

# Utjecaj supstitucijske terapije i zaraženosti virusom hepatitisa C na kvalitetu života ovisnika o opijatima

---

Ćelić, Ivan

Doctoral thesis / Disertacija

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:473091>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Čelić**

**Utjecaj supstitucijske terapije i  
zaraženosti virusom hepatitisa C na  
kvalitetu života ovisnika o opijatima**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2019.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Čelić**

**Utjecaj supstitucijske terapije i  
zaraženosti virusom hepatitisa C na  
kvalitetu života ovisnika o opijatima**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2019.**

Disertacija je izrađena u Zavodu za dualne poremećaje i Zavodu za liječenje bolesti ovisnosti Klinike za psihijatriju Vrapče te u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo “Dr. Andrija Štampar” u Zagrebu

Voditelj rada: prof. dr. sc. Neven Henigsberg

Zahvaljujem svom životnom i profesionalnom učitelju prof. dr. sc. Vladi Jukiću na podršci i savjetima koje je nesebično davao tijekom svoga života.

Disertaciju posvećujem svojim roditeljima Darinki i Srećku koji su mi darovali život i omogućili da postanem ono što jesam.

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD I SVRHA RADA.....</b>	<b>1</b>
1.1. Suvremeni koncept ovisnosti.....	1
1.2. Dijagnostička obilježja .....	1
1.3. Načela liječenja ovisnosti o opijatima.....	5
1.4. Opijatska supstitucijska terapija .....	6
1.4.1. Farmakodinamika opijatske supstitucijske terapije.....	8
1.4.2. Ograničenja opijatske supstitucijske terapije.....	9
1.5. Kvaliteta života.....	12
1.5.1. Koncept kvalitete života u kontekstu bolesti.....	13
1.5.2. Kvaliteta života opijatskih ovisnika u kontekstu uporabe opijatske supstitucijske terapije.....	13
1.6. Hepatitis C u intravenskih ovisnika.....	21
1.6.1. Klinička slika i dijagnostika.....	21
1.6.2. Epidemiologija hepatitisa C u populaciji intravenskih ovisnika.....	23
1.6.3. Prevencija infekcije hepatitidom C u intravenskih ovisnika.....	26
1.6.4. Učinkovitost DAA lijekova u liječenju kroničnog hepatitisa C.....	28
1.6.5. Modeli liječenja hepatitisa C u intravenskih ovisnika.....	29
1.6.6. Farmakokinetika DAA lijekova i opijatske supstitucijske terapije.....	31
1.6.7. Multidisciplinarni pristup u liječenju hepatitisa C.....	31
1.6.8. Epidemiološki podaci za Hrvatsku.....	32
1.7. Svrha rada.....	34
<b>2. HIPOTEZA.....</b>	<b>35</b>
<b>3. CILJEVI RADA.....</b>	<b>36</b>
3.1. Opći cilj.....	36
3.2. Specifični ciljevi.....	36
<b>4. ISPITANICI I METODE.....</b>	<b>37</b>
4.1. Nacrt istraživanja.....	37
4.2. Ispitanici .....	37
4.3. Metode.....	38
4.4. Instrumenti.....	39

4.4.1. SCID-I.....	39
4.4.2. DOA MultiGnost 3 test.....	39
4.4.3. Beckov samoocjenski test za depresiju.....	39
4.4.4. Upitnik SF-36.....	40
4.5. Statistička obrada podataka.....	40
4.6. Informirani pristanak i zaštita podataka.....	41
<b>5. REZULTATI.....</b>	<b>42</b>
<b>6. RASPRAVA.....</b>	<b>80</b>
6.1. Usporedba kvalitete života u ispitanika ovisnih o opijatima koji primaju buprenorfinsku terapiju u odnosu na ispitanike koji primaju metadonsku terapiju u dva razdoblja: pri uzorkovanju i nakon šest mjeseci praćenja.....	80
6.2. Utjecaj kliničkih i sociodemografskih prediktora na promjenu pojedinih dimenzija kvalitete života tijekom praćenja.....	89
6.3. Usporedba dimenzija kvalitete života ispitanika s normama hrvatske populacije.....	95
6.4. Usporedba dimenzija kvalitete života između ispitanika koji su HCV pozitivni ovisno o tome jesu li ili nisu liječeni interferonom.....	98
6.5. Ograničenja.....	104
<b>7. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>107</b>
<b>8. SAŽETAK.....</b>	<b>111</b>
<b>9. ABSTRACT.....</b>	<b>114</b>
<b>10. POPIS LITERATURE .....</b>	<b>117</b>
<b>11. KRATKI ŽIVOTOPIS AUTORA.....</b>	<b>135</b>

## Popis oznaka i kratica

ALT	alanin aminottransferaza
AMG	amigdala
anti-HCV	protutijelo na hepatitis C
AST	aspartat aminottransferaza
BDI	Beckov inventar depresije (eng. <i>Beck Depression Inventory</i> )
BNST	ležišna jezgra strije terminalis
CGI	globalni klinički utisak (engl. <i>Clinical Global Impression</i> )
CI	interval pouzdanosti (engl. <i>Confidence Interval</i> )
CYP	enzimi citokroma P450
DAA	direktni antiviralni lijekovi (engl. <i>direct acting antiviral agents</i> )
DOA	zlouporaba droga (engl. <i>Drug of Abuse</i> )
DOT	neposredno praćena terapija (engl. <i>directly observed therapy</i> )
DS	dorzalni strijatum
DSM	Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje (engl. <i>Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders</i> )
GC	plinska kromatografija (engl. <i>Gas Chromatography</i> )
GP	globus pallidum
HBs Ag	hepatitis B površinski antigen
HBV	virus hepatitisa B
HCV	virus hepatitisa C
HCV RNA	ribonukleinska kiselina virusa hepatitisa C
Hippo	hipokampus
HIV	virus humane imunodeficijencije
HRQoL	kvaliteta života vezana uz zdravlje (engl. <i>Health Related Quality of Life</i> )
i.j./L	internacionalna jedinica po litru
Insula	moždani otok (inzula)
MDMA	3,4-metilendioksimetamfetamin

MKB	Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema
MS	masena spektrometrija (engl. <i>Mass Spectrometry</i> )
NA	nucleus accumbens
NN	Narodne novine
OFC	orbitofrontalni korteks
OR	omjer izgleda (engl. <i>Odds Ratio</i> )
PANSS	skala pozitivnih i negativnih psihotičnih simptoma (engl. <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> )
PCR	lančana reakcija polimerazom (engl. <i>Polymerase Chain Reaction</i> )
PFC	prefrontalni korteks
PV	protrombinsko vrijeme
QALY	godina kvalitetnog života (engl. <i>Quality-Adjusted Life Year</i> )
QoL	kvaliteta života (engl. <i>Quality of Life</i> )
SAD	Sjedinjene Američke Države
SCID-I	strukturirani klinički intervju za poremećaje s osi I. (engl. <i>Structured Clinical Interview for DSM-IV</i> )
SF-36	kraća verzija 36 (engl. <i>Short Form 36</i> )
SVR	trajni virološki odgovor (engl. <i>Sustained Virological Response</i> )
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
Thal	talamus
THC	tetrahidrokanabinol
UN	Ujedinjeni narodi



## **1. UVOD I SVRHA RADA**

### **1.1. Suvremeni koncept ovisnosti**

Ovisnost o opijatima definira se kao kronična, recidivirajuća, deteriorirajuća i progresivna bolest mozga karakterizirana specifično promijenjenim ponašanjem i ozbiljnim poremećajima socijalnog funkcioniranja, uz dugotrajne i najčešće doživotne zdravstvene, psihičke i somatske te socijalne posljedice (1-3). S obzirom na epidemiološke podatke o zahvaćenosti svih slojeva društva, gotovo u epidemijskim razmjerima, kao i teške socijalne reperkusije poremećaja s jasnim kriminogenim obilježjima, ona nadilazi isključivi medicinsko-psihijatrijski kontekst i postaje javnozdravstveni i društveni problem u širem smislu. Osnovne značajke poremećaja jesu: kompulzivna potreba za uzimanjem opijata unatoč posljedicama koje konzumacija uzrokuje, nesavladiva žudnja potrebna trenutnog zadovoljenja te gubitak kontrole uzimanja opijata. Psihoaktivna tvar ugrađuje se u metabolizam stanica uz razvitak pojave porasta tolerancije i razvoja ovisnosti. Bez prisutnosti tvari dolazi do razvoja psihičkih i fizičkih simptoma izrazito jakog intenziteta i jakog nagona za ponovnom konzumacijom (3-5). Zbog rizičnog ponašanja, uporabe nesterilnih igala i ostalog pribora za intravensko injiciranje, ovisnici čine skupinu u kojoj je učestala izloženost nastanku mnogih virusnih infekcija, pa tako i zaraženosti virusom hepatitisa C (HCV) (6). Među intravenskim ovisnicima visok je postotak zaraženosti virusom hepatitisa C, što pokazuju istraživanja u SAD-u i nekim europskim zemljama koja potvrđuju kako je do 90% intravenskih ovisnika anti-HCV pozitivno (7-11).

### **1.2. Dijagnostička obilježja (DSM 5)**

#### **Dijagnostički kriteriji**

- A. Problematičan obrazac uporabe opioida, koji dovodi do klinički značajnog oštećenja ili patnje što se manifestira s barem dva sljedeća kriterija koji se pojavljuju u razdoblju od 12 mjeseci:
1. Opioidi se često uzimaju u većoj količini ili tijekom duljeg razdoblja od planiranog.

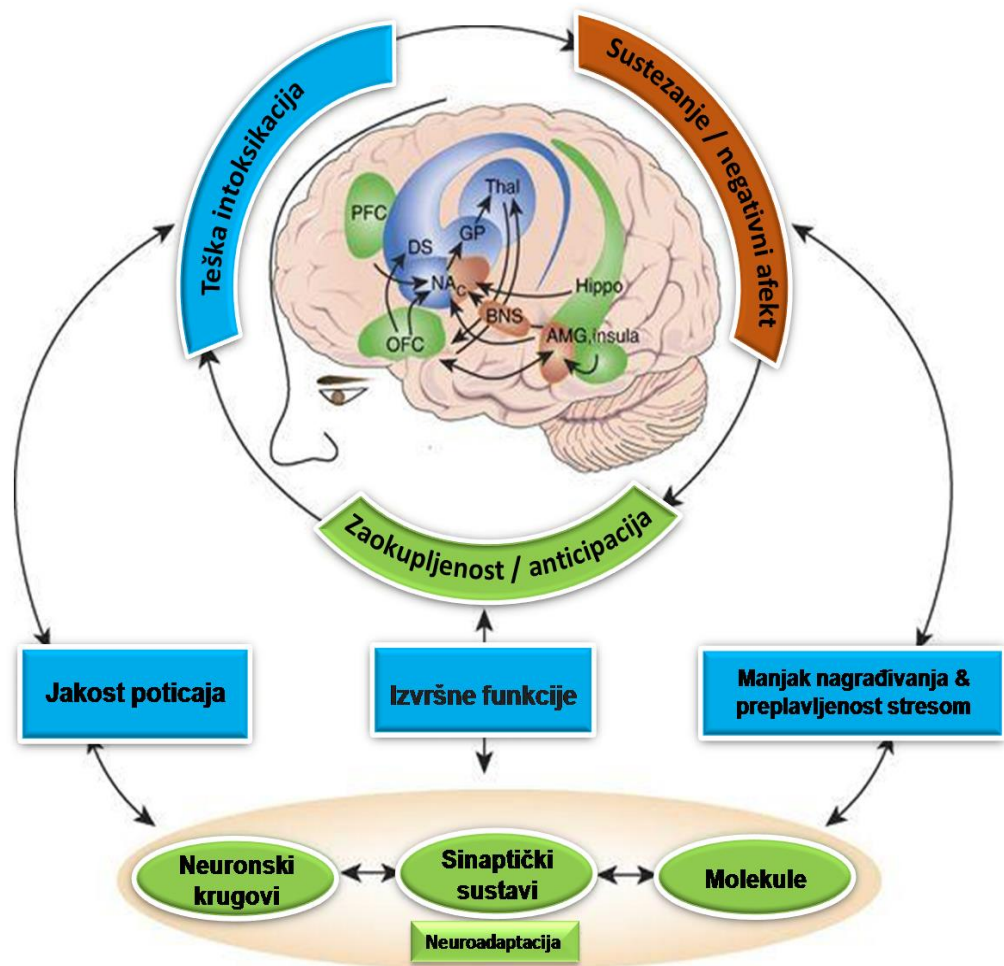
2. Postoji stalna želja ili neuspješan napor za smanjenjem ili kontrolom uzimanja opioida.
3. Velik dio vremena troši se na aktivnosti potrebne za pribavljanje, korištenje ili oporavljanje od učinaka opioida.
4. Žudnja ili jaka želja ili poriv za uzimanjem opioida.
5. Ponavljajuća uporaba opioida, zbog čega dolazi do zakazivanja u ispunjavanju dužnosti na poslu, u školi ili kod kuće.
6. Kontinuirana uporaba opioida unatoč perzistentnim ili ponavljajućim socijalnim ili međuljudskim teškoćama uzrokovanim ili pogoršanim učincima opioida.
7. Odustaje se ili se smanjuju važne socijalne, radne i rekreacijske aktivnosti zbog uporabe opioida.
8. Ponavljajuća primjena opioida u situacijama u kojima je to fizički opasno.
9. Uporaba opioida se nastavlja unatoč spoznaji o perzistentnim ili ponavljajućim fizičkim ili psihičkim teškoćama koje su vjerojatno uzrokovane ili pogoršane ovom psihoaktivnom tvari.
10. Tolerancija, koja se definira kao jedno od navedenog:
  - a. Potreba za značajnim povećanjem količine opioida kako bi se postigla intoksikacija ili željeni učinak.
  - b. Značajno smanjen učinak sa stalnom uporabom iste količine opioida.

