa održavanja metadonom. Naše istraživanje nije utvrdilo utjecaj supstitucijske metadonske terapije na povećan rizik od specifičnog predoziranja (smrtnosti).
2. Ovo je prvi rad koji je istražio upotrebu APRI indeksa i FIB-4 indeksa kao mjere oštećenja funkcije jetre u odnosu na koncentraciju metadona u plazmi i urinu ovisnika o heroinu u metadonskom izvanbolničkom programu održavanja, kao i usporedio ove indekse sa statusom HCV infekcije.
3. Izračun tih indeksa može biti potencijalno sredstvo za kliničare u svakodnevnoj praksi.

## 7. LITERATURA

1. Barratt TD. Pharmacogenomics of ABCB1 in maintenance pharmacotherapies for opioid dependence. Adelaide: University of Adelaide; 2010.
2. Maremmani I; et al. The principles and practice of methadone treatment. Pisa Italy, EU: Pacini Editore Medicina; 2012. 279 p.
3. Sakoman S. Liječenje opijatskih ovisnika. Zagreb: Referentni centar za ovisnosti o drogama KBC Sestre milosrdnice Zagreb; 2012.
4. Sakoman S. Substance abuse in the Republic of Croatia and National Program for Drug Control. Croatian medical journal. 2000 Sep;41(3):270-86.
5. Martin WR. Opioid antagonists. Pharmacological reviews. 1967 Dec;19(4):463-521.
6. Pan L, Xu J, Yu R, Xu MM, Pan YX, Pasternak GW. Identification and characterization of six new alternatively spliced variants of the human mu opioid receptor gene, Oprm. Neuroscience. 2005;133(1):209-20.
7. Portoghese PS, Lunzer MM. Identity of the putative delta1-opioid receptor as a delta-kappa heteromer in the mouse spinal cord. European journal of pharmacology. 2003 Apr 25;467(1-3):233
8. Le Merrer J, Becker JA, Befort K, Kieffer BL. Reward processing by the opioid system in the brain. Physiological reviews. 2009 Oct;89(4):1379-412.
9. Chavkin C. The therapeutic potential of kappa-opioids for treatment of pain and addiction. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2011 Jan;36(1):369-70.
10. Zollner C, Stein C. Opioids. Handbook of experimental pharmacology. 2007 (177):31-63.
11. Vanderah TW. Delta and kappa opioid receptors as suitable drug targets for pain. The Clinical journal of pain. 2010 Jan;26 Suppl 10:S10-5.
12. Shippenberg TS. The dynorphin/kappa opioid receptor system: a new target for the treatment of addiction and affective disorders? Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2009 Jan;34(1):247.
13. Poonyachoti S, Portoghese PS, Brown DR. Pharmacological evidence for a 7-benzylidenenaltrexone-preferring opioid receptor mediating the inhibitory actions of peptidic delta- and mu-opioid agonists on neurogenic ion transport in porcine ileal mucosa. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 2001 May;297(2):672-9.
14. Pradhan AA, Walwyn W, Nozaki C, Filliol D, Erbs E, Matifas A, et al. Ligand-directed trafficking of the delta-opioid receptor in vivo: two paths toward analgesic tolerance. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2010 Dec 8;30(49):16459-68.

15. Pradhan AA, Befort K, Nozaki C, Gaveriaux-Ruff C, Kieffer BL. The delta opioid receptor: an evolving target for the treatment of brain disorders. *Trends in pharmacological sciences*. 2011 Oct;32(10):581-90.
16. Stevenson GW, Folk JE, Rice KC, Negus SS. Interactions between delta and mu opioid agonists in assays of schedule-controlled responding, thermal nociception, drug self-administration, and drug versus food choice in rhesus monkeys: studies with SNC80 [(+)-4-[(alphaR)-alpha-((2S,5R)-4-allyl-2,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-methoxybenzyl]-N,N-diethylbenzamide] and heroin. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2005 Jul;314(1):221-31.
17. Brandt MR, Furness MS, Rice KC, Fischer BD, Negus SS. Studies of tolerance and dependence with the delta-opioid agonist SNC80 in rhesus monkeys responding under a schedule of food presentation. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2001 Nov;299(2):629-37.
18. Filliol D, Ghozland S, Chluba J, Martin M, Matthes HW, Simonin F, et al. Mice deficient for delta- and mu-opioid receptors exhibit opposing alterations of emotional responses. *Nature genetics*. 2000 Jun;25(2):195-200.
19. Saitoh A, Kimura Y, Suzuki T, Kawai K, Nagase H, Kamei J. Potential anxiolytic and antidepressant-like activities of SNC80, a selective delta-opioid agonist, in behavioral models in rodents. *Journal of pharmacological sciences*. 2004 Jul;95(3):374-80.
20. Perrine SA, Hoshaw BA, Unterwald EM. Delta opioid receptor ligands modulate anxiety-like behaviors in the rat. *British journal of pharmacology*. 2006 Apr;147(8):864-72.
21. Megat S, Bohren Y, Doridot S, Gaveriaux-Ruff C, Kieffer BL, Freund-Mercier MJ, et al. kappa-Opioid receptors are not necessary for the antidepressant treatment of neuropathic pain. *British journal of pharmacology*. 2015 Feb;172(4):1034-44.
22. Vicente-Sanchez A, Segura L, Pradhan AA. The delta opioid receptor tool box. *Neuroscience*. 2016 Dec 3;338:145-59.
23. Chen SJ, Liao DL, Chen CH, Wang TY, Chen KC. Construction and Analysis of Protein-Protein Interaction Network of Heroin Use Disorder. *Scientific reports*. 2019 Mar 21;9(1):4980.
24. Qiao Y, Han K, Zhan CG. Fundamental reaction pathway and free energy profile for butyrylcholinesterase-catalyzed hydrolysis of heroin. *Biochemistry*. 2013 Sep 17;52(37):6467-79.
25. Solis E, Jr., Cameron-Burr KT, Shaham Y, Kiyatkin EA. Intravenous Heroin Induces Rapid Brain Hypoxia and Hyperglycemia that Precede Brain Metabolic Response. *eNeuro*. 2017 May-Jun;4(3).
26. Lindsey WT, Stewart D, Childress D. Drug interactions between common illicit drugs and prescription therapies. *The American journal of drug and alcohol abuse*. 2012 Jul;38(4):334-43.

