

A SZUBSZTITÚCIÓS METADONKEZELÉS II. FARMAKOLÓGIA ÉS ALKALMAZÁS*

Honti Judit¹, Demetrovics Zsolt², Csorba József³, Szemelyácz János⁴

¹Szegedi Önkormányzat Kórház, Pszichiátriai és Addiktológiai Osztály, Szeged;

²ELTE BTK Személyiség- és Egészségpszichológiai Tanszék, Budapest;

³Fővárosi Önkormányzat Nyírő Gyula Kórháza,

Drogambulancia és Prevenációs Központ, Budapest;

⁴Baranya megyei Kerpel-Fronius Ödön Gyermekkorház Megyei Drogambulancia, Pécs

Összefoglalás

A metadon elsősorban μ receptoron ható, morfintól eltérő szerkezetű, opioid agonista szer. Hatásai morfinszerűek, de a KIR hatásai a morfinénál enyhébbek és elhúzódóbbak. A tartós opioid használat következtében kialakuló tolerancia, fizikai függőség és recidív droghasználat kezelésére a kereszttolerancia, keresztdependencia miatt hatékonyan alkalmazható. A napi egyszeri orális szubsztitúciós adag 80-120 mg, amelyet elhúzódóan és körültekintően kell beállítani, a gyógyszeres kezelést pszichoszociális intervenciókkal kell kiegészíteni. A metadon szubsztitúció markáns változást eredményez az illegális opioid fogyasztók fizikális állapotában és pszichoszociális jellemzőiben.

Kulcsszavak: opioid agonista kezelés – farmakológia – farmakokinetika – fizikai függőség – tolerancia – metadon szubsztitúció

Summary

Methadone primarily acts on the μ receptors, its chemical structure differs from morphine, but acts as opioid agonist. Its effects are morphine-like, but milder and protracted on the CNS. Tolerance, physical dependence and recidive drug use resulted from continued opioid consumption can be well treated with methadone due to cross-tolerance and cross-dependence. The single daily substitution dose is 80-120 mg, which shall be induced prolonged and carefully. Psychosocial interventions must be added to the pharmacological treatment. Methadone substitution results in a marked change in the physical symptoms, as well as psychosocial conditions among illicit opioid users.

Key words: opioid agonist treatment – pharmacology – pharmacokinetics – physical dependency – tolerance – methadone substitution

Bevezetés

A heroinot valaha kipróbálók egynegyedénél dependencia alakul ki. A heroin epidémia különböző fázisaiban eltérő a lakosság érintettsége. Az USA-ban becslések szerint a lakosság 0,4-0,7%-ánál fordult elő életük valamely szakaszában heroin függőség (Antony és Helzer 1995). A frissen fertőzött területeken (például Oroszország, Ukrajna) a lakosság 1%-a, de egyes városokban, mint Odessza, Szentpétervár, akár 5%-a is rendszeres heroin használó lehet (Dehne, 1995, Rhodes és mtsai, 1999). Az évtizedek óta heroinot használók körében végzett utánkövetéses vizsgálatok a betegség ciklikus jellegére utalnak. A rendszeres, napi heroin injekciózás hosszabb időszakait elvonó és rehabilitációs kezelések, illetve szabadságvesztéses büntetések szakítják meg. A függők egyharmadánál alakul ki a kezeléseket követően tartós absztinencia, úgyszintén egyharmaduknál idő előtti halálozás lép fel (Hser, Anglin és Powers, 1993, Goldstein és Herrera 1995). A beteg populáció maradék egyharmada folytatja a heroinfüggőség ciklusait. A gyógyítás fő modalitásait, azaz az absztinencia beállítását és fenntartását, valamint az opioid agonista szerek alkalmazását már az 1920-as évektől, a nagy

* A tanulmány a Pszichiátriai Szakmai Kollégium felkérésére készült

II. Farmakológia és alkalmazás

heroin járványokat jóval megelőzően leírták. Az 1926-ban Angliában született Rolleston jelentés összegezte először az opioid agonista szerek (akkor morfin és heroin) helyét az opioid függőség kezelésében. A jelentésben leírt két javasolt opioid agonista kezelési forma, a lassú elvonás, és a hosszútávú szubsztitúció később az opioid függőség kezelésének modelljeivé vált (Preston, 1996). A rövidhatású opioid agonisták szubsztitúciós használatát a 60-as évektől felváltotta a hosszúhatású, orálisan adható metadon alkalmazása (Dole és Nyswander, 1965). A 80-as évektől egyéb hosszúhatású agonisták (LAAM), illetve kevert agonista-anatagonista szerek (buprenorfin), és antagonisták (naltrexon) jelentek meg (Jaffe 1990; Taylor 1999; Ward, Hall és Mattick, 1999). Az opioid függők kezelésében mindazonáltal az elmúlt 35 év alatt a metadon vált a legszéleskörűbben alkalmazott gyógyszeres kezeléssé. A kezdeti kritikai szempontok folyamatosan háttérbe szorultak, a kezelés hatékonysága széleskörű vizsgálatokban vált bizonyítottá, elfogadottá (EMCDDA, 2000b).