**Napomena:** Ovaj se kriterij ne odnosi na one koji uzimaju opioide samo pod adekvatnim medicinskim nadzorom.
11. Sindrom sustezanja koji se manifestira kao jedno od sljedećeg:
  - a. Karakteristični sindrom sustezanja kod uzimanja opioida (vidi kriterije A i B sklopa kriterija za sindrom sustezanja od opioida, str. 547-548).
  - b. Opioidi (ili vrlo srodne psihoaktivne tvari) uzimaju se kako bi se olakšao ili izbjegao sindrom sustezanja.

**Napomena:** Ovaj se kriterij ne odnosi na one koji uzimaju opioide samo pod adekvatnim medicinskim nadzorom. (4)

Koja su obilježja dijagnostike ovisnosti? Gotovo sve definicije u centar sintagme ovisnosti naglašavaju dva suprotna potkrepljenja; - pozitivno potkrepljenje, subjektivno

povezano s euforijom i opuštanjem uzrokovanim drogom, i negativno potkrepljenje, subjektivno povezano s osjećajem ublažavanja boli i trpnje. Svaki od ovih oblika dominira teorijom ovisnosti u svoje vrijeme. Većina teorija slaže se kako ovisnost počinje stvaranjem navika kroz pozitivno potkrepljenje te kako fiziološki odgovori često uspostavljaju uvjete za negativno potkrepljenje u trenutku kada se tolerancija, u obliku porasta praga nagrade, pretvara u pozitivno potkrepljenje. Wiseov se rad uglavnom usredotočio na mehanizme pozitivnog potkrepljenja koji su važni za uspostavljanje navika traženja droge i njihovo brzo vraćanje nakon razdoblja apstinencije, dok se Koobov rad uglavnom usredotočio na mehanizme negativnog potkrepljenja koji su postali najočitiji u kasnim stadijima razvijene ovisnosti.



**Slika 1.** Tri faze ciklusa ovisnosti (modificirano prema Koobu).

Dijagram na Slici 1. prikazuje tri faze ciklusa ovisnosti kroz cirkularne neuromodulatorne krugove u mozgu: teška intoksikacija (plavo), sustezanje/negativni afekt (smeđe), i zaokupljenost/anticipacija (zeleno). Uključeni neuronski krugovi također su označeni bojama, s bazalnim ganglijima, uključujući nucleus accumbens (NAc), dorzalni strijatum (DS), globus pallidum (GP) i talamus (Thal) kao ključni elementi stadija intoksikacije (plavo); proširena amigdala, uključujući centralnu jezgru amigdale (AMG), ležišnu jezgru strije terminalis (BNST) i prijelazno područje nucleus accumbens (NAc) kao ključni elementi stadija sustezanja/negativnog afekta (smeđe); i frontalni korteks i alokorteks, uključujući prefrontalni korteks (PFC), orbitofrontalni korteks (OFC), hipokampus (Hippo) i moždani otok (Insula) kao ključni elementi faze preokupacije/anticipacije (zeleno). Molekularne, sinaptičke i neurocirkulatorne neuroadaptacije čine četiri ključna elementa prijelaza u ovisnost: jakost poticaja, manjak nagrađivanja, preplavljenost stresom i poremećaj izvršnog funkcioniranja. (12)

Tipične komplikacije ovisnosti iz rakursa troškova života i smanjene produktivnosti predstavljaju:

- smrt zbog predoziranja i raznih bolesti povezanih s uporabom droge;
- liječenje predoziranja i drugih medicinskih posljedica uporabe droge;
- prijenos bolesti, osobito HIV-a i hepatitisa, uglavnom korištenjem nesterilnih injekcija;
- gubitak pridonosa zajednici poglavito zbog kriminogenih aktivnosti;
- život u penalnim ustanovama;
- gubitak kvalitete života ovisnika i njihovih obitelji.

Osobe koje su ovisne o opijatima i koje kao način njihove aplikacije koriste injektiranje često doživljavaju predoziranje s visokim rizikom od smrti (13). Longitudinalne studije pokazuju kako približno 2-3% opijatskih ovisnika umire svake godine. Tijekom razdoblja od 20 do 30 godina, više od jedne trećine ovisnika o opijatima će umrijeti, uglavnom kao posljedica predoziranja lijekovima (14). Stopa smrtnosti ovisnika o opijatima je između 6 do 20 puta viša nego u općoj populaciji iste dobi i spola.

### 1.3. Načela liječenja ovisnosti o opijatima

Ovisnost o opijatima je poremećaj mozga, koji uključuje promjene u neuronskim krugovima s vrlo složenim neuroadaptativnim mehanizmima koji dovode do ovisnosti, žudnje i recidiva; time doprinoseći održavanju uporabe droga. Do sada nije proizveden niti jedan lijek koji bi mogao pokrenuti neurobiološke promjene mozga uzrokovane psihoaktivnom tvari, a koje su uključene u recidivirajuće obilježje poremećaja, pa čak i nakon duge apstinencije. Aktualno se koristi terapijski pristup s agonističkom strategijom, odnosno supstitucijska terapija metadonom i buprenorfinom koja je pokazala pozitivan utjecaj na fizičko i psihosocijalno stanje ovisnika. Međutim, budući da se radi o agonistima opijatskih receptora, njihova klinička korist je ograničena (15).

Kombinacija fizičkih, psiholoških i socijalnih dimenzija poremećaja čini opijatsku ovisnost vrlo složenim poremećajem i u pogledu liječenja. Očekivanje društvene zajednice od "liječenja" ovisnosti o drogama je općenito potpuna apstinencija u dugoročnom pogledu; život bez uporabe psihoaktivnih tvari. Međutim, kada bi jedino apstinencija bila cilj liječenja u potpunosti bi se degradirao kompleksni kontekst bolesti ovisnosti u kojemu se, osim bioloških, radi o čitavom nizu bihevioralnih poremećaja s jasnim i teškim socijalnim implikacijama. Inzistiranje na apstinenciji kao jedinom cilju, moglo bi zanemariti ostale, vrlo važne, dimenzije liječenja. Recidiv nakon detoksikacije je vrlo čest i stoga detoksikacija rijetko predstavlja adekvatan tretman ovisnosti o opijatima. Međutim, ona predstavlja prvi korak za mnoge oblike dugotrajnog liječenja temeljenog na apstinenciji. Detoksikacija s naknadnim apstinencijskim liječenjem i supstitucijskim održavanjem jesu esencijalne komponente učinkovitog sustava liječenja osoba s opijatskom ovisnošću. (16)

Ciljevi dugotrajnog liječenja mogli bi se detektirati na sljedeći način:

- smanjenje uporabe droga;
- smanjenje rizika od zaraznih bolesti;
- poboljšanje fizičkog i psihičkog zdravlja;
- smanjenje disfunkcionalnog i kriminogenog ponašanja;
- reintegracija u radni i obrazovni proces; i
- poboljšanje socijalnog funkcioniranja bez nužnog prestanka uporabe droga.

#### 1.4. Opijatska supstitucijska terapija

Problematiku ovisnosti o opijatima, osim psihopatološko-fenomenološke i socijalno-kulturološke naravi, čini i vrlo komplicirano, dugotrajno i zahtjevno liječenje. Unatoč liječenju, samo oko 20% pacijenata postiže apstinenciju tijekom godine dana, dok preko 50% odustaje od programa liječenja u navedenom razdoblju (2). Ne postoji samo jedan učinkoviti tretman za liječenje ovisnosti o opijatima, no dosadašnje znanstvene spoznaje ukazuju na to kako široki raspon mogućnosti liječenja može značajno utjecati na tijek ovisnosti o opijatima. Opijatska supstitucijska terapija opsežno je istraživana, provedena su istraživanja na više od 100 randomiziranih studija održavanja na supstitucijskoj terapiji koje potvrđuju vrlo učinkovito liječenje supstitucijskom terapijom metadonom i/ili buprenorfinom (17,18). Namijenjena je ovisnicima koji ne mogu uspostaviti potpunu apstinenciju (18-20).

Značajke idealnog supstitucijskog lijeka bile bi (21):

- lijek vremenski dužeg djelovanja ili poluraspada od primarnog sredstva ovisnosti, kako bi se što duže odgodila pojava sindroma sustezanja odnosno potreba za ponovnim uzimanjem daje osobi priliku vratiti se normalnim životnim aktivnostima
- stabiliziranje pacijenta: smanjenje apstinencijskog sindroma
- smanjenje korištenja ilegalnih droga
- smanjena opasnost od zaraze HIV, HCV, HBV
- rješavanje problema vezanih uz zlouporabu droge
- smanjena kriminalna aktivnost vezana uz nabavku droge (krađe, ubojstva i sl.)
- poboljšanje fizičkog i psihičkog stanja te kvalitete života

U supstitucijskoj terapiji najčešće se koriste:

- opioidni agonisti – metadon - imaju isto djelovanje na opioidne receptore kao heroin ili morfij
- parcijalni agonisti – buprenorfin – postiže djelovanje na receptorima slično opijatima

- antagonisti – naltrekson – veže se za opioidne receptore i blokira djelovanje drugih opijata

Premda još nije do kraja znanstveno potvrđeno koje ovisnike liječiti metadonom, a koje buprenorfinom, postoji nekoliko dosadašnjih znanstvenih spoznaja zbog kojih je buprenorfin komparativno u prednosti pred metadonom:

1. Podnošljivost visokih doza buprenorfina bolja je od podnošljivosti visokih doza metadona (to jest, nije praćena povećanjem rizika od predoziranja, osim izuzetno ako se uzima u kombinaciji s benzodiazepinima). Metadon u rijetkim slučajevima može dovesti do teških srčanih aritmija, osobito kod ovisnika s prethodnom bolešću srca, poremećajem metabolizma minerala i soli ili oštećenjem jetrene funkcije.

2. Buprenorfin znatno rjeđe dovodi do razvoja tolerancije pa se za razliku od metadona, u terapiji odvikavanja rijetko javlja potreba za postupnim povećanjem doze.

3. Buprenorfin je daleko manje adiktivan od metadona te je prekid davanja lijeka jednostavniji jer su apstinencijske krize znatno blažeg intenziteta nego što je slučaj po prekidu davanja metadona.

4. Uporaba buprenorfina izuzetno je malo vezana uz rizik stradanja od predoziranja, štoviše, pacijent pokriven odgovarajućom dozom tog lijeka, u znatnoj je mjeri zaštićen zbog blokirajućeg djelovanja lijeka na heroin ili metadon (dok se rizik smrti zbog respiratorne depresije povećava ako ovisnik na metadonu uzme i heroin ili dodatne doze metadona).

5. Brojnim ovisnicima koji su danas u programu odvikavanja na metadonu, buprenorfin bi mogao olakšati odvikavanje ako se za to u određenom trenutku odluče.

6. Buprenorfin se može davati tri puta tjedno, što omogućuje ovisnicima bolju radnu i socijalnu rehabilitaciju te općenito bolju kvalitetu života.

7. Kontakt s liječnikom dostatan je jedanput tjedno što liječnicima opće/obiteljske medicine olakšava postupak s ovisnicima u postupku dugotrajnog održavanja jer buprenorfin mogu uzimati kod kuće i bez supervizije.