27. Jukic V, Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje DSM-5. 5 ed. Jastrebarsko: NAKLADA SLAP; 2014.
28. Folnegovic Smalc V, MKB-10 Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja, Klinički opisi i dijagnostičke smjernice. 10 ed. Zagreb: Medicinska naklada Zagreb; 1999.
29. Glavak R, Kuterovac-Jagodic G, Sakoman S. Perceived parental acceptance-rejection, family-related factors, and socio-economic status of families of adolescent heroin addicts. *Croatian medical journal*. 2003 Apr;44(2):199-206.
30. O'Toole TP, Pollini, R.A., Ford D., Bigelow, G. Physical health as a motivator for substance abuse treatment among medically ill adults. *J Subst Abuse Treat*. 2006;31(2):143-50.
31. Jacob SA, Mohammed F, Hassali MA. Profile of clients attending a methadone clinic. *The Malaysian journal of medical sciences : MJMS*. 2015 Jan-Feb;22(1):58-69.
32. Mouly S, Bloch V, Peoc'h K, Houze P, Labat L, Ksouda K, et al. Methadone dose in heroin-dependent patients: role of clinical factors, comedications, genetic polymorphisms and enzyme activity. *British journal of clinical pharmacology*. 2015 Jun;79(6):967-77.
33. Vidjak N. Treating heroin addiction: comparison of methadone therapy, hospital therapy without methadone, and therapeutic community. *Croatian medical journal*. 2003 Feb;44(1):59-64.
34. Fareed A, Casarella J, Amar R, Vayalapalli S, Drexler K. Methadone maintenance dosing guideline for opioid dependence, a literature review. *Journal of addictive diseases*. 2010 Jan;29(1):1-14.
35. Dole VP, Nyswander M. A Medical Treatment for Diacetylmorphine (Heroin) Addiction. A Clinical Trial with Methadone Hydrochloride. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1965 Aug 23;193:646-50.
36. Sakoman S. Contemporary approach to opiate addiction treatment in Croatian. Zagreb: The Institute of Social Sciences Ivo Pilar; 2008.
37. Chugh SS, Socoteanu C, Reinier K, Waltz J, Jui J, Gunson K. A community-based evaluation of sudden death associated with therapeutic levels of methadone. *The American journal of medicine*. 2008 Jan;121(1):66-71.
38. Croatia MoHotRo. HR01\_Guidelines for methadone treatment[Internet]Zagreb:Ministry of Health RH[cited 2019.May 15]available na:www.emcdda.europa.eu/ 2008.
39. Bart G, Lenz S, Straka RJ, Brundage RC. Ethnic and genetic factors in methadone pharmacokinetics: a population pharmacokinetic study. *Drug and alcohol dependence*. 2014 Dec 1;145:185-93.
40. Karch SB. *Drug Abuse Handbook*. . Boca Raton: CRC Press; 2006.

41. Toombs JD, Kral LA. Methadone treatment for pain states. *American family physician*. 2005 Apr 1;71(7):1353-8.
42. Jackman RP, Purvis JM, Mallett BS. Chronic nonmalignant pain in primary care. *American family physician*. 2008 Nov 15;78(10):1155-62.
43. Kristensen K, Christensen CB, Christrup LL. The mu1, mu2, delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine. *Life sciences*. 1995;56(2):PL45-50.
44. Ferrari A, Coccia CP, Bertolini A, Sternieri E. Methadone--metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacological research*. 2004 Dec;50(6):551-9.
45. Levran O, Peles E, Hamon S, Randesi M, Adelson M, Kreek MJ. CYP2B6 SNPs are associated with methadone dose required for effective treatment of opioid addiction. *Addiction biology*. 2013 Jul;18(4):709-16.
46. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clinical pharmacokinetics*. 2002;41(14):1153-93.
47. Mitchell TB, Dyer KR, Newcombe D, Salter A, Somogyi AA, Bochner F, et al. Subjective and physiological responses among racemic-methadone maintenance patients in relation to relative (S)- vs. (R)-methadone exposure. *British journal of clinical pharmacology*. 2004 Dec;58(6):609-17.
48. Dobrinas M, Crettol S, Oneda B, Lahyani R, Rotger M, Choong E, et al. Contribution of CYP2B6 alleles in explaining extreme (S)-methadone plasma levels: a CYP2B6 gene resequencing study. *Pharmacogenetics and genomics*. 2013 Feb;23(2):84-93.
49. Dennis BB, Bawor M, Thabane L, Sohani Z, Samaan Z. Impact of ABCB1 and CYP2B6 genetic polymorphisms on methadone metabolism, dose and treatment response in patients with opioid addiction: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(1):e86114.
50. Lehotay DC, George S, Etter ML, Graybiel K, Eichhorst JC, Fern B, et al. Free and bound enantiomers of methadone and its metabolite, EDDP in methadone maintenance treatment: relationship to dosage? *Clinical biochemistry*. 2005 Dec;38(12):1088-94.
51. Peles E, Bodner G, Kreek MJ, Rados V, Adelson M. Corrected-QT intervals as related to methadone dose and serum level in methadone maintenance treatment (MMT) patients: a cross-sectional study. *Addiction*. 2007 Feb;102(2):289-300.
52. Roy AK, McCarthy C, Kiernan G, McGorrian C, Keenan E, Mahon NG, et al. Increased incidence of QT interval prolongation in a population receiving lower doses of methadone maintenance therapy. *Addiction*. 2012 Jun;107(6):1132-9.

53. Athanasos P, Farquharson AL, Compton P, Psaltis P, Hay J. Electrocardiogram characteristics of methadone and buprenorphine maintained subjects. *Journal of addictive diseases*. 2008;27(3):31-5.
54. Eap CB, Crettol S, Rougier JS, Schlapfer J, Sintra Grilo L, Deglon JJ, et al. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2007 May;81(5):719-28.
55. Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ, Kornick CA, Manfredi PL, Woosley RL, et al. Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K(+) currents. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2002 Nov;303(2):688-94.
56. Krantz MJ, Lewkowicz L, Hays H, Woodroffe MA, Robertson AD, Mehler PS. Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. *Annals of internal medicine*. 2002 Sep 17;137(6):501-4.
57. Krantz MJ, Kutinsky IB, Robertson AD, Mehler PS. Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes. *Pharmacotherapy*. 2003 Jun;23(6):802-5.
58. Fonseca F, Marti-Almor J, Pastor A, Cladellas M, Farre M, de la Torre R, et al. Prevalence of long QTc interval in methadone maintenance patients. *Drug and alcohol dependence*. 2009 Jan 1;99(1-3):327-32.
59. Dursteler-MacFarland KM, Vogel M, Wiesbeck GA, Petitjean SA. There is no age limit for methadone: a retrospective cohort study. *Substance abuse treatment, prevention, and policy*. 2011 May 18;6:9.
60. Leavitt SB, Shinderman M, Maxwell S, Eap CB, Paris P. When "enough" is not enough: new perspectives on optimal methadone maintenance dose. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 2000 Oct-Nov;67(5-6):404-11.
61. Kapur BM, Hutson JR, Chibber T, Luk A, Selby P. Methadone: a review of drug-drug and pathophysiological interactions. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2011 Jul-Aug;48(4):171-95.
62. Bednasz CJ, Venuto CS, Ma Q, Morse GD. Pharmacokinetic Considerations for Combining Antiretroviral Therapy, Direct-Acting Antiviral Agents for Hepatitis C Virus, and Addiction Treatment Medications. *Clinical pharmacology in drug development*. 2017 Mar;6(2):135-9.
63. Ayanga D, Shorter D, Kosten TR. Update on pharmacotherapy for treatment of opioid use disorder. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2016 Dec;17(17):2307-18.
64. Somogyi AA, Barratt DT, Ali RL, Collier JK. Pharmacogenomics of methadone maintenance treatment. *Pharmacogenomics*. 2014 May;15(7):1007-27.