Farmakológia

A metadon a morfintól eltérő kémiai szerkezetű, szintetikus, opioid agonista szer, elsődlegesen a μ opioid receptoron fejti ki hatását (Jaffe és Martin, 1990). Hasonlóan az endogén opioid peptidokhoz (enkefalinok, endorfinok, dinorfinok), melyek neurotranszmitter, neurotranszmisszió modulátor és neurohormon aktivitást fejtenek ki a szervezet különböző területein, az exogén opioidok is (agonisták, antagonisták, kevert hatású opioidok) az opioid receptorok három elkülönült típusával (μ , κ , δ) lépnek interakcióba. Hatásuk antagonistákkal (naloxon) blokkolható (naloxon-szenzitív hatások), kivéve egyes hatásokat, mint diszfória, és pszichotomimetikus hatások, melyek naloxonnal kevésbé blokkolhatóak. Az opioid hatása a receptoron kifejtett gátlás vagy aktiválás, és a receptorokon való eloszlás arányától függ. Például a morfin opioid-agonista, receptorokon való eloszlása*: μ ++, κ +, δ +, a naloxon opioid-antagonista: μ -, κ -, δ -, a nalorfin agonista-anatagonista: μ -, κ 0, δ +, buprenorfin parciális agonista: μ P, κ 0, δ -. Az opioid receptorok eltérő molekuláris szerkezetük mellett számos szempontból hasonló működést mutatnak. (1) A központi idegrendszer és a plexus myenterikus területén a szinaptikus transzmisszió inhibitor modulációját végzik. Az eltérő elhelyezkedés ellenére gyakran a preszinaptikus terminálon találhatóak, ahol az excitációs neurotranszmitter felszabadulást gátolják. (2) G-proteinhez kötődnek, így a G-proteinhez kötődő transzmembrán aktivitást regulálják (adenil cikláz aktivitás, ion csatorna, foszfolipáz). A csökkent cAMP aktivitás a K csatornák megnyitását, membrán hiperpolarizációt okoz, így csökken a neurotranszmitter felszabadulás (Taylor, 1999, Nestler 1999). A δ agonisták a Ca csatorna aktivitást befolyásolják.

A döntően μ receptor aktiválásnak megfelelően a metadon a központi idegrendszeren és az emésztő rendszeren hat, farmakológiai hatásai morfin-szerűek (1. táblázat) (Chen, 1948, Fürst, 1999a): fájdalom csillapító, anxiolitikus, altató, eufórizáló, légzés depressziós, bradikardizáló, köhögés csillapító, emetikus, pupilla szűkítő. A gyomor-bél traktus izomtónusát fokozza, motilitását csökkenti. Oddi szfinkter spazmust, intrabiliaris nyomás emelkedést okoz. A méh izomra a kezdeti aktivitással ellentétesen hat, kontrakció esetén ellazít, inaktivitáskor kontrakciót okoz. A húgyúti rendszer szfinkter görcsét, vizelet retenciót okoz.

Csökkenti a testhőmérsékletet. Enyhe vérnyomás csökkentő. Hyperglükémiát okoz. Im-

* + = agonista - = antagonisták 0 = nincs hatás P = parciális agonista

1. táblázat: A metadon és morfin eltérő hatásai (Chen, 1948 nyomán)

	Metadon	Morfin
KIR depresszáns hatás	enyhe	kifejezett
konvulzív hatás	-	+
antihisztamin hatás	+	-
szedatív hatás kis adagban	-	+
fizikai megvonásos tünetek	enyhe	kifejezett

munrendszeri hatása: szérum IgM, és IgG emelkedés, T és B limfociták rozetta képzésének abnormalitása (Cushman, Gupta és Grieco, 1977).

Farmakokinetika

A metadon, akár az egyéb opioidok, a gyomor-bél traktusból jól felszívódnak. Az orális-parenterális hatékonyság aránya 60%, mely a máj csökkent „first-pass” metabolizációjával magyarázható. Orális adást követően 30 perc múlva mutatható ki a plazmában, csúcskoncentrációját 4 óra múlva éri el. Hatástartama 4-5 óra (im.), 4-6 óra (per os), plazma fél élettideje 15-40 óra (Jaffe és Martin, 1990). 90%-ban kötődik plazma fehérjékhez a terápiás dózis adagolásánál. Tartós adagolásnál a különböző szövetekben fehérjéhez kötődve kumulálódik, így az agyban is, szemben a morfinnal. A vér-agy gátat a morfinnal magasabb zsírolékonysága miatt magasabb arányban lépi át. Szubkután és intramuszkuláris adagolásnál az agyban csúcskoncentrációját 1-2 óra múlva éri el. Az adagolás megszűntével alacsony koncentrációban elhúzódóan kimutatható a plazmában, mely az extravaszkuláris kötőhelyekről való lassú felszabadulással magyarázható. Metadon megvonás az utolsó orális adagot követően 72-96 óra múlva jelentkezik, elhúzódó és enyhe. Metabolizmusa a májban megy végbe N-demetilációval és ciklizációval, melynek során pirrolidin és pirrolin keletkezik. A metabolit vizelettel és epével választódik ki kismennyiségű eredeti drog kíséretében. A kumulatív sajátossága miatt ritkább adagolás, vagy alacsonyabb dózisok elegendőek. Hatékony fájdalomcsillapító adag 5-15 mg/die, az átlagos, minimális fájdalomcsillapító vérszint 30 ng/ml, a szubsztitúciós adag 80-150 mg/die, a vérszint 400 ng/ml. Hatásai nalorfinnal blokkolhatóak. Akut mellékhatásai hasonlóak a morfin mellékhatásokhoz. Akut mérgezés túladagolás, öngyilkossági kísérlet kapcsán fordul elő. Tünetei: tudatzavar a mély kómáig, alacsony légzés frekvencia (2-4/min), cianózis, tűhegy-pupilla, csökkent vizelet elválasztás, hűvös bőr, később hipotenzió, a hipoxia progressziójával dilatált pupillák. A halál oka légzési elégtelenség. Krónikus adagolásnál izadás, limfocitózis, emelkedett szérum prolaktin, albumin és globulin szint.