8. Zbog negativnog stava prema metadonu neke ustanove u Republici Hrvatskoj danas u liječenju ovisnosti troše znatne količine drugih lijekova (benzodiazepini, barbiturati, antipsihotici, analgetici, hipnotici) pa bi primjena buprenorfina u programima bolničke detoksifikacije bila znatno jeftinije i stručno prihvatljivije rješenje.

9. Buprenorfin, kao novi lijek s nizom kliničkih prednosti, bio bi u odnosu na metadon bolje prihvaćen od strane mnogih liječnika ali i samih ovisnika, što je izuzetno značajno ako se što više tih bolesnika želi potaknuti na liječenje i držati pod stručnim nadzorom. (22)

Opijatska supstitucijska terapija jesu lijekovi koji se administriraju oralno; metadon dolazi u formulaciji otopine ili tableta i buprenorfin kao sublingvalna tableta. Metadon ima dobru oralnu bioraspoloživost (između 40 i 95%) (23), i obrnuto, buprenorfin ima slabu oralnu bioraspoloživost. U svakom slučaju, i oralni i sublingvalni načini primjene omogućuju supstitucijskoj terapiji sporo difundiranje, čime se izbjegavaju nagli skok koncentracije koji svakako doprinosi ovisnosti. Stoga, nakon ingestije, maksimalne koncentracije u plazmi postižu se između 1 i 6 sati za metadon (prosječno 4 sata) (24), te oko 1 sat nakon primjene buprenorfina (25, 26). Jedno od važnih obilježja dobrog supstitucijskog lijeka jesu spori profili metabolizma i eliminacije čime se izbjegavaju simptomi sustezanja. Metadon i buprenorfin ispunjavaju ove kriterije, s prosječnim poluživotom od 22 i 32 sata, (23, 25), stoga se ti lijekovi uzimaju jednom dnevno, što pogoduje terapiji održavanja. Na farmakokinetiku opioida utječe njihova interakcija s enzimima, kao što su sustav jetrenog enzima citokroma P450. Mnoge farmakogenetičke studije citokroma P450 kao što su CYP450 3A4 (jedan od glavnih citokroma uključenih u metabolizam opijatske supstitucijske terapije) provedene su kako bi se objasnila varijabilnost doziranja supstitucijske terapije. Zaključeno je kako je, iako su neke varijante ovih gena povezane s razinama supstitucijske terapije u plazmi, njihov utjecaj na djelotvornu dozu vrlo nizak (27). Značajniji učinak na farmakokinetiku supstitucijske terapije imaju konkomitantni lijekovi koji interferiraju sa supstitucijskom terapijom.

#### **1.4.1. Farmakodinamika supstitucijske terapije**

Metadon i buprenorfin vežu se na opijatske receptore s većim afinitetom u usporedbi s morfinom, aktivnim metabolitom heroína. Stoga, kada pacijent koji je na supstitucijskoj terapiji koristi heroin, njegovi učinci bit će slabiji, jer koncentracija morfina u mozgu neće biti dovoljno visoka kako bi istisnula metadon ili buprenorfin iz



receptora. Tu se naglašava pitanje optimalne doze supstitucijske terapije kako bi svaki pacijent imao dovoljno visoku koncentraciju opijata kojim bi se suspregnuli znaci sustezanja. Osim toga, buprenorfin ima vrlo nisku stopu disocijacije s receptora (28-30), koja mu omogućuje dugotrajno djelovanje (što pridonosi dugom poluživotu) te ujedno sprječava istiskivanje drugim opijatima. Predoziranje opijatima uzrokuje smrt zbog depresije disanja; doista, dok se tolerancija na analgeziju brzo razvija, tolerancija na respiratornu depresiju je daleko slabija i sporija (31). Metadon je čisti agonist opijatskih receptora (32), a njegova učinkovitost i djelotvornost povećavaju rizik od predoziranja, što zahtijeva da se ovaj lijek primjenjuje za liječenje ovisnosti samo u određenim medicinskim jedinicama s obučanim osobljem. Buprenorfin ima poseban farmakološki profil i opisan je kao djelomični agonist opijatskih receptora (33). U pionirskim istraživanjima koja su provedena na glodavcima, buprenorfin je pokazao učinak vršne koncentracije koji je imao samo djelomičnu analgeziju u usporedbi s morfinom ili učinkovitijim agonistima (34). Ipak, novije studije nisu pokazale ovaj učinak vršne koncentracije kod ljudi gdje je buprenorfin prilično moćnog djelovanja (35) - vjerojatno stoga što postoji veća rezerva opijatskih receptora (36). Efekt vršne koncentracije je vjerojatno više specifičan za ciljani sustav (npr. disanje) nego za vrstu (37) i može se objasniti razlikama u rezervama receptora u različitim putevima (bol, disanje...), vjerojatno objašnjavajući nedostatak teških respiratornih depresija kod analgetskih doza (35). Posljedično, dopušteno je propisivanje buprenorfina u ambulantnim uvjetima u mnogim zemljama, uključujući Veliku Britaniju, Francusku i SAD.

#### **1.4.2. Ograničenja opijatske supstitucijske terapije**

Neosporno je da su metadon i buprenorfin kao opijatska supstitucijska terapija donijeli značajnu korist u liječenju ovisnosti o opijatima. Smanjili su rizike: smrt zbog predoziranja i rizik prijenosa bolesti zaraženim i nečistim iglama i neodgovornim spolnim ponašanjem. Supstitucijska terapija omogućila je populaciji ovisnika aktivno sudjelovanje u svom liječenju u evaluaciji programa svoga oporavka i postizanja što bolje socijalne reintegracije kroz adekvatnije modele ponašanja. Istraživanja potvrđuju, što nije manje važno, kako se supstitucijska terapija pokazala učinkovitom u očuvanju

imunoloških (38) i kognitivnih funkcija (39) uz pozitivan učinak na psihopatologiju (40, 41) te redukciju zlouporabe psihoaktivnih tvari. (42)

Međutim, supstitucijska terapija ima svoja ograničenja kao i druge terapije. Naime, mnogi pacijenti na toj terapiji i dalje ulaze u recidive uzimanja ilegalnih opijata (43,44), a budući da se radi o opijatskim agonistima oni se mogu i zloupotrijebiti (45). Prvotno proklamirana sigurnost buprenorfina poljuljana je već njegovim dolaskom na tržište jer je prijavljeno nekoliko smrtnih slučajeva u kojima je buprenorfin apliciran (zlorabljen) intravenski (Francuska). Dok je u nekoliko od tih slučajeva buprenorfin apliciran s drugim depresorima dišnog sustava (alkohol i/ili benzodiazepini), u nekima se navodila isključivo uporaba buprenorfina (46). U novije vrijeme, kada se gabapentin koristi u terapiji s opijatima, bilježi se značajan porast rizika od smrti povezane s opijatima (47). Osim visokog rizika od respiratorne depresije, metadon je povezan i s produljenjem elektrokardiografskog QTc intervala (48,49). Međutim, povezanost sa srčanom aritmijom i iznenadnom srčanom smrću ostaje otvoreno pitanje. Štoviše, najnovija istraživanja nisu potvrdila ulogu metadona u iznenadnoj srčanoj smrti (50), kao što se prije sumnjalo.

Što se tiče liječenja ovisnosti o opijatima, nije postignut značajniji stvarni napredak od uvođenja metadona i buprenorfina, a većina trenutnih istraživanja sastoji se od radova vezanih uz ove spojeve. (51).

Opioidni antagonisti (npr. naltrekson, nalokson) jedna su od opcija liječenja, ali samo za pacijente u stabilnoj apstinenciji budući da izazivaju jake simptome sustezanja. Navedeni antagonisti imaju višekratne terapijske koristi: nedostatak pojačavajućih učinaka, blokada euforičnih učinaka opioida, relativna sigurnost (bez respiratorne depresije) (52). Unatoč tomu, adherencija spram ove terapije relativno je loša, što predstavlja ograničavajuću činjenicu u prevenciji recidiva bolesnika s ovisnošću. Kako bi se amortizirao navedeni problem razvijen je parenteralni naltrekson s produljenim oslobađanjem. Prva meta-analiza o njegovoj djelotvornosti pokazala je kako je uspjeh naltreksona s produljenim oslobađanjem bio veći kod pacijenata koji su u potpunosti bili detoksicirani od opijata, u fazi apstinencije. Međutim, kada se je pacijente randomiziralo nakon detoksikacije, naltrekson s produljenim oslobađanjem pokazao je sličnu učinkovitost kao i buprenorfin, dok je u slučaju randomizacije prije detoksikacije učinkovitost buprenorfina bila bolja (53). Činjenica je kako su opioidni antagonisti vrlo

učinkoviti u hitnoj medicini na način što sprečavaju smrtne slučajeve predoziranja opioidima (54). Nalokson je zapravo jedini opioidni antagonist odobren za liječenje predoziranja opioidima. Njegova učinkovitost temelji se na brzom početku djelovanja intravenskim putem (2-3 minute) (55), ali njegovo vrijeme poluživota koje je kraće nego kod većine opioidnih agonista, zahtijeva višestruke injekcije ili kontinuiranu primjenu kako bi se suprimirala respiratorna depresija. Važno je napomenuti kako brza detoksikacija od opijata kod ovisnika može dovesti do akutnog sindroma apstinencije uz nagli porast razine katekolamina, koji su odgovorni za oštećenje srčanih i respiratornih funkcija (56).

## 1.5. Kvaliteta života

Kvaliteta života predstavlja široki multidimenzionalni koncept koji obično uključuje subjektivni doživljaj pozitivnih i negativnih sastavnica svakodnevnog života. (57) Uzimajući u obzir kako pojam kvalitete života ima važno mjesto u brojnim znanstvenim disciplinama jasno je kako postoji niz različitih definicija pojma kvalitete života. Iako je zdravlje zasigurno jedno od važnih domena ukupne kvalitete života u proučavanju ovog fenomena ne mogu se izostaviti čimbenici poput radnog mjesta, stanovanja, obrazovanja, opće sigurnosti. Kulturološki čimbenici, društvene vrijednosti i duhovnost također doprinose kompleksnosti samog pojma, ali i načinu mjerenja istog. Kako se radi o značajnom fenomenu razložno je kako postoji veliki broj različitih definicija pojma, ali i teorijskih konstrukata. Sukladno njima, postoji i ogroman broj upitnika koji mjere ukupnu ili pojedinu sferu kvalitete života.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definira kvalitetu života kao pojedinčevu percepciju pozicije u specifičnom kulturološkom, društvenom te okolišnom kontekstu. Početkom 90-ih godina prošlog stoljeća Felce i Perry su definirali kvalitetu života kao sveukupni, opći osjećaj blagostanja koji uključuje objektivne parametre i subjektivni doživljaj vrijednosti fizičkog, materijalnog, socijalnog i emocionalnog blagostanja koji uključuje mogućnost osobnog razvoja i cilju usmjerene aktivnosti pri čemu se sve promatra kroz osobni sustav vrijednosti pojedine osobe. (58) Cummins je 2000. definirao kvalitetu života pri čemu je apostrofirao kako postoji objektivna i subjektivna komponenta. Subjektivna komponenta uključuje materijalno blagostanje, emocionalno blagostanje, produktivnost, intimnost, osjećaj sigurnosti i zajednicu, dok objektivna komponenta uključuje kulturalno važne mjere objektivnog blagostanja. (59) Istraživanja su pokazala kako pored objektivnih čimbenika na kvalitetu života dominantno djeluje doživljaj subjektivne komponente. Odnos objektivne i subjektivne komponente nije linearan, odnosno promjena objektivnih čimbenika ne mijenja automatizmom subjektivnu komponentu kvalitete života.

Sukladno navedenom, razvidno je kako je kvaliteta života psihološki konstrukt i predstavlja općeniti dojam spram vlastitog života i njegovih sastavnica, uključujući kognitivnu i emocionalnu procjenu.