65. Eap CB, Bourquin M, Martin J, Spagnoli J, Livoti S, Powell K, et al. Plasma concentrations of the enantiomers of methadone and therapeutic response in methadone maintenance treatment. *Drug and alcohol dependence*. 2000 Dec 22;61(1):47-54.
66. Alinejad S, Kazemi T, Zamani N, Hoffman RS, Mehrpour O. A systematic review of the cardiotoxicity of methadone. *EXCLI journal*. 2015;14:577-600.
67. Warner-Smith M, Darke S, Lynskey M, Hall W. Heroin overdose: causes and consequences. *Addiction*. 2001 Aug;96(8):1113-25.
68. Compton WM, Jones CM, Baldwin GT. Relationship between Nonmedical Prescription-Opioid Use and Heroin Use. *The New England journal of medicine*. 2016 Jan 14;374(2):154-63.
69. Warner-Smith M, Darke S, Day C. Morbidity associated with non-fatal heroin overdose. *Addiction*. 2002 Aug;97(8):963-7.
70. Binswanger IA, Stern MF, Yamashita TE, Mueller SR, Baggett TP, Blatchford PJ. Clinical risk factors for death after release from prison in Washington State: a nested case-control study. *Addiction*. 2016 Mar;111(3):499-510.
71. Sutlovic D, Kljucic Z, Sliskovic L, Susnjari H, Viskovic I, Definis-Gojanovic M. Methadone Maintenance Treatment: A 15-year Retrospective Study in Split-Dalmatia County, Croatia. *Ther Drug Monit*. 2018 Aug;40(4):486-94.
72. Ballesteros MF, Budnitz DS, Sanford CP, Gilchrist J, Agyekum GA, Butts J. Increase in deaths due to methadone in North Carolina. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003 Jul 2;290(1):40.
73. Fields MD, Abate MA, Hu L, Long DL, Blommel ML, Haikal NA, et al. Parent and Metabolite Opioid Drug Concentrations in Unintentional Deaths Involving Opioid and Benzodiazepine Combinations. *Journal of forensic sciences*. 2015 Jul;60(4):950-6.
74. Schiavon S, Hodgins K, Sellers A, Word M, Galbraith JW, Dantzer J, et al. Medical, psychosocial, and treatment predictors of opioid overdose among high risk opioid users. *Addict Behav*. 2018 Nov;86:51-5.
75. Cerovecki V, Tiljak H, Ozvacic Adzic Z, Krizmaric M, Pregelj P, Kastelic A. Risk factors for fatal outcome in patients with opioid dependence treated with methadone in a family medicine setting in Croatia. *Croatian medical journal*. 2013 Feb;54(1):42-8.
76. Berenguer J, Zamora FX, Aldamiz-Echevarria T, Von Wichmann MA, Crespo M, Lopez-Aldeguer J, et al. Comparison of the prognostic value of liver biopsy and FIB-4 index in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015 Mar 15;60(6):950-8.

77. Li Q RX, Lu C, Li W, Huang Y, Chen L. Evaluation of APRI and FIB-4 for noninvasive assessment of significant fibrosis and cirrhosis in HBeAg-negative CHB patients with ALT  $\leq$  2 ULN: A retrospective cohort study. *Medicine*. 2017;96(12).
78. Li Y, Chen Y, Zhao Y. The diagnostic value of the FIB-4 index for staging hepatitis B-related fibrosis: a meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(8):e105728.
79. Perez-Latorre L, Rivero-Juarez A, Hontanon V, Diez C, Cuenca F, Martin-Carbonero ML, et al. Prognostic Value of Transient Elastography in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients With Chronic Hepatitis C. *Open forum infectious diseases*. 2016 Oct;3(4):ofw212.
80. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):726-36.
81. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006 Jun;43(6):1317-25.
82. Fonseca F, de la Torre R, Diaz L, Pastor A, Cuyas E, Pizarro N, et al. Contribution of cytochrome P450 and ABCB1 genetic variability on methadone pharmacokinetics, dose requirements, and response. *PloS one*. 2011;6(5):e19527.
83. Li Y, Kantelip JP, Gerritsen-van Schieveen P, Davani S. Interindividual variability of methadone response: impact of genetic polymorphism. *Molecular diagnosis & therapy*. 2008;12(2):109-24.
84. Shiran MR, Lennard MS, Iqbal MZ, Lagundoye O, Seivewright N, Tucker GT, et al. Contribution of the activities of CYP3A, CYP2D6, CYP1A2 and other potential covariates to the disposition of methadone in patients undergoing methadone maintenance treatment. *British journal of clinical pharmacology*. 2009 Jan;67(1):29-37.
85. Shiran MR, Lennard MS, Iqbal MZ, Lagundoye O, Seivewright N, Tucker GT, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of mood and withdrawal symptoms in relation to plasma concentrations of methadone in patients undergoing methadone maintenance treatment. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2012 Oct;32(5):666-71.
86. Wolff K, Rostami-Hodjegan A, Hay AW, Raistrick D, Tucker G. Population-based pharmacokinetic approach for methadone monitoring of opiate addicts: potential clinical utility. *Addiction*. 2000 Dec;95(12):1771-83.
87. Crettol S, Deglon JJ, Besson J, Croquette-Krokkar M, Gothuey I, Hammig R, et al. Methadone enantiomer plasma levels, CYP2B6, CYP2C19, and CYP2C9 genotypes, and response to treatment. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2005 Dec;78(6):593-604.