Interakció

Fenotiazinok, MAO inhibitorok, triciklikus antidepresszánsok elnyújtják a metadon depresszáns hatását. Cimetidin lassítja a metabolizációt, emeli a vérszintet. Rifampicin, phenytoin, karbamazepin, barbiturát gyorsítja a metadon metabolizációját, csökkenti a vérszintet, így megvonásos tüneteket provokálhat (Holmes, 1990, Taylor, 1999).

Abúzus, dependencia

Az opioidok kezdeti, ismételt, nem orvosi indikációval történő használatában az eufórizáló hatás játszik elsődlegesen szerepet, melyekhez jelentős mértékben hozzájárul a csoportnyomás, és egyéb pszichoszociális tényezők (Fürst, 1999b). Az eufória és az ismételt droghasználat kialakulásában a nucleus accumbensben történő dopamin felszabaduláshoz kapcsolt elsődleges jutalmazó rendszernek, és nondopaminerg hatásoknak van szerepe. Az opioid agonisták a μ , és d receptor aktiváláskor a VTA dopaminerg neuronjain tónusos gátlást kifejtő neuronok inhibíciójával hatnak a dopamin felszabadulásra (Jaffe, 1990). A kezdeti, ismételt, nem orvosi indokkal történő opioid használatot a DSM IV az abúzus formakörbe sorolja, mely legalább 2 hónapon át fennáll, és a kóros szerhasználat a szociális és szakmai élet szövődményeit hozza magával (American Psychiatric Association, 1994).

Az opioidok krónikus használata dependenciát okoz, melyben a drog kompulzív fogyasztása a szociális és szomatikus szövődmények ellenére folytatódik, vagy ismétlődve újra megjelenik. A dependens a drog fogyasztását tartósan szükségesnek ítéli a jó közérzet biztosításához. Ez a szükség az enyhe vágyakozástól a súlyos sóvárgásig (craving) terjed, és a drog beszerzése és fogyasztása az egyéb tevékenységek, és értékek háttérbe szorulását eredményezi (Jaffe, 1990). A dependencia az abúzív szerhasználat mellett az a) tolerancia, és a b) fizikai függőség kialakulásával jellemezhető, (American Psychiatric Association, 1994), illetve c) recidív drogfogyasztással.

A) A tolerancia kialakulásában szerepet játszó mechanizmusok a diszpozíciós tolerancia (az anyag farmakokinetikai jellemzőinek megváltozása a szervezetben), pl. a droghatás helyszínén alacsonyabb a drog koncentrációja fokozott metabolizáció, vagy kumuláció miatt, és a farmakodinamikai tolerancia (az érintett rendszer adaptív változásai), pl. egy adott drog koncentráció mellett csökken a reakció. A tolerancia szintje a drog farmakológiai hatásának megjelenése előtt tetőzik, és független a bevett drog adagjától (Gerevich, Pallaghy és Arató, 1994). Az opioid tolerancia kialakulására jellemző, hogy az egyes hatásokra különböző mértékű a tolerancia, rövidebb, és csökkent intenzitású a droghatás. Tolerancia alakul ki a fájdalomcsillapító, eufórizáló, szedatív, egyéb KIR depresszáns hatásokra, az átlagos letális dózisban is jelentős emelkedés alakul ki (Fürst, 1999a). Az opioid tolerancia igen gyorsan kialakul, különös tekintettel a kezdetben jelentkező hányingerre, hányásra, ugyanakkor az eufórizáló hatással elhúzódóbb a tolerancia kialakulása (Gerevich, Pallaghy és Arató, 1994). A tolerancia a metadonnal a morfinénál lassabban alakult ki a kumuláció miatt. Az opioid tolerancia kialakulásában a gyors metabolizmus is szerepet játszik, de túlnyomórészt az idegrendszer adaptív változásainak (farmakodinamikai tolerancia) tudható be. Jellemző a hosszútávú, reziduális tolerancia.

A tolerancia következménye az opioid fogyasztásra: gyakoribb, nagyobb adag fogyasztása az azonos hatás eléréséhez.