### **1.5.1. Koncept kvalitete života u kontekstu bolesti**

U suvremenoj i modernoj medicinskoj znanosti, pojam zdravlja se ne odnosi samo na odsustvo bolesti u najužem smislu, nego na osobni osjećaj psihofizičkog i socijalnog blagostanja. Drugim riječima, suvremeni koncepti zdravlja u sebi inkorporiraju pojam bolesti. Bolestan se čovjek također može osjećati zdravo. Upravo stoga, individualno emocionalno stanje, osjećaji, jesu ono što određuje osjećaj zdravlja, a ne samo odsutnost bolesti. Stoga je procjena kvalitete života (oboljelih) bitna odrednica zdravlja, odnosno bitna odrednica procjene uspješnosti liječenja i svih terapijskih postupaka. U ozračju današnjih spoznaja u psihijatriji, činjenica kako većinu bolesti obilježava atribucija kroničnosti, poboljšanje kvalitete života osoba s duševnim smetnjama predstavlja jedan od temeljnih terapijskih ciljeva, odnosno jedan od osnovnih parametara procjene uspješnosti terapijskih postupaka. Premda bolesnikova kvaliteta života djelomično predstavlja subjektivnu kategoriju, ona objektivno ukazuje, ne samo na stupanj učinkovitosti liječenja, nego i na kvalitetu sveukupne socijalne integracije osoba s duševnim smetnjama.

### **1.5.2. Kvaliteta života opijatskih ovisnika u kontekstu uporabe opijatske supstitucijske terapije**

Kvaliteta života opijatskih ovisnika posljednjih je godina prepoznata kao jedna od ključnih dimenzija njihovog liječenja (57,60-62). Kvaliteta života (eng. *quality of life*, *QoL*) može se definirati kao osjećaj osobne dobrobiti i zadovoljstva životnim okolnostima kao i osobnim zdravstvenim stanjem i životnim mogućnostima (61,62). Radi se o dinamičnom i promjenjivom pojmu koji pred zdravstvene djelatnike postavlja izazov, ne samo otklanjanja simptoma i neposrednih posljedica bolesti, nego i ostvarenja bolesnikovog osjećaja dobrobiti i blagostanja.

Prethodna mjerila uspješnosti liječenja ovisnosti o opijatima uključivala su smanjenje ili potpuni prestanak uzimanja opijata, obično procijenjeno putem osobnog iskaza i laboratorijskih testova za prisutnost metabolita opijata u urinu i/ili slini. Naime, smatralo se kako će odvrćanje bolesnika od sredstva ovisnosti imati usporedni pozitivan učinak i na druge posljedice bolesti poput smanjenja rizičnih ponašanja (bilo u smislu

prijenosa zaraznih bolesti bilo u smislu kriminogenog djelovanja) ili općenitog smanjenja više ili manje (ne)posrednih posljedica djelovanja sredstava ovisnosti na organizam, to jest tjelesno i duševno zdravlje. Takvi ciljevi liječenja bili su prvenstveno usmjereni prema postizanju određenih socijalno poželjnih ishoda, koji pokazalo se, nisu nužno povezani s dobrobiti, blagostanjem niti oporavkom bolesnika. Drugim riječima, navedene metode, kao mjera uspješnosti liječenja u kontekstu shvaćanja ovisnosti o opijatima kao kronične, recidivirajuće bolesti, pokazale su se nedostatnima zbog čega se stvorila potreba razvoja mjera koje mogu detektirati tretmanom uzrokovane promjene u tjelesnim, psihološkim i socijalnim domenama zahvaćenih ovisnošću (63,64). Upravo u tome smislu, kvaliteta života, odnosno dojam bolesnika o vlastitom funkcioniranju i blagostanju (QoL), sve se više koriste kao mjera uspješnosti liječenja opijatskih ovisnika, ali i kao mjere koje mogu predstavljati prediktore tijeka bolesti ovisnosti, poput primjerice mortaliteta ili razvoja različitih komplikacija bolesti (64-68). Slijedom toga, mjere kvalitete života danas su postale nezaobilazno sredstvo procjene uspješnosti liječenja ovisnosti o opijatima.

Većina istraživanja procjenjuje kvalitetu života vezanu uz zdravlje (eng. *Health-Related Quality of Life, HRQoL*), posebice prije i tijekom liječenja ovisnika o opijatima (69,70). Rezultati ukazuju na slabiju kvalitetu života vezanu uz zdravlje u opijatskih ovisnika u usporedbi s općom populacijom, ali i bolesnicima oboljelim od drugih kroničnih bolesti te na usporedivost sa psihički oboljelim pojedincima. Pojam kvalitete života vezane uz zdravlje (HRQoL) odnosi se uglavnom na prisutnost (ili pak odsutnost) patologije te na procjenu sveukupnog funkcionalnog statusa oboljelog te je znatno uži od sveobuhvatnog koncepta kvalitete života (QoL) koji ima pozitivniju konotaciju i koji se odnosi na osjećaj dobrobiti i zadovoljstva vlastitim životom (65,66). Zdravlje je uključeno kao važna domena u gotovo svim definicijama kvalitete života, ali kada se ovisnike o opijatima upita o najvažnijim domenama kvalitete života, zdravlje se rijetko spominje kao primarna domena. U nekim kvalitativnim istraživanjima kao najvažnije domene kvalitete života u tom smislu ovisnici su naveli samoodređenje i socijalnu uključenost (66,71-75).

Liječenje supstitucijskom terapijom opioidnim agonistima, to jest metadonom ili buprenorfinom pokazalo se učinkovitim u brojnim randomiziranim ispitivanjima, meta-analizama i velikim longitudinalnim studijama (76-78). Metadon je financijski isplativiji,

jeftiniji i učinkovitiji u zadržavanju ovisnika o opijatima u liječenju, dok buprenorfin ima povoljniji sigurnosni profil i ne zahtijeva svakodnevnu primjenu, a time i određenu vrstu nadzora (79). Dugotrajno zadržavanje u programu liječenja opijatskom supstitucijskom terapijom obično rezultira smanjenjem uporabe droga kao i manje učestalim rizičnim ponašanjima koja povećavaju rizik od zaraze HIV-om i drugim virusnim infekcijama te kriminalnim aktivnostima (76). Postoje dokazi koji upućuju na veću vjerojatnost da će ovisnici o propisivanim opijatima imati povoljnije ishode liječenja supstitucijskom terapijom (u smislu terapijskog odgovora i stope zadržavanja u supstitucijskom programu) nego ovisnici o heroinu (80-82). Isto je trenutno od velike važnosti jer se u Sjevernoj Americi unazad nekoliko godina bilježi značajan porast upravo ovisnika o propisivanim opijatima koji je poprimio epidemijske razmjere uz vrlo nepovoljan tijek bolesti ovisnosti (poglavito u smislu izrazito visoke smrtnosti uslijed predoziranja). Prekid liječenjem supstitucijskom terapijom obično rezultira relapsom i povišenim rizikom od smrtnosti, a procjenjuje se kako je rizik od smrti nakon prekida liječenja 2,4 puta veći nego tijekom liječenja (83). U tom smislu je od izrazite važnosti ovisnike o opijatima zadržati u okvirima skrbi i nakon ukidanja same supstitucijske terapije, to jest nakon prestanka liječenja istom.

Međutim, u većini slučajeva pozitivni učinci supstitucijske terapije bili su skromni. Na primjer, prijašnje istraživanje o osobama ovisnim o opijatima pokazalo je skromno trenutno poboljšanje kvalitete života vezane uz zdravlje koje se vremenom, tijekom uzimanja supstitucijske terapije, smanjivalo. Pozitivni učinci zabilježeni su samo u podskupini od 61% ispitivane skupine, pri čemu 20% nije pokazalo odgovor HRQoL unatoč kontinuiranom angažmanu u liječenju (84). U obrazloženju navedenih rezultata važno je naglasiti kako je u SAD-u sve veći udio ovisnika o propisivanim opijatima u ukupnom broju bolesnika koji primaju supstitucijsku terapiju (81), a koji se najčešće liječe u izvanbolničkim uvjetima, pretežno buprenorfinskom terapijom u vremenski ograničenim (detoksikacija) ili vremenski neograničenim režimima liječenja (terapija održavanja). Relativno je malo istraživanja koja se referiraju na moguće utjecaje različitih modela organizacije zdravstvene skrbi na kvalitetu života ovisnika o opijatima, to jest učinak supstitucijske terapije na kvalitetu života s obzirom jesu li ju bolesnici primali na primarnoj razini zdravstvene skrbi ili pak na višim (specijaliziranim) razinama zdravstvene skrbi. Pretpostavlja se da se ipak radi doista o stvarnim izraženijim

pozitivnim učincima supstitucijske terapije na kvalitetu života kod ovisnika o propisivanim opijatima budući da njihovo liječenje najčešće nije bremenito brojnim drugim zdravstvenim problemima, često prisutnim kod ovisnika o heroinu (poput primjerice zaraženosti virusom HCV-a ili HIV-a) (85).

Liječenje ovisnosti o opijatima je dugotrajno i bremenito kronicitetom u smislu višekratnih pokušaja liječenja glede brojnih recidiva i/ili relapsa koji čine jedno od osnovnih obilježja bolesti (86). Informacije o utjecaju ponovljenih pokušaja liječenja i dugotrajnosti liječenja važne su za procjenu utjecaja liječenja na HRQoL (87).

Dosadašnja istraživanja navode kako opijatska supstitucijska terapija metadonom ili buprenorfinom, osim kliničke učinkovitosti, ima značajne potencijale poboljšanja kvalitete života, posebice njezine domene vezane uz zdravlje kroz smanjenje uporabe sredstava ovisnosti, ublažavanje smetnji sustezanja, smanjenje učestalosti ponašanja čiji je cilj pribavljanje sredstava ovisnosti ili na drugi način rizičnih ponašanja te kroz omogućavanje pristupa različitim psihosocijalnim i psihofarmakološkim modalitetima liječenja (kako osnovne bolesti ovisnosti tako i komorbidnih bilo tjelesnih bilo psihičkih poremećaja) (88). Zadnjih godina, brojna istraživanja ističu značajno poboljšanje kvalitete života vezane uz zdravlje tijekom liječenja opijatskom supstitucijskom terapijom (84,89).

Nosyk i suradnici (90) u svojoj studiji dolaze do rezultata koji upućuju kako je supstitucijska terapija metadonom ili buprenorfinom, bilo kratkotrajna ili dugotrajna, povezana s umjerenim poboljšanjima u kvaliteti života vezanoj uz zdravlje ubrzo nakon početka liječenja sa smanjenjem ili čak i pogoršanjem tijekom vremena. Ovaj rezultat trenutnog povećanja, potom smanjenja ili izjednačavanja u skladu je s barem dvije druge studije koje razmatraju kvalitetu života vezanu uz zdravlje tijekom razdoblja od 12 i 18 mjeseci. U 12-mjesečnom razdoblju promatranja, Nosyk i suradnici (84) uočili su sličan obrazac ranog poboljšanja i kasnijeg pogoršanja u jednoj od tri identificirane latentne klase (koja obuhvaća gotovo 2/3 uzorka ispitanika) kroničnih osoba ovisnih o heroinu u supstitucijskoj terapiji. Ovi rezultati upućuju na moguće postojanje određenog praga odgovora kvalitete života vezane uz zdravlje na supstitucijsku terapiju, odnosno na njezin ograničeni utjecaj na istu. Suvremeni uvjeti mentalnog zdravlja, zarazne bolesti kao što su HIV i HCV, kao i druga kronična medicinska stanja vrlo su zastupljeni kod osoba ovisnih o opijatima i mogu pridonijeti pragu odgovora na supstitucijsku terapiju (91).



Rezultati istraživanja Nosyka i suradnika upućuju na činjenicu kako se supstitucijska terapija ne bi trebala smatrati jedinom medicinskom skrbi za ovisnike. Umjesto toga, ona treba pružiti priliku za dodatnom medicinskom i psihosocijalnom skrbi kako bi se utjecalo na drugu problematiku koja ima značajan utjecaj u kvaliteti života vezanoj uz zdravlje.

De Maeyer i suradnici su povezali kvalitetu života oboljelih od opijatske ovisnosti s nizom domena života. Primjerice, podržavajuća socijalna mreža i osjećaj prava na samoodređenje su u pozitivnoj korelaciji, a socijalna marginalizacija i diskriminacija u negativnoj korelaciji s kvalitetom života. Uzimajući u obzir ovako složeno i sveobuhvatno djelovanje bolesti ovisnosti na život oboljelog u pristupu oboljeloj osobi važan je holistički pristup (66,92-94). Isti su autori utvrdili kako postoji razlika u kvaliteti života između ovisnika o opijatima u tretmanu i onih izvan tretmana na način da su oboljeli izvan tretmana bili zabrinuti oko higijene i prehrane, sigurnosti mjesta življenja, apstinencijskih tegoba, a oboljeli u sustavu oko socijalne integracije i sustavnosti života (95).