88. Wojnowski L. Genetics of the variable expression of CYP3A in humans. *Ther Drug Monit.* 2004 Apr;26(2):192-9.
89. Hustert E, Haberl M, Burk O, Wolbold R, He YQ, Klein K, et al. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics.* 2001 Dec;11(9):773-9.
90. Le Meur Y, Djebli N, Szelag JC, Hoizey G, Toupance O, Rerolle JP, et al. CYP3A5\*3 influences sirolimus oral clearance in de novo and stable renal transplant recipients. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 2006 Jul;80(1):51-60.
91. Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D, Sheffels P. Role of hepatic and intestinal cytochrome P450 3A and 2B6 in the metabolism, disposition, and miotic effects of methadone. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 2004 Sep;76(3):250-69.
92. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nature genetics.* 2001 Apr;27(4):383-91.
93. Richards-Waugh LL, Primerano DA, Dementieva Y, Kraner JC, Rankin GO. Fatal methadone toxicity: potential role of CYP3A4 genetic polymorphism. *Journal of analytical toxicology.* 2014 Oct;38(8):541-7.
94. Totah RA, Sheffels P, Roberts T, Whittington D, Thummel K, Kharasch ED. Role of CYP2B6 in stereoselective human methadone metabolism. *Anesthesiology.* 2008 Mar;108(3):363
95. Crettol S, Deglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Hammig R, Gothuey I, et al. ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 2006 Dec;80(6):668-81.
96. Ahmad T, Sabet S, Primerano DA, Richards-Waugh LL, Rankin GO. Tell-Tale SNPs: The Role of CYP2B6 in Methadone Fatalities. *Journal of analytical toxicology.* 2017 May 1;41(4):325-3
97. Kringen MK, Chalabianloo F, Bernard JP, Bramness JG, Molden E, Hoiseth G. Combined Effect of CYP2B6 Genotype and Other Candidate Genes on a Steady-State Serum Concentration of Methadone in Opioid Maintenance Treatment. *Ther Drug Monit.* 2017 Oct;39(5):550-5.
98. Wang JS, DeVane CL. Involvement of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6 in the metabolism of (R)- and (S)-methadone in vitro. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals.* 2003 Jun;31(6):742-7.
99. Levran O, O'Hara K, Peles E, Li D, Barral S, Ray B, et al. ABCB1 (MDR1) genetic variants are associated with methadone doses required for effective treatment of heroin dependence. *Human molecular genetics.* 2008 Jul 15;17(14):2219-27.
100. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 2004 Jan;75(1):13

101. Tanigawara Y. Role of P-glycoprotein in drug disposition. *Ther Drug Monit.* 2000 Feb;22(1):137-40.
102. Fromm MF. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. *Trends in pharmacological sciences.* 2004 Aug;25(8):423-9.
103. Ford J, Meaden ER, Hoggard PG, Dalton M, Newton P, Williams I, et al. Effect of protease inhibitor-containing regimens on lymphocyte multidrug resistance transporter expression. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2003 Sep;52(3):354-8.
104. Collier JK, Barratt DT, Dahlen K, Loennechen MH, Somogyi AA. ABCB1 genetic variability and methadone dosage requirements in opioid-dependent individuals. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 2006 Dec;80(6):682-90.
105. Benyamina A, Bonhomme-Faivre L, Picard V, Sabbagh A, Richard D, Blecha L, et al. Association between ABCB1 C3435T polymorphism and increased risk of cannabis dependence. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry.* 2009 Oct 1;33(7):1270-4.
106. Hung CC, Chiou MH, Huang BH, Hsieh YW, Hsieh TJ, Huang CL, et al. Impact of genetic polymorphisms in ABCB1, CYP2B6, OPRM1, ANKK1 and DRD2 genes on methadone therapy in Han Chinese patients. *Pharmacogenomics.* 2011 Nov;12(11):1525-33.
107. Lotsch J, Skarke C, Wieting J, Oertel BG, Schmidt H, Brockmoller J, et al. Modulation of the central nervous effects of levomethadone by genetic polymorphisms potentially affecting its metabolism, distribution, and drug action. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 2006 Jan;79(1):72-89.
108. Behan JL, Cruickshank YE, Matthews-Smith G, Bruce M, Smith KD. The glycosylation of AGP and its associations with the binding to methadone. *BioMed research international.* 2013;2013:108902.
109. Scimeca MM, Savage SR, Portenoy R, Lowinson J. Treatment of pain in methadone-maintained patients. *The Mount Sinai journal of medicine, New York.* 2000 Oct-Nov;67(5-6):412-2
110. Ceciliani F, Pocacqua V. The acute phase protein alpha1-acid glycoprotein: a model for altered glycosylation during diseases. *Current protein & peptide science.* 2007 Feb;8(1):91-108.
111. Kuroda Y, Matsumoto S, Shibukawa A, Nakagawa T. Capillary electrophoretic study on pH dependence of enantioselective disopyramide binding to genetic variants of human alpha1-acid glycoprotein. *The Analyst.* 2003 Aug;128(8):1023-7.
112. Rostami-Hodjegan A, Wolff K, Hay AW, Raistrick D, Calvert R, Tucker GT. Population pharmacokinetics of methadone in opiate users: characterization of time-dependent changes. *British journal of clinical pharmacology.* 1999 Jul;48(1):43-52.

113. Organization WH. Depression and Other Common Mental Disorders, Global Health Estimates: World Health Organization; 2017.
114. Bomsien S, Skopp G. An in vitro approach to potential methadone metabolic-inhibition interactions. *European journal of clinical pharmacology*. 2007 Sep;63(9):821-7.
115. Peters L, Soyka M. Interrelationship of Opioid Dependence, Impaired Impulse Control, and Depressive Symptoms: An Open-Label Cross-Sectional Study of Patients in Maintenance Therapy. *Neuropsychobiology*. 2019;77(2):73-82.
116. Gowing L, Ali R, White JM, Mbwewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 21;2:CD002025.
117. McElrath K, Joseph H. Medication-Assisted Treatment (MAT) for Opioid Addiction: Introduction to the Special Issue. *Substance use & misuse*. 2018 Jan 28;53(2):177-80.
118. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *The Lancet Global health*. 2017 Dec;5(12):e1192-e207.
119. Arain A, Robaey G. Eligibility of persons who inject drugs for treatment of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2014 Sep 28;20(36):12722-33.
120. Saeed S, Strumpf EC, Walmsley SL, Rollet-Kurhajec K, Pick N, Martel-Laferrriere V, et al. How Generalizable Are the Results From Trials of Direct Antiviral Agents to People Coinfected With HIV/HCV in the Real World? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016 Apr 1;62(7):919-26.
121. Menon RM, Badri PS, Wang T, Polepally AR, Zha J, Khatri A, et al. Drug-drug interaction profile of the all-oral anti-hepatitis C virus regimen of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir. *Journal of hepatology*. 2015 Jul;63(1):20-9.
122. Schlatter J, Madras JL, Saulnier JL, Poujade F. [Drug interactions with methadone]. *Presse medicale*. 1999 Sep 4;28(25):1381-4. Interactions medicamenteuses avec la methadone.
123. Corcoran MP, McKay DL, Blumberg JB. Flavonoid basics: chemistry, sources, mechanisms of action, and safety. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2012;31(3):176-89.
124. Lambert JD, Sang S, Yang CS. Possible controversy over dietary polyphenols: benefits vs risks. *Chem Res Toxicol*. 2007 Apr;20(4):583-5.
125. Stupans L, Tan HW, Kirlich A, Tuck K, Hayball P, Murray M. Inhibition of CYP3A-mediated oxidation in human hepatic microsomes by the dietary derived complex phenol, gallic acid. *J Pharm Pharmacol*. 2002 Feb;54(2):269-75.