B) A fizikai függőség megváltozott fiziológiai állapot (neuroadaptáció), mely az ismételt droghatás következtében alakul ki, és a drog további fogyasztását teszi szükségessé a megvonásos tünetek megelőzésére, vagy csökkentésére. Az idegsejten létrejött látens ellenadaptáció (rendszeren belüli adaptáció), és a drog által közvetve befolyásolt idegrendszeri területek adaptációja (rendszerek közti adaptáció) felelős a droghatás megszűntekor jelentkező fizikai megvonásos tünetekért. A megvonásos tünetek általánosságban a drog által érintett

rendszerek rebound működésével jellemezhetőek. Pl. a μ és δ opioid agonisták locus coeruleuson adenil cikláz gátlást fejtenek ki. Hosszútávú adagolásnál kompenzatórikus adenil cikláz túlműködés jelentkezik, és következményes cAMP túltermelés, mely a locus coeruleus rebound excitabilitását, fokozott noradrenerg aktivitását okozza (szorongás, diszfória) (Taylor, 1999). A fizikai függőség a metadonnal az opioidokénál hosszabb idő alatt alakul ki. Ezek a kellemetlen tünetek nagyban hozzájárulnak az drogkereső magatartáshoz, és kompulzív opioid fogyasztáshoz. A megvonásos tünetek csökkentése kiegészíti a drog jutalmazó hatását.

A fizikai függőség következménye az opioid fogyasztásra: a drog ismételt fogyasztása a megvonásos tünetek megszüntetésére.

C) A recidív drogfogyasztás, szemben a függőség rövid távon jelentkező tüneteivel, mint a megvonás párnapos időszaka, a sikeres detoxikálást és a visszaállított absztinenciát követő elhúzódó időszak problémája. Az recidív opioid fogyasztás a detoxikációt követő hosszabb-rövidebb időszakon belül jelentkezik. Ez az időszak pár órától pár hónapig, vagy évig terjedhet. A visszaesés nem magyarázható kielégítően környezeti stimulusokkal, személyiségbeli alterációkkal (Maremmani és Schinderrman 1999). A sikeres elvonás ellenére az opioid megvonásos szindróma egyes tünetei hónapokon át fennállhatnak, mint az inszomnia, irritabilitás, nyugtalanság, fáradékonyság, depresszió, fájdalom, korai magömlés, gasztrointesztinális izgalmi tünetek (Jaffe, 1990). Ezt az állapotot „poszt-absztinencia” szindrómaként, vagy „másodlagos absztinencia” szindrómaként említik. A tisztán opioid függőség, ezen belül a heroin függőség számos szerző szerint időben limitált jelenség, melyet idővel felváltanak más szerek (alkohol, benzodiazepinek), illetve a tiszta opioid használatot polidrog használat váltja fel (Maremmani és Schinderrman 1999).

Kereszttolerancia, keresztdependencia

A morfinhoz hasonló és attól eltérő kémiai szerkezetű opioidok egymással kereszttoleranciát és keresztdependenciát mutatnak, ha azonos receptorokon hatnak. A metadon kereszttoleranciát és keresztdependenciát mutat a μ agonista, természetes, vagy szintetikus opioidokkal, így alkalmas a megvonásos tünetek megszüntetésére, vagy a szer szubsztitúciójára (Jaffe, 1990). Így javasolható mind a heroin, mind a házi készítésű mákszármazékok okozta megvonásos tünetegyüttes kezelésére, illetve szubsztitúciójára. A metadon elhúzódóan felépített szubsztitúciója nagymértékű toleranciát eredményez az egyéb opioidok eufórizáló hatásával szemben, így az intravénásan fogyasztott nagymennyiségű heroin eufórizáló hatása a szubsztitúcióban részesülő kliensnél lényegesen csökken.

A fenntartó metadonkezelés indoka, célja

A fenntartó metadonkezelés célja az eredetileg fogyasztott rövidhatású, változó és bizonytalan erősségű, egyes betegcsoportoknál magas rizikójú beviteli móddal (intravénás) fogyasztott, illegálisan beszerzett opioid helyettesítése hosszúhatású, kontrollált dózisú, biztonságosan bevihető (orális) opioidra. Az elhúzódó hatású, orális opioid szubsztitúció adásának indoka az, hogy hatékonyan elfedi a megvonásos tüneteket, és a drogéhséget, amely nagyban hozzájárul az ismételt illegális opioid fogyasztáshoz. Ez azon betegcsoportoknál szükséges,

II. Farmakológia és alkalmazás

akiknél az egyéb kezelési módok nem hatásosak, az absztinencia orientált beavatkozási módok kudarcot vallottak és az illegális opioid fogyasztáshoz jelentős egészség károsodás és pszichoszociális dekadáció társul.

