



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАКАЗ**

10.11.2008

№ 645

м. Київ

Про затвердження методичних рекомендацій «Замісна підтримувальна терапія в лікуванні хворих із синдромом залежності від опіоїдів»

На виконання пункту 26 Заходів з виконання Національної програми забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, допомоги та лікування ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2004-2008 роки, затвердженої постановою Кабінету Міністрів від 04.03.04 № 264, з метою забезпечення науково-методичного забезпечення провадження замісної підтримувальної терапії для споживачів ін'єкційних наркотиків

**НАКАЗУЮ:**

1. Затвердити методичні рекомендації «Замісна підтримувальна терапія в лікуванні хворих із синдромом залежності від опіоїдів» (додаються).

2. Міністру охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, начальникам головних управлінь охорони здоров'я Дніпропетровської, Луганської, Львівської та Харківської, Київської, Головного управління охорони здоров'я та медицини катастроф Черкаської, управління охорони здоров'я та курортів Вінницької, управління охорони здоров'я та медицини катастроф Одеської, управлінь охорони здоров'я обласних державних адміністрацій, Головного управління охорони здоров'я та медичного забезпечення Київської та управління охорони здоров'я Севастопольської міських державних адміністрацій забезпечити впровадження методичних рекомендацій «Замісна підтримувальна терапія в лікуванні хворих із синдромом залежності від опіоїдів», затверджених цим наказом, в підпорядкованих лікувально-профілактичних закладах.

3. Контроль за виконанням цього наказу покласти на заступника Міністра В.Д. Юрченка.

**Міністр**

**В.М. Князевич**



ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказом МОЗ України  
від 10.11.2008 № 645

**ЗАМІСНА ПІДТРИМУВАЛЬНА ТЕРАПІЯ  
В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ  
ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ОПІОЇДІВ**

**Методичні рекомендації**

Київ – 2008

# ЗМІСТ

---

<b>Перелік скорочень .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Вступ .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Загальна частина .....</b>	<b>10</b>
<b>Визначення термінів (використано рекомендації ВООЗ).....</b>	<b>10</b>
<b>2.1. Спільна позиція ВООЗ, UNAIDS та UNODC .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2. Зловживання опіоїдами та залежність від них .....</b>	<b>14</b>
2.2.1. Опіоїди: хіміко-фармакологічні властивості .....	14
2.2.2. Теорія опіатних рецепторів.....	15
2.2.3. Клінічні та психосоціальні наслідки зловживання опіоїдами.....	17
2.2.4. Епідеміологія опіоїдної залежності.....	23
<b>3. Спеціальна частина .....</b>	<b>25</b>
<b>3.1. Історія замісної терапії .....</b>	<b>25</b>
<b>3.2. Клінічна фармакологія замісних препаратів .....</b>	<b>26</b>
3.2.1. Метадон .....	26
3.2.1.1. Загальні відомості.....	26
3.2.1.2. Фармакокінетика та фармакодинаміка метадону .....	27
3.2.1.3. Механізм дії і терапевтичні ефекти метадону .....	29
3.2.1.4. Показання для застосування метадону .....	29
3.2.1.5. Побічні дії метадону .....	29
3.2.1.6. Безпека.....	30
3.2.1.7. Форми випуску та дозування.....	30
3.2.2. Бупренорфін .....	31
3.2.2.1. Загальні відомості .....	31
3.2.2.2. Фармакокінетика та фармакодинаміка бупренорфіну .....	31
3.2.2.3. Механізм дії та терапевтичні ефекти бупренорфіну .....	32
3.2.2.4. Показання для застосування бупренорфіну .....	33
3.2.2.5. Побічні дії бупренорфіну .....	33
3.2.2.6. Безпека .....	33
3.2.2.7. Форми випуску.....	34

<b>3.3. Організаційні принципи комплексного лікування з використанням замісної підтримувальної терапії метадоном та бупренорфіном .....</b>	<b>35</b>
<b>3.4. Прийом та виписка у програмах замісної терапії.....</b>	<b>40</b>
3.4.1. Цілі ЗПТ .....	40
3.4.2. Показання, протипоказання та застереження для призначення ЗПТ .....	40
3.4.3. Вибір препарату для ЗПТ.....	42
3.4.4. Процедура прийому до програми.....	43
3.4.5. Виписка пацієнтів із програми ЗПТ .....	44
3.4.6. Список очікування.....	45
<b>3.5. Фази лікування та призначення препаратів .....</b>	<b>46</b>
3.5.1. Індукція (початкова фаза), визначення підтримувальної дози метадону .....	47
3.5.2. Індукція при лікуванні бупренорфіном.....	48
3.5.3. Фаза стабілізації при лікуванні метадоном .....	50
3.5.4. Фаза стабілізації при лікуванні бупренорфіном.....	51
3.5.5. Підтримувальна фаза при лікуванні бупренорфіном та метадоном .....	52
3.5.6. Детоксикація при завершенні замісної підтримувальної терапії .....	53
3.5.7. Лікування синдрому відміни опіоїдів замісними препаратами ..	55
3.5.8. Перехід з бупренорфіну на метадон та навпаки .....	55
<b>3.6. Проблеми, що часто зустрічаються.....</b>	<b>56</b>
3.6.1. Продовження ризикованого вживання нелегальних наркотиків	56
3.6.2. Пропуски доз.....	57
3.6.3. Блювота після прийому препарату .....	57
3.6.4. Відвідання у зміненому стані .....	58
3.6.5. Побічні дії .....	58
3.6.6. Передозування.....	58
3.6.7. Керування автотранспортом і технікою .....	59
<b>3.7. Нагляд і поточний контроль стану пацієнтів.....</b>	<b>60</b>

<b>3.8. Реабілітаційні заходи і психологічна корекція</b> .....	<b>61</b>
<b>3.9. Групи з особливими потребами</b> .....	<b>62</b>
3.9.1. ВІЛ-інфіковані й особи, хворі на СНІД .....	62
3.9.2. Хворі на туберкульоз .....	62
3.9.3. Хворі на гепатити В і С.....	63
3.9.4. Вагітні жінки .....	64
3.9.5. Абстинентний синдром у немовлят.....	65
<b>3.10. Особливі режими лікування</b> .....	<b>66</b>
3.10.1. Лікування в умовах арешту або ув'язнення .....	66
3.10.2. Домашній прийом метадону або бупренорфіну.....	67
3.10.3. Призначення препарату за рецептом .....	69
3.10.4. Лікування у неспеціалізованих лікувальних закладах .....	69
3.10.5. Стаціонарне лікування в інших лікувально-профілактичних установах .....	69
<b>3.11. Моніторинг і оцінка результатів</b> .....	<b>70</b>
<b>Перелік рекомендованої літератури</b> .....	<b>73</b>
<b>Додатки</b> .....	<b>75</b>
<b>Додаток 1.</b> Контрольний перелік питань для оцінки діагностичних критеріїв синдрому залежності МКБ-10 .....	75
<b>Додаток 2.</b> Оцінка синдрому відміни опіоїдів .....	77
<b>Додаток 3.</b> Взаємодія метадону з медичними препаратами та іншими речовинами .....	79
<b>Додаток 4.</b> Взаємодія метадону з антиретровірусними препаратами	85
<b>Додаток 5.</b> Побічні дії опіоїдів, їх причини та лікарська тактика.....	88
<b>Додаток 6.</b> Симптоми гострої інтоксикації різними видами наркотичних речовин .....	91
<b>Додаток 7.</b> Окремі розділи з «Порядку обігу наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів в державних і комунальних закладах охорони здоров'я України», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18. 12. 97 р. №356 .....	93
<b>Додаток 8.</b> Зразок форми інформованої згоди .....	95

## Перелік скорочень

---

<b>АСН</b> .....	абстинентний синдром у немовлят
<b>ВААРТ</b> .....	високоактивна антиретровірусна терапія
<b>ВІЛ</b> .....	вірус імунодефіциту людини
<b>ВНС</b> .....	вегетативна нервова система
<b>ВООЗ</b> .....	Всесвітня організація охорони здоров'я
<b>ГАС</b> .....	гострий абстинентний синдром
<b>ГГТ</b> .....	гамаглутамілтрансфераза
<b>ЕКГ</b> .....	електрокардіографія
<b>ЗП</b> .....	замісний препарат
<b>ЗПТ</b> .....	замісна підтримувальна терапія
<b>ЗТ</b> .....	замісна терапія
<b>ІПЧК</b> .....	інфекції, що передаються через кров
<b>КРП</b> .....	клініка реабілітації та підтримки
<b>ЛКК</b> .....	лікарсько-консультативна комісія
<b>ЛПУ</b> .....	лікувально-профілактична установа
<b>МДК</b> .....	мультидисциплінарна команда
<b>МКХ-10</b> .....	міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду
<b>СІН</b> .....	споживач ін'єкційних наркотиків
<b>СНІД</b> .....	синдром набутого імунодефіциту
<b>ЦНС</b> .....	центральна нервова система
<b>NIDA</b> .....	Національний інститут вивчення зловживання наркотиками (США)
<b>RW</b> .....	реакція Васермана
<b>UNAIDS</b> .....	Об'єднана комісія ООН з питань ВІЛ/СНІД
<b>UNODC</b> .....	Офіс ООН з наркотиків та злочинності

## 1. ВСТУП

---

В Україні, як і в більшості європейських країн, протягом останніх 15 років виникли серйозні проблеми, викликані протизаконним вживанням наркотичних речовин. Лише в наркологічній службі обліковано понад 80 тисяч споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН). Водночас, згідно з даними соціологічних досліджень (2003 р.), їхня кількість сягає 560 тисяч. Вживання наркотиків вже давно перетворилося з винятково медичної на велику соціальну проблему – у першу чергу, через криміналізацію наркоспоживачів, а також через ризик інфікування ВІЛ та іншими інфекціями, що передаються через кров (гепатити В і С). Той факт, що споживання наркотиків сприяє поширенню ВІЛ, протягом останніх кількох років викликає особливу тривогу в суспільстві. Ризик сероконверсії для СІН залишається дуже високим, тобто з часом дедалі більша кількість споживачів ін'єкційних наркотиків стають ВІЛ-інфікованими (серопозитивними). Так, наприклад, за даними вторинного епідагляду, в деяких регіонах України понад 60% СІН є ВІЛ-позитивними.

Хоча віднедавна в Україні все частіше з'являються кокаїн і синтетичні стимулятори, надто популярні на Заході й у США, понад 90% зареєстрованих наркозалежних в Україні страждають саме від опіоїдної залежності (дані МОЗ України). Найпоширенішим нелегальним опіатом в Україні є ацетильований екстракт макової соломки, що виготовляється кустарним способом і вживається шляхом внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення. Вітчизняний і світовий досвід лікування опіоїдної залежності свідчить, що не більше ніж чверть від загального числа хворих, пройшовши лікування, утримуються від уживання наркотиків протягом тривалого часу (1 рік і більше). Інші або взагалі ухиляються від лікування, або невдовзі після нього повертаються до зловживання наркотиками, що обумовлює високий рівень кримінальної активності в цій соціальній групі і подальше поширення ВІЛ-інфекції та гепатитів.

ВООЗ визначила 5 базових принципів профілактики ВІЛ-інфекції для тих, хто вживає наркотики. Це інформування та первинна профілактика; доступність медичної та соціальної допомоги; проведення аустріч-роботи серед наркоспоживачів; можливість отримувати стерильне обладнання для ін'єкцій; а також замісна підтримувальна терапія для наркозалежних, що вживають опіоїди.



Тривалі дослідження, проведені в США, Західній Європі та Австралії, підтвердили, що замісна терапія є найефективнішим методом у комплексі лікування та реабілітації хворих на опіоїдну залежність. ВООЗ наполягає що особливо важливо використовувати цей вид лікування саме в тих країнах, де головним шляхом розповсюдження ВІЛ-інфекції є ін'єкції, а головна уражена група – СІН.

Ці методичні рекомендації призначені для лікарів (насамперед, наркологів) і організаторів охорони здоров'я, а також для всіх, хто так чи інакше причетний до надання допомоги особам із синдромом опіоїдної залежності. Рекомендації також будуть корисні студентам медичних ВНЗ та факультетів з соціальної роботи.

## 2. ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

---

### **Визначення термінів (використано рекомендації ВООЗ)**

**Замісний препарат (ЗП)** – лікарський засіб, що має властивості опіатного агоніста. Це може бути повний опіатний агоніст – метадон, або частковий (агоніст – антагоніст) – бупренорфін.

**Замісна терапія (ЗТ)** – призначення замісного препарату в комплексному лікуванні синдрому залежності, що виник внаслідок уживання опіоїдів. Замісний препарат поліпшує стан хворого, запобігає розвитку синдрому відміни, зменшує потяг до нелегальних наркотиків, створює можливість реабілітації і зменшує імовірність ризикованої поведінки (щодо ВІЛ-інфекції й інших хвороб, що передаються через кров). Препарат із замісними властивостями може призначатися на термін від декількох тижнів (детоксикація) до багатьох років (ЗПТ).

**Детоксикація за допомогою замісних препаратів** – лікування призначеним ЗП у постійно зменшуваних дозах з метою мінімізації прояву синдрому відміни опіоїдів та забезпечення повної відмови від уживання наркотичних речовин.

**Замісна підтримувальна терапія (ЗПТ)** – довгострокове (6 місяців і більше) застосування постійних доз ЗП у комплексному лікуванні залежності від опіоїдів з метою стабілізації психічного стану хворого, зменшення медичних і соціальних наслідків уживання незаконних наркотиків, створення передумов для реабілітації та лікування інших хвороб (СНІД, гепатит В і С, ТБС, септичні стани тощо).

**Клініка реабілітації і підтримки (КРП)** – спеціальний підрозділ, що створюється на базі ЛПУ відповідно до встановленого порядку з метою проведення лікування і реабілітації хворих на опіатну залежність з використанням ЗТ.

**Лікар КРП** – сертифікований лікар-нарколог або лікар, що пройшов спеціальну підготовку з проведення ЗТ. Лікар КРП безпосередньо здійснює лікування і нагляд за станом пацієнта.

**Опіати** – природні алкалоїди опійного маку, що мають вплив на опіатні рецептори ЦНС. Найпоширеніші представники: морфін, кодеїн, наркотин.

**Опіоїди** – алкалоїди опійного маку, їхні похідні та синтетичні аналоги, а також речовини, що синтезуються в організмі людини. Загальною ознакою опіоїдів є їхня специфічна взаємодія з опіатними рецепторами ЦНС.

**Агоністи опіатних рецепторів (опіатні агоністи)** – речовини, які комплементарно взаємодіють з опіатними рецепторами і викликають їхню активацію, що обумовлює специфічні ефекти в ЦНС. Представники: морфін, героїн, компоненти ацетильованого екстракту макової соломки, метадон, ЛААМ.

**Антагоністи опіатних рецепторів (опіатні антагоністи)** – речовини, що зв'язуються з рецепторами, але не активують їх. Антагоністи блокують опіатні рецептори ЦНС і запобігають дії опіатних агоністів. Представники – налоксон, налтрексон.

**Агоністи-антагоністи опіатних рецепторів (опіатні агоністи-антагоністи)** – речовини, котрі мають змішані властивості. Представники – бупренорфін, буторфанол.

## **2.1. Спільна позиція ВООЗ, UNAIDS та UNODC**

ВООЗ спільно з UNAIDS та UNODC розробила та розповсюдила «Спільну позицію щодо замісної терапії», у якій на підставі численних контрольованих та рандомізованих досліджень надано рекомендації стосовно її запровадження. Головні тези, викладені в цьому документі, наведено нижче.

Лікування опіоїдної залежності – важливий стратегічний елемент діяльності, спрямованої на мінімізацію та усунення медичних та соціальних наслідків такої залежності на рівні індивіда та суспільства. Якщо ж належне лікування в цих випадках не запроваджується, це, як правило, дорого коштує як закладам охорони здоров'я, так і суспільству в цілому. Витрати на тих, хто не лікувався, в 7 разів вищі.

Як і у випадку інших захворювань, таких, як-от артеріальна гіпертензія, цукровий діабет та ішемічна хвороба серця, люди з опіоїдною залежністю можуть стабілізувати свій стан за допомогою набуття і

міцного засвоєння певних поведінкових змін у поєднанні з вживанням відповідних лікарських препаратів.

Після проведення детоксикації, що не супроводжується додатковим втручанням лікарів, надзвичайно часто розвивається рецидив вживання опіоїдів, а отже, сама лиш детоксикація рідко буває адекватним методом лікування опіоїдної залежності.

У процесі лікування і реабілітації осіб з опіоїдною залежністю основними завданнями є: зменшити залежність від заборонених наркотиків; знизити захворюваність і смертність, викликані вживанням заборонених опіоїдів або пов'язани з ним (наприклад, через інфекційні захворювання); поліпшити фізичне і психічне здоров'я; сприяти скороченню кількості випадків злочинного поведіння, поверненню до праці і навчання, підвищенню якості соціального функціонування.

Остаточна і повна відмова від вживання опіоїдів – це ідеальна мета, що існує у віддаленій перспективі.

Немає єдиного методу лікування, ефективного для всіх пацієнтів. Пропоновані види і форми допомоги повинні бути досить різноманітними та гнучкими, що дозволить реагувати на потреби клієнтів, з огляду на ступінь важкості їхньої залежності, особисті обставини, мотивацію, а також реакцію на втручання. Раціональний підхід до нагляду за пацієнтами з опіоїдною залежністю припускає збалансоване поєднання методів лікарської терапії, психотерапії, психосоціальної реабілітації та заходів, спрямованих на усунення або хоча б послаблення факторів ризику.

Придатними для використання під час замісної терапії опіоїдної залежності є речовини, що мають деякі властивості опіоїдів, потрібні для того, аби ці речовини могли запобігати появі симптомів відмови і зменшувати потяг до наркотиків. Водночас, вони послаблюють ефекти героїну або інших опіоїдних наркотиків, зв'язуючи опіоїдні рецептори у головному мозку. Якщо нелегальні опіоїди споживачі наркотиків зазвичай вводять шляхом ін'єкцій, то медикаменти для замісної терапії вживають перорально у формі таблеток або розчину; відтак, усувається ризик зараження інфекційними захворюваннями, пов'язаний з ін'єкціями.

Замісна підтримувальна терапія є найефективнішим способом фармакологічного лікування опіоїдної залежності. В результаті чис-

ленних контрольованих випробувань, широкомасштабних довготривалих досліджень і оцінок програм отримано узгоджені дані щодо того, що внаслідок застосування цього методу зазвичай істотно скорочується вживання заборонених опіоїдів, знижуються рівні злочинності та смертності внаслідок передозування, а також зменшується кількість випадків поведінки з високим ризиком інфікування ВІЛ.

Замісна підтримувальна терапія опіоїдної залежності – важливий компонент методів надання допомоги, що базуються на позалікарняному підході, оскільки її можна проводити амбулаторно.

Призначення замісної терапії та надання особам з опіоїдною залежністю опіоїдних агоністів для прийому – у рамках офіційно визнаної медичної практики, затвердженої компетентними органами, – узгоджується з положеннями Конвенцій 1961 і 1971 р. щодо наркотичних та психотропних речовин.

Замісна терапія опіоїдної залежності як така сприяє скороченню вживання опіоїдів. Однак, отримано дані про те, що залучення психологічних методів лікування і соціальних заходів підвищує загальну ефективність програм замісної терапії.

Відповідно до результатів наукових досліджень, психологічне консультування має велике значення для тих, хто відчуває в ньому потребу, однак якщо його нав'язувати пацієнтові, то можна спричинити ефект, зворотний бажаному.

Лікування ефективно сприяє скороченню вживання заборонених опіоїдів, а також обумовлених ними медичних і соціальних витрат.

Воно є набагато дешевшим за альтернативні варіанти – наприклад, якщо не лікувати людей з опіоїдною залежністю або ув'язнювати їх.

Відповідно до деяких оцінок, кожен долар, вкладений у програми лікування опіоїдної залежності, може зберегти чотири-сім доларів тільки завдяки таким факторам, як зменшення збитків, завданих злочинністю, пов'язаною з наркотиками, і крадіжками та пограбуваннями, а також скорочення витрат на карне судочинство. Якщо врахувати економію на медичній допомозі, сумарне заощадження може перевищити витрати в співвідношенні 12:1.

## **2.2. Зловживання опіюдами та залежність від них**

### *2.2.1. Опіюди: хіміко-фармакологічні властивості*

Опіюди, що означає «подібні до опію», – це речовини рослинного та/або синтетичного, а також/або напівсинтетичного походження, які за морфо-хімічним складом мають спорідненість з опіатними рецепторами, що знаходяться в центральній нервовій системі. Взаємодіючи із рецепторами, опіюди забезпечують певну психоvegetативну дію: зниження порогу больової чутливості; емоційні відчуття, переважно позитивні; сонливість і деякі типові вегетативні реакції, як-от збудження центру блукаючого нерва та блювотного центру, пригнічення кишкової перистальтики, зниження основного обміну та температури тіла. Вони давно використовуються в медичній практиці задля зменшення болю, пригнічення кашлю, для підсилення ефекту наркотичних речовин, що застосовуються для наркозу, а також для усунення небажаної перистальтики кишкового тракту. До появи антидепресантів, тобто до 60-х років минулого століття, препарати опію застосовувались у психіатричній практиці для лікування депресії. Одним із найважливіших чинників дії опіюдів є здатність викликати патологічний потяг (addiction) та залежність (dependence).