126. Chan WK, Delucchi AB. Resveratrol, a red wine constituent, is a mechanism-based inactivator of cytochrome P450 3A4. *Life Sci.* 2000 Nov;67(25):3103-12.
127. Lindell M, Lang M, Lennernäs H. Expression of genes encoding for drug metabolising cytochrome P450 enzymes and P-glycoprotein in the rat small intestine; comparison to the liver. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2003 2003 Jan-Mar;28(1):41-8.
128. Gufford BT, Chen G, Lazarus P, Graf TN, Oberlies NH, Paine MF. Identification of diet-derived constituents as potent inhibitors of intestinal glucuronidation. *Drug Metab Dispos.* 2014 Oct;42(10):1675-83.
129. Brantley SJ, Argikar AA, Lin YS, Nagar S, Paine MF. Herb-drug interactions: challenges and opportunities for improved predictions. *Drug Metab Dispos.* 2014 Mar;42(3):301-17.
130. Showande JS, Igbino SI, Kajula M, Hokkanen J, Tolonen A, Adegbolagun OM, et al. In vitro modulation of cytochrome P450 isozymes and pharmacokinetics of caffeine by extracts of *Hibiscus sabdariffa* Linn calyx. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology.* 2019 Apr 5.
131. Tattelman E. Health effects of garlic. *Am Fam Physician.* 2005 Jul;72(1):103-6.
132. Berginc K, Kristl A. The mechanisms responsible for garlic - drug interactions and their in vivo relevance. *Curr Drug Metab.* 2013 Jan;14(1):90-101.
133. Berginc K, Kristl A. The effect of garlic supplements and phytochemicals on the ADMET properties of drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012 Mar;8(3):295-310.
134. Benmebarek M, Devaud C, Gex-Fabry M, Powell Golay K, Brogli C, Baumann P, et al. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the enantiomers of methadone. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 2004 Jul;76(1):55-63.
135. Bailey DG, Dresser G, Arnold JM. Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences? *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne.* 2013 Mar 5;185(4):309-16.
136. Pawelczyk T, Kloszewska I. [Grapefruit juice interactions with psychotropic drugs: advantages and potential risk]. *Przegląd lekarski.* 2008;65(2):92-5. Interakcje leków psychotropowych z sokiem grejpfrutowym: korzyści i potencjalne ryzyko.
137. Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. *Indian J Med Res.* 2006 Nov;124(5):491-504.
138. Budzinski JW, Trudeau VL, Drouin CE, Panahi M, Arnason JT, Foster BC. Modulation of human cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) and P-glycoprotein (P-gp) in Caco-2 cell monolayers by selected commercial-source milk thistle and goldenseal products. *Can J Physiol Pharmacol.* 2007 Sep;85(9):966-78.

139. Ekow Thomford N, Dzobo K, Adu F, Chirikure S, Wonkam A, Dandara C. Bush mint (*Hyptis suaveolens*) and spreading hogweed (*Boerhavia diffusa*) medicinal plant extracts differentially affect activities of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 enzymes. *Journal of ethnopharmacology*. 2018 Jan 30;211:58-69.
140. Ha S, Timmerman K. Awareness and knowledge of hepatitis C among health care providers and the public: A scoping review. *Canada communicable disease report = Releve des maladies transmissibles au Canada*. 2018 Jul 5;44(7-8):157-65.
141. Polaris Observatory HCVC. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2017 Mar;2(3):161-76.
142. WHO. GLOBAL HEPATITIS REPORT, 2017. 2017.
143. Papadopoulos N, Argiana V, Deutsch M. Hepatitis C infection in patients with hereditary bleeding disorders: epidemiology, natural history, and management. *Annals of gastroenterology*. 2018 Jan-Feb;31(1):35-41.
144. Bielen R, Stumo SR, Halford R, Werling K, Reic T, Stover H, et al. Harm reduction and viral hepatitis C in European prisons: a cross-sectional survey of 25 countries. *Harm reduction journal*. 2018 May 11;15(1):25.
145. Larney S, Kopinski H, Beckwith CG, Zaller ND, Jarlais DD, Hagan H, et al. Incidence and prevalence of hepatitis C in prisons and other closed settings: results of a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2013 Oct;58(4):1215-24.
146. Katalinić D HA. Izvješće o osobama liječenim zbog zlouporabe psihoaktivnih droga u Hrvatskoj u 2017. godini Zgareb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2017 [cited 2019 Travanj, 12 dostupno na [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/11/Ovisni\\_2017.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/11/Ovisni_2017.pdf)].
147. Wu SL, Wang SC, Tsou HH, Kuo HW, Ho IK, Liu SW, et al. Hepatitis C virus infection influences the S-methadone metabolite plasma concentration. *PloS one*. 2013;8(7):e69310.
148. Kljucovic Z; Sutlovic D, Versic M. The correlation of liver damage and methadone concentration in hepatitis C infected MMT program patients: preliminary study 2016 [cited 2019 April 19, dostupno: <http://journals.plos.org/plosone/article/comment?id=10.1371/annotation/555fb236-aec5-47de-9b6f-4acda99bb367>].
149. Roncero C, Fuster D, Palma-Alvarez RF, Rodriguez-Cintas L, Martinez-Luna N, Alvarez FJ. HIV And HCV infection among opiate-dependent patients and methadone doses: the PROTEUS study. *AIDS care*. 2017 Dec;29(12):1551-6.