Metadonska supstitucijska terapija pokazala se učinkovitom u poboljšanju kvalitete života, pri čemu su se pozitivni učinci pokazali već u ranoj fazi liječenja, već tijekom prvih mjeseci liječenja što se nije pokazalo u skupini oboljelih liječenih buprenorfinom (89,96-98). Istraživanja su također pokazala poboljšanje kvalitete života nakon 6 i 12 mjeseci metadonske terapije. Slična su istraživanja utvrdili i malezijski istraživači kod oboljelih na metadonskom programu tijekom dvije godine (99-103).

Istraživanje koje su proveli Teoh Bing Fei i suradnici (104) pokazalo je kako desetogodišnje praćenje oboljelih liječenih metadonom smanjuje korištenje heroina, sklonost kriminalu i poboljšanje socijalnog funkcioniranja i tjelesnih tegoba. Kod oboljelih je zabilježeno poboljšanje kvalitete života u odnosu na početno stanje, ali je evidentan plato poboljšanja te nema razlike u kvaliteti života kod oboljelih na metadonskoj terapiji u skupinama 2 do 6 godina terapije, 7 do 8 godina i 9 do 10 godina liječenja. Najveći porast kvalitete života zabilježen je u psihološkoj domeni što je u suglasju s ranijim ispitivanjima. S druge strane, najmanje poboljšanje zabilježeno je u domeni socijalnih odnosa što je također zabilježeno i u drugim istraživanjima, posebno u periodu praćenja 6 do 12 mjeseci. Ovo ukazuje kako metadonska terapija osnažuje psihološki dobar osjećaj, ali za oporavak socijalnih relacija potrebno je dulje vrijeme te

je potrebno dulje vremena za reintegraciju bolesnika u društvo nakon prestanka uzimanja opijata.

Usprkos značajnom poboljšanju kvalitete života nakon uvođenja metadonske terapije pozitivan trend postiže plato nakon duljeg uzimanja, a čak se bilježi i lagani pad kvalitete života nakon 9 do 10 godina. Statističkom analizom duljine uzimanja metadona nije utvrđena povezanost između poboljšanja kvalitete života i duljine uzimanja metadonske terapije. Slične rezultate dobili su i drugi istraživači pa je tako Wang utvrdio porast kvalitete života nakon tri mjeseca primjene metadona što je slijedilo usporavanje nakon tog perioda. Habrat i suradnici su utvrdili neočekivani pad kvalitete života nakon šest mjeseci primjene metadonske terapije. Inicijalno poboljšanje može biti povezano s manjom uporabom opijata, mogućnošću zapošljavanja, boljim financijskim statusom kao i boljim uvjetima stanovanja. Ipak, kvaliteta života se ne može dalje unaprjeđivati zbog ograničenja u smislu niskog obrazovnog nivoa i manjka specifičnih vještina koje limitiraju bolesnike u dobivanju boljeg zaposlenja. Režim uzimanja metadonske terapije i kontrolni psihijatrijski pregledi također mogu predstavljati prepreku za zapošljavanje. Ne smije se zanemariti niti uloga stigme ovisnosti koja također limitira socijalne odnose kao i strah pri otkrivanju ovisnosti potencijalnim poslodavcima (101,105-107).

Istraživanje provedeno u Srbiji ukazalo je kako ovisnici na metadonskoj supstitucijskoj terapiji imaju značajno lošiju percepciju kvalitete života u odnosu na one liječene buprenorfinom. Najvažniji prediktori razine kvalitete života su zdravstveno stanje, socioekonomska pozicija i posljedice ovisnosti. Utjecaj supstitucijske terapije pokazao se manje značajan. Uključenost u metadonski program imao je prediktivan utjecaj na doživljaj i razinu kvalitete života u psihološkoj domeni i domeni okoliša, a nije imao utjecaja na fizičku i socijalnu domenu (108).

U istraživanju koje su proveli Aghayan i suradnici na 988 opijatskih ovisnika u metadonskom programu pokazalo se kako postoji povezanost niže razine obrazovanja i ženskog spola s nižom kvalitetom života u psihološkoj i somatskoj domeni. Navedeni rezultati su u suglasju s istraživanjima provedenim u sjevernoj Kaliforniji i Iranu čime se indirektno ukazuje na transkulturalnu sličnost problematike kvalitete života opijatskih ovisnika. (109-111)

Buprenorfin, kao i metadon, pokazao se učinkovit u smanjenju korištenja opijata, ali njegov utjecaj na kvalitetu života do sada nije značajnije ispitivan (78,112,113). Do

sada provedena istraživanja pokazala su općenito poboljšanje kvalitete života mjerene nizom različitih upitnika nakon početka primjene buprenorfina. Mitchell i suradnici su u skupini od 300 Afroamerikanaca longitudinalnim praćenjem pokazali značajno poboljšanje u fizičkoj, psihološkoj, socijalnoj i okolišnoj domeni tijekom šesteromjesečnog praćenja. Fizička domena poboljšala se za 10,8%, psihološka za 7,6%, okolišna za 8,5%, a socijalna za 11,2% u odnosu na početne vrijednosti. Starija dob pokazala se povezana s lošijom fizičkom i socijalnom domenom kvalitete, pri čemu svaka godina dodatno smanjuje kvalitetu života za trećinu boda. Žene su imale prosječno 4,5 boda nižu vrijednost fizičke domene kvalitete života u odnosu na mušku populaciju (100,114-121).

U recentnom njemačkom istraživanju koje su proveli Strada i suradnici (122), a koje je obuhvatilo 2176 bolesnika, od čega je njih 2090 bilo na supstitucijskoj terapiji (76% na metadonskoj, a 23% na buprenorfinskoj terapiji), od čega je većina bila muškog spola (72%), prosječne starosti 41,8 godina, ispitanici su imali značajno lošiju psihološku i somatsku domenu kvalitete života u odnosu na standardizirani njemački uzorak, pri čemu je krivulja somatske domene kvalitete života naglašeno pomaknuta ulijevo (prema lošijim rezultatima). Krivulja psihološke domene kvalitete života pokazuje bimodalni oblik pri čemu oko 6% ispitanika ima bolju psihološku razinu kvalitete života u odnosu na standardizirani njemački uzorak. Starija životna dob, dulje trajanje opijatske ovisnosti, metadon kao supstitucijska terapija, infekcija HCV-om i HIV-om povezani su s lošijom somatskom domenom kvalitete života. Psihički poremećaj, psihofarmakološka terapija, trenutno korištenje opijata povezani su s lošijom psihološkom domenom kvalitete života. Nezaposlenost je bila povezana s nižom somatskom i psihološkom domenom. Žene su imale nešto nižu psihološku domenu kvalitete, a stabilna emocionalna veza, stabilno stanovanje te život s djecom povezane su s lagano višom razinom somatske i psihološke domene. U multivarijantnom modelu najznačajniji prediktori više psihološke domene jesu stalno zaposlenje, kraća duljina ovisnosti, izostanak infekcije HCV, odsutnost psihičkog poremećaja i supstitucija buprenorfinom. Najznačajniji prediktori više razine somatske domene bili su izostanak psihičkog poremećaja, stabilan posao, izostanak psihofarmakoterapije, kraća povijest uzimanja opijata, muški spol, supstitucija buprenorfinom i život s djecom. Ovo istraživanje pokazalo je neke važne manjkavosti u kvaliteti života kod ovisnika o opijatima u odnosu na opću populaciju i to posebno u

odnosu na psihološku domenu kvalitete života. Važno je ipak napomenuti kako postoji (doduše) mala skupina ispitanika čija je psihološka domena kvalitete života bolja u odnosu na standardnu njemačku razinu. Dob i HCV infekcija pokazale su se značajno povezane s lošijom somatskom domenom kvalitete - potrebno je unaprijediti programe liječenja starijih ovisnika zaraženih virusom hepatitisa C, ali i djelovati na liječnike kako bi se smanjile prepreke u lakšoj dostupnosti suvremenoj, iznimno uspješnoj antivirusnoj terapiji. Također je pokazano kako veliki broj ovisnika ima dualni poremećaj (preko 50%) što dodatno smanjuje njihovu kvalitetu života, ali i otežava uspješnost tretmana uz izraženi problem manjkave edukacije liječnika o dualnim poremećajima. Autori smatraju da iako su utvrdili razliku u kvaliteti života u odnosu na tip supstitucijske terapije kako je ona rezultat drugih čimbenika koji utječu na propisivanje buprenorfina kao što su dob, duljina opijatske ovisnosti, psihičko zdravlje i somatske bolesti. Prema mišljenju autora buprenorfin se češće daje mlađim i stabilnijim bolesnicima. Povezanost kvalitete života i medikacije u multivarijantnom modelu postaje vrlo mala. U takvom modelu sociodemografske i kliničke karakteristike objašnjavaju samo 21% varijance za fizičku, odnosno 18% za psihičku domenu kvalitete života. Ovakvi rezultati mogu se čak smatrati i jako značajnim jer na kvalitetu života utječe čitav niz čimbenika koji nisu bili uključeni u ovo ispitivanje. Iako presječnog tipa, ovo ispitivanje bacilo je novo svjetlo na pitanje kvalitete života kod opijatskih ovisnika pri čemu je posebno važna usporedba ispitanika sa standardiziranim vrijednostima kvalitete života opće njemačke populacije (122-127). Daljnja istraživanja trebaju ocijeniti dovodi li liječenje opijatske ovisnosti, mjereno učincima liječenja na kvalitetu života - njezine domene, do boljih rezultata, uključujući povećanje i održavanje motivacije za uključivanjem u dugotrajni rehabilitacijski program. Nadalje, uvid u različite domene i njihove utjecaje na tretman pojedinca, omogućit će krajnje individualni pristup u dizajniranju programa liječenja.

## **1.6. Hepatitis C u intravenskih ovisnika**

Dijeljenje zaraženih igala za intravensko injiciranje sredstava ovisnosti značajan je faktor širenja virusa putem zaražene krvi. Studija iz 2017. procijenila je kako je hepatitis C jedna od najvažnijih zaraznih bolesti u kontekstu problematike intravenskih ovisnika, koja zahvaća čak 52,3% te specifične populacije na svjetskoj razini (128). Mortalitet od HCV infekcije povećao se u posljednjih 15 godina i sada premašuje HIV kao uzrok smrtnosti u SAD-u. Osobito je zabrinjavajuća činjenica kako je u mlađe populacije incidencija HCV-a u porastu. (129,130).

### **1.6.1. Klinička slika i dijagnostika**

Hepatitis C je bolest koja zahvaća jetru, uzrokovana je virusom hepatitisa C, a u akutnoj fazi zaraze najčešće prolazi asimptomatski ili s nespecifičnim simptomima poput povišene temperature, bolova u abdomenu, malaksalosti, anoreksije, umora, tamnog urina zbog povišenih razina bilirubina i, rjeđe, žutice. Nakon ove faze, u 75-85% slučajeva infekcija se kronificira. Mehanizam kronificiranja nije još dovoljno istražen, no oštećenje jetre najviše određuje razina imunološke reakcije bolesnika na infekciju. Uobičajeno je da nakon akutne faze osoba bude godinama virulentna prije nego što se počnu pojavljivati simptomi kronične bolesti, od čega su najvažniji slabljenje funkcije jetre, što se često u pacijenata prezentira splenomegalijom, paukolikim nevusima, palmarnim eritemom (131).

Kronični hepatitis C povremeno može biti povezan s lihen planusom, glomerulonefritsom, mukokutanim vaskulitisom, a očituje se asimptomatskom krioglobulinemijom, ili, rjeđe, krioglobulinemijom koju prate umor, mialgije, artralgije, neurodermitis ili druge vrste kožnih osipa. Povišene razine aminotransferaza od 100-500 i.j./L karakteristične su za hepatitis, ALT je obično viši od AST, dok su alkalna fosfataza i bilirubin obično normalnih vrijednosti. U latentnoj fazi bolesti, dok još nije došlo do oštećenja jetre, testovi jetrene funkcije mogu biti sasvim normalni (131).

Dijagnoza hepatitisa C donosi se na temelju virusne serologije. U slučaju da se pacijent prezentira nekim od navedenih simptoma koji navode na sumnju na infekciju virusom hepatitisa C, prva dijagnostika je serološko testiranje na HCV antigen. S obzirom

na proširenost HCV-a u populaciji intravenskih ovisnika, preporučljivo je testirati svakog ovisnika o drogama koji kao takav bude prepoznat unutar zdravstvenog sustava. Pozitivan nalaz anti-HCV protutijela upućuje na činjenicu da je pacijent u nekom trenutku svog života bio zaražen HCV virusom, no ne govori o fazi bolesti, koja se utvrđuje prema kliničkoj slici i laboratorijskim nalazima. U slučaju pozitivnog nalaza, potrebno je napraviti PCR - lančanu reakciju polimerazom (*eng. polymerase chain reaction*) na HCV RNA, koji mjeri broj replikacija HCV-a u krvi. PCR rezultati će kasnije omogućiti praćenje reakcije na terapiju putem mjere SVR - trajnog virološkog odgovora (*eng. sustained virological response*), tj. vremenskog trajanja u kojem je pacijent negativan na prisutnost HCV RNA u krvi (131).