Складений ВООЗ «Лексикон алкогольних та наркотичних термінів» визначає опіюди як родовий термін, що стосується 1) алкалоїдів опійного маку (*Papaver somniferum*), 2) його синтетичних аналогів та 3) сполук, що синтезуються в головному мозку, які здатні послаблювати біль та викликати відчуття комфорту (ейфорії). Алкалоїди опію та їхні синтетичні аналоги, уживані у високих дозах, також здатні викликати сопор, кому та пригнічення респіраторної функції.

Алкалоїди опію і його напівсинтетичні деривати включають морфін, діацетилморфін (героїн, діаморфін), гідроморфін, кодеїн і оксикодон. До синтетичних опіюдів належать: леворфанол, пропоксифен, фентаніл, метадон, петидин (меперидин), а також часткові агоністи пентазоцин і бупренорфін. Метаболітами організму, що мають властивості опіюдів, є ендорфіни і енкефаліни.

Найвідоміші опіюди, як-от морфін, героїн, гідроморфон, кодеїн, метадон і петидин, взаємодіють переважно з опіатними м-

рецепторами; вони викликають аналгезію, зміни настрою (наприклад, ейфорію, що може перетворитися на дисфорію або апатію), респіраторну депресію, уповільнення психомоторних реакцій, нечітке мовлення, сонливість, погіршення концентрації уваги і пам'яті, а також порушують здатність до мислення.\*

Згодом опіоїди призводять до зростання толерантності і певних нейроадаптивних змін, що відповідальні за розвиток гіперзбудливості у випадку відміни наркотику.

### 2.2.2. Теорія опіатних рецепторів

Опіатні рецептори – це ділянки вбудованих у постсинаптичні мембрани тривимірних субклітинних структур (фосфоліпіди), які комплексно зв'язуються з опіоїдами, викликають специфічні фізіко-хімічні зміни мембрани і тим самим забезпечують активацію даної клітини. Загалом, процес виглядає так: існує ділянка ліпідної мембрани, тісно спаяна з рецептором, яка виконує функцію каналу з регульованою активністю для перекачування іонів. У той момент, коли молекула діючої речовини, у даному випадку морфіну, зв'язується з рецептором, канал активується, проникність мембрани збільшується і завдяки потоковій іонів, найчастіше  $Ca^{++}$ , сигнал проходить крізь мембрану, викликаючи специфічну для цієї клітини відповідь.

Відомо кілька типів опіатних рецепторів. Найзначнішу роль відіграють  $\mu$ -,  $\delta$ - і  $\kappa$ -рецептори. При цьому анальгетичну і ейфоризуючу складові дії опіоїдів пов'язують з активацією  $\mu$ -рецепторів, а пригнічення дихальної функції – з дією  $\delta$ -рецепторів. Розрізняють два основні показники або дві функції комплексу «рецептор – активний компонент»: спорідненість (affinity) (здатність до зв'язування діючої молекули з рецептором) та ефективність (efficacy) активації. Ряд речовин може активувати рецептор, але швидко його звільняти і тим самим діяти лише короткотерміново; інші речовини, навпаки, надовго блокують рецептор, не активуючи його. Вони, отже, не допускають розвитку певних ефектів навіть за наявності діючої речовини в тканинах організму (механізм дії антагоністів).

---

\* Переважно це стосується суб'єктів із нормальною толерантністю до опіоїдів. У наркозалежних навіть високі дози опіоїдів можуть не викликати подібних ефектів.

Різні опіоїди по-різному взаємодіють з опіатними рецепторами і вибірково вступають у зв'язок з різними типами рецепторів, що і створює умови для різної фармакологічної дії. Таким чином, ми маємо підстави поділяти опіоїди на швидкодіючі, як-от морфін, і довгодіючі, як-от метадон (тривалість дії, окрім зв'язку з рецепторами, також залежить від періоду напіввиведення з плазми). Наприклад, бупренорфін, що належить до других, здатний зберігати зв'язок з рецепторами до 72 годин, що дозволяє використовувати його для замісної терапії навіть не щодня, а лише тричі і навіть двічі на тиждень. При цьому він не має ніякої активності відносно  $\kappa$ -рецепторів і дуже малу – відносно  $\delta$ -рецепторів. Це дозволяє йому залишатися найменш небезпечним опіоїдом серед нині відомих лікарських препаратів і робить його особливо привабливим з погляду використання в якості засобу замісної підтримувальної терапії.

Взаємодія опіоїдів з рецепторами добре пояснює механізми гострого ефекту морфіну або героїну, але мало допомагає в розумінні розвитку хронічних проблем, зокрема, хворобливого звикання і залежності. Для інтерпретації цих феноменів слід звернутися до теорії дофамінового дефіциту, яка протягом останніх років активно розробляється багатьма дослідниками. Вважається, що активність дофамінових структур значною мірою відповідальна за стан психологічного комфорту людини. Молекули дофаміну, що локалізуються в пресинаптичних мембранах, вивільнюються до синаптичної щілини під впливом певних речовин (нейротрансмітерів і нейромодуляторів). По завершенні процесу активації молекули дофаміну за допомогою механізму зворотного захоплення повертаються до везикул, зосереджених у пресинаптичній зоні нервового волокна. Завдяки генетичним особливостям у певної кількості людей дофамінова система працює недостатньо ефективно й у них відзначається свого роду «дофамінове голодування», що певною мірою може бути компенсоване за рахунок штучних механізмів активації опіоїдних рецепторів та отримання додаткових обсягів емоційних реакцій. Дофамінова теорія допомагає зрозуміти не тільки розвиток опіоїдної, але також алкогольної й інших видів наркотичної залежності. Особливе значення має той факт, що ця теорія, хоча й не містить відповідей на всі питання, допомагає зрозуміти, що проблеми наркотичної та алкогольної залежності – це хронічна хвороба, пов'язана з конкретними системними змінами функціонування мозку, а не просто



комплекс порушень поведінки, проти якого найефективнішими можуть вважатися засоби репресивного впливу.

### *2.2.3. Клінічні та психосоціальні наслідки зловживання опіоїдами*

Вживання опіоїдів може бути епізодичним і систематичним. Систематично – не означає щоденно. Спостерігається така системність, за якої препарат приймається, наприклад, один раз на місяць, з метою досягти розслаблення і приємно провести час. Причому така система може існувати впродовж багатьох років.

Розрізняють вживання опіоїдів за медичними показниками (хірургічна й онкологічна практика), вживання медичних опіоїдів без призначення лікаря і вживання «вуличних», нелегальних наркотиків. Опіоїди можуть вживатися перорально (відвар маку, таблетки кодеїну, метадон), під язик для розсмоктування (бупренорфін), підшкірно і внутрішньом'язово в ін'єкціях (частіше – за медичними показниками), внутрішньовенно (як правило, з метою досягнення ейфорії), інтраназально й інгаляційно (нюхання й паління героїну, куріння опію).

Клініко-фармакологічні ефекти опіоїдів можуть бути класифіковані таким чином:

#### безпосередні ефекти

- впливи на центральну нервову систему:
  - o аналгезія, ейфорія, відчуття тепла у шлунку, сонливість, нудота, блювота, пригнічення дихання, пригнічення кашлевого рефлексу, відчуття важкості у кінцівках;
- впливи на периферичну нервову систему:
  - o сухість слизових оболонок, закрепи, звуження зіниць, утруднення сечовипускання;
- впливи, опосередковані гістаміном:
  - o свербіж, пітливість, почервоніння шкіри, закладений ніс, звуження дихальних шляхів;

#### віддалені ефекти на тлі тривалого вживання

- скорочення або припинення менструального циклу, зміни лібідо, зміни оргазму, серцебиття, збільшення ваги, тривожні стани;

- хворобливе звикання;
- залежність.

Ті, хто вживає опіоїди, стають залежними, як правило, у віці 20-25 років і лишаються ними протягом десятиріч. Перебіг хвороби такий, що певні періоди абстиненції, тобто відмови від зловживання, чергуються із новими рецидивами. Інколи періоди абстиненції залежать від того, що людина перебуває в контрольованому середовищі (наприклад, у в'язниці) і не вживає опіоїдів через брак такої можливості. Початок та перебіг вживання наркотиків залежить від багатьох біологічних, соціально-економічних та психологічних чинників. Але, безсумнівно, багато людей, що починають вживати опіоїди, потім переходять до вживання із шкідливими наслідками; частина цих випадків, своєю чергою, перетворюється на синдром залежності. Ці два останніх явища вже, згідно МКХ-10, вважаються хворобами. Якщо хвороба сформувалася, то її перебіг відбувається певними циклами, що пов'язані із коливанням дози, намірами покинути вживання, зростанням доз, передозуванням, лікуванням, терміном ув'язнення, поверненням до вживання, переходом на інші наркотичні речовини, отриманням допомоги з приводу соматичних ускладнень та захворювань тощо. Все це разом прийнято в англійській літературі називати «наркотичною кар'єрою».

Від чверті до третини всіх залежних від опіоїдів помирають через передозування. Хвороба спричиняє аварії та травми, ВІЛ-інфекцію, отриману ін'єкційним шляхом, септичні захворювання та багато інших чинників, які так чи інакше пов'язані зі зловживанням опіоїдами. Зі збільшенням віку популяції відсоток наркозалежних у ній зменшується, оскільки певна кількість наркозалежних передчасно помирає.

Варто зазначити, що й досі не існує достатньо обґрунтованої думки щодо того, чи є наркозалежність із самого початку медичною проблемою, тобто виникає через певні біологічні, а точніше – генетичні причини, або ж спершу головну роль відіграють соціально-економічні чи сімейно-психологічні чинники. Але вже зараз у фахівців не виникає сумніву, що на момент формування залежності як консолідованого синдрому з підвищенням толерантності, формуванням патологічного потягу та симптомів відміни – це є медична патологія, а не просто шкідлива звичка або погана поведінка.

Відповідно до МКБ-10, у діагностичній рубриці «Психічні й поведінкові розлади внаслідок вживання опіоїдів» виділено такі стани:

1. Гостра інтоксикація.
2. Вживання зі шкідливими наслідками.
3. Синдром залежності.
4. Стан відміни.

Найважливішим станом, що має особливе значення з погляду суспільного здоров'я, є синдром залежності.

Діагноз залежності встановлюється у випадку, якщо протягом минулого року (12 місяців до моменту обстеження) три або більше з наведених нижче ознак проявлялися одночасно, або тривали не менше місяця, або було декілька епізодів:

- а) значна потреба (компульсивний потяг) прийняти опіоїди;
- б) порушення здатності контролювати прийом речовини, тобто початок, вживання, завершення або дозування опіоїдів;
- в) симптоми відміни опіоїдів, у тому числі специфічні: ломота в суглобах, нежить, діарея, безсоння;
- г) ознаки толерантності до опіоїдів (доза може бути в 100 разів вища за терапевтичну);
- д) прогресуюче забування альтернативних інтересів на користь вживання опіоїдів, збільшення часу, що витрачається на пошук, прийом і відновлення після їхньої дії. Звуження репертуарних модальностей, пов'язаних із прийомом опіоїдів;
- е) подальше вживання опіоїдів, попри очевидні шкідливі наслідки: медичні, соціально-сімейні, правові, психіатричні тощо.

У структурі синдрому залежності, замість раніше уживаних понять психологічної і фізичної залежності, тепер прийнято виділяти хворобливий потяг (пристрасть, сильний потяг – усі терміни еквівалентні термінові addiction) і власне залежність, що визначається за наявності, передовсім, толерантності і симптомів відміни.

Протокол застосування бупренорфіну, виданий NIDA США, таким чином описує ознаки синдрому відміни опіоїдів:

- дисфоричний настрій (почуття сильного дискомфорту зі злістю та високим рівнем дратівливості);
- нудота або блювота;

- біль у м'язах та почуття стискування;
- сльозотеча;
- ринорея (нежить);
- дилатація зіниць.

Симптоми ГАС виникають через 6-8 годин після останнього вживання короткодійних опіоїдів типу морфіну або героїну. Ознаки ГАС можна умовно поділити на три групи.

**Симптоми очікування** (4-6 години після останнього вживання) включають страх перед появою симптомів ГАС, тривогу та активізацію поведінки, спрямованої на пошук наркотиків.

**Ранні прояви** (8-10 годин після останнього вживання) складаються з наростання тривоги, емоційної нестійкості, позіхання, нудоти, пітливості, нежиті, сльозотечі, розширення зіниць, почуття спазмів у шлунку; поведінка, спрямована на пошук наркотиків.

**Повна картина ГАС** (1-3 доби після останнього вживання) протікає у формі різкої тривоги, тремору, пілоерекції («гусячої шкіри»), спазмів та болю у м'язах, блювоти, проносу, зниження артеріального тиску, тахікардії, жару, ознобу, безсоння та непереможного потягу до наркотику.

Для встановлення діагнозу опіоїдної залежності не потрібна наявність усіх симптомів ГАС. Достатньо, як було зазначено раніше, деяких із них. Але можливо, що дехто намагатиметься отримати доступ до ЗПТ, не маючи ознак фізичної залежності, тому важливо мати об'єктивні ознаки належності ГАС у зв'язку із відміною опіоїдів.

У будь-якому випадку, слід знати, що ГАС не є станом, що загрожує життю пацієнта, але в деяких випадках, якщо має місце супутня патологія, наприклад, СНІД або тяжка форма туберкульозу, ГАС може спровокувати фатальні наслідки.

Слід також згадати, що ГАС поділяється на два типи за причинами, що його викликають: спонтанний ГАС та преципітований («преципітація» дослівно означає – осаджування, або прискорення). Перший тип виникає тоді, коли індивід раптово перестає вживати опіоїди, до яких він уже звик. Другий – у випадку застосування антагоністів опіатів, які витісняють екзогенні опіати з місць зв'язування та блокують рецептори від можливого комплементарного зв'язку з ними.

На жаль, лікарі-практики не завжди правильно вживають термін «абстиненція», позначаючи ним прояв відміни. Абстиненція, в буквальному сенсі, означає невживання. Таким чином, абстинентом називають будь-якого суб'єкта, що припинив вживання опіоїдів. Однак, при цьому в нього може бути відсутній синдром відміни, якщо абстиненція триває понад 2-3 тижні.

Залежність не обов'язково супроводжується компульсивним по-тягом. Саме тому деякі люди спроможні здолати потребу в наркотику й зусиллям волі відмовитися від вживання наркотиків навіть за наявності симптомів відміни. Найчастіше цей феномен спостерігається, коли хворим з хірургічною або онкологічною патологією призначають опіоїди на тривалий термін. Відміна цих препаратів викликає у таких пацієнтів прояви гострого абстинентного синдрому, що свідчить про сформовану залежність, але відсутність аддиктивного компонента дозволяє їм більше не повертатися до прийому наркотиків без медичних рекомендацій.

Проведені в останні роки дослідження свідчать, що прояви залежності пов'язані, в основному, зі змінами в ділянці лімбічної системи головного мозку, у той час як аддиктивність (хвороблива пристрасть) – з розладами в зоні смугастих, чорних, передлежачих ядер і префронтальної кори.

Важливо усвідомити, що проблеми, пов'язані з вживанням опіоїдів, визначаються не лише, і навіть не стільки, власне фармакологічним ефектом цих речовин, скільки соціально-культурним контекстом, у якому відбувається вживання. Починаючи з перших законних актів, що забороняють застосування опіоїдів у Європі і США, у Росії та Китаї історія боротьби з наслідками опіоїдної залежності – це ще й історія боротьби наукової думки з забобонами, оманюю і численними міфами. Суспільна думка, що формувалася на підставі епізодичних спостережень, літературних описів та ірраціональних психологічних комплексів, вимагала у боротьбі з наркотиками твердих заходів, що часом перетворювалися на війну з незліченними, найчастіше зовсім невиправданими жертвами. Сучасна практика показала, що допомога тим, у кого є пов'язані зі споживанням опіоїдів проблеми, може бути організована не тільки шляхом надання індивідуальних медичних і психосоціальних послуг, але й методами ослаблення культурно-репресивного впливу, зниження дискримінації і стигматизації, організації заходів для захисту прав

наркоспоживачів. Пом'якшення суспільної позиції стосовно споживачів (не плутати з комерційними розповсюджувачами, наркодільниками) веде до того, що інтенсивність наркотичних проблем у суспільстві знижується. Прикладом тут можуть слугувати такі країни, як Нідерланди, Швейцарія, Німеччина.

Крім того, що споживачі опіоїдів страждають від симптомів залежності, передозувань і ускладнень, пов'язаних із ін'єкціями, що робляться в непрофесійних умовах, у них виникають типові проблеми правового характеру, оскільки вони легко залучаються до кримінальної діяльності. Пошук, придбання та вживання нелегальних наркотиків потребує значних зусиль і часу. Тому вони не можуть стабільно працювати і у них майже завжди виникають серйозні сімейні проблеми. Вони витрачають занадто багато грошей на наркотики, що змушує їх відмовляти собі в таких необхідних речах, як повноцінне харчування і житло.

За даними багатьох досліджень, у споживачів опіоїдів висока захворюваність на психічні розлади (депресії, невротичні й антисоціальні розлади, суїцидальні наміри і спроби, психотичні епізоди). Застосування опіоїдів спочатку є для частини споживачів засобом самолікування, але згодом, коли посилюються негативні наслідки, перетворюється на окрему і найзначнішу проблему для особистості. Варто підкреслити, що хоча майже завжди в патогенезі залежності можна знайти якісь фактори схильності та пов'язати залежність з тим або іншим розладом, що був у суб'єкта до початку прийому опіоїдів, нині в медичній науці домінує думка, що опіоїдна залежність (наркоманія) є первинним захворюванням.

Дуже важливою медико-соціальною проблемою, тісно пов'язаною з ін'єкційним споживанням опіоїдів, є поширення ВІЛ-інфекції/СНІДу, яке в Україні первинно пов'язане із субпопуляцією споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН). Також дуже характерним для цієї категорії є високий ризик захворюваності на гепатити В і С.

Залежність від опіоїдів не є винятково дискретною ознакою, обумовленою за типом «так» – «ні». Вона має ступінь і інтенсивність, а отже, може описуватися за допомогою кількісних показників. З цієї метою можуть бути використані певні діагностичні інструменти, наприклад – Індекс важкості залежності (Addiction Severity Index).

#### 2.2.4. Епідеміологія опіоїдної залежності

Поширення опіоїдної залежності, як і взагалі проблем, пов'язаних зі споживанням опіоїдів, залишається достатньо інтенсивним. США і країни Західної Європи посідають провідні позиції в цій галузі. Можна сказати, що після піку, пережитого в 60-70-і роки, ситуація зі споживанням героїну стабілізувалася, і захворюваність, як і хворобливість на героїнову залежність, змінюються в незначних межах. У США 1,5-2,5% опитаних учнів середніх шкіл зізнаються у вживанні героїну. У країнах Європейського Союзу в перерахунку на все населення чисельність так званих проблемних споживачів опіоїдів (героїну) складає від 0,9% (Італія, Великобританія, Португалія) до 0,2-0,3% (Нідерланди, Німеччина, Австрія).

Різкий підйом споживання опіоїдів і захворюваності на опіоїдну залежність був відзначений у країнах Східної Європи і колишнього СРСР на початку 90-х. В Україні, за даними медичної наркологічної служби, зареєстровано близько 80 тисяч споживачів опіоїдів. Позаяк ці дані отримані від медичних організацій, то очевидно, що вони враховують осіб, які не зуміли подолати проблеми, що виникли, і змушені звертатися по медичну підтримку. У більшості з них діагностовано залежність від опіоїдів. Водночас, оскільки в країні вже багато років існує інститут анонімного лікування, коли пацієнтів не ставлять на диспансерний облік, можна з упевненістю сказати, що цифра 80 тис. не відображає навіть тієї частини наркозалежних, що звертаються по допомогу до державних наркологічних установ. Якщо ж зважити на значну кількість приватних клінік, недержавних організацій, що займаються допомогою наркозалежним, і лікарів, які мають приватну практику, стає ясно, що кількість осіб із проблемами, викликаними опіоїдами, значно перевищує зазначені 80 тис.

Дані, отримані в результаті соціологічного дослідження, проведеного Українським інститутом соціальних досліджень спільно з Міністерством охорони здоров'я, а також розрахунки UNAIDS та ВООЗ (2005 р.), свідчать про те, що приблизно 325-425 тис. мешканців України вживає наркотичні речовини ін'єкційним шляхом у тому або іншому обсязі. Виходить, що кількість СН складає близько 1% усього населення країни, включаючи дітей і літніх людей. У попередні роки найбільш поширеним наркотиком серед СН були опіоїди, але останнім часом все більшої популярності набувають саморобні психостимулятори (такі, що виготовляються з аптечних

препаратів). Тож нерідко споживачі опіоїдів переходять до вживання стимуляторів. У деяких містах України вже більше половини СН є споживачами також і стимуляторів.

Вживання наркотиків уже давно перетворилося на велику медичну та соціальну проблему. Патологічні стани, що виникають внаслідок зловживання опіоїдами, включають передозування (часто зі смертельним наслідком); септичні стани й інфекції, передані через кров; кримінальну поведінку; поведінку, пов'язану з ризиком інфікування венеричними захворюваннями.