150. Nestic M, Babic S, Pavlovic DM, Sutlovic D. Molecularly imprinted solid phase extraction for simultaneous determination of Delta9-tetrahydrocannabinol and its main metabolites by gas chromatography-mass spectrometry in urine samples. *Forensic science international*. 2013 Sep 10;231(1-3):317-24.
151. Leimanis E, Best BM, Atayee RS, Pesce AJ. Evaluating the relationship of methadone concentrations and EDDP formation in chronic pain patients. *Journal of analytical toxicology*. 2012 May;36(4):239-49.
152. Bland JM, Altman DG. Statistics notes. Logarithms. *Bmj*. 1996 Mar 16;312(7032):700.
153. Bland JM, Altman DG. Transformations, means, and confidence intervals. *Bmj*. 1996 Apr 27;312(7038):1079.
154. Anderson DG. *Model based inference in the life sciences: a primer on evidence*, 1st ed. New York: Springer; 2008.
155. Benich JJ, 3rd. Opioid dependence. *Primary care*. 2011 Mar;38(1):59-70..
156. Shi J, Zhao LY, Copersino ML, Fang YX, Chen Y, Tian J, et al. PET imaging of dopamine transporter and drug craving during methadone maintenance treatment and after prolonged abstinence in heroin users. *European journal of pharmacology*. 2008 Jan 28;579(1-3):160-6.
157. Barta WD, Kurth ME, Stein MD, Tennen H, Kiene SM. Craving and self-efficacy in the first five weeks of methadone maintenance therapy: a daily process study. *Journal of studies on alcohol and drugs*. 2009 Sep;70(5):735-40.
158. Fareed A, Vayalapalli S, Stout S, Casarella J, Drexler K, Bailey SP. Effect of methadone maintenance treatment on heroin craving, a literature review. *Journal of addictive diseases*. 2011 Jan;30(1):27-38.
159. Kimber J, Copeland L, Hickman M, Macleod J, McKenzie J, De Angelis D, et al. Survival and cessation in injecting drug users: prospective observational study of outcomes and effect of opiate substitution treatment. *Bmj*. 2010 Jul 1;341:c3172.
160. Cornish R, Macleod J, Strang J, Vickerman P, Hickman M. Risk of death during and after opiate substitution treatment in primary care: prospective observational study in UK General Practice Research Database. *Bmj*. 2010 Oct 26;341:c5475.
161. Buster MC, van Brussel GH, van den Brink W. An increase in overdose mortality during the first 2 weeks after entering or re-entering methadone treatment in Amsterdam. *Addiction*. 2002 Aug;97(8):993-1001.
162. EMCDA. Croatia country overview: a summary of the national drug situation. 2015. 2015 [cited 2019 April 12, Available at: <http://www.emcdda.europa.eu/countries/croatia>. ].



163. Katalinic D, Huskic A. Statement of persons treated for abuse of psychoactive drugs in Croatia in 2014. Zagreb: Croatian National Institute of Public Health; 2015 [cited 2019 April 12].
164. Sees KL, Delucchi KL, Masson C, Rosen A, Clark HW, Robillard H, et al. Methadone maintenance vs 180-day psychosocially enriched detoxification for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2000 Mar 8;283(10):1303-10.
165. Kleber HD. Pharmacologic treatments for opioid dependence: detoxification and maintenance options. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2007;9(4):455-70.
166. Ivancic A. Methadone therapy in Croatia; natural delivery of methadone by general practitioners. *Ann Med Interne (Paris)*. 2003;154:51-4.
167. Dürsteler-MacFarland KM, Vogel, M., Wiesbeck, G.A.,. There is no age limit for methadone: a retrospective cohort study. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2011;6(9).
168. D'Aunno T, Pollack HA, Frimpong JA, Wutchiett D. Evidence-based treatment for opioid disorders: a 23-year national study of methadone dose levels. *Journal of substance abuse treatment*. 2014 Oct;47(4):245-50.
169. Kreek MJ, Borg L, Ducat E, Ray B. Pharmacotherapy in the treatment of addiction: methadone. *Journal of addictive diseases*. 2010 Apr;29(2):200-16.
170. Strang J, Hall W, Hickman M, Bird SM. Impact of supervision of methadone consumption on deaths related to methadone overdose (1993-2008): analyses using OD4 index in England and Scotland. *Bmj*. 2010 Sep 16;341:c4851.
171. Unit. CNDI. Croatian National Report to the EMCDDA. Zagreb; Government of the Republic of Croatia office for combating drug abuse. 2014. 2014 [cited 2019 April 12, Available at: [http://www.hzjz.hr/wpcontent/uploads/2013/11/DROGE\\_2014](http://www.hzjz.hr/wpcontent/uploads/2013/11/DROGE_2014)].
172. Hzzj. Publikacije 2015 [cited 2019 Travanj 12, dostupno na <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/izvjesce-o-osobama-lijecenim-zbog-zlouporebe-psihoaktivnih-droga-u-hrvatskoj-u-2015/>].
173. Katalinić D MM, Mayer D. Izvješće o osobama liječenim zbog zlouporebe psihoaktivnih droga u Hrvatskoj u 2012. 2012 [cited 2019 Travanj 12, dostupno na <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/izvjesce-o-osobama-lijecenim-zbog-zlouporebe-psihoaktivnih-droga-u-hrvatskoj-u-2012/>].

174. Katalinić D HA. Izvješće o osobama liječenim zbog zlouporabe psihoaktivnih droga u Hrvatskoj u 2014. 2014 [cited 2019 Travanj 12, dostupno na <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/izvjesce-o-osobama-lijecenim-zbog-zlouporabe-psihoaktivnih-droga-u-hrvatskoj-u-2014/>].
175. Katalinić D KM, Mayer D, i sur. Izvješće o osobama liječenim zbog zlouporabe psihoaktivnih droga u Hrvatskoj u 2007. godini 2007 [cited 2019 Travanj 12, dostupno na <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/izvjesce-o-osobama-lijecenim-zbog-zlouporabe-psihoaktivnih-droga-u-hrvatskoj-ranija-izdanja/>].
176. JL. A. Izvješće o provedbi Nacionalne strategije i Akcijskog plana suzbijanja zlouporabe droga u Republici Hrvatskoj 2010 [cited 2019 Travanj 12, dostupno na <https://drogeiovisnosti.gov.hr/pristup-informacijama/strategije-planovi-i-izvjesca/izvjesca-o-provedbi-nacionalne-strategije-i-akcijskih-planova/940>].
177. Laberke PJ, Bartsch C. Trends in methadone-related deaths in Zurich. *International journal of legal medicine*. 2010 Sep;124(5):381-5.
178. Chen KW, Berger CC, Forde DP, D'Adamo C, Weintraub E, Gandhi D. Benzodiazepine use and misuse among patients in a methadone program. *BMC psychiatry*. 2011 May 19;11:90.
179. Wolf BC, Lavezzi WA, Sullivan LM, Flannagan LM. Methadone-related deaths in Palm Beach County. *Journal of forensic sciences*. 2004 Mar;49(2):375-8.
180. Darke S, Duflou J, Torok M. The comparative toxicology and major organ pathology of fatal methadone and heroin toxicity cases. *Drug and alcohol dependence*. 2010 Jan 1;106(1):1-6.
181. Frauger E, Nordmann S, Orleans V, Pradel V, Pauly V, Thirion X, et al. Which psychoactive prescription drugs are illegally obtained and through which ways of acquisition? About OPPIDUM survey. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2012 Aug;26(4):549-56.
182. Shields LB, Hunsaker Iii JC, Corey TS, Ward MK, Stewart D. Methadone toxicity fatalities: a review of medical examiner cases in a large metropolitan area. *Journal of forensic sciences*. 2007 Nov;52(6):1389-95.
183. Weimer MB, Korthuis PT, Behonick GS, Wunsch MJ. The source of methadone in overdose deaths in Western Virginia in 2004. *Journal of addiction medicine*. 2011 Sep;5(3):188-202.
184. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011 Aug 13;378(9791):571-83.
185. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 2014 Nov;61(1 Suppl):S45-57.