Terápiás terv és célok

A metadon szubsztitúciós kezelés megkezdése előtt alapvetően szükséges a kliens állapotfelmérése és függősége mértékének megállapítása (anamnézis, euroASI, heteroanamnézis, fizikális- és labor vizsgálat). A kezelést csak pontos, megalapozott indikáció mellett kezdhető el. Ekkor szükséges a kezelési terv és a kezdő dózis meghatározása. A klienst nem csak az aktuális farmakológiai hatásról és más szerek együttes használatának veszélyeiről kell tájékoztatni, hanem fel kell hívni figyelmét a túladagolás kockázatára. A választható kezelési fajták közül a döntés az elérhető helyi lehetőségek, a kliens korábbi élettörténete, a jelenlegi helyzet, a szociális támogató rendszer és a kifejezett kívánságok alapján határozható meg. A WHO 1990-ben a metadonkezelések 4 kategóriáját különböztette meg:

1. rövid időtartamú detoxikáció (dóziscsökkentés kevesebb, mint 1 hónap alatt)
2. hosszú időtartamú detoxikáció (dóziscsökkentés 1 hónapnál hosszabb idő alatt)
3. rövid időtartamú szubsztitúció (maximum 6 hónap)
4. hosszú időtartamú szubsztitúció (minimum 6 hónap)

A fenntartó metadon dózis szint beállítása

A szükséges szubsztitúciós dózist az opioid fizikai függőség mértéke, és a beteg általános egészségi állapota határozza meg. A fizikai függőség mértékének alapja a használt mennyiség, a használat tartama, a bevitel módja. A használt opioid mennyisége nehezen becsülhető meg, mivel a heroin tisztasága változó, illetve a házi előállítású mákszármazékok adagjának becslése területenként változik. Máktea esetében egyes helyeken a fogyasztott mennyiséget literben adják meg, máshol a máktea főzéséhez felhasznált mákgubók számában. A betegek hajlamosak az exploráció során túlbecsülni a bevallott adagot annak érdekében, hogy több gyógyszert kapjanak. Így a beállítás alapja a beteg megfigyelése, és fizikális vizsgálata, a megvonásos tünetek súlyossága. A beteg általános egészségi állapotánál a kardiovaszkuláris betegség, colitis ulceróza, krónikus fájdalom szindróma, tüdőbetegség fokozott figyelmet igényel. Máktea ivóknál fölmerül a glutethimid krónikus, nagy dózisú használata (esetenként napi 10-15 tbl Noxyron), amit a fenntartó metadonkezelés beállításakor figyelembe kell venni. Vagy az opioid megvonással egyidőben, vagy attól függetlenül tanácsos a glutethimidet fokozatosan elvonni, vagy carbamazepin, benzodiazepin védelemben hirtelen megvonni.

Amint megjelennek az opioid megvonásos tünetek, az utolsó opioid használatot követő 8-12 órán belül, 15-20 mg metadon adagolással kezdődik a kezelés, majd még az első nap során, amennyiben ismét tünetek jelentkeznek, további metadont adagolása szükséges. Az első napi adag ritkán haladja meg a 40 mg-ot. A dózis felépítése során napi kétszeri adagolás elegendő a lassú lebomlás miatt, majd a tünetmentesség elérésekor napi egyszeri adagolásra lehet áttérni (Jaffe, 1990, O'Brien, 1999). A vérszint meghatározás irányadó lehet a szubsztitúciós adag beállításakor, a hatékony vérszint 150-600 ng/ml közötti, átlagosan 400 ng/ml fenntartása javasolt (Wolff és mtsai, 2000). A metadon metabolizmusát gyorsító szerek (car-

bamazepin, barbiturátok), és lassító szerek (cimetidin) adása módosítja a hatékony dózis szintjét (Taylor, 1999). A metadon szubsztitúciós dózis felépítésének sémáját Dole és Nyswander (1965) dolgozta ki, 50-150 mg orális adagot alkalmaztak, egy hónap alatt érték el ezt a szintet. A későbbi vizsgálatok szerint a hatékony szubsztitúciós kezelés napi dózisa 80-120 mg/nap, melyet elhúzódóan, heti maximum 20 mg-os emelésekkel érhetjük el. A stabil dózis eléréséhez kb. 6 hét, vagy ennél több idő szükséges. Alacsonyabb gyógyszer szint mellett gyakran tapasztalható az illegális opiátszármazékok használatának fennmaradása (Strain, Stitzer, Liebson és Bigelow, 1993). Külön figyelmet kell szentelni a metadont gyorsan metabolizáló klienseknek, akiknek magasabb dózusra és szükség esetén gyakoribb gyógyszerbevitelre van szükségük (Humeniuk és mtsai, 2000; Preston, 1996; Ward és mtsai, 1998). Bár a legtöbb kliens számára megfelelő a napi 80-120 mg mennyiség, nem áll rendelkezésünkre objektív adat (beleértve a plasma metadon koncentrációt is) az egyén számára megfelelő dózis mértékéről. A jól megállapított adagnál napi egyszeri gyógyszerbevitel mellett a páciens nem túlszedált, nincs eufória, nincs megvonásos tünet, a páciens nem jelez további gyógyszer igényt (Dole és Nyswander, 1965). A vizelet vizsgálat hitelesíti a diagnózist, és tájékoztat a kezelés hatékonyságáról. Morfin, vagy egyéb illegális drog metabolitok megjelenése a vizeletben a metadon dózis módosítását, és a kezeléshez csatolt pszichoszociális beavatkozások kiszélesítését veti fel (Ward és mtsai, 1998, Department of Health, 1999; EMCDDA, 2000a). A terápiát kezdő klienseknél a túl magas metadon dózis eredményezhet túladagolást, akár halált is. A megvonási tünetek jelentkezésekor a kliens azonnal ezek csökkentésének lehetőségét kezdi keresni, visszatérhet az illegális opiátok illetve a benzodiazepinek használatához. A metadon kombinációja ezen szerekkel tovább növeli a túladagolás veszélyét. Továbbá, a gyors metadon-metabolizáló klienseknél igen erős elvonási tünetek és ezzel együtt önmedikalizáció jelentkezhet (Humeniuk és mtsai, 2000). Ezekből következik, hogy a kezelést kezdő kliensek az első hónapban veszélyeztetettebbek a túladagolás tekintetében, mint a kezelésbe kerülést megelőzően (Capelhorn és Drummer, 1999).