Biopsija je prije smatrana zlatnim standardom za utvrđivanje stvarnog oštećenja jetre u vidu razine hepatocelularne nekroze, infiltracije upalnim stanicama i utvrđivanja prisutnosti i stupnja fibroze. U ranijim stadijima kroničnog hepatitisa C u bioptatu se nalaze nekroza i upalni infiltrat, dok je u kasnijem stadiju bolesti razvijenija periportalna fibroza uz infiltraciju mononuklearima i proliferacija žučnih kanalića. Niski serumski albumin i produljeni PV (protrombinsko vrijeme) tipični su za uznapredovalu fazu hepatitisa. Unatoč velikoj dijagnostičkoj važnosti biopsije u dijagnostici hepatitisa C, najnovije studije (132) navode kako je taj zahvat često bio glavni faktor zbog kojeg intravenski ovisnici nisu završavali dijagnostiku HCV-a, s obzirom na izraženi strah pacijenata od ovog dijagnostičkog postupka, cijenu troška ali i čestog zazora osoblja od provođenja ove procedure u populaciji ovisnika. Sami pacijenti, opterećeni teškim i najčešće nesređenim i turobnim životnim okolnostima, uz dominantno učestalu slabu motiviranost, svakim korakom koji usložnjava proceduru liječenja HCV, sve su manje spremni nastaviti i pridržavati se liječenja (128).

S obzirom na epidemijsku razinu proširenosti HCV-a u ovoj specifičnoj populaciji, procijenjeno je da se zbog kontroliranja epidemije, interesa pacijenata i financijskih razloga isplati liječiti svakog intravenskog ovisnika pozitivnog na HCV, neovisno o stupnju progresije bolesti. U Sjevernoj Americi se preporučuje neinvazivna evaluacija fibroze jetre, a biopsija jetre je rjeđa. (133).

Neliječeni kronični hepatitis uzrokovan HCV-om dovodi do ciroze u oko 20-30% bolesnika (131), a razvoj i progresija mogu trajati desetljećima. Kao posljedica kronifikacije bolesti može doći do razvitka hepatocelularnog karcinoma - u oko 25%

postojaju pacijenata s razvijenom cirozom. Ova statistika nije jednaka za populaciju intravenskih ovisnika, gdje lošijoj prognozi zasigurno doprinosi korištenje i drugih tvari koje također utječu na funkciju jetre, prije svega alkohola i drugih psihoaktivnih tvari. S obzirom na starenje populacije intravenskih ovisnika, moguće je očekivati veći postotak progresije bolesti u cirozu i posljedično porast hepatocelularnih karcinoma u ovoj populaciji u budućnosti. (128)

U slučaju da pacijent razvije cirotičnu dekompenzaciju jetre ili hepatocelularni karcinom, transplantacija jetre je terapijska mogućnost. Iskustava s transplantacijom jetre u pacijenata na opijatskoj supstitucijskoj terapiji nema puno, no prihvaćeno je kako ovaj modus liječenja nije kontraindikacija za transplantaciju. U ograničenim podacima glede ove tematike, dokazi govore u prilog kako pacijenti koji apstiniraju od intravenskog uzimanja droga uz supstitucijsku terapiju imaju jednaku vjerojatnost odbijanja presatka, održavanja vitaliteta presatka i smrtnih ishoda kao i osobe koje su bile ovisne o drugim psihoaktivnim tvarima. Anestezija i postoperativna analgezija predstavljaju odvojeni problem u pacijenata na opijatskoj supstitucijskoj terapiji (128).

### **1.6.2. Epidemiologija hepatitisa C u populaciji intravenskih ovisnika**

Hepatitis C je bolest od velike javnozdravstvene važnosti, a jedan od glavnih mehanizama prenošenja je upravo intravensko korištenje nesterilnih igala i šprica, dijeljenje igala, ponovno korištenje nesterilnih instrumenata. Drugi izvori zaraze predstavljaju incidentne situacije u svakodnevnoj praksi poput uboda iglama u zdravstvenih radnika, transfuzije netestirane krvi, uporaba nesterilnih instrumenata u medicinske svrhe te perinatalna infekcija prijenosa s majke na dijete. Svi ovi izvori zaraze relevantni su u kontekstu liječenja i holističkog sagledavanja pacijenata koji su intravenski ovisnici o drogama. (134).

Testiranje se preporučuje za sve populacije pod rizikom, i naravno, uključuje pacijente koji započinju liječenje ovisnosti o opijatima.

Prijenos virusa koji se šire krvlju, uključujući HIV, HCV i HBV, glavni je uzrok bolesti i smrtnosti unutar populacije intravenskih ovisnika. Istraživanja pokazuju kako unutar te populacije dodatni rizični čimbenici za zarazu uključuju specifičan način života povezan s ovisnosti - iskustvo beskućništva, prijestupništvo i kriminalitet, boravci u

zatvorima, visokorizično spolno ponašanje, rad u seksualnoj industriji i dr. Valja istaknuti činjenicu kako isti rizici koji povećavaju zarazu, povećavaju i rizike za somatska, ali i druga psihička oštećenja. Na liječenje utječu, uz karakteristike infekcije, spol i dob pacijenta te vrsta psihoaktivne tvari o kojoj je pacijent ovisan. Prema podacima globalnih studija, jasna je važnost preventivnih programa koji povećavaju dostupnost čistih igala, uključivanja pacijenata u supstitucijsku terapiju i bolju skrb za ljude koji žive s HCV-om. (135).

Globalna studija SZO o prevalenciji virusa koji se šire krvlju unutar populacije intravenskih ovisnika napravljena 2018. godine po prvi put koristi vjerodostojne procjene ovih podataka u mnogim zemljama s niskim i srednjim prihodima (135). U usporedbi sa sličnim procjenama iz 2008., korišteni su i podaci za 31 zemlju u Africi, koji do sada nisu bili dostupni za procjenu svjetske populacije. U toj studiji pronađeno je kako se 99% populacije intravenskih ovisnika nalazi u dobnoj skupini od 15 do 64 godine, a procjenjuje se da na svijetu živi 15,6 milijuna ovisnika o intravenskim drogama, što iznosi 0,33% ukupne svjetske populacije. U zemljama istočne Europe ovaj broj je značajno viši, 1,3% ukupne populacije su intravenski ovisnici. Na svjetskoj razini, žene čine oko 20% ukupnog broja intravenskih ovisnika, no ovaj udio značajno varira po regijama. U zemljama istočne Europe žene čine oko 30% populacije intravenskih ovisnika, dok u zemljama istočne Azije čine samo oko 3%, što upućuje i na kulturološke razlike kao čimbenike koji utječu na pojavu ovisnosti o drogama u populaciji. Ista studija procijenila je kako je 52,3% populacije intravenskih ovisnika pozitivno na HCV, dok je 9,0% pozitivno na HBsAg. Unutar ove procjene, postotak zaraženih ovisnika značajno je zemljopisno varirao, pa je tako u istočnoj Europi ovaj postotak bio 64,7%, što je ujedno bio i najviši postotak pacijenata uspoređen s ostalim regijama svijeta. U zapadnoj Europi postotak je bio nešto niži, 53,2%, što upućuje na učinkovitost preventivnih i kurativnih javnozdravstvenih mjera koje su češće u zapadnoj Europi u kontroli širenja HCV-a. Za usporedbu, studija u tri najveća grada Hrvatske iz 2015. godine procijenila je prevalenciju intravenskih ovisnika pozitivnih na HCV na oko 29% u Zagrebu, 31% u Rijeci i 38% u Splitu (136).

Procjenjuje se kako oko 9% svjetske populacije intravenskih ovisnika boluje od kronične HBV infekcije, što iznosi oko 1,4 milijuna ljudi globalno. Prevalencija HBsAg pozitivnih pacijenata u istočnoj Europi iznosila je 7,9%, dok je u zapadnoj iznosila 3,2%,



a najviša je bila u jugoistočnoj Aziji gdje je 19,8% intravenskih ovisnika pozitivno na HBsAg. (135).

Dobna struktura intravenskih ovisnika također varira po regijama. Procijenjeno je kako je globalno 27% intravenskih ovisnika mlađe od 25 godina, što je u zemljama istočne Europe bilo značajno više i iznosilo 41,8%, dok su populacije mladih intravenskih ovisnika bile niže u zapadnoj Europi (29,8%) i u sjevernoj Americi (15,3%). Prosječna dob intravenskih ovisnika u Hrvatskoj 2015. bila je između 33 i 37 godina, dok je prosječna dob prvog susreta s drogom bila oko 19 godina, što je nešto niže od europskog prosjeka. (135).

Globalno, 21,7% intravenskih ovisnika unazad godinu dana iskusili su beskućništvo, no taj broj je u zemljama istočne Europe znatno manji (6,7%), dok je u sjevernoj Americi iznosio 50,3%. Više od pola populacije intravenskih ovisnika bilo je u zatvoru (57,9%), a u zemljama istočne i zapadne Europe taj broj se kretao oko 35%, dok je bio mnogo veći u populaciji drugih kontinenata, s maksimumom od 80,9% u zemljama Bliskog istoka i sjeverne Afrike. U Hrvatskoj je oko 50% ispitanika jedne studije (136) navelo da je bilo u zatvoru, a 60 do 80% njih opisalo je kako su u zatvorskim uvjetima koristili nesterilne igle i šprice za aplikaciju sredstava ovisnosti. Hrvatska ima, u usporedbi s europskim prosjekom, veći postotak intravenskih ovisnika koji su bili u zatvoru, što govori u prilog značajnim propustima u prevenciji i kontroli korištenja droga u zatvorskom okruženju u Hrvatskoj. Također, ovi podaci govore u prilog većoj rizičnosti za infekciju i širenje HCV-a ove specifične populacije intravenskih ovisnika. (136).

Nedavno bavljenje prostitucijom zabilježeno je u 16,8% populacije intravenskih ovisnika globalno, a u zemljama istočne Europe iznosilo je oko 11% te populacije. (135).

Globalna procjena HIV pozitivnih intravenskih ovisnika iznosi 17,8% populacije, no brojevi značajno variraju, a kod nas iznosi oko 0,2-0,3% populacije intravenskih ovisnika. (135).

Razvijene su globalne strategije SZO-a koje se bave globalnom epidemijom hepatitisa (137), a ovaj problem je naveden kao jedan od UN-ovih ciljeva za održivi razvoj (138), koji za cilj imaju eliminaciju opasnosti od virusnih hepatitisa kao velikog javnozdravstvenog problema.

### 1.6.3. Prevencija infekcije hepatitisa C u intravenskih ovisnika

Procjenjuje se kako na svijetu živi 71 milijun ljudi koji boluju od kronične HCV infekcije. Oko dva milijuna ljudi zarazi se virusom HCV-a svake godine, što u zemljama s visokim dohotkom primarno čine osobe koje intravenski apliciraju sredstva ovisnosti. Kako bi se realizirao cilj UN-a i SZO-a, potrebno je poduzeti strategije koje poboljšavaju ranu dijagnostiku pacijenata zaraženih HCV-om, u krug liječenja uključiti što veći broj zaraženih i učinkovitije raditi na prevenciji. Liječenje interferonom u populaciji intravenskih ovisnika nije obuhvaćao veliki dio ovisnika, s brojnim preprekama na razini pacijenata, osoblja koje omogućava liječenje, sustavnoj i društvenoj razini. Liječenje je ograničeno preprekama u stvarnoj adherenciji terapiji ove populacije, nestabilnosti društvenih uvjeta u kojima pacijent živi, nuspojavama liječenja, psihijatrijskim komorbiditetima i velikim potencijalom za reinfekciju (134).

Prije 2011. jedino dostupno liječenje za infekciju HCV-om bio je pegilirani interferon alfa i ribavirin tijekom 24 do 48 tjedana, ovisno o genotipu HCV-a. Ovo liječenje imalo je razinu uspješnosti oko 70- 80% za genotip 2 i 3, a oko 45-70% za genotip 1 i 4. Nuspojave liječenja bile su česte; skoro polovica liječenih osoba imalo je simptome nalik na gripu, a jedna trećina navodila je i psihičke poteškoće vezane za liječenje. U 2011. za liječenje kronične HCV infekcije odobreni su direktno djelujući antiviralni (DAA) lijekovi koji uključuju dva inhibitora NS3/NS4A proteaze, teleprevir i boceprevir za liječenje HCV genotipa 1 u kombinaciji s pegiliranim interferonom/ribavirinom.