186. Kielland KB, Skaug K, Amundsen EJ, Dalgard O. All-cause and liver-related mortality in hepatitis C infected drug users followed for 33 years: a controlled study. *Journal of hepatology*. 2013 Jan;58(1):31-7.
187. Ti L, Socías ME, Wood E, Milloy MJ, Nosova E, DeBeck K, et al. The impact of methadone maintenance therapy on access to regular physician care regarding hepatitis C among people who inject drugs. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194162.
188. Artenie AA, Minoyan N, Jacka B, Høj S, Jutras-Aswad D, Roy É, et al. Opioid agonist treatment dosage and patient-perceived dosage adequacy, and risk of hepatitis C infection among people who inject drugs. *CMAJ*. 2019 Apr;191(17):E462-E8.
189. Wang CC, Liu CH, Lin CL, Wang PC, Tseng TC, Lin HH, et al. Fibrosis index based on four factors better predicts advanced fibrosis or cirrhosis than aspartate aminotransferase/platelet ratio index in chronic hepatitis C patients. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2015 Oct;114(10):923-8.

## 8. SAŽETAK

### OVISNICI O HEROINU U PROGRAMU ODRŽAVANJA METADONOM: UTJECAJ STUPNJA OŠTEĆENJA JETRE NA KONCENTRACIJE METADONA I NJEGOVOG METABOLITA, RIZIK OD PREDOZIRANJA I SMRTNOST

Prvi cilj je bio, koristeći već postojeće epidemiološke i anamnestičke podatke heroinskih ovisnika uključenih u supstitucijski metadonski program održavanja u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2001. do 2015. godine, procijeniti dosadašnja dostignuća programa, kao i epidemiološke trendove i nedostatke liječenja, s posebnim naglaskom na rizike predoziranja i smrtnost.

Drugi cilj je bio izraditi presječnu studiju kojom bi se istražila korelacija preporučenih doza metadona s koncentracijom metadona i njegovih inaktivnih metabolita u tjelesnim tekućinama ambulantnih pacijenata koji se nalaze u supstitucijskom programu održavanja.

Treći cilj je bio, koristeći neinvazivne i lako dostupne prediktore oštećenja funkcije jetre, ispitati metaboličku krivulju metadona kod pacijenata s jetrenim deficitom te istražiti utjecaj stupnja oštećenja jetrenog tkiva na metabolizam metadona. Na taj način bi se procijenila korisnost neinvazivnih prediktora oštećenja funkcije jetre u svakodnevnoj praksi, pogotovo u otkrivanju mogućih rizika kumulativnog toksičnog učinka metadona, predoziranja i smrtnosti.

Za potrebe prvog znanstvenog istraživanja, koje je dio doktorske disertacije, prikupljeni su arhivski podaci za ukupno 3189 heroinskih ovisnika registriranih u izvanbolničkoj ambulanti Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije u petnaestgodišnjem razdoblju (2001. – 2015.). Također, korišteni su obdukcijски podaci ukupno 186 pacijenta koji su umrli od predoziranja metadonom u razdoblju 2001. – 2015.

Za potrebe drugog istraživanja ispitanici su unovačeni u ambulanti za izvanbolničko supstitucijsko liječenje metadonom Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije u razdoblju od 2013. do 2016. godine. Ispitanici su bili odrasli muškarc i ovisnici o heroinu u metadonskom programu održavanja. Primjenom kriterija uključenja u studiju odabrana su 74 ispitanika. Zbog izostanka suradnje ili nedostatka potrebnih podataka iz medicinske dokumentacije isključeno je 18 (25%) uključenih ovisnika. Konačni uzorak se sastojao od 56 ispitanika, koji su podijeljeni u skupine prema njihovom HCV statusu (pozitivan, negativan ili klinička remisija [CR]), APRI indeksu ( $<0,7$  i  $\geq 0,7$ ) i rezultatu FIB-4 indeksa ( $<1,45$ ;  $1,45 - 3,25$ ;  $> 3,25$ ).

Ukupan broj ovisnika u metadonskom programu liječenja u Splitsko-dalmatinskoj županiji tijekom istraživanog razdoblja bio je stabilan (izuzev u 2005. i 2006. godini), a broj novih opioidnih ovisnika koji su se prvi put javili na liječenje smanjio se za 62,5%. Broj ovisnika koji su bili u

dugoročnom programu održavanja povećao se za 198%, a broj ovisnika koji su bili u kratkotrajnom detoksifikacijskom metadonskom programu smanjio se za 96,4%. Prema rezultatima izvedenih obdukcija 186 smrtnih slučajeva označenih kao predoziranja, metadon je pronađen u 56 slučajeva, a u 39 slučajeva naveden je kao uzrok smrti (70%). Provjerom baze podataka Zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, od ukupnog broja obduciranih bolesnika s dijagnosticiranim predoziranjem metadonom, samo njih 23 (59%) imala su metadon kao terapiju.

Drugo istraživanje je pokazalo kako se metabolički omjer i koncentracija metabolita metadona u plazmi linearno smanjuju s HCV infekcijom za faktor 1,67 ( $P = 0,001$ ), odnosno 2,2 ( $P = 0,043$ ). Omjer metabolizma u plazmi smanjen je u bolesnika s APRI indeksom  $\geq 0,7$  po prosječnom faktoru 2,12 ( $P = 0,01$ ), a koncentracija metabolita metadona u plazmi za faktor 6,16 ( $P = 0,009$ ). Omjer metabolizma u urinu se smanjio s jačinom fibroze-4 prosječni faktor 1,63 ( $P = 0,008$ ), dok se koncentracija metabolita metadona smanjila za faktor 3,53 ( $P = 0,007$ ).

Rezultati prve studije pokazuju povoljni epidemiološki trend zbog smanjenja broja novih ovisnika o opioidima u programu liječenja. Zadržavanje opioidnih ovisnika u supstitucijskoj terapiji pokazuje učinkovitost metadonskog programa održavanja. Naše istraživanje nije pokazalo nikakav utjecaj metadonske supstitucijske terapije na povećan rizik smrtnosti zbog specifičnog predoziranja.