Pszichoszociális intervenciók, speciális csoportok

A fenntartó metadon programot széleskörű pszichoszociális intervenciók egészíthetik ki. Ezeknek alapvető jelentősége van a terápia sikeres kimenetele szempontjából (McLellan és mtsai, 1993). A személyes kapcsolat, a tanácsadás már a megfelelő gyógyszer szint beállításánál komoly szerepet játszik. Ez segít a stabilizálódás minél gyorsabb elérésében. Az alábbi csoportok a metadonkezelés speciális csoportjaiként megkülönböztetett figyelmet, szoros betegkövetést, a társszakmákkal való együttműködést igényelik: terhes nők (Finnegan, 2000, Jones és mtsai, 2001), újszülöttek (Fisher és mtsai, 1999), szoptató anyák (McCarthy és Posey, 2000), HIV/AIDS betegek (Humeniuk és mtsai, 2000; Preston, 1996), hepatitis fertőzöttek, kettős diagnózisú kliensek (Marsden és mtsai, 2000; Maremmanni és Shinderman, 1999), politoxikomán kliensek, fogvatartottak (Darke, Ross és Hall, 1996).

A metadon elvonása

A fenntartó metadonkezelés befejezése a pszichoszociális stabilizáció elérését követően kezdhető meg. Ugyanakkor a metadon fenntartó kezelés kidolgozói szerint a metadon adása egyes esetekben inzulin-szerűen, egész életen át szükséges lehet. Elhúzódó, többhónapos,

II. Farmakológia és alkalmazás

vagy éves fenntartó metadonkezelést követően a megvonás csak igen lassan, hetente a napi adag 10%-ával, vagy annál kisebb mértékben javasolt. Bármely lassú megvonás mellett is a korábban hosszabban fenntartó kezelés alatt álló páciensek a napi 10-30 mg adag elérésétől opioid megvonásos tüneteket produkálnak, amelyek a metadon teljes leépítését követően 2-3 hónapon át tartanak (Rosenbaum és Murphy 1984). A metadon megvonásos tünetei sokkal enyhébbek az egyéb opioidokéhoz képest, de a kumuláció, és a szövetekből való fokozatos felszabadulás miatt elhúzódóbbak. Az elhúzódó és mérsékelt tempójú metadon elvonás javítja a sikeres befejezés esélyét (Jaffe, 1990). A metadon elvonás tünetei a rebound hatásnak megfelelően, az opioid megvonáshoz hasonlóan:

2. táblázat: A metadon megvonás tünetei (Charney, Heninger és Kleber, 1986 alapján).

szubjektív tünetek	objektív tünetek
sóvárgás	orrfolyás
szorongás	tremor
nyugtalanság	izzadás
inszomnia	ásítozás
izom és csontfájdalom	libabőr
anorexia	hányás
hányinger	hasmenés
hidegrázás	lakrimáció

A sikeres metadon elvonást követően különös figyelmet kell szentelni a visszaesés megelőzésének, amelynek fontos eleme a kondicionált sóvárgás megelőzése, a drogfogyasztáshoz (ismételt drogfogyasztás veszélye), és a metadonkezeléshez (illegális metadon fogyasztás veszélye) kapcsolódó helyszínek, és közösségek elkerülése (Rosenbaum és Murphy 1984, DeJong, 1994; Ward és mtsai, 1998). Az elhúzódó metadonkezelés befejezésekor, a lassú elvonást nem toleráló pácienseknél clonidin, naltrexon-clonidin (Charney, Heninger és Kleber, 1986), dihidrokodein (Banbery, Wolff és Raistrick, 2000) adásával lehet lerövidíteni az elvonást.

Összefoglalás

A metadon napi egyszeri orális adagolással hatékonyan blokkolja a rövidhatású opioidok hatásait (eufória), illetve megszünteti a függőséghez kapcsolódó tüneteket (sóvárgás, fizikai elvonásos tünetek). Megfelelő, szupervízió alatt történő napi gyógyszerbevétellel és utánkövetéssel (vizelet vizsgálat) biztonságosan alkalmazható az illegális opioid fogyasztás szubsztitúciójához (Ward, Hall és Mattick, 1999). A metadon szubsztitúciós kezelés hatékonyságának kisszámú randomizált kontrollált, és jóval széleskörűbb utánkövetéses vizsgálatai során számos hatékonyságmutatót szokás figyelembe venni. Ezek közül a legfontosabbak a heroin fogyasztás és az egyéb, illegális szerek használata, az intravénás drogfogyasztási formában beállt változások, a pszichoszociális változás (munkavállalás, lakáskörülmény, családi hely-