Крім того, що виникають сімейні проблеми і соціально-психологічні ускладнення, зростає захворюваність серед родичів споживачів наркотиків і відбувається погіршення якості їхнього життя. Наприклад, доведено, що брати або сестри споживачів наркотиків мають значно вищу ймовірність звикнути до споживання опіоїдів. Утримання судочинства і пенітенціарної системи, витрати на надання допомоги наркозалежним, хворим на СНІД і гепатити, сепсис і венеричні хвороби лягає важким вантажем на суспільну охорону здоров'я і, відповідно, платників податків, вимагаючи щоразу нових фінансових вкладень і відвертаючи кошти від інших життєво важливих галузей.

Слід згадати, що завдяки численним науковим дослідженням вдалося довести, що лікування наркотичної залежності певним чином впливає на природний перебіг цього захворювання. Порівняння перебігу захворювання в тих, хто отримував лікування, і в тих, хто залишався без нього, довели, що лікування опіоїдної наркозалежності, якщо його правильно організовано, є ефективним. З усіх відомих та науково досліджених методів лікування опіоїдної залежності найефективнішим визнано метод ЗПТ, особливо якщо поєднувати його з певною соціально-психологічною підтримкою, психологічним консультуванням, психотерапією та участю в групах самопомоги, які працюють за програмою 12 кроків.



## 3. СПЕЦІАЛЬНА ЧАСТИНА

---

### 3.1. Історія замісної терапії

Лікарі, так чи інакше, давно використовували замісні препарати для лікування опіоїдної залежності. У СРСР особи, що страждали на опіатну залежність, до 1959 року мали можливість отримувати морфін для власних потреб в аптечних установах за рецептами лікарів (так звані «наркопайки»). Але практика свідчила, що призначення опіатів короткої дії в якості замісних препаратів не може стабілізувати стан пацієнтів внаслідок швидкого підвищення толерантності.

Такі самі труднощі мав у 1964 році американський професор Вінсент Доул. Він переконався, що важко стабілізувати стан пацієнтів шляхом призначення постійної дози морфіну, і разом з доктором Марі Нісвандер спробував використовувати для цього метадон. Цей препарат мав істотні переваги – його можна було вживати перорально в розчині, тобто не було необхідності робити ін'єкції, а тривала дія давала можливість застосовувати його один раз на добу. Результати дослідження виявилися приголомшливими: стан понад 80% пацієнтів, залучених до дослідницьких програм, було стабілізовано постійними дозами метадоноу. Пацієнти припинили вживання нелегальних наркотиків, покращилося їхнє соціальне становище і загальний стан здоров'я. Відтак, з кінця 60-х років метадонова терапія поступово стала найпопулярнішим методом лікування опіоїдної залежності у світі.

Значення замісної терапії, її застосування істотно зросло, починаючи з 1987 року, коли почалася епідемія ВІЛ-інфекції/СНІДу. Було доведено, що замісна терапія суттєво зменшує ризик поширення цієї інфекції, а також гепатитів В і С. Зараз в усьому світі до програм замісної терапії залучено близько мільйона клієнтів. Найбільше їх у США – близько 200 тис., у країнах Європейського Союзу – до 600 тис., та в Австралії – 20 тис. Тільки в Індії зараз лікується близько 200 тис. людей. Постійно зростає кількість пацієнтів у Китаї. Останніми роками замісну терапію почали застосовувати в країнах Східної Європи і в нових державах колишнього СРСР. Сьогодні замісна терапія застосовується практично в усіх країнах ЄС а також у Азербайджані, Білорусії, Грузії, Киргизії Молдові та Узбекистані.

Оскільки метадон, крім багатьох переваг, усе-таки має і певні недоліки (ризик передозування, ймовірність використання без лікарського призначення з метою ейфоризації, ризик витоку препарату на «чорний ринок», значна фізична залежність), тривають пошуки ЗП, що не мав би цих негативних особливостей. Останнім часом усе популярнішим стає бупренорфін – напівсинтетичний знеболювальний засіб. Перші дані щодо застосування цього препарату для лікування опіоїдної залежності було отримано після проведення досліджень у 1976 р. Зараз він широко застосовується у Франції (з 1995 р.), в Індії (з 1997) і в США (з 1998). Наприклад, у Франції вже понад 80 тис. пацієнтів пройшли лікування бупренорфіном, здебільшого під наглядом лікарів загальної практики. В Україні бупренорфін в ін'єкційній формі застосовується вже протягом тривалого часу (з 1995 р.) для детоксикації, тобто усунення симптомів, викликаних відміною опіатів.

З метою використання в якості замісної терапії випробовувалися також інші речовини, як-от лево-альфа-ацетил-метадол (ЛААМ), морфін вільного вивільнення, кодеїн та діацетилморфін (героїн), але вони не знайшли широкого застосування.

На сьогодні препарати метадон та бупренорфін є найбільш вивченими та, як довели численні дослідження, найбільш ефективними засобами для замісної терапії опіоїдної залежності. Тому ВООЗ у 2005 році включила ці препарати до списку «життєво важливих лікарських засобів». До нього зазвичай входять препарати із доведеною ефективністю, безпечністю та рентабельністю у лікуванні суспільно важливих захворювань.

## **3.2. Клінічна фармакологія замісних препаратів**

### *3.2.1. Метадон*

#### *3.2.1.1. Загальні відомості*

Метадон (метадону гідрохлорид, або 6-диметиламіно-4,4-дифеніл-3-гепатону гідрохлорид) є синтетичним опіатним агоністом. У більшості пацієнтів він добре всмоктується у шлунково-кишковому тракті (далі ШКТ) та має довгий, але варіабельний період напівви-

ведення з плазми. Ефекти метадону в якісному сенсі схожі на дію морфіну та інших опіоїдів.

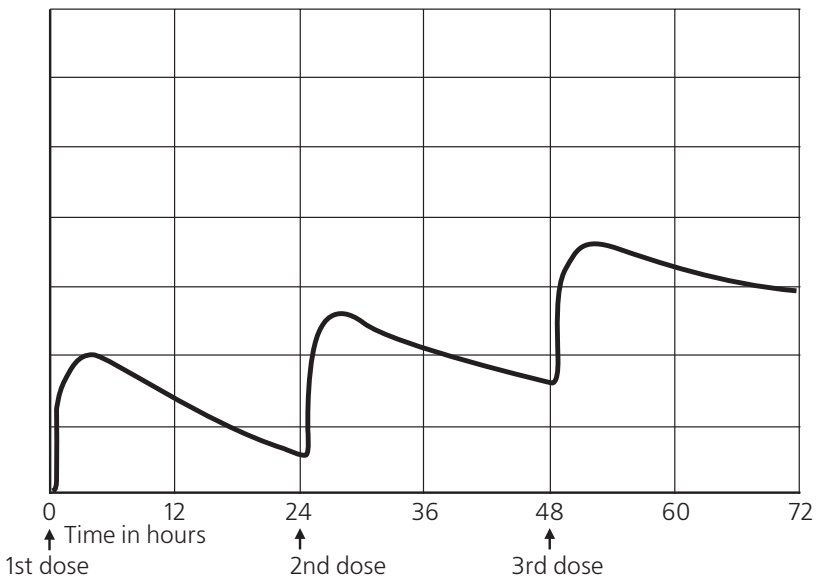
### 3.2.1.2. Фармакокінетика та фармакодинаміка метадону

Метадон добре розчиняється в ліпідах, що забезпечує належне всмоктування в ШКТ. Біодоступність при пероральному вживанні становить 80-95%. Після першого прийому його концентрація в крові підвищується протягом 4 годин, сягає піку, а потім зменшується. Він також здатен зв'язуватися з протеїнами крові та іншими тканинами організму, не пошкоджуючи їх. Тому при повторному вживанні метадон накопичується у паренхіматозних органах, насамперед у легенях, печінці, нирках та селезінці, створюючи тканинні депо. Концентрація метадону в цих депо може в декілька разів перевищувати концентрацію в плазмі. Зазвичай, період напіввиведення метадону при пероральному вживанні першої дози дорівнює 12-18 годин, але при повторних прийомах препарату впродовж тижня період напіввиведення збільшується до 24-36 годин, завдяки відносно повільному переходові метадону з депо в плазму. Тривалий період напіввиведення та повільне насичення депо призводить до того, що пікова концентрація метадону в крові підіймається протягом першого тижня після початку терапії, як показано на мал. 1.

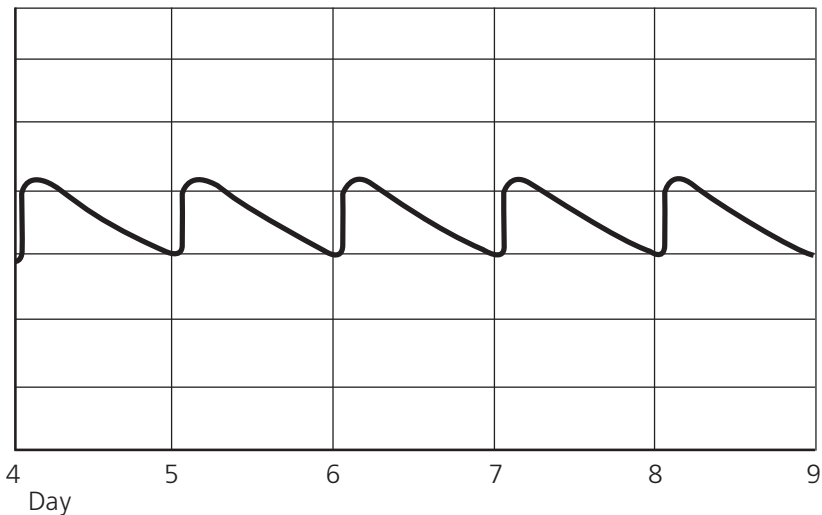
Концентрація метадону досягає стану рівноваги (коли темп виведення дорівнює темпові введення препарату) після терміну, що дорівнює 4-5 періодам напіввиведення, або 3-10 дням після початку терапії. Після досягнення стабілізації, при пероральному введенні адекватної дози протягом 24 годин концентрація препарату в крові лишається стабільною та зберігає асимптоматичний рівень: без епізодів інтоксикації або проявів відміни, як показано на мал. 2.

Основна кількість метадону метаболізується в печінці шляхом N-диметилування за участі цитохрому P-450. Останній фактор слід завжди мати на увазі, з огляду на можливу взаємодію метадону з іншими препаратами, які також метаболізуються за участі тієї ж групи ензимів. Виводиться метадон через кишковий тракт і нирки.

Слід зазначити, що фармакодинаміка метадону має суттєву індивідуальну варіабельність, тому лікар має уважно спостерігати за станом кожного окремого пацієнта під час індукції.



Мал.1. Плазмова концентрація метадону в перші 3 дні терапії (A. Preston, 2003).



Мал.2. Плазмова концентрація метадону після стабілізації. (A. Preston, 2003)

### 3.2.1.3. Механізм дії і терапевтичні ефекти метадону

Метадон діє на опіатні рецептори, які знаходяться у головному мозку та інших органах. Його фармакологічні ефекти схожі на ефекти будь-яких інших опіатних агоністів, що викладені в розділі 2.2.3. Важливо відзначити, що інтенсивність прояву цих ефектів залежить від дозування метадону, і вони майже не спостерігаються у пацієнтів з адекватно підбраною дозою.

Клініко-фармакологічні ефекти метадону обумовлюють його терапевтичну дію. Метадон дозволяє цілком ліквідувати прояви гострого абстинентного синдрому і, таким чином, дає можливість пацієнтам досягти стану комфорту. Іншою важливою властивістю метадону є те, що він значно зменшує потяг до вживання нелегальних опіоїдів. У відповідно підбраній дозі метадон, підвищуючи рівень толерантності, виявляє «блокувальний ефект», внаслідок чого прийом героїну чи іншого вуличного опіоїду не призводить до стану ейфорії.

Оскільки тривалість дії метадону сягає 24-32 годин, це дозволяє приймати його один раз на добу. Таким чином, у правильно підбраній дозі метадон протягом доби забезпечує стан комфорту у пацієнтів, блокує дію вуличних опіоїдів, стабілізує фізичний, психологічний та соціальний стан хворих. Це створює умови для подальшої реабілітації соціального та медичного супроводу учасників програм ЗТ.

### 3.2.1.4. Показання для застосування метадону

Використовується для лікування помірного больового синдрому, що не відповідає на дію ненаркотичних анальгетиків; для детоксикації за наявності гострого абстинентного синдрому, пов'язаного з відміною опіоїдів, та для довготривалої замісної підтримувальної терапії при синдромі залежності від опіоїдів.

### 3.2.1.5. Побічні дії метадону

Збільшення дози або індивідуальна чутливість можуть призводити до прояву або посилення будь-яких з наведених вище фармакологічних ефектів метадону. Ці побічні дії повинні враховуватись лікарем і за необхідності потребують додаткових коригувальних втручань. Якщо зниження дози з метою уникнення побічного ефекту може поставити під загрозу стабільний в інших аспектах стан пацієнта, слід застосовувати симптоматичну терапію.

Найбільш поширені наслідки тривалого вживання метадону – закрепи. Вони спостерігаються внаслідок уповільнення перистальтики ШКТ. Докладніша інформація про побічні дії викладена у розділі 3.6.5.

#### 3.2.1.6. Безпека

За довготривалого правильного застосування, метадон зарекомендував себе як достатньо безпечний препарат. Наукові дослідження та багаторічний досвід використання довели, що метадон НЕ спричиняє:

- жодних пошкоджень ні в соматичній, ні в психічній сфері;
- порушень координації;
- сплутаної мови;
- аномалій внутрішньоутробного розвитку;
- зниження розумових здібностей.

Найнебезпечніший аспект щодо використання метадону – це можливість передозування. Метадон за передозування може призвести до небажаних наслідків: пригнічення дихальної функції, дихальної недостатності та навіть летального кінця. Ризик передозування є вищим на етапі початку терапії (період індукції), а також за обставин легального або нелегального вживання інших седативних препаратів. Аспекти виникнення та лікування передозувань докладніше висвітлені у розділі 3.6.6. Слід зазначити, що ризик передозування під час терапії метадоном є нижчим, аніж під час вживання нелегальних наркотиків.

Оскільки метадон метаболізується в печінці системою цитохрому P450, речовини, які пригнічують або підвищують активність цієї системи, можуть суттєво впливати на рівень метадону в організмі. Препарати, які підвищують активність цитохрому P450, будуть прискорювати появу симптомів відміни опіоїдів. До таких препаратів належать АРВ-препарати (нелфінавір, ефавіренц та невірапін), карбамазепін, фентоїн та фенобарбітал. Докладніше взаємодія метадону з медичними препаратами та іншими речовинами пояснена в додатку 3.

#### 3.2.1.7. Форми випуску та дозування

Метадон випускається у вигляді розчину різних концентрацій або в таблетках по 5, 10, 25 та 40 мг. В більшості країн використовують

0,1% розчин (1мг у 1 мл) у вигляді сиропу. Вживання рідкої форми метадону легше контролювати. З іншого боку, вірогідність нелегального внутрішньовенного введення зменшується завдяки важкості вилучення діючої речовини з сиропу та болючості при застосуванні по ходу вени внаслідок дії додаткових компонентів. Цей сироп готується з більш концентрованих розчинів (наприклад, 10 мг/мл) безпосередньо у закладах, що дозволяє зменшити обсяги зберігання та перевезення препарату.

В Україні зараз використовується метадон у вигляді препарату «Метадол» в таблетках по 5, 10 та 25 мг. Зареєстровані й інші форми та торгові назви.

### *3.2.2. Бупренорфін*

#### *3.2.2.1. Загальні відомості*

Бупренорфін – наркотичний анальгетик, похідний тебаїну, що має подвійну природу. З одного боку, він активує  $\mu$ - і  $\delta$ -рецептори, але, водночас, зв'язується з  $\kappa$ -рецепторами і блокує дію інших опіоїдів. Завдяки цьому він поєднує фармакологічні ефекти опіатних агоністів та антагоністів.

#### *3.2.2.2. Фармакокінетика та фармакодинаміка бупренорфіну*

За сублінгвального прийому Едноку всмоктування відбувається досить повільно. Максимальні рівні препарату в плазмі крові досягаються через 90-120 хвилин. Його біодоступність складає 50-70% для сублінгвального алкогольного розчину (зараз практично не використовується) та 30-35% для сублінгвальних таблеток. У шлунку бупренорфін швидко всмоктується, але одразу потрапляє у печінку, де швидко метаболізується. Завдяки цьому біодоступність бупренорфіну при потрапленні через ШКТ є дуже низькою. Більша частина бупренорфіну зв'язується протеїнами плазми крові. Метаболізується препарат здебільшого печінковим цитохромом 450 та ферментною системою 3A4 у норбупренорфін та подальші метаболіти. Виведення метаболітів відбувається через шлунково-кишковий тракт.

Тривалість дії бупренорфіну, у порівнянні з чистими опіатними агоністами, є довшою. Період напіввиведення з плазми складає 24-37 годин. Важливо зауважити, що підвищення дози бупренорфіну не підсилює його дії, а лише продовжує її. Якщо правильно підібра-

на доза діє 24 години, то подвійна доза повинна продовжити дію препарату до 48 годин. Це надає можливість застосовувати препарат через день, або за схемою 4 рази на тиждень.

### 3.2.2.3. Механізм дії та терапевтичні ефекти бупренорфіну

Бупренорфін має якості часткового агоніста  $\mu$ -опіатних рецепторів і часткового антагоніста  $\kappa$ -рецепторів. Бупренорфін зв'язується з  $\kappa$ -рецепторами настільки міцно, що пригнічує дію інших агоністів. При цьому його власна активність щодо  $\mu$ - і  $\delta$ -рецепторів є невисокою, а до  $\kappa$ -рецепторів – не виявляється взагалі.

Бупренорфін насамперед є хоча й частковим, але ж агоністом опіатних рецепторів і здатен викликати основні клініко-фармакологічні ефекти, властиві іншим агоністам, як-от ейфорію, пригнічення дихання, сухість слизових оболонок (детальніше див. у розділі 2.2.3). Але завдяки обмеженій агоністичній активності бупренорфіну дія цих ефектів є досить малою у порівнянні з більш потужними агоністами, якими є героїн або метадон. В низьких дозах бупренорфін здатен викликати достатній агоністичний ефект, щоб попередити гострий абстинентний синдром у осіб, залежних від опіоїдів. За підвищення дози агоністичні ефекти бупренорфіну збільшуються, але за досягнення певного порогу (32 мг) вони перестають рости, незважаючи на подальше збільшення дози – спостерігається «ефект стелі». Завдяки цій властивості бупренорфін має низький ризик щодо передозування та виникнення побічних ефектів у порівнянні з повними агоністами.

Завдяки його високій спорідненості до опіатних  $\mu$ -рецепторів, бупренорфін здатен витіснити з рецепторів повні агоністи та викликати гострий преципітований синдром відміни. Саме через це рекомендують починати лікування бупренорфіном не раніше ніж після 10-12 годин після останнього прийому нелегального опіоїду, або через 24 години після вживання метадону.

За даними численних досліджень, проведених у США, Австралії, Франції, Індії та інших країнах, значна кількість наркозалежних, що отримували бупренорфін, змогли зменшити прийом нелегальних наркотиків, відновити соціальне функціонування і змінити ризиковану стосовно інфікування ВІЛ поведінку (показники зменшилися на 60-65%).

Дані, отримані в результаті тривалого застосування бупренорфіну, стосуються винятково препаратів, що вводяться перорально.



В Україні вже досить давно застосовується бупренорфін для ін'єкцій. Його дія трохи відрізняється від описаної вище. По-перше, низьке дозування (0,3-0,6 мг) активного препарату в розчині для ін'єкцій не дозволяє досягти пролонгованого ефекту і змушує для зняття симптомів ГАС призначати його двічі і навіть тричі на добу, що «прив'язує» пацієнта до клініки і робить тривале застосування препарату вкрай незручним, а, по-друге, ін'єкційний розчин є підвищено ризикованим з погляду використання його задля ейфоризації. Крім того, за такого застосування не досягається виконання одного з основних завдань ЗТ – відмови від ін'єкційного введення і, відповідно, зниження ризику зараження інфекціями, що передаються через кров. Сублінгвальні таблетки (еднок, субутекс і субоксон) діють понад 24 години. Таким чином, одноразове застосування бупренорфіну забезпечує добову потребу наркоманів в звичному наркотичному засобі.

#### 3.2.2.4. Показання для застосування бупренорфіну

Ін'єкційні форми бупренорфіну призначаються для купування больового синдрому середнього та тяжкого ступеня. Сублінгвальні форми бупренорфіну застосовуються виключно для лікування опіоїдної залежності.

#### 3.2.2.5. Побічні дії бупренорфіну

Побічні дії бупренорфіну аналогічні тим, що виникають при застосуванні інших опіоїдів та зумовлені агоністичним ефектом на опіатні рецептори. Найчастіше спостерігаються: головний біль, нудота та блювота, підвищена пітливість, закрепи, сонливість, аменорея у жінок, сексуальні розлади у чоловіків. Більшість цих явищ виникає на початку лікування, але у деяких випадках можуть супроводжувати пацієнтів досить довгий час і потребують додаткових коригувальних заходів. Докладніше про побічні ефекти див. розділ 3.6.5.