Rezultati druge studije pokazuju kako oštećenje jetre ima utjecaj na metabolizam metadona te da je poželjno indekse funkcije jetre redovito izračunavati tijekom MMT-a za titriranje doze metadona.

## 9. SUMMARY

### **HEROIN ADDICTS IN METHADONE MAINTENANCE PROGRAM: IMPACT LIVER DAMAGE TO METHADONE CONCENTRATION AND HIS METABOLITE, RISK TO OVER DOSE AND MORTALITY**

The aim of the first study was to evaluate the substitution treatment system and policy of opiate addicts treatment, the epidemiological trend, and risk of overdose mortality.

The aim of the second study was to assess the effect of liver damage on methadone metabolism in opiate addicts undergoing methadone maintenance treatment (MMT).

According to results obtained from performed autopsies, 186 death cases were determined as overdoses. Methadone was found in 56 of those cases and was declared as the cause of death in 39 cases (70%). Of the total number of autopsied patients with diagnosed methadone overdose, only 23 (59%) had been recorded to receive methadone therapy in Public Health Institute of Split-Dalmatia County database.

Metabolic ratio and methadone metabolite concentration in plasma decreased linearly with HCV infection status by the factor of 1.67 ( $P = 0.001$ ) and 2.2 ( $P = 0.043$ ), respectively. Metabolic ratio in plasma decreased in patients with APRI index  $\geq 0.7$  by the average factor of 2.12 ( $P = 0.01$ ) and methadone metabolite concentration in plasma decreased by the factor of 6.16 ( $P = 0.009$ ). Metabolic ratio in urine decreased with the severity of fibrosis-4 score by the average factor of 1.63 ( $P = 0.008$ ), whereas methadone metabolite concentration decreased by the factor of 3.53 ( $P = 0.007$ ).

Our research did not determine any influence of methadone substitution therapy on an increasing risk of specific (overdose) mortality. Liver damage decreases methadone metabolism. Indices of liver function should be calculated regularly during MMT for methadone dose titration

## 10. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODATCI

**Ime i prezime:** Željko Ključević

**Adresa:** Put Gradine 96 21220 Trogir RH

**Elektronička pošta:** [zeljko.kljucevic@gmail.com](mailto:zeljko.kljucevic@gmail.com)

**Državljanstvo:** RH

**Datum i mjesto rođenja:** 18. siječnja 1961.godine, Slavonski Brod

**ZVANJE:** doktor medicine, specijalist psihijatar

### IZOBRAZBA:

2013 i dalje	Doktorand na studiju „TRIBE“ Medicinski fakultet u Splitu
1997 do 2001	Specijalizacija iz psihijatrije
1996 do 1997	Uvodni tečaj iz psihoanalize
1994 do 1996	Poslijediplomski studij iz psihotraume
1995 do 1995	Tečaj ronjenja u sigurnosti
1981 do 1988	Studij medicine; Medicinski fakultet u Rijeci

### RADNO ISKUSTVO:

2007. i dalje	Voditelj službe za mentalno zdravlje NZJZ SDŽ Split
2015. i dalje	Suradnik asistent Zdravstveni studiji Sveučilište u Splitu
2005. i dalje	Stručni suradnik psihijatar u Centru za psihosocijalnu pomoć Split
1991. do 2007.	Visoki časnik u HV, načelnik zdravstvene struke
1988. do 1991.	Liječnik obiteljske medicine
1987. do 1988.	Liječnik stažist

## MATERINSKI JEZIK:

- Hrvatski jezik

## OSTALI JEZICI:

- Engleski jezik

RAZUMIJEVANJE		GOVOR		PISANJE
Slušanje	Čitanje	Govorna interakcija	Govorna produkcija	
B2	B2	B2	B2	B2
Stupnjevi: A1/2: Početnik - B1/2: Samostalni korisnik - C1/2 Iskusni korisnik Zajednički europski referentni okvir za jezike				

## OSTALE AKTIVNOSTI:

### Komunikacijske vještine

Dobre komunikacijske vještine stečene tijekom rada na mjestu voditelja službe za mentalno zdravlje, stečene vještine u okviru poslijediplomskog doktorskog studija TRIBE, u okviru predavača na Stručno-razvojnog centru za izobrazbi kadrova u predškolskom obrazovnom sustavu, suradnika na Sveučilišnom odjelu zdravstvenih studija u Splitu, u radu s braniteljima u Centru za psihosocijalnu pomoć Ministarstva branitelja RH Split..

### Organizacijske / rukovoditeljske vještine

od 2007.g. vodim Zdravstvenu službu od 19 zaposlenika

### Poslovne vještine

dobro vladanje postupcima upravljanja kvalitetom

### Računalne vještine

dobro višegodišnje vladanje alatima Microsoft Office

### Ostale vještine

- upravljanje ljudskim resursima stečene radom u MORH-u
- Predsjednik Stručnog vijeća NZJZ SDŽ u 2 mandata
- Član Upravnog vijeća NZJZ SDŽ u 2 mandata

### Projekti:

Ministarstvo zdravstva RH

2019:

„Zdrave ideje“2019

2018:

„Zdrave ideje“2018

2017:

„Zagrli život“

2016:

„Savjetovalište za zaštitu mentalnog zdravlja djece i mladih i HIV“

2015:

„Savjetovalište za zaštitu mentalnog zdravlja djece i mladih i Pad je let“

2014:

„Savjetovalište za zaštitu mentalnog zdravlja djece i mladih i Pad je let“

2013:

„Savjetovalište za zaštitu mentalnog zdravlja djece i mladih i Pad je let“

### Članstvo u udrugama:

Hrvatsko društvo za alkoholizam i druge ovisnosti



Objavljeni radovi u časopisima:	4 (2 u CC)
Urednik i autor knjige:	1
Poglavlja u knjigama:	1
Urednik i koautor priručnika:	12

#### RADOVI U CC:

1. **Davorka Sutlovic, MSc, PhD, Zeljko Kljucevic, MD**, Livia Sliskovic, MSc, Helena Susnjar, MD, Ivo Viskovic, MD, and Marija Definis-Gojanovic, MD, PhD.

Methadone Maintenance Treatment: A 15-year: Retrospective Study in Split-Dalmatia County, Croatia. Ther Drug Monit Volume 40, Number 4, August 2018

2. **Željko Ključević**, BenjaminBenzon, Nikola Ključević, Maja Veršić Bratinčević, Davorka Sutlović. Liver damage indices as a tool for modifying methadone maintenance treatment: a cross-sectional study. Croat Med J. 2018;59:298-306