zet), kriminalitás, a kezelő rendszerben maradás (retenció), túladagolások halálozása, HIV és hepatitis C szerokonverzió. A vizsgálatok kitérnek a kezelési programok jellemzőire is. Ezek közül a legfontosabbak az adagolt metadon dózisa, a kezelés időtartama és a kiegészítő szolgáltatások hozzáférhetősége, minősége (Strain, Stitzer, Liebson és Bigelow, 1993). További figyelmet érdemelnek az úgynevezett kliens-jellemzők, azaz a kliens heroin függőségének időtartama, a politoxikomán droghasználata (benzodiazepin, alkohol, stimulánsok), illetve komorbid zavarai (Hartnoll és mtsai, 1980, Hser, Anglin és Powers, 1993, Goldstein és Herrera 1995, Gossop és mtsai, 2000, Cacciola és mtsai, 2001). A hatékonyság kérdéseit részleteiben következő tanulmányunkban tárgyaljuk.

IRODALOM

- ANTONY, J. C., HELZER, J. E. (1995). Epidemiology of Drug Dependence. In: Tsuang, M. T., Tohen, M., Zahner, G. E. (eds.) Textbook in Psychiatric Epidemiology. Wiley-Liss, New York. 361-406. (idézi Ward, Hall és Mattick, 1999)
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Edition. American Psychiatric Press, Washington, DC.
- BANBERY, J., WOLFE K., RAISTRICK, D. J. (2000). Dihydrocodeine: A useful tool in the detoxification of methadone maintained patients. Substance Abuse Treatment, 19. 301-305.
- CAPELHORN, J., DRUMMER, O. H. (1999). Mortality Associated with New South Wales Methadone Programmes in 1994. Lives Lost Live Saved. Medical Journal of Australia, 170. 104-109.
- CHEN, K. K. (1948). Pharmacology of Methadone and Related Compounds. Annals: New York Academy of Sciences, 83-97.
- CHARNEY, D. S., HENINGER, G. R., KLEBER, H. D. (1986). The Combined Use of Clonidine and Naltrexone as a Rapid, Safe and Effective Treatment of Abrupt Withdrawal from Methadone. American Journal of Psychiatry, 143. 831-37.
- CUSHMAN, P. JR., GUPTA, S., GRIECO, M. H. (1977). Immunological Studies in Methadone Maintained Patients. The International Journal of Addictions, 12. 241-253.
- DARKE, S., ROSS, J., HALL, W. (1996). Overdose Among Heroin Users in Sydney, Australia. I. Prevalence and Correlates of Non-Fatal Overdose. Addiction, 91. 405-411.
- DEHNE, K. (1999). (ed.) The determinants of the AIDS epidemic in Eastern Europe. Report from Monitoring the AIDS Pandemic (MAP), UNAIDS, Geneva.
- DEJONG, W. (1994). Relapse prevention: an emerging technology for promoting long-term drug abstinence. International Journal of Addictions, 29. 681-705.
- DEPARTMENT OF HEALTH (1999). Clinical Guidelines for the Management of Drug Misuse and Dependence. The Stationery Office, London.
- DOLE, V. P., NYSWANDER, M. (1965). A Medical Treatment for Diacetylmorphine (Heroin) Addiction: A Clinical Trial With Methadone Hydrochloride. Journal of the American Medical Association, 193. 646-650.
- EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION (2000a). 2000 Annual report on the state of the drugs problem in the European Union. EMCDDA. Lisbon, Portugal. (összefoglalóan I. Szenvedélybetegségek, 2001. 9:53-57.)
- EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION (2000b). Reviewing current practice in drug-substitution treatment in the European Union. EMCDDA Insights Series No 3. EMCDDA. Luxembourg.
- FINNEGAN, L. P. (2000). Women, Pregnancy and Methadone. Heroin Addiction and Related Clinical Problems, 2. 1. 1-8.
- FISHER, B. (1999). Opiate Addiction Treatment: Research and Policies in Canada. Past, Present and Future Issues. International Symposium "Heroin-Assisted Treatment for Dependent Drug Users: State of the Art and New Research Perspectives. Discussion of Scientific Findings and Political Implications". Swiss Federal Office of Public Health and University of Bern, March, 1999.
- FÜRST ZS. (1999a). Opioid analgetikumok és anatómák. In: Fürst, Zs. (szerk.) Gyógyszerter. Medicina Könyvkiadó, Budapest. 212-247.
- FÜRST ZS. (1999b). Kábítószerabúzus. Élvezeti szerek. In: Fürst, Zs. (szerk.) Gyógyszerter. Medicina Könyvkiadó, Budapest. 248-287.
- GEREVICH J., PALLAGHY S., ARATÓ G. (1994) A metadonkezelés biológiai és klinikai vonatkozásai. Psychiatria Hungarica, 6. 567-582.
- GOLDSTEIN, A., HERRERA, J. (1995). Heroin Addicts and Methadone Treatment in Albuquerque: a 22-year follow-up. Drug and Alcohol Dependence, 40. 139-150.
- GOSSOP, M., MARSDEN, J., STEWART, D., ROLFE, A. (2000). Patterns of improvement after methadone treatment: 1 year follow-up results from the National Treatment Outcome Research Study (NTORS). Drug and Alcohol Dependence, 60. 275-286.
- HARTNOLL, R. L., MITCHESON, M., BATTERSBY, A., BROWN, G., ELLIS, M., FLEMING, P., HEDLEY, N. (1980). Evaluation of Heroin Maintenance in Controlled Trial. Archives of General Psychiatry, 37. Aug. 877-884.