#### 3.2.2.6. Безпека

Завдяки більшому терапевтичному інтервалу та відсутності виражених побічних дій бупренорфін є цілком безпечним за довготривалого застосування, хоча в літературі описано поодинокі випадки підвищення рівня печінкових ферментів на тлі вживання бупренорфіну. Немає підстав констатувати зниження когнітивних функцій або

психомоторної активності серед пацієнтів на замісній терапії бупренорфіном.

Завдяки «ефекту стелі» та низький біодоступності ризик передозування бупренорфіну практично наближається до нуля. Випадки передозувань, описані в літературі, були пов'язані виключно з внутрішньовенним або сублінгвальним вживанням бупренорфіну у поєднанні з седативними препаратами або алкоголем.

Нааявні дані з клінічних досліджень щодо застосування бупренорфіну для лікування вагітних жінок, залежних від опіоїдів, дозволяють стверджувати, що використання бупренорфіну є безпечним та не призводить до ускладнень, окрім неонатального абстинентного синдрому у певної частини немовлят (див. розділ 3.9.5).

Позаяк бупренорфін метаболізується в печінці системою цитохрому P-450, речовини, які пригнічують, або підвищують активність цієї системи, можуть суттєво впливати на рівень бупренорфіну в організмі. Препарати, які підвищують активність цитохрому P-450, будуть прискорювати появу симптомів відміни опіоїдів. До таких препаратів належать АРВ-препарати (нелфінавір, ефавіренц, та невірапін), карбамазепін, фентоїн та фенобарбітал. Завдяки подібним шляхам метаболізму взаємодії бупренорфіну з іншими речовинами схожі на такі взаємодії метадону, що наведені в додатку 3, але в більшості випадків взаємодія не сягає такої інтенсивності, як з метадоном, і не потребує значної корекції доз.

#### 3.2.2.7. *Форми випуску*

Бупренорфін для замісної терапії на сьогодні випускається у формі сублінгвальних таблеток по 0.4, 2 та 8 мг (субутекс). Також випускається комбінований препарат (субоксон), що містить 2 мг бупренорфіну / 0.5 мг налоксону (або 8 мг / 2 мг, відповідно). В Україні зараз використовується бупренорфін під торговою назвою «Еднок» у вигляді сублінгвальних таблеток по 2 та 8 мг.

### **3.3. Організаційні принципи комплексного лікування з використанням замісної підтримувальної терапії метадонем та бупренорфіном**

Керівний принцип, відповідно до якого мають бути організовані всі заходи щодо лікування і реабілітації наркозалежних хворих, є таким: права і гідність пацієнтів – понад усе. На практиці це означає, що ніякі міркування щодо суспільної корисності не можуть виправдовувати ставлення до пацієнтів як до злочинців або соціально неприйнятних суб'єктів. Лікування наркозалежності не має нічого спільного ні з покаранням, ні з перевихованням. Усі працівники, що надають допомогу, повинні ставитися до пацієнтів як до дорослих і відповідальних особистостей, поважаючи їхню гідність і приймаючи їхній вибір способу життя.

Як показали наукові дослідження, замісна терапія в лікуванні опіоїдної залежності має значно кращі результати у поєднанні з психосоціальними заходами. Існує декілька форм організації надання психосоціальної допомоги пацієнтам, що отримують замісну терапію. В Україні добре зарекомендував себе підхід, коли комплексне лікування і медико-соціальна реабілітація з використанням ЗПТ надається в спеціальних підрозділах – клініках реабілітації і підтримки (КРП), що створюються на базі ЛПУ, які мають ліцензії на медичну діяльність і на право використання наркотичних засобів відповідно до Закону України «Про ліцензування певних видів господарської діяльності», підготовлений персонал і необхідне приміщення (зокрема, у наркологічних диспансерах, лікарнях, обласних і міських центрах з профілактики та боротьби із ВІЛ/СНІДом тощо). Такий підрозділ може бути організований в рамках уже наявної структури (наркодиспансеру, терапевтичної програми) і не обов'язково вимагає окремих штату та приміщення. Головне, щоб існувало приміщення для зберігання препаратів відповідно вимогам наказу МОЗ від 03. 01. 96 р. №356 «Про затвердження порядку обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у державних і комунальних установах охорони здоров'я України» та щоб персонал був спеціально підготовленим з питань ЗПТ. Таким чином, в Україні ЗПТ надається на базі підрозділів, які суміщають функції видачі та обліку препарату, призначення терапії, та надання послуг з соціально-психологічного супроводу.

Призначення та проведення замісної терапії поза наркологічною установою можливе лише за участі лікаря-нарколога, або лікаря, що пройшов спеціальну підготовку з ЗПТ. Зазвичай, це стосується ситуації, коли хворий на опійну залежність потрапляє до стаціонарного відділення лікарні (туберкульозні відділення, відділення центрів з профілактики та боротьби зі СНІДом, пологові будинки, хірургічні та терапевтичні відділення тощо). У таких випадках установа може викликати для консультації нарколога, який має визначитися з діагнозом, показаннями та протипоказаннями до замісної терапії та призначити її на необхідний термін, узгодивши ЗПТ з планом лікування у відділенні (докладніше див. розділи 3.10.4-3.10.5). Після виписки з відділення пацієнт має можливість продовжити ЗПТ у найближчій до нього КРП.

Основними завданнями КРП є надання особам, що страждають від синдрому опіоїдної залежності, всебічної медико-соціальної допомоги. Вона повинна включати:

- діагностику стану залежності (за критеріями МКБ-10);
- діагностику інфекційних захворювань (ВІЛ-інфекції, вірусних гепатитів, туберкульозу);
- складання й узгодження з пацієнтом плану лікування;
- призначення і контроль за прийняттям необхідної дози ЗП клієнтами програми;
- контроль за станом пацієнта і, за можливості, проведення уриноконтролю щодо вживання заборонених наркотиків;
- консультації та лікування з приводу інших захворювань і станів разом з лікарями соматичних відділень, за необхідності – направлення до інших профільних медичних установ;
- вирішення питань щодо продовження ЗПТ у випадку травми або соматичного захворювання, що вимагає стаціонарного режиму лікування;
- вирішення питань щодо надання можливості прийому замісного препарату вдома, без контролю медперсоналу (за наявності відповідної законодавчої бази);
- детоксикацію шляхом поступового зменшення дози метадону або бупренорфіну, за наявності показань.

Важливою частиною роботи КРП є оцінка потреб клієнта та надання визначеного спектра соціально-психологічних послуг: групове й індивідуальне психологічне консультування, психотерапевтична робота, допомога в пошуку житла, працевлаштування й отримання необхідних документів. Дуже серйозним завданням також є профілактика ВІЛ-інфекції/СНІДу й інших інфекцій, що передаються через кров, а також участь у проведенні лікування СНІД-асоційованих інфекцій та СНІД. Особливо важливим може бути внесок КРП в організацію антиретровірусної терапії, оскільки її проведення можливе лише за відносної стабілізації стану наркоспоживачів, а саме це завдання найуспішніше виконує ЛПУ, що здійснює замісну терапію.

Надання такої кількості послуг можливе лише шляхом тісної співпраці всього персоналу КРП у рамках єдиної мультидисциплінарної команди (МДК), до складу якої входять сертифікований лікар-нарколог (або лікар іншого профілю, що пройшов спеціальну підготовку), за можливості – лікар-інфекціоніст, медсестра, соціальний працівник і психолог або консультант із проблем хімічної залежності. Кожен з них виконує свою роль у лікувально-реабілітаційному процесі. Головний принцип роботи МДК – це спільне ведення випадку, коли визначальні рішення щодо ведення пацієнта приймаються на засіданні МДК всіма фахівцями та накреслюється спільний план дій.

Зазвичай, до складу КРП входять такі фахівці (кількість може варіювати в залежності від умов у окремих ЛПУ): лікар КРП, медсестра, психолог, соціальний працівник, керівник підрозділу (лікар за фахом). Нижче подано перелік функціональних обов'язків кожного з них.

#### Лікар КРП

- Оцінює стан пацієнта згідно з діагностичними критеріями МКХ-10 і приймає діагностичні рішення.
- Організує діагностику інфекційних захворювань (ВІЛ-інфекції, вірусних гепатитів, туберкульозу) шляхом направлення пацієнта на консультацію та лабораторні обстеження до відповідних установ.
- Складає і погоджує з пацієнтом план лікування.
- Визначає необхідну дозу бупренорфіну або метадону згідно з планом лікування і за необхідності корегує її, а також призна-

чає інші ліки, включаючи психотропні препарати, за наявності подвійної патології.

- Контролює стан пацієнта, робить необхідні корективи у фармакологічних і соціально-психологічних інтервенціях. За потреби, направляє пацієнтів на консультації і лікування до інших ЛПУ.
- Бере участь у роботі лікарської комісії з доцільності призначення наркотичних засобів, ЛКК і мультидисциплінарної команди (МДК).
- Проводить консультації пацієнтів КРП, які потрапили до соматичних стаціонарів внаслідок хвороби або травми. Разом з лікарями цих ЛПУ приймає рішення щодо продовження ЗПТ. Також консулює пацієнтів з проявами синдрому відміни опіоїдів у соматичних стаціонарах та вирішує щодо них питання про початок ЗПТ у стаціонарних відділеннях.
- Готує пропозиції для мультидисциплінарної команди відносно виписки пацієнтів ЗПТ і надання можливості прийому ЗП вдома (за наявності відповідної законодавчої бази).

### Медична сестра

- Виконує призначення лікаря, видає ЗП відповідно до призначення і безпосередньо контролює його прийом пацієнтами.
- Забезпечує дружню підтримувальну атмосферу в КРП.
- Спостерігає за соматичним і психічним станом пацієнтів та доповідає лікареві про помічені зміни стану і поведінки.
- Фіксує у відповідному протоколі порушення режиму пацієнтами і подає їх на розгляд МДК.
- Здійснює уриноконترولь пацієнтів на наявність нелегальних наркотиків і психотропних речовин за вказівкою лікаря.
- Веде необхідну документацію.
- Відповідає за обіг (збереження й облік бупренорфіну або метадону на етапі його видачі пацієнтам відповідно до наказу МОЗ від 18.12.97 р. № 356).
- Допомагає іншим членам мультидисциплінарної команди в проведенні соціально-психологічних реабілітаційних заходів.

### Психолог (консультант із залежностей)

- Оцінює психологічний стан пацієнтів, разом із соціальним працівником і пацієнтом складає індивідуальну програму психосоціальної реабілітації.
- Проводить індивідуальні та групові сесії психологічного консультування відповідно до протоколу реабілітаційної програми.
- Проводить психологічне консультування членів родини пацієнтів.
- Проводить моніторинг стану пацієнтів і оцінку ефективності лікування, відповідно до процедури визначення індексу тяжкості залежності.
- Підтримує роботу групи самопомоги, створену пацієнтами програми ЗПТ.

### Соціальний працівник

- Проводить попереднє консультування СІН щодо їхньої можливої участі в програмі ЗПТ і надає необхідну інформацію з цього приводу.
- Оцінює потреби пацієнта у соціальній та юридичній сферах.
- Разом з консультантом і пацієнтом складає індивідуальні плани психосоціальної реабілітації.
- Проводить індивідуальне і групове консультування.
- Проводить консультування членів родини.
- Надає допомогу у вирішенні соціальних проблем (оформлення документів, соціальна допомога, пошук житла, працевлаштування тощо).
- Бере участь у засіданнях мультидисциплінарної команди.

### Керівник підрозділу (лікар за фахом)

Здійснює керівництво і координацію роботи КРП. У його компетенцію входить вирішення всіх організаційних питань, що включають навчання і тренінги персоналу, контроль за якістю виконання усіх вимог протоколу програми, участь у роботі лікарської комісії та мультидисциплінарної команди, контроль за порядком обігу ЗП в підрозділі, контакти з іншими підрозділами даного ЛПУ й іншими медичними організаціями регіону, що так чи інакше залучені до лі-

кувально-реабілітаційної роботи з пацієнтами, а також з відповідними НДО.

Підрозділ, де реалізується ЗПТ, має встановити такий графік роботи, який би сприяв трудовій і соціальній реабілітації пацієнтів, тобто дозволяв їм встигати на свою роботу або уможлиблював прийом препарату після роботи, а при застосуванні метадону також забезпечував функціонування 365 днів на рік, тобто без вихідних та святкових днів. Замісна терапія бупренорфіном дозволяє видавати у суботу подвійну дозу, звільняючи таким чином неділю як вихідний.

### **3.4. Прийом та виписка у програмах замісної терапії**

#### *3.4.1. Цілі ЗПТ*

1. Зменшення вживання нелегальних опіоїдів завдяки попередженню розвитку синдрому відміни опіоїдів.
2. Стабілізація і поліпшення психосоматичного стану пацієнтів, хворих на синдром залежності від опіоїдів.
3. Зниження кримінальної активності серед СІН.
4. Зниження ризикованої поведінки, пов'язаної з поширенням ВІЛ-інфекції, гепатитів В і С та інших ІПЧК серед СІН.
5. Залучення СІН до співпраці із соціальними службами і створення умов для соціальної реабілітації та реінтеграції пацієнтів у суспільство.
6. Створення умов для ефективного лікування СНІД, туберкульозу і супутніх захворювань СІН (сепсис, гнійні інфекції, гепатити В і С, трофічні виразки, флебіти).
7. Створення умов для якісного медичного обслуговування вагітних жінок, що вживають наркотики.

#### *3.4.2. Показання, протипоказання та застереження для призначення ЗПТ*

Замісна терапія опіатними агоністами показана всім особам, які мають діагноз синдрому залежності від опіоїдів, відповідно до критеріїв МКБ-10 (залежність у поєднанні з вживанням зі шкідливими наслідками; див. додаток 1), здатні дати інформовану згоду та не мають протипоказань.



Замісна терапія опіатними агоністами протипоказана за наявності таких станів:

- декомпенсована печінкова недостатність (при застосуванні опіатних агоністів може розвинутися печінкова енцефалопатія);
- алергія або гіперчутливість до метадону, бупренорфіну або одного з інших компонентів лікарської форми.

Також, виробники ЗП вказують, що ЗПТ може бути протипоказана особам з дихальною недостатністю, травмами голови, підвищеним внутрішньочерепним тиском, виразковим колітом, печінковою або нирковою колькою.

### Застереження

Застереження повинні враховуватись лікарями при оцінці придатності пацієнта до замісної терапії. Супутні медичні, психічні проблеми та вживання інших речовин можуть значно ускладнити ведення таких пацієнтів та підвищити ризик передозування або смерті. Якщо наведені нижче стани виявляються, лікареві слід приймати рішення дуже виважено, та, за можливості, шукати поради у інших спеціалістів.

Одночасне вживання інших речовин. Особливу небезпеку становить вживання речовин, що мають седативну дію, як-от алкоголь, бензодіазепіни, антидепресанти (у дозах, більших за середньо-терапевтичні). Крім того, останнім часом набуває поширеності вживання ін'єкційних стимуляторів, які здатні викликати важку енцефалопатію. В таких випадках лікареві слід дуже уважно оцінити ступінь залежності пацієнта саме від опіоїдів, а також оцінити ризик передозувань.

Попереднє зниження толерантності до опіоїдів. Якщо особа нещодавно звільнилася з місць позбавлення волі або вийшла з лікувальної програми, спрямованої на повну відмову від наркотиків, слід очікувати на зниження рівня її толерантності до опіоїдів. У цих випадках підвищується ризик передозування метадону, тому буде важче підібрати дозу бупренорфіну. Щодо таких осіб слід уважно оцінювати критерії залежності, яких може бути недостатньо для встановлення діагнозу.

Супутня психіатрична патологія. Якщо у пацієнта є гострі психотичні розлади або уражено когнітивну функцію, це може вплинути на його здатність дати інформовану згоду, що є обов'язковою умовою прийому до програми ЗПТ. Депресія, яка часто спостерігається у осіб, залежних від наркотиків, може зникати без спеціального лікування після стабілізації у програмі ЗПТ. Інша психіатрична патологія потребує окремої корекції, оскільки вона часто стає причиною зниження прихильності до лікування.

Супутні медичні проблеми. Значна кількість випадків смертності серед пацієнтів ЗПТ зумовлені важкою супутньою патологією. Тому дуже важливо приділяти увагу захворюванням, які можуть підвищувати ризик небажаних ефектів. Метадон сприяє вивільненню гістаміну, який може посилювати ризик загострення у хворих на бронхіальну астму. У разі призначення лікування астми дози метадону повинні бути переглянуті з метою зменшення негативних наслідків. Також треба враховувати взаємодію метадону з іншими препаратами (наприклад, з антиконвульсантами або адреноміметиками). Замісна терапія призначається із застереженнями у випадках ниркової недостатності, при мікседемі, недостатності надниркових залоз, гіпотиреозидизмі, гіпопітуїтаризмі, гіпертрофії простати, стриктурах сечовивідних шляхів та цукровому діабеті.

Оцінюючи застереження, також слід пам'ятати, що наслідки, які можуть виникнути у разі відмови пацієнту у такому лікуванні (продовження наркотизації сурогатами опію), є значно більш шкідливими у порівнянні з прийомом метадону або бупренорфіну.

#### *3.4.3. Вибір препарату для ЗПТ*

На сьогодні у світі найбільш широко застосовуються два препарати для замісної терапії – метадон та бупренорфін. В Україні на початковому етапі впроваджувалась лише терапія бупренорфіном, але з появою метадону у деяких випадках буде поставати запитання про те, який саме препарат є найбільш доцільним варіантом для ЗПТ.

За результатами рандомізованих клінічних досліджень, метадон має більшу, порівняно з бупренорфіном, ефективність щодо утримання пацієнтів у лікуванні, зменшення вживання героїну, а також є менш коштовним. Однак, за даними проведеного мета-аналізу, застосування більш високих доз бупренорфіну може призвести до результатів, подібних до дії метадону. Виходячи з цього, замісну

терапію метадоном слід вважати оптимальним методом лікування, а бупренорфін є допоміжним засобом для тих пацієнтів, яким метадон застосовувати небажано, небезпечно чи неефективно. Бупренорфін, можливо, є більш безпечним препаратом, особливо його комбінація з налоксоном, але поки що недостатньо даних, аби надавати йому перевагу тільки на цій підставі. В контексті замісної терапії ефективність препарату є більш важливою характеристикою, ніж рівень його безпечності, оскільки опіоїдна залежність, яку не лікують, є серйозною загрозою для життя.

#### *3.4.4. Процедура прийому до програми*

Інформація щодо умов і правил проведення ЗПТ для всіх зацікавлених осіб (майбутніх пацієнтів і їхніх родичів) має знаходитися у соціального працівника програми, аутріч- працівників програм обміну шприців, районних наркологів і працівників центрів СНІД. Перед включенням до програми ЗПТ кандидат отримує первинну консультацію щодо природи лікування бупренорфіном чи метадоном, інших можливостей лікування залежності, вимог лікувального режиму, рекомендованої тривалості лікування, побічних ефектів і ризиків, пов'язаних із прийомом бупренорфіну чи метадону, ризиків при вживанні інших препаратів, можливого впливу бупренорфіну на здатність керувати автомобілем і технікою тощо. Первинну консультацію може надавати соціальний працівник або психолог.

Після отримання первинної консультації пацієнт проходить огляд у лікаря КРП із метою діагностики синдрому залежності від опіоїдів в активній фазі: лікар збирає необхідну анамнестичну інформацію (див. п. 2.2.3 та додаток 1), проводить огляд, застосовує, за потреби, додаткові методи, як-от опитування родичів та близьких або уриноконтроль на наявність опіатів. У невизначених та суперечливих випадках лікар також може запропонувати пройти огляд в умовах стаціонару. За наявності показань і відсутності протипоказань до ЗПТ пацієнт ще раз усно докладно інформується про особливості ЗПТ, її правила, права та обов'язки пацієнтів і персоналу, процедури перебування в програмі і виписки з неї. З пацієнтом обговорюється й попередньо узгоджується план лікування, що може передбачати будь-який вид замісної терапії – детоксикацію або підтримку.

Включення пацієнтів до програми ЗПТ (або до списку очікуваня – див. п. 3.4.6) здійснюється на засіданні МДК за поданням лі-

каря-нарколога КРП. Для включення до програми МДК повинна засвідчити особу пацієнта і ознайомитися з результатами оглядів інших спеціалістів та даними лабораторних досліджень, якщо такі проводилися. При прийнятті до програми обов'язковим є також перевірка розуміння пацієнтом усіх важливих аспектів участі у програмі ЗПТ та підписання ним форми інформованої згоди (див. додаток 8), де зазначено порядок лікування, вимоги до пацієнта і персоналу, а також можливі санкції, що застосовуються у випадку порушення пацієнтом правил програми (порядок адміністративної виписки).

Згідно з чинним законодавством<sup>\*\*</sup>,<sup>\*\*\*</sup>, діагноз «наркоманія» може бути встановлений лише лікарсько-консультативною комісією в умовах стаціонару, тому пацієнти, що не мають встановленого діагнозу залежності від опіоїдів, повинні бути оформлені в звичайний або денний стаціонар на термін, що буде достатнім, на розсуд лікаря, для встановлення діагнозу.