Dostupnost visoko efikasnog liječenja bez interferona, a koje ima direktni antiviralni učinak unijelo je revoluciju u liječenje HCV-om i daje novu nadu za postizanje ciljeva globalnih zdravstvenih programa za eliminacijom virusa. Najveću prepreku predstavlja reinfekcija, koja je ujedno i najčešće navođen razlog kontraindikacije za terapiju. Pregledni članak iz 2016. na temu reinfekcije HCV-om pokušao je identificirati postoje li subpopulacije intravenskih ovisnika u kojih je rizik za reinfekciju manji, s ciljem užeg fokusiranja terapijskih mjera na tu populaciju (139). Simmons i suradnici uspoređivali su skupinu osoba s HCV monoinfekcijom koje nisu ovisnici, skupinu intravenskih ovisnika s HCV monoinfekcijom i skupinu s HIV/HCV koinfekcijom. Reinfekcija HCV-om je za prvu populaciju bila 0,0%, za drugu 1,9%, a 3,2% za

kronificiranu skupinu. Martinello i suradnici pokazali su kako se postotak reinfekcije u različitim radovima koji su proučavali populaciju intravenskih ovisnika s kroničnim HCV-om kretao između 0 i 5 na 100 osoba/godišnje (134). Unatoč tome, uzorci tih studija nisu bili veliki, metodologija istraživanja poprilično nekonzistentna s mogućnosti značajne selekcije intravenskih ovisnika koji su bili probрани za interferonsku terapiju. Ispostavilo se kako je reinfekcija zapravo rjeđa nego što se mislilo. No, u populacijama koje su nastavile s injiciranjem sredstava ovisnosti, pogotovo heroína, reinfekcija se bilježila između 2,8% i 33% u različitim studijama. Jedna studija koja je istraživala reinfekciju HCV-om u intravenskih ovisnika niski postotak reinfekcije interpretirala je mogućim razvojem djelomičnog imuniteta, kao i boljim stjecanjem spoznaja o tome kako se zaštititi od reinfekcije (140). Pokazano je kako se rizik za nastavljanje injiciranja sredstava ovisnosti smanjuje nakon primanja interferonske terapije (134).

Strategije za smanjenje reinfekcije HCV virusom u intravenskih ovisnika uključuju edukaciju i savjetovanje vezano za HCV prijenos i vezanost za način apliciranja sredstva ovisnosti, zajedničko liječenje pacijenta i njegovog partnera, osoba iz njegove mreže poznanstava, paralelno liječenje somatskih i psihijatrijskih komorbiditeta, regularne kontrole nakon liječenja i brzo ponovno liječenje reinfekcije. Probir svih intravenskih ovisnika trebao bi biti napravljen s antitijelom za HCV, i za aktivne ovisnike u slučaju negativnog rezultata ponavljan svakih 6-12 mjeseci. Uz to, strategije moraju usmjeriti pozornost na mogućnost reinfekcije te u dijagnostičkom smislu promicanje upotrebe testa na HCV RNA. U širem društvenom kontekstu potrebno je promicati i raditi na povećanju univerzalne dostupnosti liječenja, ojačati političku volju i sustav financiranja te raditi na destigmatizaciji povezanoj s HCV infekcijom. (134).

Strategije borbe protiv ovisnosti, a time i borbe protiv infekcije HCV-om na globalnoj razini, uključuju načelo smanjenja štetnosti uvođenjem opijatske supstitucijske terapije i široko dostupnog programa za dijeljenje čistih igala. Potrebna je redovna i temeljita procjena mentalnog zdravlja uz brigu za tjelesno stanje pacijenta, kako bi se minimalizirao gubitak pacijenata iz sustava liječenja. Obrazovanje i informiranje stručnog osoblja o HCV-u nužno je kako bi se smanjile predrasude prema intravenskim ovisnicima i povećala dostupnost terapije unutar medicinskog sustava. Uz to, u strategiji borbe protiv HCV infekcije u populaciji intravenskih ovisnika, potrebno je uvođenje programa obrazovanja volontera, zainteresiranog nemedicinskog osoblja, kako bi se

rasteretio specijalizirani medicinski sustav uz ojačavanje potpore osobama koje su opterećene nepovoljnim životnim uvjetima te koje se bore s problemima ovisnosti i kronične infekcije HCV-om. Ove osobe mogle bi djelovati na razini savjetovatelja koji mogu pružiti skrb na razini zajednice, okupljati i moderirati grupe potpore liječenih ovisnika, osmišljavati i provoditi edukaciju o mjerama prevencije HCV-a i mogućnostima liječenja. Nužno je redovito testiranje liječenih pacijenata na HCV RNA, barem jednom godišnje uz procjenu ALT, kako reinfekcija ne bi ponovno uzela maha u širenju populacijom. Rizik za HCV reinfekciju pokazao se manjim u pacijenata koji su ujedno na supstitucijskoj terapiji i kojima je dostupno psihološko/psihijatrijsko savjetovanje (141). Holistički modeli izvan tercijarnih ustanova efikasniji su u smanjenju rizika za reinfekciju. Osobe pod dodatnim rizikom kao što su mladi ovisnici, zatvorski ovisnici, HIV pozitivni muškarci koji imaju spolne odnose s osobama istog ili oba spola trebali bi biti uključeni u dodatno ciljane programe prevencije.

#### **1.6.4. Učinkovitost DAA lijekova u liječenju kroničnog hepatitisa C**

Uz interferon, u zadnjih nekoliko godina na tržištu su postali dostupni direktno djelujući antiviralni (DAA) lijekovi. Trenutna visoka cijena DAA terapije ograničava selekciju kandidata za tu vrstu terapije. Unatoč visokoj cijeni DAA lijekova, postoje izračuni koji pokazuju kako je ta terapija i dalje financijski isplativija u usporedbi s troškovima neliječenih kroničnih hepatitisa i njihovim posljedicama u smislu ciroze jetre. (142,143)

Još uvijek nema dovoljno studija s DAA lijekovima na osnovu kojih bi mogli donositi zaključke o postotku reinfekcije pacijenata HCV-om nakon liječenja ovom terapijom. U sklopu razvitka globalne strategije u borbi protiv HCV infekcije postoje modeli i procjene, odnosno projekcije tijekom globalne epidemije u slučaju kada bi se liječenje DAA lijekovima stvarno počelo široko primjenjivati. Primjerice, literatura spominje projekciju rezultata povećanja korištenja DAA terapije od 8% godišnje u populaciji intravenskih ovisnika. Kratkoročno, u prvih 8 godina došlo bi do značajnog povećanja reinfekcije u populaciji zbog povećanog broja izliječenih od HCV-a, no nakon tog vremenskog razdoblja broj HCV pozitivnih pojedinaca u populaciji pao bi na dovoljnu razinu da reinfekcija postaje rijetka pojava. (144).

DAA lijekovi su sigurna i efikasna terapija za intravenske ovisnike o drogama, no većina testiranja ovih lijekova u kliničkim pokusima nije uključivala osobe s anamnezom nedavnog korištenja droge. Velike kohortne studije pokazale su kako je efikasnost terapije za HCV jednaka za populaciju intravenskih ovisnika, pacijenata na opijatskoj supstitucijskoj terapiji i osoba koje nisu ovisne o drogama. Jedna klinička studija (145) istraživala je efikasnost kombinacije grazoprevira i elbasvira tijekom 12 tjedana liječenja u kroničnoj fazi HCV-a u kojoj su pacijenti nedavno uzimali opijate, kokain, amfetamine i benzodiazepine. Pokazan je SVR od 92%, slično kao i u studijama u kojima ovi pacijenti nisu uključivani. Slična studija (146) koja je testirala kombinaciju sofosbuvira i velpatasvira tijekom 12 tjedana našla je sličnu efikasnost i sigurnosni profil. Najveći rizik su mladi u prvoj godini ovisnosti, dok su žene u toj populaciji pod većim rizikom za HCV od muškaraca, vjerojatno zbog povezanosti s prostitucijom. (134).

Unatoč tome što više studija govori (132,147) u prilog tome kako su razine SVR-a usporedive za liječenu populaciju intravenskih ovisnika s općom populacijom zaraženom HCV-om koja se liječi suvremenim metodama, nađeno je da samo 8,8% intravenskih ovisnika uopće započne liječenje, u usporedbi s 18% onih koji nemaju problem intravenske ovisnosti (148). Općenito, istraživanja pokazuju da se malo intravenskih ovisnika stvarno liječi od HCV infekcije, a da manje od 10% intravenskih ovisnika koje se testira na hepatitis C ikad započnu antiviralno liječenje. (149). Uz to, tek oko 60- 70% intravenskih ovisnika na opijatskoj supstitucijskoj terapiji uopće bude testirano na HCV, a taj broj se između 2003. i 2011. nije značajno promijenio (150).

#### **1.6.5. Modeli liječenja hepatitisa C u intravenskih ovisnika**

U SAD-u modeli administriranja lijekova za hepatitis C opijatskim ovisnicima uključuju različite opcije, kao što su administriranje u klinikama za liječenje opijatskom supstitucijskom terapijom, u sustavu primarne zdravstvene zaštite te u posebnim ustanovama za liječenje hepatitisa C. (128). Administriranje terapije može također uključivati neposredno praćenu terapiju (DOT, engl. *Directly Observed Therapy*) u kojem postoji nadzor osoblja u svezi realnog uzimanja terapije. Ovakva strategija liječenja osigurava visoku adherenciju, a pokazala se efikasnom u kombinaciji s programima grupa podrške ljudi s istom ili sličnom problematikom. Multidisciplinarnost koja uključuje

povezanost sustava primarne zaštite, specijalista psihijatarata i nevladinih udruga koje pružaju dodatnu podršku, osigurava uspješnije liječenje generirajući bolju adherenciju terapiji i niži stupanj odustajanja od terapije te niži rizik reinfekcije. (128)

Studija koja je proučavala učinak ovakvog multidisciplinarnog liječenja, odnosno uloge tima kroz meta-analizu 19 različitih studija, multivarijatnom analizom pokazala je kako je timsko liječenje neovisni čimbenik bolje prognoze i poboljšanih razina SVR-a. (151). Modeli ističu prednosti bliskog povezivanja administriranja opijatske supstitucijske terapije sa strategijama prevencije, dijagnostike i liječenja HCV-a, dok istovremeno, premještanje pacijenata iz jednog sustava u drugi, iz jedne u drugu ustanovu pridonosi gubitku pacijenata, smanjenju motivacije za liječenjem i smanjenjem efikasnosti sveobuhvatnog komplementarnog postupka u liječenju intravenskih ovisnika. Psihosocijalne potrebe ovih pacijenata rijetko se mogu zadovoljiti u kontekstu striktnog liječenja na nekom od infektoloških ili internističkih odjela. Kombinacija propisivanja opijatske supstitucijske terapije s lijekovima za hepatitis C dovodi do jačanja adherencije, posvećenosti liječenju. Iz tih razloga smatra se značajno boljom strategijom dovođenje specijalista u kontekst odjela koji se bavi ovisnostima generalno, ili edukacija osoblja o administraciji terapije na primarnoj zdravstvenoj zaštiti koje je otprije u doticaju s tom ciljanom populacijom. Prema tim modelima, manje educirano osoblje u pravom okruženju specijaliziranom i namijenjenom populaciji intravenskih ovisnika jednako je efikasno u liječenju kao i sveučilišne bolnice s visoko specijaliziranim stručnjacima. (152) Grupno liječenje na regularnoj osnovi povećava adherenciju i time razinu SVR-a. Mnogim pacijentima rad u grupi poznato je okruženje i u njemu osjećaju dodatnu potporu od strane sebi sličnih osoba. U takvom okruženju pacijenti češće lakše postavljaju pitanja, prihvatljivije im je uzeti lijek, održavaju motivaciju za liječenjem. (128)

Neposredno praćena terapija (DOT) metoda je liječenja gdje osoblje nadgleda uzimanje terapije, umjesto propisivanja terapije za uzimanje kod kuće. Radovi koji opisuju učinke upotrebe interferona za terapiju pokazali su efikasnost ove metode, pogotovo u specijaliziranim kontekstima kao što su zatvori, klinike za odvikavanje od ovisnosti i u kontekstu nevladinih udruga. Još nisu rađene studije kojima bi se pokazala efikasnost ove metode u liječenju DAA lijekovima, no preliminarni podaci upućuju na superiornost ove metode u usporedbi s tradicionalnim propisivanjem lijekova u grupnom ili individualnom kontekstu. (128)

### **1.6.6. Farmakokinetika DAA lijekova i opijatske supstitucijske terapije**

Mnogi DAA lijekovi imaju potencijal za interakcijom s metadonom i buprenorfinom kroz metabolizam, inhibiciju djelovanja i indukciju sustava jetrenog enzima citokroma P450. Posljedično, zabilježeno je kako specifične kombinacije lijekova u liječenju hepatitisa C mogu modificirati razinu opioidnih lijekova u krvi. Unatoč zajedničkim metaboličkim putevima, do sada nije zapaženo kako liječenje DAA lijekovima može dovesti do simptoma sustezanja od opioida ili povišenja doza i toksičnosti lijekova koji se koriste u liječenju ovisnosti o opijatima. Pri liječenju hepatitisa C u intravenskih ovisnika, treba uzeti u obzir kako ovi pacijenti često uzimaju i druge lijekove zbog svojih komorbidnih stanja, kao što su infekcija HIV-om ili depresija ili pak neki drugi psihički ili somatski poremećaj. Prije uvođenja terapije potrebna je detaljna i pomna analiza lijekova koje pacijent uzima, uključujući antihipertenzive, sedative, statine, antacide, lijekove protiv erektilne disfunkcije, antiepileptike i prirodne lijekove kao što su majčina dušica. Interakcije ovih lijekova s DAA lijekovima podrobno su ispitana u nedavnoj studiji Maussa i Klinkera. (153).