II. Farmakológia és alkalmazás

- HOLMES, V. F. (1990). Rifampicin-induced methadone withdrawal in AIDS. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 10, 443-444.
- HŠER, Y., ANGLIN, M. D., POWERS, K. (1993). A 24-year Follow-Up of California Narcotics Addicts. *Archives of General Psychiatry*, 50, 577-584.
- HUMENIUK, R., ALI, R., WHITE, J., HALL, W., FARRELL, M. (2000). Proceedings of The Expert Workshop On Induction and Stabilisation of Patients onto Methadone. Monograph series no. 39. Adelaide, Australia.
- JAFFE, J. H. (1990). Drug Addiction and Drug Abuse. In: Gilman, A. T., Rall, Th. W., Nies, A. S., Taylor, P. (eds.) *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Pergamon Press, New York. 522-573.
- JAFFE, J. H., MARTIN, W. R. (1990). Opioid Analgesics and Antagonists. In: Gilman, A. T., Rall, Th. W., Nies, A. S., Taylor, P. (eds.) *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Pergamon Press, New York. 485-521.
- JONES, H. E., HAUG, N., SILVERMAN, K., STITZER, M., SVIKIS, D. (2001). The effectiveness of incentives in enhancing treatment attendance and drug abstinence in methadone-maintained pregnant women. *Drug and Alcohol Dependency*, 61, 293-306.
- MAREMMANI, I., SHINDERMAN, M. (1999). Alcohol, Benzodiazepines and Other Drugs Use in Heroin Addicts Treated With Methadone. Polyabuse or Undermedication? *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*, 1. 2. 7-13.
- MARSDEN, J., GOSSOP, M., STEWART, D., ROLFE, A., FARRELL, M. (2000). Psychiatric Symptoms Among Clients Seeking Treatment for Drug Dependence. Intake Data from National Treatment Outcome Research Study. *British Journal of Psychiatry*, 176, 285-289.
- MCCARTHY, J. J., POSEY, B. L. (2000). Methadone levels in human milk. *Journal of Human Lactation*, 16, 115-20.
- MCLELLAN, A. T., ARNDT, I. O., METZGER, D. S., WOODY, G. E., O'BRIEN, C. P. (1993). The Effects of Psychosocial Services in Substance Abuse Treatment. *Journal of the American Medical Association*, 269, 15. 1953-1959.
- NESTLER, E. J. (1999). Cellular and Molecular Mechanisms of Addiction. In: Charney, D. S., Nestler, E. J., Bunney, B. S. (eds.) *Neurobiology of Mental Illness*. Oxford University Press, New York, Oxford. 578-590.
- O'BRIEN, C. P. (1999). Principles of the Pharmacotherapy of Substance Abuse Disorders. In: Charney, D. S., Nestler, E. J., Bunney, B. S. (eds.) *Neurobiology of Mental Illness*. Oxford University Press, New York-Oxford. 627-638.
- PRESTON, A. (1996). *The Methadone Briefing*. Island Press, London.
- RHODES, T., BALL, A., STIMSON, G. V., KOBYSHCHA, Y., FITCH, C., POKROVSKY, V., BEZRUCHENKO-NOVACHUK, M., BURROWS, D., RENTON, A. and ANDRUSHCHAK, L. HIV infection associated with drug injecting in the Newly Independent States, Eastern Europe: the social and economic context of epidemics. *Addiction*, 94:1323-1336.
- ROSENBAUM, M., MURPHY, S. (1984). Always a Junky? The Arduous Task of Getting Off Methadone Maintenance. *Journal of Drug Issues*, Summer 1984:527-552.
- STRAIN, E. C., STITZER, M. L., LIEBSON, I. A., BIGELOW, G. E. (1993). Methadone Dose and Treatment outcome. *Drug and Alcohol Dependency* 33, 105-117.
- TAYLOR, M. A. (1999). *The Fundamentals of Clinical Neuropsychiatry*. Oxford University Press, New York-Oxford. 379-409.
- WARD, J., MATTICK, R. P., HALL, W. (1998). (eds.) *Methadone Maintenance Treatment and Other Opioid Replacement Therapies*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam.
- WARD, J., HALL, W., MATTICK, R. P. (1999). Role of maintenance treatment in opioid dependence. *Lancet*, 353, 221-226.
- WOLFE K., ROSTAMI-HODJEGAN, A., HAY, A. W., RAISTRICK, D., TUCKER, G. (2000). Population-based pharmacokinetic approach for methadone monitoring of opiate addicts: potential clinical utility. *Addiction*, 95, 1771-1783.

Honti Judit
6726 Szeged,
Főfasor 178.