Після виписки зі стаціонару на кожного учасника ЗПТ лікар оформлює медичну карту амбулаторного хворого затвердженого зразка, де веде записи. Картки з метою захисту конфіденційності краще зберігати окремо від загальної картотеки закладу. Постановка на диспансерний облік є добровільною, тому без згоди пацієнта поставити його на облік персонал КРП не має права. Пацієнти можуть одержувати спеціальне посвідчення учасника програми ЗПТ.

#### *3.4.5. Виписка пацієнтів із програми ЗПТ*

Існує планова виписка і виписка в адміністративному порядку.

Планова виписка здійснюється після досягнення терапевтичних цілей і повної детоксикації (припинення прийому бупренорфіну чи метадону), що проводиться тільки за згодою хворого.

---

<sup>\*\*</sup> Закон України «Про заходи протидії незаконному обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів та зловживанню ними»

<sup>\*\*\*</sup> Спільний наказ Міністерства охорони здоров'я, Міністерства Внутрішніх Справ, Генеральної прокуратури, та Міністерства Юстиції України №306/680/21/66/5 від 10.10.97 «Про затвердження Інструкції про порядок виявлення та постановки на облік осіб, які незаконно вживають наркотичні засоби або психотропні речовини»

Адміністративна виписка здійснюється в таких ситуаціях:

- неможливість продовжувати лікування внаслідок відсутності пацієнта (зміна місця проживання, тюремне ув'язнення тощо);
- грубе порушення режиму і правил ЗПТ (фізичне насильство, повторні спроби крадіжки препарату, торгівля наркотичними засобами в межах КРП або поблизу);
- систематичні пропуски візитів до клініки (більше 10 протягом місяця);
- систематичне грубе порушення режиму: неприйнятна поведінка, постійні конфлікти з персоналом, створення конфліктних ситуацій у закладі та на безпосередньо прилеглих територіях.

Адміністративна виписка проводиться після розгляду міждисциплінарною командою фактів порушення режиму. Рішення фіксується письмово. У випадку грубих порушень режиму (фізичне насильство, спроби крадіжки ЗП, торгівля наркотичними засобами) і відсутності в програмі ЗПТ протягом більш ніж 10 днів без поважної причини пацієнт відразу виписується з програми. У випадку менш грубих порушень режиму виписка проводиться після курсу короткочасної детоксикації (схеми детоксикації див. в розділі 3.5.6). МДК також може прийняти на своєму засіданні рішення про можливість та строки повторного прийняття до програми, якщо пацієнт має таке бажання.

Лікарі й інші працівники мусять усвідомлювати, що виписка є крайнім заходом щодо хворого, оскільки позбавляє його можливості одержувати медичну допомогу для лікування свого захворювання, і може бути виправданою лише в тому випадку, коли поведінка хворого загрожує безпеці та здоров'ю інших пацієнтів або персоналу, чи у випадку, коли лікування не має ніяких позитивних наслідків.

#### 3.4.6. Список очікування

Якщо в програмі ЗПТ немає вільних місць, або кількість бажаних потрапити у програму значно перевищує темпи набору клієнтів, складається список очікування на включення до програми ЗПТ. До нього включаються тільки особи, які мають показання до призначення ЗПТ та бажають стати клієнтами програми. Рішення про прийом особи зі списку очікування до програми ухвалюється на засідан-

ні МДК. До факторів, що можуть вплинути на прийом особи поза чергою, належать такі:

- позитивні аналізи на наявність ВІЛ-інфекції;
- туберкульоз, що вимагає активної терапії (якщо є бациловиділення – тільки в умовах туберкульозних відділень);
- вагітність (підтверджена);
- гепатити В, С;
- септичні стани;
- онкологічні захворювання.

Якнайскоріше надання ЗПТ особам, що мають перелічені стани, є дуже важливим з точки зору громадського здоров'я, але слід ужити всіх можливих заходів, щоб ЗПТ була доступна усім особам, яким вона показана.

### **3.5. Фази лікування та призначення препаратів**

Призначення замісних препаратів жодним чином не має бути пов'язаним з якимись моральними принципами, а мусить базуватися виключно на зваженому клінічному рішенні. Слід так само уникати «маніпулювання» дозою, підвищуючи її як «нагороду» або знижуючи як «покарання» пацієнта. Участь пацієнта в прийнятті рішень щодо його лікування, включаючи питання зміни дози, сприяє налагодженню добрих терапевтичних взаємин між персоналом та пацієнтом, а також підвищує довіру та відповідальність пацієнтів.

Призначення, використання та облік замісних препаратів здійснюється згідно з вимогами чинного законодавства\*\*\*\*. Інформацію про розділи, що стосуються замісної терапії, наведено в додатку 7.

Існує три фази замісної підтримувальної терапії: індукція, стабілізація і підтримувальна фаза.

---

\*\*\*\* «Порядок обігу наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів в державних і комунальних закладах охорони здоров'я України», затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.12.97 №356

### 3.5.1. Індукція (початкова фаза), визначення підтримувальної дози метадону

Індукція – це процедура призначення і перша фаза регулярного прийому замісного препарату під медичним наглядом. Найбільш поширеним та зручним методом початкової індукції є призначення перших доз метадону в амбулаторних умовах. В особливих випадках – наприклад, коли існують фактори, що підвищують ризик передозування – метадонова індукція може проводитися в умовах стаціонару. Тривалість госпіталізації при проведенні індукції, як правило, становить 3-5 днів.

При проведенні індукції метадоном треба керуватись загальним положенням: «start low, go slow but aim high» («починай низько, йди повільно, але прагни високо»). Оцінки ступеня залежності і толерантності є ненадійними й не мають бути основою для початкових доз метадону, які, за хибної оцінки, можуть викликати передозування. Початкова доза повинна бути у межах 20-30 мг. Підвищення дози протягом першого дня є припустимим тільки через 3-4 години після першого прийому, за збереження симптомів відміни опіоїдів (див. додаток 2). Додаткова доза складає 5-10 мг, а через 3 години можна додати ще 5 мг. Впродовж цього часу пацієнт повинен перебувати під контролем. Сумарна доза в перший день не повинна перевищувати 40 мг. Слід пам'ятати, що передозування метадоном становить велику небезпеку, але, з іншого боку, недостатня доза є неефективною. Пацієнт має бути поінформований, що метадон при пероральному прийомі досягає максимальної концентрації через 4 години. Тобто, якщо він, відчуваючи після прийому препарату ознаки синдрому відміни, прийме нелегальний наркотик, це може викликати передозування.

Першочерговим завданням першого етапу індукції є усунення синдрому відміни опіоїдів. Враховуючи те, що концентрація метадону в організмі та суб'єктивний ефект будуть зростати протягом перших 3-4 днів навіть за постійної дози, підвищувати дозу з 2-го по 3-й день не рекомендовано. Можливий виняток – ситуація, за якої у пацієнта спостерігаються прояви ГАС на висоті дії метадону (3-4 години після вживання). З 4-го дня можна підвищувати дозу на 5-10 мг щоденно, але в такий спосіб, щоб підвищення складало не більше 20 мг за тиждень. Орієнтовні схеми дозування метадону під час індукції наведено у таблиці 1.

Таблиця 1.

Приклад схеми нарощування доз метадону на етапі індукції (залежно від толерантності)

Години від початку терапії					Фаза стабілізації
0	4	24	48	72	
Доза метадону, мг					
20	5	30	35	40	Протягом тижня до 60
25	5	30	40	40	Протягом тижня до 60
30	5	40	50	50	Протягом тижня до 60

Стабілізація досягається тоді, коли пацієнт не відчуває ані проявів ГАС, ані седативного ефекту протягом 24 годин після отримання денної дози. Зазвичай, цей процес бере 7-14 днів із середньою дозою 60 мг/добу. Слід одразу поінформувати пацієнта, що стабілізація не виникне за 1-2 дні, аби він знав, чого очікувати.

### 3.5.2. Індукція при лікуванні бупренорфіном

Оскільки бупренорфін є досить безпечним засобом, випадків передозування практично не буває, хоча разова доза бупренорфіну не повинна перевищувати 32 мг. Практично встановлено, що доза, вища за вказану, не дає підвищення клінічного ефекту, але може викликати прояви інтоксикації у вигляді нудоти та блювоти протягом перших 1-2 годин після прийому препарату.

Варто зауважити, що, оскільки бупренорфін є частковим антагоністом, він може, так само як налоксон або налтрексон, викликати преципітацію (прояв) симптомів відміни. Щоб уникнути цього, варто починати терапію не раніше ніж через 12 годин після останнього прийому короткодійного опіату. Найкраще призначати бупренорфін з появою початкових симптомів ГАС, тоді антагоністична дія препарату буде мінімальною.

Починати, з погляду безпеки, краще з дози 4 мг, а якщо є сумніви щодо толерантності пацієнта, то з 2 мг. Підвищення дози при збереженні симптомів відміни опіоїдів можливе лише через 1-2 години після першого прийому. Нарощувати дозу слід по 2-4 мг. Зазвичай, доза 8 мг для першого дня є достатньою, але, в будь-якому випадку, в перший день вона не повинна перевищувати 16 мг. Наступного дня, якщо у пацієнта знову спостерігаються симптоми відміни, дозу



можна підвищувати кроками по 2-4 мг, але не більш ніж на 16 мг за день. Таким же чином діють на третій день. У більшості пацієнтів доза, отримувана на третій день, вже є остаточною і такою, що здатна повністю блокувати симптоми відміни на 24 години. У таблиці 2 наводяться орієнтовні схеми дозування бупренорфіну в період індукції.

Таблиця 2.

Приклад схеми нарощування доз бупренорфіну на етапі індукції (залежно від толерантності та усунення синдрому відміни)

Години від початку терапії					Фаза стабілізації
0	4	24	48	72	
Доза бупренорфіну, мг					
2.0	2.0	4.0	6.0	6.0	6.0
4.0	2.0	6.0	8.0	8.0	8.0
8.0	2.0	10.0	12.0	12.0	12.0
8.0	4.0	12.0	14.0	16.0	16.0

Протягом періоду індукції пацієнт має перебувати під контролем персоналу КРП. Це не означає, що спостереження ведеться весь час. Пацієнта потрібно оглядати двічі - тричі на день і кожного разу перед видачею нової дози бупренорфіну. Оскільки передозування малоімовірне, підвищення дози не є небезпечним процесом. Разом з тим, слід враховувати, що страх деяких пацієнтів перед можливими симптомами ГАС є досить великим і спонукає їх до агравації своїх негативних відчуттів, що може призвести до безпідставного завищення дози еднокую, а це негативно позначиться на економічній ефективності, оскільки вартість препарату відносно висока. З іншого боку, тривалий досвід ЗПТ показує, що порушення режиму, у тому числі вживання нелегальних наркотиків і рецидиви ризикованого поведіння, як правило, обумовлені неадекватно низькою дозою ЗП і провокуються, у першу чергу, актуалізацією патологічного потягу до опіоїдів. Якщо дозу підібрано правильно, такі порушення зводяться до мінімуму. У будь-якому випадку, варто пам'ятати, що першочерговим завданням етапу індукції є усунення синдрому відміни опіатів.

Дуже корисними на цьому етапі можуть бути стандартні інструменти оцінки важкості синдрому відміни, такі як суб'єктивна та об'єктивна шкали відміни (див. додаток 2). Крім того, адекватність дози можна оцінити, запитавши пацієнта, скільки часу доза «тримає» його (тобто час до появи перших ознак синдрому відміни). Адекватна доза повинна діяти 24 години без появи симптомів відміни.

Коли пацієнт має високу толерантність до опіоїдів і безпосередньо перед початком терапії вживав високі дози нелегальних наркотиків (у перерахунку на героїн – 200 мг та вищі), треба бути готовим до того, що терапевтичні дози бупренорфіну не знімуть усіх проявів ГАС. У таких випадках застосовується практика переведення пацієнта на метадон. Якщо це неможливо, йому можуть запропонувати або потерпіти кілька днів, поки симптоми ГАС втратять інтенсивність (на це зазвичай потрібно 3-4 дні), або самостійно поступово зменшити дозу звичного наркотику перед початком лікування.

### *3.5.3. Фаза стабілізації при лікуванні метадоном*

Після завершення індукції починається етап стабілізації (2-6-й тиждень). Якщо завданням індукції є усунення синдрому відміни, то стабілізації – подолання потягу до нелегальних наркотиків, блокади усіх опіоїдних рецепторів, а також досягнення ефекту перехресної толерантності. Цей ефект полягає в тому, що блокуються гострі ейфоричні відчуття у разі вживання пацієнтом нелегальних опіатів.

На етапі стабілізації доза поступово продовжує нарощуватись. Темпи підвищення дози залежать від базової денної дози метадоноу. В середньому, темпи підвищення дози складають 5-10 мг на день, але загалом не вище 20 мг протягом тижня.

Як свідчить багато сучасних досліджень, оптимальний діапазон для більшості хворих коливається в межах 80-120 мг/добу. Для деяких пацієнтів будуть достатніми і менші дози (40-60 мг), інші, відповідно до свого стану, потребують 140-180 мг. У випадках взаємодії з іншими препаратами (наприклад, тими, що використовуються для ВААРТ) дози метадоноу можуть досягати 400 мг та, навіть, вище.

Взагалі, дози нижче 60 мг вважаються менш ефективними для зменшення вживання нелегальних наркотиків та утримання пацієнтів у програмі. Низькі дози можуть бути виправданими для пацієнтів, які не мають ознак вживання нелегальних опіоїдів, не виявляють

симптомів відміни або потягу до опіоїдів, або мають підвищений ризик передозування, або перебувають на етапі завершення терапії.

Призначення високих доз метадону (120 мг та більше) може бути виправданим для деяких пацієнтів, яким властиві дуже підвищена толерантність до опіоїдів або природно прискорений метаболізм метадону. Прискорення метаболізму може виникати вторинно – внаслідок застосування деяких медичних препаратів (див. додаток 3 та 4). Якщо таких чинників не зафіксовано, підвищення дози понад 120 мг має бути обумовленим наявністю симптомів, що регулярно з'являються та мають об'єктивний характер.

#### *3.5.4. Фаза стабілізації при лікуванні бупренорфіном*

Після індукції починається етап визначення підтримувальної дози бупренорфіну. Його метою, як і при лікуванні мета доном, є подолання потягу до нелегальних наркотиків, а також досягнення «ефекту блокади». Застосування оптимальної дози бупренорфіну блокує гострі ейфоричні відчуття у випадку вживання пацієнтом нелегальних опіатів. На цьому етапі доза збільшується поступово. Параметри підвищення дози складають 2 мг на день, але не більше 8 мг протягом тижня. Оптимальний діапазон для більшості хворих коливається в межах 8-16 мг на добу. Для деяких пацієнтів буде достатньо і меншої дози (4-6 мг), інші, відповідно до свого стану, потребують 24-32 мг.

Показником стабілізації є задовільне самопочуття, відсутність ознак ГАС і побічних ефектів від прийому бупренорфіну, відмова пацієнта від прийому нелегальних наркотиків і ризикованого поведіння. Фаза стабілізації бупренорфіном триває від одного тижня до одного місяця.

Завдяки клініко-фармакологічним особливостям бупренорфіну, збільшення дози у стабільних пацієнтів викликає не посилення ефекту, а продовжує її дію. Це дає змогу застосовувати бупренорфін через день або 4 рази на тиждень у вигляді подвійних доз. Умовами для застосування таких схем є попередня стабілізація на одинарній дозі за звичайною схемою, згода пацієнта, відсутність ознак вживання наркотиків, психотропних речовин або алкоголю та добре самопочуття і сон пацієнта на другий день після прийому подвійної дози. Приклади 4-денної схеми: Пн, Ср, Сб (подвійні дози) + Пт (одинарна доза) або Пн (одинарна доза) + Вт, Чт, Сб (подвійні дози).

### *3.5.5. Підтримувальна фаза при лікуванні бупренорфіном та метадоном*

Досягнення фази стабілізації означає, що більшість пацієнтів вже суттєво зменшили вживання нелегальних опіоїдів, не мають симптомів відміни протягом доби та дотримуються постійної дози. Але деякі хворі можуть просити підвищити дозу внаслідок епізодичних проявів відміни, посилення тяги до наркотику, або зрив у вживання нелегальних опіоїдів. В цю фазу можна підвищувати дозу метадоноу на 5-10 мг, але не частіше ніж 1 раз на 5-14 днів. Доза бупренорфіну під час підтримувальної фази підвищується по 2 мг на день.

Інколи пацієнти висловлюють бажання зменшити дозу замісного препарату. Найчастіше таке відбувається, коли пацієнт відчуває побічну дію або небажаний седативний ефект препарату. Лікар повинен ретельно оцінити стан пацієнта перед тим, як зменшувати дозу. Якщо стан дозволяє, пацієнт не має пропусків та не вживає нелегальних наркотиків, дозу може бути зменшено.

Згідно з рекомендаціями NIDA, тривалість підтримувального етапу повинна становити щонайменше 1 рік, а деякі пацієнти продовжують лікування з користю для себе протягом багатьох років. Тривалість лікування визначається, у першу чергу, досягненням основних цілей замісної терапії, а потім – готовністю пацієнта до детоксикації та повної відмови від наркотиків. За даними більшості досліджень, рекомендована тривалість ЗПТ складає як мінімум 2 роки. Після досягнення цілей замісної терапії, тобто фізичної, психологічної та соціальної стабілізації, пацієнту можна пропонувати детоксикацію та відмову від лікування замісними препаратами. Треба чітко усвідомлювати, що наркозалежність - хронічна хвороба і не завжди існує висока вірогідність повної відмови пацієнта від наркотику навіть після довготривалого лікування. Як у випадках інших хронічних хвороб (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, бронхіальна астма тощо) припинення терапії веде до рецидиву. При наркозалежності наслідками рецидиву може бути смерть від передозування, зараження ВІЛ чи парентеральними вірусними гепатитами або ув'язнення. Тобто треба зважити усі чинники раніше, ніж пропонувати пацієнтові припинення лікування.

### *3.5.6. Детоксикація при завершенні замісної підтримувальної терапії*

Підтримувальна фаза може бути завершена детоксикацією і повною відміною препарату в плановому порядку, або у випадку адміністративної виписки (дивись розділ 3.4.5).

Рішення про планове завершення терапії повинна прийняти МДК на прохання самого пацієнта та тільки за відсутності ознак вживання нелегальних опіоїдів. Необхідно враховувати при цьому не тільки його побажання, але й реальні можливості. Недостатній потенціал пацієнта щодо переходу до вільного від наркотиків існування є передумовою рецидиву і може стати причиною повернення до ризикованої поведінки. У такій ситуації краще продовжити ЗПТ, ніж піддавати пацієнта такому ризикові. Тому, готуючись запропонувати пацієнтові завершення терапії, варто врахувати всі зміни, що відбулися в його стані: соматичні, психологічні, сімейні, правові, пов'язані з працевлаштуванням тощо. Якщо все-таки прийнято рішення про проведення детоксикації і завершення терапії, то дозу замісного препарату слід зменшувати поступово. Вибір темпу зменшення дози має бути визначений з урахуванням фізичного та психічного стану пацієнта, та наявності часу. Дуже важливо узгоджувати зменшення дози з пацієнтом та посилити психологічний супровід під час усього періоду детоксикації, щоб підготувати пацієнта до появи симптомів відміни, зменшити тривогу та ризик вживання нелегальних опіоїдів.

За тривалістю детоксикація може бути умовно поділена на коротко- та довгострокову. Довгострокова детоксикація може відбуватися впродовж 1-6 місяців, але клінічне спостереження має бути дуже пильним, щоб детоксикація не перетворилася на довгий період субоптимального дозування з коливаннями дози внаслідок тиску особистісних проблем пацієнта та персоналу програми ЗПТ. Загальне правило довгострокової детоксикації метадоном: знижувати дозу можна на 10 мг за тиждень до рівня 40 мг, потім знижувати не швидше 5 мг на тиждень. При детоксикації бупренорфіном доза щотижнево знижується на 4 мг за тиждень до рівня 8 мг, потім знижувати не швидше 2 мг на тиждень. Приклад 4-місячної детоксикації наведений у таблиці 3.

Короткострокова детоксикація замісними препаратами триває менше 1 місяця та може бути успішною тільки за умови повного

Таблиця 3.

Приклад 4-місячної схеми детоксикації  
бупренорфіном або метадоном

Добова доза бупренорфіну, мг	Добова доза метадоноу, мг	Три- валість
16	60	14 днів
14	50	14 днів
12	40	14 днів
10	30	14 днів
8	20	14 днів
6	15	14 днів
4	10	14 днів
2	5	14 днів

розуміння цілей та ризиків процесу детоксикації. Короткострокові схеми зазвичай застосовують при невисоких підтримуючих дозах, дотримуючись тих самих правил, що і при довгостроковій детоксикації. За більш високих підтримувальних доз темпи зниження може бути прискорено, але не більш ніж до 20 мг метадоноу або 8 мг бупренорфіну на тиждень. Під кінець детоксикації доза обов'язково повинна зменшитись до мінімальної. У таблиці 4 наведено приклад двотижневої схеми детоксикації.

Таблиця 4.

Приклад двотижневої схеми детоксикації  
бупренорфіном або метадоном

Добова доза бупренорфіну, мг	Добова доза метадоноу, мг	Три- валість
12	25	3 дні
8	20	3 дні
6	15	3 дні
4	10	3 дні
2	5	2 дні

Лікар може внести зміни до чинної схеми – якщо пацієнт ще не готовий до подальшого зниження, він може «затриматися» на якийсь час на одній дозі або навіть тимчасово її збільшити.

Слід пам'ятати, що після повного припинення прийому ЗП у більшості пацієнтів будуть спостерігатися симптоми відміни протягом кількох тижнів або навіть довше. Лікар може призначити додаткові препарати (снодійні, транквілізатори, антидепресанти), аби полегшити ці симптоми.

Після проведення детоксикації вкрай важливим є створення системи підтримки шляхом залучення пацієнта до програм реабілітації та групи самодопомоги (програма 12 Кроків).

### *3.5.7. Лікування синдрому відміни опіоїдів замісними препаратами*

Короткострокові схеми детоксикації за допомогою бупренорфіну або метадону можуть застосовуватись також з метою детоксикації від нелегальних опіатів. Ацетильований екстракт макової соломки є опіатом короткої дії, тому в цьому випадку можуть бути ефективними, наприклад, двотижневі схеми детоксикації бупренорфіном або метадоном, наведені в таблиці 4. Доступні наукові дані свідчать про те, що детоксикація бупренорфіном зазвичай протікає легше завдяки меншій тривалості симптомів відміни.

Слід пам'ятати, що навіть у випадку успішної детоксикації ризик повернення до вживання нелегальних опіатів залишається значним. Тому важливою для пацієнтів є можливість змінити попередній план і перейти на триваліший режим детоксикації або навіть на замісну підтримувальну терапію.

### *3.5.8. Перехід з бупренорфіну на метадон та навпаки*

У деяких випадках пацієнти потребують зміни замісного препарату. Наприклад, у випадку важких побічних дій або непереносимості одного з препаратів.

Перехід з бупренорфінової програми до метадонової не викликає особливих труднощів у зв'язку з тим, що метадон має більш виражену дію агоніста, ніж бупренорфін. Перша доза метадонової програми може бути призначена через 24 години після останнього прийому бупренорфіну. У перший день доза метадонової програми призначається згідно з за-

гальною практикою (20-30 мг), з можливістю підняти її у перший день до 40 мг.

Більш складним є випадок, коли пацієнти на замісній терапії метадонем переходять на бупренорфін. Це може бути наслідком різноманітних ускладнень (взаємодія з іншими препаратами, швидкий обмін метадону, небажані побічні дії, як-от надмірна седація). Часто переходу з метадону на бупренорфін вимагають пацієнти, які хочуть вийти з програми ЗПТ через проміжний етап лікування бупренорфіном (вважається, що бупренорфіновий синдром відміни значно легший метадонівого). Головною умовою переходу з метадонівого ЗПТ до бупренорфіновівого є попереднє зниження дози метадону до 30-40 мг на добу. Щоб запобігти штучному синдрому відміни, перші дози бупренорфіну призначаються не раніше 24-32 годин після останнього прийому метадону. Навіть з огляду на це, цілковитий перехід на бупренорфінову ЗПТ може зайняти від декількох днів до 1-2 тижнів.

### **3.6. Проблеми, що часто зустрічаються**

#### *3.6.1. Продовження ризикованого вживання нелегальних наркотиків*

Про продовження ризикованого вживання пацієнтом не призначених лікарем психоактивних речовин свідчать позитивні результати аналізів сечі, сліди від ін'єкцій, зафіксовані епізоди інтоксикації, передозування, продовження хаотичного способу життя, часті пропуски доз, а також погіршення фізичного та психічного стану попри участь у програмі ЗПТ. Продовження вживання наркотичних речовин негативним чином впливає на стабільність пацієнта та перешкоджає досягненню терапевтичних цілей.

Вживання опіоїдів або інших психоактивних речовин під час лікування слід розглядати як симптом хронічного захворювання, який у жодному разі не має бути приводом до виключення з лікування або покарання, а лише до перегляду лікувальної тактики.

Спроби стабілізувати таких пацієнтів повинні відбуватися з урахуванням та корекцією таких аспектів:

- фактори, що сприяють подальшому вживанню нелегального наркотику;



- ризики, пов'язані з подальшим вживанням не призначених психоактивних речовин на тлі метадону, у порівнянні з перевагами продовження нормального режиму лікування;
- наявність та адекватність заходів психосоціальної підтримки;
- адекватність дози препарату.

### *3.6.2. Пропуски доз*

Якщо пацієнт пропустив прийом двох або більше призначених доз ЗП, перед продовженням терапії він має бути оглянутий лікарем. Якщо у пацієнта змінився рівень толерантності або є інформація про вживання ним ПАР, можлива корекція дози.

Для пацієнтів, що отримували метадон, пропуск 1-2 днів поспіль не вимагає корегування; після 3-х днів перерви рекомендовано призначати половину звичайної дози, після 4-х – не більш ніж 25-30 мг метадону. Якщо пацієнт не приймав метадон 5 днів поспіль або більше, препарат призначають за схемою початкової індукції. Для пацієнтів, що отримували бупренорфін, після пропуску тривалістю до тижня безпечно призначати звичайну дозу; якщо пропуск тривав більше тижня, то препарат призначають за схемою індукції. В усіх таких випадках пацієнта повинен оглянути лікар.

### *3.6.3. Блювота після прийому препарату*

Це явище інколи зустрічається при застосуванні метадону. Доза метадону, яка була втрачена через блювоту, не видається повторно, якщо свідком цього не був медичний персонал. Однак, навіть найсильніша блювота не здатна повністю спорожнити ШКТ, тому ніколи не видається повторно повна доза. Слід дотримуватися таких правил:

- якщо блювота виникла менш ніж за 15 хвилин після вживання метадону, можна повторно видати 50-75% повної дози. Якщо повна доза становить 120 мг та більше, можна видати лише 50%;
- якщо блювота виникла за 15-30 хвилин після вживання метадону, можна видати повторно лише 25-50% повної дози;
- якщо блювота була більше ніж за 30 хвилин після отримання метадону, повторна доза не видається.

### 3.6.4. Відвідання у зміненому стані

Пацієнти мають ретельно оцінюватись персоналом, який відповідає за видачу препарату, стосовно стану інтоксикації. Медсестра перед видачею дози має переконатись, що пацієнт не знаходиться в інтоксикації опіоїдами, алкоголем або іншими психоактивними речовинами. Найбільш показові симптоми – сплутана мова, порушення рівноваги, нестійка хода, пригнічення свідомості або, навпаки, розгальмованість, звужені зіниці. Повний перелік критеріїв інтоксикації різними речовинами наводиться у додатку 6.

Якщо під час візиту пацієнт знаходиться в стані інтоксикації будь-яким депресантом ЦНС, у тому числі алкоголю, чергова доза йому не видається, а пропонується прийти пізніше, через 2-4 години. Якщо і під час повторного візиту ще спостерігаються ознаки інтоксикації, препарат у цей день пацієнту не видається.

### 3.6.5. Побічні дії

Побічні дії при використанні метадону та бупренорфіну в цілому схожі та обумовлені опіоїдною агоністичною природою цих препаратів. Більшість побічних дій відзначаються неважким перебігом, добре переносяться та виникають на ранніх стадіях лікування, а потім поступово минають. Найбільш поширені побічні дії бупренорфіну та метадону, їх причини та клінічна тактика наведені у додатку 5. Корекцію побічних дій здійснюють за допомогою симптоматичного лікування.

### 3.6.6. Передозування

Абсолютна більшість смертей від передозування серед пацієнтів програм замісної терапії пов'язана з вживанням інших психотропних речовин, не призначених лікарем. Всі пацієнти мають бути повною мірою поінформовані про ризики, пов'язані з вживаннями інших легальних або нелегальних психотропних речовин.

Ознаки передозування опіоїдами можуть включати такі:

- різке звуження зіниць;
- нудота;
- пригнічення свідомості;
- сонливість, куняння;

- нестійка хода, сплутана мова;
- хропіння;
- артеріальна гіпотензія;
- зниження частоти серцебиття (брадікардія);
- поверхнєве дихання (гіповентиляція);
- хрипи при диханні (набряк легень);
- кома.

Частіше передозування трапляються серед пацієнтів, що отримують метадон, на 3-4 день індукції, вдома, під час сну (через години після пікової концентрації метадону в крові). З цих причин метадон видається зранку, щоб пік концентрації припадав на день, коли пацієнти не сплять та перебувають серед інших людей, які зможуть надати їм допомогу в разі виникнення передозування. Пацієнти з підозрою на передозування мають залишатися в медичній установі під наглядом до зникнення загрози. Членів сімей слід попередити, що сильне хропіння під час сну в період індукції може бути ознакою перевищення дози, про що треба повідомити медичному персоналу.

Налоксону гідрохлорид у вигляді розчину для ін'єкцій є перевіреним та надійним антидотом при передозуванні опіоїдів короткої дії, як-от героїну або екстракту макової соломки. У випадку опіоїдів подовженої дії, яким є, зокрема, метадон, тривалість дії налоксону не дозволяє перекрити весь період дії опіоїдів, тому навіть після введення налоксону пацієнт має перебувати під наглядом осіб, які зможуть повторити введення налоксону, або розпочати штучне дихання, якщо ознаки передозування знов почнуть прогресувати. Видача шприц-тюбиків налоксону пацієнтам або їхнім близьким, хоча й не є цілком безпечною практикою, але може попередити смерть у випадках передозування.

### *3.6.7. Керування автотранспортом і технікою*

Пацієнтам слід рекомендувати утримуватись від керування автотранспортом і технікою, доки не досягнуто стану стабілізації та не визначена постійна доза, яка дозволяє пацієнтові відчувати себе водночас комфортно та без ознак інтоксикації. Опіатна інтоксикація може виникати в період підбору дози, якщо доза не співпадає з рівнем нейроадаптації. Оскільки важко передбачити, який ефект справлятиме змінена доза бупренорфіну або метадону, пацієнти

мають утримуватися від діяльності, яка потребує значної концентрації уваги та швидкості реакції. Наукове дослідження свідчить, що вживання метадону або бупренорфіну може мати слабкий вплив на швидкість реакції, але їхній вплив на стиль керування є дуже незначним, порівняно з іншими факторами, як-от тип особистості.

### **3.7. Нагляд і поточний контроль стану пацієнтів**

Важливим фактором терапії є постійна оцінка стану пацієнтів, що здійснюється персоналом КРП. Медсестра, що наглядає за пацієнтом щодня, за наявності ознак зміненого стану (прояву інтоксикації або, навпаки, синдрому відміни, змін соматичного плану тощо), перед тим, як дати призначену дозу бупренорфіну чи метадону, направляє пацієнта на огляд до лікаря. Пацієнти, що пропустили попередній візит, також направляються до лікаря. З метою об'єктивної оцінки стану і поведінки хворих передбачено можливість проведення уриноконтролю. Аналіз проводиться на наявність опіатів (морфін, героїн) за встановленим розкладом (наприклад, 1 раз у тиждень) або рандомізовано. Рекомендована частота уриноконтролю – 1-2 рази на місяць протягом перших 6 місяців терапії. За успішного лікування протягом року ця частота може бути зменшена до 1 разу на квартал. За потреби, лікар має право частіше призначати проведення уриноконтролю. За рішенням лікаря, за наявності даних щодо зловживання іншими психоактивними речовинами (ознаки інтоксикації, анамнестичні дані тощо), проводиться дослідження сечі на барбітурати, бензодіазепіни, амфетаміни. Позитивні результати аналізів є приводом для ретельнішого визначення «блокувальної» дози, а також для проведення додаткових інтервенцій (див. розділ 3.6.1). Під час розмови з пацієнтом, який приймає бупренорфін, слід переконатися, що він розуміє та виконує всі правила сублінгвального прийому препарату. Неправильний прийом препарату призводить до зниження біодоступності препарату та недостатньої його ефективності. Навчання правильному прийому бупренорфіну може бути достатнім заходом замість підвищення дози.

Варто постійно пам'ятати, що прийом пацієнтом ПАР є природним ускладненням його захворювання, і цей факт слід оцінювати в медичних, а не моральних термінах. Прийом інших ПАР не повинен стати підставою для відмови хворому в лікуванні.

Процедура уриноконтролю має виконуватися з дотриманням етичних норм і одночасно забезпечувати достовірність результатів. Лабораторний аналіз можливо здійснювати як за допомогою стандартних тест-систем, так і методами тонкошарової хроматографії. Вибір конкретної методики залежить від можливостей того чи іншого ЛПУ.

### **3.8. Реабілітаційні заходи і психологічна корекція**

Сучасні дослідження демонструють, що ефективність ЗПТ щодо зменшення вживання нелегальних наркотиків та утримання клієнтів у програмі значно підвищується за наявності додаткових послуг, якими ними є, передовсім, психологічне консультування та психотерапія, консультування з соціальних питань, допомога у працевлаштуванні, у вирішенні правових і житлових проблем. Використання ЗПТ створює передумови для комплексної медико-психологічної реабілітації, що має бути посилена соціальним і додатковим медичним сервісом.

Стандартний обсяг таких послуг у програмах ЗПТ, що працюють нині в Україні, включає групове й індивідуальне консультування соціальним працівником в середньому 1 раз на тиждень, консультації психолога або консультанта з залежностей, також 1 раз на тиждень. Участь кожного клієнта у заходах з психосоціальної підтримки відбувається згідно з його індивідуальним планом одужання, що складається під час первинного консультування з психологом, який визначає основні потреби клієнта, та оновлюється на кожній наступній зустрічі. Якщо клієнт не має зовсім або має обмежену потребу в таких заходах, ці послуги йому не нав'язуються, але призначається графік консультацій, прийнятний для клієнта.

Відповідно до щомісячного графіка проводяться заняття з профілактики ВІЛ-інфекції, тренінги з профілактики ризикованої поведінки (стратегія зменшення шкоди від нелегального вживання наркотиків). Соціальний працівник надає послуги з відновлення документів, пошуку житла і роботи. Важливою метою роботи соціального працівника і психолога, а також критерієм її ефективності є участь клієнтів ЗПТ у зборах груп взаємодопомоги, у тому числі таких, які працюють за програмою 12 Кроків. Участь у такій програмі значно підвищує імовірність залучення клієнта в майбутньому до реабілітаційних програм та життя, вільного від вживання наркотиків. Але навіть якщо пацієнт залишається в ЗПТ, участь у групах психо-

логічної підтримки та самопомоги додає ефективності лікуванню через зменшення психологічного навантаження, підвищення самооцінки і формування навичок соціального спілкування.

### **3.9. Групи з особливими потребами**

#### *3.9.1. ВІЛ-інфіковані й особи, хворі на СНІД*

Застосування метадону та бупренорфіну створює унікальну можливість максимально наблизити спеціалізовану допомогу до цієї категорії хворих. Оптимальним організаційним рішенням тут слід вважати надання замісної терапії безпосередньо у СНІД-центрах. Якщо це неможливо, то вкрай важливо забезпечити умови для співпраці між програмою ЗПТ та СНІД-центром. Найголовнішим є те, що замісна підтримувальна терапія дає можливість систематичного застосування антиретровірусної терапії (АРТ), що нині є єдиним методом лікування СНІД. Ці препарати цілком сумісні з замісними препаратами метадонем та бупренорфіном. Слід лише брати до уваги факт, що деякі препарати підсилюють метаболізм метадону, тож, зазвичай, вони вимагають призначення підвищеної дози. З іншого боку, деякі препарати антиретровірусної терапії змінюють концентрацію в крові під впливом метадону, що вимагає відповідних змін у дозуванні. Значних проявів взаємодії між препаратами для АРТ-терапії та бупренорфіном поки не виявлено. Ці особливості підвищують актуальність участі лікаря-інфекціоніста СНІД-центру в роботі МДК для спільного ведення пацієнтів. Лікування наркозалежних, які інфіковані ВІЛ, визначено національним стандартом (наказ МОЗ України від 19.08.2008 №476 «Про затвердження стандарту лікування ВІЛ-позитивних людей, які є споживачами наркотиків»).

Дані про взаємодію АРТ-препаратів з замісними препаратами наводяться в додатку 4.

#### *3.9.2. Хворі на туберкульоз*

Зараз Україна потерпає від епідемії туберкульозу, яка тісно пов'язана з епідемією ВІЛ-інфекції/СНІДу. Саме СНІД-асоційований туберкульоз є однією з головних причин смерті ВІЛ-інфікованих, серед яких понад 50% – СН.

Доступ до ЗПТ у протитуберкульозних закладах є важливим фактором залучення наркозалежних з активною формою туберкульозу до протитуберкульозного лікування, а також до формування стійкої прихильності до терапії. Такий доступ може бути організовано шляхом створення повноцінної програми ЗПТ на базі протитуберкульозних закладів, або шляхом організації перерозподілу ЗП між ЛПЗ.

Спільне перебування пацієнтів з активним виділенням бактерій туберкульозу та осіб із зниженим імунітетом у програмі ЗПТ може призвести до інфікування та розповсюдження інфекції, тому слід створити умови, які б попереджували скупчення пацієнтів та давали можливість забезпечити відокремлений прийом препарату для людей, що продовжують отримувати протитуберкульозне лікування (окремий пункт /вікно видачі, окремий час).

Треба пам'ятати, що стосовно значної кількості хворих доведеться вирішувати найскладніше питання – лікування одночасно СНІД, туберкульозу та опійної залежності, що потребує від лікарів різних галузей медицини відповідної взаємодії, а також урахування взаємодії препаратів ЗПТ, АРВ та протитуберкульозних препаратів (див. додатки 3 та 4).

### *3.9.3. Хворі на гепатити В і С*

Як свідчить практика, серед хворих на вірусні гепатити В і С значну частину складають активні СН. Лікування вірусних гепатитів потребує багато часу та прихильності до терапії. Нестабільна поведінка СН у стані активної залежності може призводити до передчасного завершення терапії, або ж взагалі робить її неможливою. Призначення метадону або бупренорфіну в таких випадках значно поліпшує результати лікування. Доведено, що вплив метадону та бупренорфіну на печінку є незначним і він може застосовуватися в тих випадках, коли немає істотного порушення функцій печінки. За легких порушень функції печінки призначення замісних препаратів слід робити обережно, контролюючи за допомогою лабораторних аналізів функцію печінки та використовуючи мінімально достатні дози.

У пацієнтів із значною печінковою недостатністю замісна терапія метадоном чи бупренорфіном може прискорити розвиток печінкової енцефалопатії внаслідок додаткового навантаження на печінку. Печінкова енцефалопатія як наслідок порушення функції детоксикації призводить до ураження головного мозку. Тому значна печінко-

ва недостатність є протипоказанням до призначення ЗПТ. Однак, у разі крайньої потреби, госпіталізованим до стаціонарних відділень для лікування гепатиту активним СН, з метою попередження розвитку ГАС та полегшення його перебігу, а також для попередження соматичної декомпенсації пропонується детоксикація ЗП (як правило, короткострокова). Добова доза метадону при цьому не повинна перевищувати 50 мг, оскільки більш високі дози впродовж перших 2-6 днів можуть викликати передозування. Рішення про призначення ЗПТ в таких випадках повинні прийматися комісією з доцільності призначення ЗПТ за участі інфекціоніста чи гепатолога, з обов'язковим урахуванням показників функції печінки.

#### *3.9.4. Вагітні жінки*

Більшість жінок, які мають активну залежність від опіатів, під час вагітності продовжують зловживати ними, піддаючи небезпеці власне здоров'я та здоров'я майбутньої дитини. Тому вагітних жінок з активним синдромом залежності від опіатів слід приймати в ЗПТ позачергово. Численними дослідженнями доведено, що метадон не впливає на перебіг вагітності та на розвиток ембріону і не має тератогенного впливу на плід (у немовлят, матері яких вживали метадон в якості ЗПТ під час вагітності, не відзначалося зростання частоти вроджених аномалій). Більше того, використання протягом вагітності мета дону, порівняно з вживанням нелегальних наркотиків, стабілізує стан здоров'я жінки і поліпшує перебіг вагітності та пологів.

Основними можливими наслідками вживання метадону під час вагітності для немовлят є недостатня вага тіла (до 25% випадків) та синдром відміни опіоїдів (від 42 до 95% випадків, докладніше див. п.3.9.5).

Якщо вагітна пацієнтка бажає закінчити курс ЗПТ метадоном, то оптимальною для детоксикації буде другий триместр вагітності, при цьому зниження добової дози метадону не має перевищувати 10 мг на тиждень. Кінцева фаза детоксикації проводиться під наглядом лікаря, бажано стаціонарно. Щодо використання бупренорфіну, то на цей час немає жодних даних, що його використання будь-яким чином шкодить матері або майбутній дитині. Однак, кількість відповідних наукових досліджень на цей час ще не є достатньою, аби офіційно рекомендувати цей препарат для використання вагітними. Тому вагітних жінок, які мають опійну залежність та бажають лікува-



тись у програмах ЗПТ, слід скеровувати до програм з використанням метадону. Трапляються ситуації, коли пацієнтки, які перебувають у програмах ЗПТ з використанням бупренорфіну, вагітніють. У цих випадках найбільш раціональною є пропозиція до них перейти у програми ЗПТ метадонем. Якщо такої можливості немає, треба пам'ятати, що припинення ЗПТ бупренорфіном під час вагітності може спричинити більші ризики, ніж її продовження. Тому жінкам слід надати можливість продовжити ЗПТ бупренорфіном після інформування їх про всі ризики лікування бупренорфіном під час вагітності (можливі наслідки щодо дітей, особливості їх вигодовування). Ця інформація має бути оформлена як письмова згода пацієнтки. Такі вагітні мають бути під особливим наглядом у жіночих консультаціях, а неонатологів слід своєчасно поінформувати, що у народжених дітей можуть бути ознаки синдрому відміни, які лікуються відповідним чином.

Попри те, що незначна кількість ЗП може бути присутньою у грудному молоці, грудне вигодовування дітей матерями, які перебувають на замісній терапії бупренорфіном або метадонем, не має шкідливих наслідків. Переваги, що має грудне вигодовування (зв'язок матері та дитини, імунний захист, адекватне харчування), дозволяє його рекомендувати матерям, що отримують замісну терапію. Утім, слід пам'ятати, що ВІЛ-інфекція та активний гепатит є протипоказаннями для грудного вигодовування.

### *3.9.5. Абстинентний синдром у немовлят*

Частина немовлят, народжених жінками, що вживали опіоїди під час вагітності, страждають на абстинентний синдром новонароджених (АСН). Вірогідність, ступінь та час прояву цього синдрому залежать від багатьох чинників, зокрема, від типу наркотику, що вживався, його кількості, тривалості вживання, часу останнього вживання, тривалості та ускладнення під час пологів, зрілості плоду, рівня метаболізму в печінці тощо. Вірогідність появи АСН у дітей, чиї матері під час вагітності отримували ЗПТ, становить 42-95% та, як свідчать наявні дані, не залежить від типу ЗП (метадон чи бупренорфін). Як правило, перші симптоми з'являються в перші 48 годин після пологів, але, якщо мати вживала метадон або дитина народилася недоношеною, прояв симптомів може затриматись (інколи до 14 днів).

АСН виявляється розладами з боку ЦНС (підвищена збудливість, тремор, безсоння), респіраторним дистресом (підвищення частоти дихання, закладення носу, чихання), вегетативними розладами (лихоманка, пітливість, почервоніння шкіри у вигляді плям), та розладами ШКТ (дискоординація смоктання, регургітація, рідкі випорожнення). Ступінь важкості АСН оцінюється за кількістю наявних симптомів або за шкалою Фіннеган.

Легкий ступінь АСН не потребує спеціалізованого лікування, хіба що більш ретельного догляду та частішого годування. АСН середнього та важкого ступеня важкості рекомендовано лікувати за допомогою фармакотерапії пероральними опіоїдами (розчин морфіну сульфату, морфін повільного вивільнення), або барбітуратами (фенобарбітал). Їх ефективність у зменшенні симптомів АСН приблизно однакова, але застосування морфіну повільного вивільнення потребує менш тривалого лікування. До негативних сторін застосування барбітуратів також слід віднести їх неефективність щодо діареї та інших симптомів з боку ШКТ та, за тривалого лікування, вплив на когнітивний розвиток. Бензодіазепіни не рекомендовані для лікування АСН через їх сумнівну ефективність та виражене пригнічення ЦНС.

Лікування розчином морфіну (0.4 мг/мл) починають з 0.4 мг/кг/день (рівномірно розподілено на 6-8 доз відповідно до кількості годувань), та, за потреби, дозу збільшують кроком по 0.4 мг/кг/день, але не перевищуючи максимум у 2 мг/кг/день. Коли симптоми АСН починають зникати, дозу зменшують у середньому на 10% щодня до 0.2 мг/кг/день, після чого лікування морфіном закінчують.

Фенобарбітал може призначатись з початковою дозою 15-20 мг/кг/день в/м та підтримувальною дозою 2-6 мг/кг/день, розподіленими на 2-3 прийоми. Лікування проводиться до зникнення симптомів відміни.

### **3.10. Особливі режими лікування**

#### *3.10.1. Лікування в умовах арешту або ув'язнення*

У випадку арешту або затримання пацієнта програми ЗПТ медичною службою установи, де він перебуває, після консультації з лікарем КРП може бути призначена короткострокова детоксикація мета-

доном або бупренорфіном. Медична служба цієї установи повинна мати ліцензію на призначення наркотичних засобів.

Численні дослідження демонструють, що продовження замісної терапії у місцях позбавлення волі також приносить значну користь, знижуючи потяг до наркотиків, ризиковану поведінку та кількість порушень режиму, але, на жаль, в Україні це поки недоступно. Після звільнення такі особи можуть безпосередньо направлятись для продовження лікування за місцем проживання.

З точки зору принципів лікування та супроводу, замісна терапія у місцях позбавлення волі не має розбіжностей з загальними методиками, але її організація вимагає врахування особливостей режиму закладу покарання.

### *3.10.2. Домашній прийом метадону або бупренорфіну*

В більшості країн, з метою реабілітації, стабілізованим та соціально адаптованим пацієнтам поступово надають можливість приймати препарат вдома, без обов'язкового щоденного відвідування КРП. В Україні, згідно з чинним законодавством\*\*\*\*, вживання наркотичного препарату може відбуватись тільки під наглядом медичного персоналу, тому видача ЗП на руки поки що не є можливою. Цей розділ включено до рекомендацій з розрахунку на те, що згодом будуть внесені зміни в нормативну базу, які дозволять таку практику.

Видача ЗП для самостійного прийому починається тільки після повної стабілізації пацієнта, але не раніше ніж після 6 місяців лікування метадоном. Бупренорфін, як більш безпечний з точки зору можливості передозування, можна видавати на руки після 3 місяців лікування. Рішення про видачу препарату приймається на засіданні МДК щодо кожного окремого пацієнта індивідуально, з урахуванням таких критеріїв, як-от:

- відсутність ознак нещодавнього вживання алкоголю або наркотиків;
- регулярне відвідування КРП;
- дотримання правил КРП;

---

\*\*\*\* «Порядок обігу наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів у державних і комунальних закладах охорони здоров'я України», затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.12.97 №356.

- систематичні негативні аналізи на нелегальні опіоїди;
- стабільне соціальне середовище;
- можливість безпечного зберігання ЗП, виданого на руки;
- впевненість у тому, що зменшення кількості відвідувань КРП буде сприяти, а не перешкоджати подальшій реабілітації та ресоціалізації клієнта.

Рішення має фіксуватися у письмовій формі, де зазначається доза ЗП та дні домашнього прийому протягом тижня. Один екземпляр цього рішення видається пацієнту на руки. Пацієнт, який отримав ЗП для прийому вдома, несе повну відповідальність за його збереження та цільове використання згідно з законодавством.

Кількість виданих на руки доз ЗП поступово зростає від 1 на тиждень до 6 (одну дозу пацієнт приймає під час візиту до клініки) через рік після початку лікування. Тобто, після року з початку лікування пацієнт може відвідувати клініку лише 1 раз на тиждень. У виняткових випадках (наприклад, на час відпустки або санаторного лікування), або за можливості призначити комбінований препарат, який знижує імовірність внутрішньовенного вживання (субоксон або еднок-Н), МДК може дозволити випуску препарату на термін до 2 тижнів.

Персонал КРП повинен приділяти особливу увагу пацієнтам, що отримують ліки для самостійного прийому, та відслідковувати, як змінюється їхній стан, чи продовжує пацієнт відповідати вказаним вище критеріям, та чи використовуються ліки у призначений спосіб. Для контролю за цільовим використанням ліків можна застосовувати «метод раптового обліку», коли пацієнту без попередження телефонують та просять принести наступного дня залишок ліків. Залишок повинен відповідати призначеній дозі та кількості днів, що залишились до візиту до КРП.

Якщо пацієнт виявляє ознаки погіршення фізичного, психічного або соціального стану, або перестає відповідати критеріям, кількість доз, що видаються для самостійного прийому, може бути переглянута на засіданні МДК. Зменшення кількості препарату, що видається, також може бути санкцією у відповідь на позитивні результати аналізу сечі на наркотичні речовини. Якщо пацієнт використовує препарат не за призначенням, або не здатний забезпечити його безпечного зберігання, практика видачі препарату на руки повинна бути припинена.

### *3.10.3. Призначення препарату за рецептом*

Інший варіант надання ЗП для самостійного прийому – це виписка його за рецептом (спецбланк для призначення наркотичних препаратів). Заклади, які виписують рецепти на спеціальних бланках, повинні чітко дотримуватись усіх вимог діючих наказів та налагодити взаємодію з аптечним підприємством, яке розподіляє препарат в області та буде видавати препарати за рецептом. Метадон або бупренорфін, який видається за рецептом, приймається пацієнтом самостійно.

Усі рецепти, які виписуються на замісні препарати, мають відповідати вимогам чинної нормативної бази\*\*\*\*\*.

### *3.10.4. Лікування у неспеціалізованих лікувальних закладах*

Проведення замісної терапії у спеціалізованих наркологічних закладах є стигматизуючим фактором, що знижує її ефективність. Тому дуже привабливим виглядає використання замісної терапії у неспеціалізованих лікувальних закладах – наприклад, сімейними лікарями або лікарями загальної практики. Така практика існує у більшості країн, які застосовують ЗПТ, але ще не впроваджена в Україні.

Враховуючи ті обмеження контролю за станом пацієнта, які об'єктивно виникають у загальній поліклінічній мережі, найбільш доцільним виглядає лікування з застосуванням більш безпечного бупренорфіну (субтексу, еднок) або комбінованої лікарської форми бупренорфін з налоксоном (субоксон, еднок-Н).

Сімейні лікарі повинні пройти додаткове навчання з проблем залежностей та замісної терапії, щоб мати право призначати замісні препарати.

### *3.10.5. Стаціонарне лікування в інших лікувально-профілактичних установах*

При потраплянні пацієнтів ЗПТ до інших стаціонарів міста виникають перешкоди для отримання препарату за призначеною схемою. Для забезпечення безперервності лікування слід створити умови для

---

\*\*\*\*\* На цей час чинним є наказ МОЗ від 19.07.2005 р. №360, який дозволяє на одному рецепті виписувати до 12 таблеток препарату бупренорфін дозою 2 мг. Передбачено також можливість безоплатної виписки таких рецептів.

перерозподілу замісних препаратів з КРП до відповідного закладу. Рекомендується заздалегідь підготувати необхідні нормативно-правові акти (наприклад, наказ територіального управління охорони здоров'я, що дозволяє такі перерозподіли у разі нагальної потреби). Таким чином, за виникнення термінової потреби, оформлення необхідних документів для перерозподілу препарату не буде займати багато часу.

### **3.11. Моніторинг і оцінка результатів**

Моніторинг є важливою складовою діяльності програм ЗПТ. Моніторинг – це процес рутинного збору та систематизації ключових показників діяльності програми. Метою моніторингу є оцінка та корекція поточної діяльності, забезпечення ефективного використання ресурсів та безперервності надання послуг, досягнення запланованих завдань та визначення можливостей для розвитку.

Збір інформації для моніторингу базується на системі документообігу, що існує в організації. На раціональність схеми документообігу слід звертати увагу на початковому етапі організації діяльності програми, та, за можливості, внести корективи. Добре спланована схема полегшить виконання щоденних обов'язків персоналом та буде сприяти проведенню моніторингу. Моніторингові заходи (збір інформації) мають відбуватися на регулярній основі установленим чином.

В програмах ЗПТ слід проводити моніторинг таких видів діяльності:

- прийом та виписка пацієнтів;
- постачання, видача та облік препарату;
- надання медичних послуг;
- побічні ефекти ЗПТ;
- надання послуг з психосоціальної реабілітації.

Дані про прийом та виписку пацієнтів збираються з амбулаторних карт пацієнта та фіксуються в журналі обліку пацієнтів. З кількості пацієнтів, що поступили та були виписані, формується показник кількості активних клієнтів у програмі.

Дані про постачання препаратів до аптечного закладу, що розподіляє їх в області, збираються шляхом безпосереднього контакту з

цим закладом. Дуже важливо збирати цю інформацію на регулярній основі, щоб мати уявлення про кількість залишків препаратів у місті та уникнути можливих перерв у видачі. Кількість препаратів, що постачається до програми, рахується за накладними, які використовуються під час отримання препаратів відповідальним персоналом. Кількість препаратів, що були видані пацієнтам, фіксується у спеціальних журналах, згідно з вимогами чинного законодавства. Кожного дня персонал, відповідальний за видачу препарату пацієнтам (медсестри), підраховує кількість спожитих препаратів та перевіряє залишки. Ці дані можна фіксувати в окремій таблиці, що полегшить моніторинг залишку препаратів, а також знайти оптимальне співвідношення для видачі таблеток з різним дозуванням (наприклад, бупренорфін 2 та 8 мг).

Дані про кількість наданих медичних послуг (обстеження, консультації, тощо) збираються з відповідної медичної документації. Ця інформація дозволяє оцінити загальну кількість обстежених за окремими захворюваннями та кількість позитивних результатів. Слід пам'ятати, що ці дані мають динамічний характер (обстеження проводяться регулярно, та їх результати можуть змінюватись з часом), тому їх треба збирати на регулярній основі. Журнали видачі препаратів пацієнтам також можна використовувати для моніторингу кількості відвідань та пропусків.

Кожна послуга з психосоціальної реабілітації має бути зафіксована в особистому журналі, який веде кожний психолог/консультант. Ці дані потім збираються в агрегованому вигляді та використовуються для підрахунку кількості наданих послуг та кількості клієнтів, що охоплені цими послугами.

На даний час немає узгоджених стандартних форм для збору вищезгаданих даних, тому кожна програма має самостійно вирішити, які форми або таблиці будуть доцільні та зручні за конкретних умов.

**Оцінка** – це систематизований процес дослідження ефективності діяльності програми. Цей процес зазвичай не є частиною рутинної діяльності програми, але проведення оцінки, якщо така можливість є, може бути дуже корисним для того, аби зробити висновки про ефективність та доцільність програмних заходів.

Цілеспрямована оцінка має базуватися на загальновідомих випробуваних дослідницьких інструментах, як-от анкета Індексу тяжкості залежності (ASI), анкета ризику передачі вірусів, що передаються через кров (BBV-TRAQ) та інші. Ці опитування мають проводитись підготовленими інтерв'юерами. В більшості програм рідко є можливість проводити систематизовану оцінку із застосуванням випробуваних інструментів. Але деякі показники, що збираються в процесі моніторингу, можуть допомогти оцінити ефективність програми та виконання терапевтичних цілей на узагальненому рівні.

Одним із найважливіших індикаторів ефективності програми є показник утримання в лікуванні. Він розраховується як відсоток за певний термін (найчастіше – 1 рік) за наступною формулою:

$$\frac{\text{Кількість клієнтів, що залишаються у програмі певний термін (1 рік)}}{\text{Загальна кількість клієнтів, що розпочали лікування}} \times 100\% - \left( \frac{\text{Кількість клієнтів, що залишаються у програмі менше певного терміну}}{\text{Загальна кількість клієнтів, що розпочали лікування}} \right)$$

Інші показники, що можуть свідчити про ефективність або неефективність програми:

- відсоток клієнтів, що пройшли всі медичні обстеження;
- кількість клієнтів, що працевлаштувались або відновили документи за певний термін;
- кількість нових випадків ВІЛ-інфекції та парентеральних вірусних гепатитів (сероконверсій) серед клієнтів програми;
- кількість ВІЛ-інфікованих, що отримують АРТ, тощо.

Висновок про ефективність програми слід робити на підставі комплексної оцінки, але й окремі показники можуть вказати на слабкі місця та потенціал для покращання діяльності.



## ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

---

1. Аннет Верстер, Ернст Бунінг. Посібник з застосування метадо-ну. – Амстердам, 2000. – Переклад українською О. Косяк та А. Вієвський. – К.: 2001.
2. Совместная позиция ВОЗ / УООННП / ЮНЭЙДС. Заместительная поддерживающая терапия в ведении пациентов с опиоидной зависимостью и в профилактике ВИЧ-инфекции и СПИДа. Издано ВОЗ, а также от имени УООННП и ЮНЭЙДС. – 2004.
3. Современные методы лечения наркомании: обзор фактических данных. – ООН, Управление по наркотикам и преступности. – Нью-Йорк: 2003.
4. Фармакологические подходы к лечению опиоидной зависимости. Сборник научных статей. – Киев, 2001.
5. Эмилис Субата. Заместительное лечение метадоном. Информация и рекомендации для деятелей здравоохранения. – Издательство ВИТАЕ ЛИТЕРА, Литва: 1999.
6. A. Preston. The Methadone Briefing. – Island Press, UK: 1996.
7. Dole, Vincent P. What Have We Learned from Three Decades of Methadone Maintenance Treatment? – Drug and Alcohol Review, № 13, 1994: 3-4.
8. Dole, Vincent P., Nyswander, Marie E., and Mary Jeanne Kreek. Narcotic Blockade. – Archives of Internal Medicine, 118 (1966): 304-309.
9. Effectiveness of methadone treatment in reducing HIV risk behavior and HIV seroconversion among injecting drug users. – Lippincott Williams & Wilkins © 1999 AIDS 1999; 13: 1807-1818.
10. Eric C. Strain, Jeanne G. Trumble, Gail B. Jara. Use of Buprenorphine in the Pharmacologic
11. Impact of drug maintenance treatment on injection practices among French HIV-infected IDUs. – Magazine: AIDS Care, August 2000.
12. Management of Opioid Dependence. A Curriculum for Physicians. – January 2001. [www.nida.nhi.gov](http://www.nida.nhi.gov).

13. Medication-assisted treatment for opioid addiction in Opioid treatment programs/ A Treatment Improvement Protocol TIP 43. – US Department of Health and Human Services. – Rockville, MD., 2005. – 330 p.
14. Rolley E. Johnson, Eric C. Strain, Leslie Amass. Buprenorphine: How to Use It Right. – Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins University School of Medicine and Friends Research Institute, Inc.. – Los Angeles, California.
15. State Methadone Treatment Guidelines (TIP Series). – US Department of Health and Human Service, 1993.
16. WHO Expert Committee on Drug Dependence. – WHO Technical Report Series. – Geneva, Switzerland, 1998.

## ДОДАТКИ

---

### Додаток 1

*Контрольний перелік питань для оцінки діагностичних критеріїв синдрому залежності МКБ–10*

Пропоновані нижче запитання стосуються симптомів, викликаних вживанням героїну або іншого опіюїду, з приводу чого нині Ви отримуєте лікування. Запитання стосуються часового періоду, що безпосередньо передував початкові Вашого теперішнього лікування.

[У наступних запитаннях, замініть слово «наркотик» назвою вживаного Вами опіюїду]

V1. Чи було у Вас сильне бажання або сильний (компульсивний) потяг до вживання наркотику? («тяга»)	Так	Ні
V2. Чи вважали Ви, що Вам важко або неможливо контролювати вживання наркотику?	Так	Ні
V3. Чи виникали у Вас симптоми відміни («ломки») після того, як протягом деякого часу Ви обходилися без наркотику?	Так	Ні
V4. Чи вживали Ви наркотик для полегшення або запобігання симптомів відміни?	Так	Ні
V5. Чи зауважували Ви, що для досягнення такого самого фізичного або психічного стану Вам потрібна більша доза наркотику? (толерантність)	Так	Ні
V6. Чи хотіли Ви з часом звузити спосіб і характер вживання наркотику, прагнучи до постійного повторення тих же відчуттів?	Так	Ні
V7. Чи нехтували Ви дедалі більше іншими задоволеннями або інтересами на користь вживання наркотику?	Так	Ні
V8. Чи почували Ви, що вживання наркотику завдає Вам психологічної або фізичної шкоди?	Так	Ні

В9. Чи продовжували Ви вперто вживати наркотик, незважаючи на явні ознаки шкідливих наслідків?	Так	Ні
--	-----	----

В10. Скільки часу тривало проблемне вживання наркотику?
---

а. у роках      б. у місяцях

а.	
б.	

Про синдром залежності свідчить наявність трьох і більше симптомів з (В1), (В2), (В3), (В4 або В5), (В6 або В7), (В8 або В9).

В11. а. Відзначте, чи є у Вас синдром опіоїдної залежності (F11.2)	Так	Ні
--	-----	----

б. Якщо «Так», вкажіть конкретний опіоїд:
---

## Додаток 2

Оцінка синдрому відміни опіоїдів

Суб'єктивна шкала відміни опіоїдів  
(Заповнюється пацієнтом самостійно)

Будь ласка, підкресліть цифру, що відповідає вашому самопочуттю на даний момент.

	Симптом	Зовсім ні	Трохи	Помірно	Суттєво	Дуже сильно
1	Я відчуваю тривогу	0	1	2	3	4
2	Я хочу позіхати	0	1	2	3	4
3	Я пітнію	0	1	2	3	4
4	У мене течуть сльози	0	1	2	3	4
5	У мене нежить	0	1	2	3	4
6	У мене гусяча шкіра	0	1	2	3	4
7	Я тремчу	0	1	2	3	4
8	В мене є припливи жару	0	1	2	3	4
9	Мене кидає то в жар, то в холод	0	1	2	3	4
10	Мої кості та м'язи болять	0	1	2	3	4
11	Я відчуваю неспокій	0	1	2	3	4
12	Мене нудить	0	1	2	3	4
13	Я відчуваю позиви до блювоти	0	1	2	3	4
14	У мене є посмикування в м'язах	0	1	2	3	4
15	У мене крутить шлук	0	1	2	3	4
16	Мені хочеться вжити наркотик	0	1	2	3	4

Об'єктивна шкала відміни опіоїдів  
(Заповнюється медичним персоналом)

Спостерігайте за пацієнтом протягом 5 хвилин, потім дайте оцінку кожному з симптомів відміни опіатів, які перераховані нижче (пункти 1-13). Підсумуйте всі бали та отримайте загальне значення.

Симптоми	Бали		Результат
1. Позіхання	0=позіхання немає	1= $\geq$ 1 позіхання	
2. Ринорея	0= $<$ 3 шморгання	1= $\geq$ 3 шморгання	
3. Пілоерекція (підйом волосся – дивитися на руки)	0=відсутність	1=наявність	
4. Пітливість	0=відсутність	1= наявність	
5. Сльозотеча	0=відсутність	1= наявність	
6. Тремор (руки)	0=відсутність	1= наявність	
7. Мідріаз	0=відсутність	1= наявність	
8. Припливи жару та холоду	0=відсутність	1= наявність (тремтіння)	
9. Неспокій	0=відсутність	1= наявність (часта зміна пози)	
10. Блювання	0=відсутність	1= наявність	
11. Посмикування м'язів	0=відсутність	1= наявність	
12. Спазми шлунку	0=відсутність	1= наявність	
13. Тривожність	0=відсутність	1= наявність	
Загальний бал			

### Додаток 3

Взаємодія метадону з медичними препаратами та іншими речовинами

Назва	Ступінь	Ефект	Механізм
Алкоголь		Підсилює седативний ефект, пригнічує дихання, комбіноване застосування може підсилювати гепатотоксичну дію	Додаткове пригнічення ЦНС
Аскорбінова кислота		Знижує концентрацію метадону	Підвищує виділення метадону з сечею
Барбітурати	Середній	Знижує концентрацію метадону, підсилює седативний ефект. Додатково пригнічує ЦНС	Підвищує метаболізм метадону в печінці
Бензодіазепіни		Посилює седативний ефект	Додаткове пригнічення ЦНС
Бупренорфін		Справляє антагоністичний ефект або підвищений седативний ефект та пригнічує дихання	Бупренорфін є частковим агоністом опіатних рецепторів. У терапії може застосовуватись без шкоди для здоров'я за низьких доз метадону (не більше ніж 20мг/добу)

Дезипрамін		Піднімає рівень дезипраміну майже вдвічі	Механізм не відомий
Декстро-пропоксифен		Те саме	Те саме
Дисульфірам (антабус)	Залежить від рецептури метадону	Дуже неприємна, часом небезпечна реакція на алкоголь	Дисульфірам знижує метаболізм алкоголю, що тягне за собою його накопичення
Еритроміцин		Підвищує концентрацію метадону	Знижує метаболізм метадону
Зідовудин		Підвищує рівень зідовудину в крові без підвищення рівня метадону	Невідомо
Зопіклон		Підвищує пригнічення дихання та седативного ефекту	Додатково пригнічують ЦНС
Інгібітори моноаміноксидази (ІМАО), Антидепресанти, включаючи моклобемід, та селегілін	Високий (з пети-дином), слід уникати застосування разом з метадоном	Справляє збудливу дію на ЦНС: делірій, гіперпірексія, судоми та пригнічення дихання	Механізм не відомий
Індінавір		Підвищує концентрацію метадону	Знижує метаболізм метадону



Інші інгібітори протеаз		Можуть як збільшувати, так і підвищувати концентрацію метадону	Знижують метаболізм метадону
Інші опіоїдні агоністи		Підвищують пригнічення дихання та седативного ефекту	Додатково пригнічують ЦНС
Інші препарати, що пригнічують ЦНС (нейролептики, гіоцин)		Підвищують седативний ефект, залежно від дози	Додатково пригнічують ЦНС
Карбамазепін	Середній	Знижує рівень метадону в крові	Підвищує метаболізм метадону в печінці; потрібні більші дози метадону
Кетоконазол		Підвищує концентрацію метадону	Знижує метаболізм метадону
Кодеїн		Посилює седативний ефект	Додатково пригнічує ЦНС
Мепробамат		Підвищує пригнічення дихання та седативного ефекту	Додатково пригнічує ЦНС
Налоксон	Високий	Купує симптоми передозування метадону на короткий період	Те саме
Налтрексон	Високий	Купує симптоми передозування метадону на довгий період	Антагоніст опіатів конкурентної дії на рівні опіатних рецепторів

Натрію гідрокарбонат (сода)		Підвищує концентрацію метадону	Зменшує виділення метадону з сечею
Невірапін		Знижує концентрацію метадону	Підвищує метаболізм метадону
Ніфедипін		Підвищується рівень ніфедипіну без підвищення рівня метадону	Метадон підвищує рівень ніфедипіну
Омепразол		Підвищує рівень метадону	Можливо, впливає на всмоктування метадону в кишковоки
Пентазоцин		Справляє антагоністичний ефект або підвищений седативний ефект та пригнічує дихання	Пентазоцин є частковим агоністом опіатних рецепторів зі слабкою антагоністичною дією
Пропранолол		Підвищує летальність від високих токсичних доз опіатів у дослідних тварин	
Рифабутин		Зменшує концентрацію метадону	Підвищує метаболізм метадону
Рифампіцин	Високий	Знижує концентрацію метадону до 70 %	Підвищує метаболізм метадону

Рітонавір		Знижує концентрацію метадону	Підвищує метаболізм метадону
Сок грейпфрута		Підвищує концентрацію метадону	Знижує метаболізм метадону
Тіоридазин		Підвищує седативну дію, яка залежить від дози	Підвищує пригнічення ЦНС
Фенітоїн	Середній	Знижує концентрацію метадону, зменшує виразність симптомів відміни	Підвищує метаболізм метадону
Фенобарбітал	Середній	Див. Барбітурати	
Флувоксамін		Підвищує концентрацію метадону	Знижує метаболізм метадону
Флуоксетін		Підвищує концентрацію метадону, але не такою мірою, як флувоксамін	Знижує метаболізм метадону
Флюконазол		Те саме	Те саме
Хлоралгідрат		Посилює седативний ефект	Додатково пригнічує ЦНС
Хлорметіазол		Посилює седативний ефект	Додатково пригнічує ЦНС

Цизаприд, Домперидон, Метоклопро- мід		Теоретично, можуть прискорювати початок абсорбції метадону, але не підвищують його концентрації. В комбінації з морфіном седативний ефект особливо виражений	Можливо, через відновлення уповільненої перистальтики шлунку, спричиненої морфіном
Циклізин	Високий	Епізодичні повідомлення про галюцинації, викликані одночасним вживанням з опіатами. Відомі випадки введення високих доз дифенгідраміну для досягнення галюциногенного ефекту	Додаткові психо- активні ефекти. Антимускари- новий ефект за високих доз
Циметидин		Підвищує концентрацію метадону в плазмі крові	Пригнічує ферменти, що беруть участь у метаболізмі метадону
Ципро- флоксацин		Підсилює седативний ефект та пригнічує дихання, що вимагає введення налоксону	Можливо, через підвищення метаболізму метадону в печінці

## Додаток 4

Взаємодія метадону з антиретровірусними препаратами

АРВ-препарат	Вплив на рівень метадону	Вплив на рівень АРВ-препарату	Коментар
<b>Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗПТ)</b>			
<b>Зидовудин (AZT)</b>	Ні	↑AUC на 40%	Нудота, блювота, астения, головний біль та ознаки пригнічення кровотворення вказують на передозування AZT. Якщо рівень метадону перед прийомом чергової дози нормальний, це є підставою, щоб підозрювати токсичність зидовудину
<b>Диданозин (ddl)</b>	Ні	↓AUC на 60%	Взаємодія виявлена тільки при прийомі ddl в таблетках, які містять буферні компоненти. Скоріше, це викликано уповільненням всмоктування препарату в шлунку. Цей ефект не спостерігається при прийомі ddl EC
<b>Ставудин (d4T)</b>	Ні	↓AUC на 18%	Зменшення концентрації скоріше не має клінічного значення

<b>Ламивудин (ЗТС)</b>	Ні	Ні	Взаємодія невідома
<b>Абакавір (АВС)</b>	↑ виведення на 23%	↓ піковий рівень на 18%; ↑ час досягнення пікового рівня	Даних замало, ризик синдрому відміни опіоїдів низький
<b>Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗПТ)</b>			
Невірапін (NVP)	↓ AUC на 41%, можливий синдром відміни	Невідомо	Пацієнтам, які давно приймали метадон, із початком прийому NVP треба було підвищувати дозу метадону на 50-100% для лікування синдрому відміни. Останній з'являвся на 4-8 день лікування NVP
Ефавіренц (EFV)	↓ AUC >50%	Невідомо	Див. невірапін
<b>Інгібітори протеази</b>			
<b>Індінавір (IDV)</b>	Ні	Ні	Даних замало, взаємодія не знайдена
<b>Рітонавір (RTV)</b>	↓ рівня в крові на 35-50%	Ні	Даних замало. Слід ретельно відслідковувати ознаки синдрому відміни метадону
<b>Саквінавір (SQV)</b>	Ні	Ні	Даних замало, взаємодія не знайдена

<b>Нелфінавір (NFV)</b>	↓ рівня в крові на 29-47%	Немає даних	В дослідженнях, де спостерігалось зниження концентрації метадону, проявів синдрому відміни не зареєстровано
<b>Ампре-навір (APV)</b>	Невідомо	Невідомо	Не потребує корекції доз
<b>Лопінавір/ Рітонавір (LPV/rtv)</b>	Невідомо	Невідомо	Низькі дози ритонавіру можуть викликати синдром відміни метадону
<b>Саквінавір 1600 мг QD + ритонавір 100 мг QD</b>	↓ рівня в крові на 0-12%	Невідомо	Не потребує корекції доз, але потрібен точний моніторинг

## Додаток 5

Побічні дії опіоїдів, їх причини та лікарська тактика

Побічна дія	Відомі причини	Тактика
Відчуття приглушеності після отримання дози	Доза надто висока	Знизити підтримуючу дозу та переглянути інші препарати, які приймає пацієнт
	Вживання інших психотропних засобів	
Симптоми відміни, що наростають до отримання наступної дози	Доза надто низька	Підвищити підтримуючу дозу та переглянути інші препарати, що пацієнт приймає
	Вживання інших психотропних засобів	
Симптоми відміни, викликані прийомом бупренорфіну	Виникають при попередньому вживанні інших опіоїдних агоністів	Тимчасовий ефект. Слід попереджувати шляхом інформування пацієнтів
Головний біль	Часте явище протягом першого тижня	Зазвичай, цей ефект тимчасовий та невеликої інтенсивності. Можна застосувати аспірин або парацетамол.
	Інші причини	Визначити причину
Нудота	Як правило, виникає на початку лікування, особливо якщо доза бупренорфіну надто висока	Побічні ефекти, як правило, не тривалі (декілька днів). Уникати різкого підвищення дози. Якщо явище не зникає, можна зменшити дозу



Закріп	Властивий всім опіатам. Посилюється за недостатчі в їжі клітковини, рідини та за гіподинамії	Підвищити прийом з їжею фруктів, круп, овочів та регулярно виконувати фізичні вправи
Підвищення маси тіла (особливо у жінок)	Затримка рідини в організмі – найчастіше за високих доз	Зменшити дозу
	Підвищення апетиту, зловживання сіллю	Зменшити прийом солі. Режим регулярних фізичних вправ
Порушення сну	Недостатня доза, що спричинює симптоми відміни вночі	Переглянути призначену дозу та прийом інших медикаментів
	Прийом дози в пізній час, коли на сон накладається пік стимуляційної дії	Змінити режим прийому препарату
	Інші речовини (особливо стимулятори: кофеїн, нікотин, амфетамін)	Мотивація на відміну
	Загальний неспокій та порушення режиму сну	Відновити режим сну
	Депресія	Лікування депресії

Аменорея або олігоменорея	Властива для всіх опіатів	Відновлення циклу може відбутися після припинення прийому героїну та синдрому відміни Звернути увагу на можливій інші захворювання
	Може пояснюватись життєвими стресами, поганою дієтою, іншими захворюваннями	
Зниження статевої активності	Частіше зустрічається за високої дози	Переглянути призначену дозу
	Різні психологічні фактори (як-от неспокій, погіршення відносин з партнером тощо)	Психологічна корекція
Проблеми з зубами	Всі опіати знижують саливацію	Відновити гігієну рота. Відвідування стоматолога.
	Погане харчування, шкідлива дієта	Відкоригувати дієту

## Додаток 6

Симптоми гострої інтоксикації різними видами наркотичних речовин

Вид наркотику	Інтоксикація	Передозування
Опіати	Звуження зіниць Свербіж Заспокоєння/Сонливість Зниження АТ Уповільнення пульсу Гіповентиляція	Втрата свідомості Пригнічення дихання Точкові зіниці Артеріальна гіпотензія Брадикардія Набряк легенів
Алкоголь	Заспокоєння Загальмованість Порушення координації Порушення оцінки Зниження концентрації Порушення мовлення Атаксія Блювання	Дезорієнтація/ Розгубленість Пригнічення дихання Втрата свідомості Мимовільне сечовипускання
Бензодіазепіни (діазепам, оксазепам, флунітразепам)	Загальмованість Заспокоєння Слиноточка Дискоординація Порушення мовлення Зниження АТ Запаморочення	Ступор/Кома Атаксія Розгубленість Пригнічення дихання

<p>Стимулятори (амфетамін, кокаїн)</p>	<p>Гіперактивність Невгамовність Збудження Неспокій/Нервозність Сильне розширення зіниць Підвищення АТ Підвищення частоти пульсу Підвищення температури Потовиділення Тремор</p>	<p>Паніка Гострий параноїдний психоз Серцева аритмія Ішемія міокарду Гіпертензивний криз Цереброваскулярні порушення Гіперпірексія Дегідратація</p>
<p>Канабіноїди</p>	<p>Розслаблення Зменшення концентрації Зменшення психомоторної активності Порушення рівноваги Ін'єкція судин склер</p>	<p>Параноїдний психоз Розгубленість Збудження Неспокій/Паніка Галюцинації</p>

## **Додаток 7**

*Окремі розділи з «Порядку обігу наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів в державних і комунальних закладах охорони здоров'я України», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18. 12. 97 р. №356*

1.2. Заклади охорони здоров'я ведуть діяльність, пов'язану з виготовленням в аптеках, придбанням, ввезенням, вивезенням, зберіганням, розподілом, перевезенням, торгівлею, обліком, прописуванням і використанням наркотичних засобів, психотропних речовин (далі – наркотичні і психотропні лікарські засоби) та прекурсорів, відповідно до Закону України «Про обіг в Україні наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів», Положення про порядок здійснення діяльності у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 03.01.96 № 6, а також інших чинних законодавчих і нормативних актів.

2.4.4. З аптечних складів наркотичні і психотропні лікарські засоби, прекурсори списку № 1 таблиці IV Переліку та спецбланки форми N 3 повинні відпускатися лише в такі державні та комунальні заклади охорони здоров'я, де обладнані спеціальні кімнати згідно з Типовими вимогами.

5.3.2. У відділеннях лікувально-профілактичних закладів, перелік яких визначається наказом головних лікарів цих закладів, норматив зберігання наркотичних, психотропних лікарських засобів та прекурсорів списку N 1 таблиці IV Переліку не повинен перевищувати тридобової потреби.

5.3.3. На постах (в кабінетах) дозволяється зберігати наркотичні, психотропні лікарські засоби та прекурсори списку N 1 таблиці IV в замкнених вогнетривких сейфах або при їх відсутності – в замкнених металевих шафах, надійно прикріплених до підлоги чи стіни, в кількостях, що не перевищують одnodобової, а на вихідні (святкові) дні – дводобової потреби в них. Перелік таких постів (кабінетів) повинен визначатися і затверджуватися наказом головних лікарів лікувально-профілактичних закладів.

5.4.4. Застосування наркотичних лікарських засобів на термін більше 3 (трьох) діб зобов'язана вирішувати комісія по доцільності

призначення наркотичних лікарських засобів лікувально-профілактичного закладу з обов'язковим затвердженням цього рішення головним лікарем або його заступником по лікувальній роботі.

5.4.5. Рішення комісії повинно оформлятися у вигляді висновку в двох примірниках про призначення наркотичних лікарських засобів за формою N 8, визначеною цим Порядком (додаток 7 до наказу МОЗ України від 18.12.97 р. №356). Цей висновок повинен зберігатися в історії хвороби або амбулаторній карточці конкретного хворого.

5.4.6. Призначення наркотичних і психотропних лікарських засобів лікарями та виконання цих призначень в лікувально-профілактичних закладах повинні оформлятися в спеціальному «Листку призначень лікарями наркотичних і психотропних лікарських засобів і виконання цих призначень», форма N 9 якого визначається цим Порядком (додаток 8 до наказу МОЗ України від 18.12.97 р. №356). Листок призначень повинен зберігатись в історії хвороби чи в амбулаторній карточці конкретного хворого.

5.4.7. Видача хворим ліків, що містять наркотичні і психотропні лікарські засоби та прекурсори списку N 1 таблиці IV Переліку, повинна робитися медичними працівниками лише окремо від інших лікарських засобів.

Пероральне вживання хворими наркотичних і психотропних лікарських засобів повинно здійснюватися тільки в присутності медичних працівників (медсестри) лікувально-профілактичних закладів.

5.5.2. У всіх лікувально-профілактичних закладах (їх відділеннях, кабінетах і постах), в тому числі в лікарнях, амбулаторіях фельдшерсько-акушерських пунктах, здоров'я пунктах, медсанчастинах тощо, де дозволені до зберігання і застосування наркотичні, психотропні лікарські засоби та прекурсори списку № 1 і IV Переліку, повинен здійснюватися їх предметно-кількісний облік в спеціальних журналах (книгах) за формою N 10 та формою № 11, визначеними цим Порядком (додатки 9 і 10 до Наказу МОЗ України від 18.12.1997 р. № 356.).

## Додаток 8

Зразок форми інформованої згоди

### **ІНФОРМОВАНА ЗГОДА на участь в програмі замісної підтримувальної терапії з застосуванням бупренорфіну / метадону (потрібне підкреслити)**

Я, \_\_\_\_\_ цим документом даю згоду  
прізвище, ім'я, по-батькові пацієнта

на участь у **програмі замісної підтримувальної терапії з застосуванням бупренорфіну/ метадону (потрібне підкреслити)**.

Своїм особистим підписом я підтверджую, що співробітником установи/закладу:

\_\_\_\_\_ прізвище, ім'я, по-батькові співробітника

мені була надана зрозуміла для мене інформація про характер, мету, можливі наслідки, ризики та ускладнення цієї терапії.

Мені надали можливість ставити всі питання стосовно будь-яких можливих шкідливих наслідків для мого фізичного та психічного здоров'я, що можуть виникнути у зв'язку з моєю участю в цьому лікуванні, а також отримати на них повні та зрозумілі для мене відповіді.

Я отримав «Інформаційний листок» у письмовій формі.

Я розумію, що моя участь у цій програмі може не принести мені будь-якої користі, крім безпосередньої користі від прийому препарату бупренорфін/метадон (потрібне підкреслити). Я знаю, що можу анулювати свою згоду в будь-який час, і це не порушить моїх прав та обов'язків персоналу в жодному відношенні – ні в відношенні будь-якого лікування, ні інших видів допомоги, які я отримую зараз чи зможу отримати в майбутньому у

\_\_\_\_\_ (назва лікувальної установи/закладу)

У випадку виникнення непередбачуваних ситуацій та ускладнень під час лікування я заздалегідь даю згоду на проведення всіх необхідних та можливих заходів для їх усунення.

Я поінформований, що мені можуть запропонувати здавати сечу для проведення аналізів на наявність наркотиків на початку терапії та, в подальшому, на вимогу персоналу, а також, що результати цих аналізів не будуть використані як інструмент для позбавлення мене права на участь у лікуванні.

Я поінформований, що в період отримання замісної підтримувальної терапії вживання алкоголю та інших психотропних речовин може призвести до моєї смерті.

Текст цієї інформованої згоди мною прочитаний, своїм підписом я підтверджую повну згоду з усім вищезазначеним.

Підпис пацієнта: \_\_\_\_\_ Дата: \_\_\_\_\_

**П.І.Б. лікаря** (друкованими літерами)

\_\_\_\_\_

Статус у програмі (посада):

\_\_\_\_\_

Я пояснив \_\_\_\_\_

прізвище, ім'я, по-батькові пацієнта

план лікування, характер та ефекти передбачених у ньому процедур, можливі наслідки та ускладнення терапії, ризик смертельного випадку при нелегальному прийомі інших наркотиків, в тому числі бензодіазепінів. На мій погляд, він (вона) зрозумів пояснення та охоче дає свою згоду.

Підпис лікаря: \_\_\_\_\_ Дата: \_\_\_\_\_