Rezultati australske studije pokazuju kako programi zamjene čistih igala za korištenje mogu prevenirati čak oko 50% novih HCV infekcija tijekom promatranog perioda od 2000. do 2009. godine. (147). Metadonska supstitucijska terapija pokazala je značajno smanjenje rizičnog ponašanja nego tijekom injektiranja droge i rizičnog seksualnog ponašanja u intravenskih ovisnika. Postoje procjene kako u populaciji s 40% intravenskih ovisnika pozitivnih na HCV porast broja osoba na supstitucijskoj terapiji i visoka dostupnost sterilnih instrumenata za injiciranje kroz 10 godina može smanjiti prevalenciju HCV-a za jednu trećinu. (154).

### **1.6.7. Multidisciplinarni pristup u liječenju hepatitisa C**

Većina HCV infekcija prenosi se intravenskom uporabom droge. Incidencija novih infekcija posebno je visoka u populaciji mladih intravenskih ovisnika. Iako su DAA lijekovi pokazali efikasnost, ovisnici rijetko započinju liječenje, čak i kad su već u programu opijatske supstitucijske terapije. Većinu prepreka predstavljaju razne predrasude premda se HCV može uspješno liječiti u pacijenata na supstitucijskoj terapiji.

Obvezatno testiranje na HCV trebalo bi biti implementirano u programima opijatske supstitucijske terapije na razini specijaliziranih klinika kao i primarne zdravstvene zaštite. Multidisciplinarni pristup, sveuobuhvatno liječenje, upotreba novih generacija lijekova s podnošljivijim profilom nuspojava, edukacijski programi za ovisnike i osoblje te jednostavnija administracija preduvjet su uspješnosti liječenja i potpune eliminacije virusa. (128).

### **1.6.8. Epidemiološki podaci za Hrvatsku**

U Hrvatskoj, prema radu iz 2016. godine (136), u ispitanoj populaciji intravenskih ovisnika bilo je oko 1/4 žena, naspram oko 3/4 muškaraca. Između 2,5-8% populacije ovisnika navelo je kako je u posljednjih mjesec dana dijelilo nesterilne igle za uporabu droge. Više od pola njih inicirali su opijatsku supstitucijsku terapiju unazad mjesec dana.

Epidemiološki podaci često ne oslikavaju pravu situaciju budući da se odnose na premali broj ispitanika ili nisu posve reprezentativni s obzirom da je konzumacija ilegalnih psihoaktivnih tvari kriminalizirana radnja u većini zemalja svijeta. Procjene iz 2012. godine govore kako u Hrvatskoj ima oko 10 000 ovisnika o drogama. Programi za razmjenu čistih i korištenih igala i šprica u Hrvatskoj najčešće provode neprofitne nevladine organizacije. Uz to, na istim mjestima često su dostupni i besplatni kondomi, besplatno i anonimno testiranje na HIV i HCV, kao i pružanje podrške i informacija. Ovi programi nisu dostupni u zatvorima u Hrvatskoj. U Hrvatskoj buprenorfin se daje kao opijatska supstitucijska terapija u 51,4% osoba. (155). Glede obrazovanja, većina osoba s ovisničkom problematikom završila je edukaciju do razine srednje škole. Zaposlenost je varirala između 18% u Splitu do 38% u Zagrebu. Najčešće se koristio heroin u Splitu i Rijeci, a metadon u Zagrebu. 57% ispitanika injiciralo je neki oblik opijatske supstitucijske terapije u proteklih mjesec dana, najčešće metadon ili buprenorfin. Između 10 i 16% ispitanika injiciralo je i psihostimulativne droge - amfetamine, metamfetamine ili kokain unazad mjesec dana. (136).

U Splitu je oko 75% ispitanika injiciralo intravenski sredstva ovisnosti 21 i više dan u mjesecu, dok je tek oko 13-14% ispitanika u Rijeci i Zagrebu navelo da tako često intravenski koristi sredstva ovisnosti. Podaci za dijeljenje nesterilnih igala i šprica unutar mjesec dana pokazuju mali postotak - oko 2,5% u Splitu, 5,6% u Rijeci i 8% u Zagrebu.



Oko 1/3 ispitanika u Zagrebu i polovica ispitanika u Splitu navelo je kako se u prošlosti predozirala (136). Zanimljivo, oko 55% ovisnika u Zagrebu navelo je da koristi uslugu dobivanja sterilnih igala i šprica, dok su u Splitu uslugu koristili gotovo svi ispitanici. 2015. godine u Rijeci i Zagrebu između 30 i 50% ovisnika bilo na opijatskoj supstitucijskoj terapiji za vrijeme trajanja istraživanja, dok je u Splitu samo 3,3% ispitanika bilo na supstitucijskoj terapiji (136).

Prevalencija HIV-a u intravenskih ovisnika u Hrvatskoj kretala se oko 0,2-0,3% populacije što je značajno manje od prosječnih vrijednosti za regiju i svijet prema podacima SZO iz 2018. (135), koja iznosi oko 30% za zemlje zapadne Europe i 38% za neke zemlje istočne Europe. Prevalencija kroničnog hepatitisa C bila je između 30 i 38% ovisno o regiji Hrvatske. Sveukupni postoci populacije koja je uopće bila testirana na HIV i hepatitis C bila je niska - između 7 i 20% za oba virusa (136).

Procjena studije Handanagića i suradnika pokazuje kako osobe kojima nije uvedena opijatska supstitucijska terapija imaju 13,8 puta veću šansu da nikada nisu bile testirane na HIV i 11,8 veću šansu da nikad ne budu testirane na HCV u usporedbi s pacijentima na opijatskoj supstitucijskoj terapiji (136).

## 1.7. Svrha rada

Problematika ovog istraživanja generirana je novim spoznajama u konceptualnom modelu bolesti ovisnosti, poglavito složenosti etiopatogeneze i principima liječenja kao i evaluaciji uspješnosti liječenja. Potreba za ovakvim istraživanjem je dijelom generirana autorovim dugogodišnjim iskustvom u liječenju populacije ovisnika te vrlo kontradiktornim rezultatima, nedostatno konzistentnima, koje nalazimo u svjetskoj literaturi. Posve je razvidno kako složenost problematike jasno implicira kako nema niti jednog čimbenika koji bi u etiopatogenezi imao apsolutnu prediktivnu vrijednost, stoga je istraživanje usmjereno na jedan kontekst te problematike, a odnosi se na utjecaj supstitucijske terapije na ishod liječenja kojeg mjerimo kvalitetom života. Naime, kako suvremeni koncept zdravlja u sebi može obuhvatiti i bolest (bolestan se čovjek može osjećati zdravo) tako se mijenja i paradigma uspješnosti liječenja. Uspjeh liječenja ovisnika samo površno znači uspostavu potpune apstinencije i on nije zalog postizanja kvalitete života. Kvaliteta života predmnijeva subjektivni osjećaj blagostanja koji jest produkt psihosocijalne stabilizacije i rehabilitacije. Pozicioniranje težišta liječenja na postizanje kvalitete života pa i iz rakursa upotrebe psihofarmakoterapije cilj je ovog istraživanja. U tom smislu istraživanjem će se usporediti dva modela supstitucijske opijatske terapije; metadonom i buprenorfinom kroz njihov utjecaj na kvalitetu života. Navedeni rezultati implicirat će možebitno postojanje razlike u navedena dva modela liječenja pa tako i generirati mogućnost izrade posebnih programa liječenja. Radi se o prvom takvom istraživanju u Hrvatskoj, a sukladno nedostatno konzistentnim rezultatima može predstavljati i doprinos svjetskoj literaturi.

## **2. HIPOTEZA**

Kvaliteta života ispitanika ovisnih o opijatima na buprenorfinskoj supstitucijskoj terapiji je bolja u odnosu na ispitanike ovisne o opijatima na metadonskoj supstitucijskoj terapiji. Ispitanici koji su HCV pozitivni, a primaju buprenorfinsku terapiju ustraju duže i u liječenju HCV infekcije čime posljedično podižu kvalitetu života te ona postaje bolja od one u HCV pozitivnih ispitanika na metadonskoj terapiji.

### **3. CILJEVI RADA**

#### **3.1. Opći cilj**

Uspostavljanje što održivijeg supstitucijskog terapijskog programa ovisnika o opijatima na primjeru ispitanika s HCV infekcijom nastojat će se ostvariti kroz principe poboljšanja kvalitete života.

#### **3.2. Specifični ciljevi**

1. Ispitati utjecaj kliničkih i sociodemografskih prediktora na promjenu pojedinih dimenzija kvalitete života ispitanika tijekom praćenja
2. Usporediti dimenzije kvalitete života ispitanika s normalnim vrijednostima opće hrvatske populacije
3. Usporediti dimenzije kvalitete života između ispitanika koji su HCV pozitivni ovisno o tome jesu li ili nisu liječeni interferonom
4. Usporediti dimenzije kvalitete života ispitanika koji su na metadonu i buprenorfinu

## **4. ISPITANICI I METODE**

### **4.1. Nacrt istraživanja**

Ovo je kohortno, prospektivno istraživanje, koje je provedeno među bolesnicima s dijagnozom ovisnosti o opijatima u dvije ustanove: u Zavodu za dualne poremećaje i Zavodu za liječenje bolesti ovisnosti Klinike za psihijatriju Vrapče te u Službi za mentalno zdravlje i prevenciju ovisnosti Nastavnog zavoda za javno zdravstvo 'Dr. Andrija Štampar' u Zagrebu. U istraživanje su uključeni bolesnici kod kojih je postavljena dijagnoza ovisnosti po dva neovisna psihijatra, a sukladno dijagnostičkim kriterijima MKB-10 i DSM-5.

### **4.2. Ispitanici**

U ispitivanje je uključen randomizirani uzorak 202 bolesnika oba spola ovisnih o opijatima, starijih od 25 godina, koji dolaze na ambulantne kontrolne preglede u dvije navedene ustanove. Randomizacija uzorka je provedena statističkim programom MedCalc (verzija 11.3) te su, shodno dobivenim rezultatima, nasumično odabrani ispitanici za istraživanje. Minimalni potrebni broj ispitanika dobiven analizom snage testa (snaga testa za logističku regresiju od 0,80, razina značajnosti  $\alpha$  od 0,05, procjena učestalosti HCV od 30%, očekivana promjena omjera šansi u dimenzijama kvalitete života od 2, pretpostavljena normalna raspodjela ispitanika) iznosi 184 ispitanika (G\*Power for Windows, verzija 3.1.2).

Kriteriji za uključivanje u istraživanje, neovisno o spolu ispitanika jesu: najmanje pet godina od postavljanja dijagnoze ovisnosti o opioidima prema DSM-5 kriterijima, minimalna dob od 25 godina, redovito konzumiranje opioida, najmanje dva pokušaja terapije odvikavanja, ali bez prethodnog uključivanja u supstitucijsku terapiju unazad šest mjeseci, očuvana poslovna sposobnost, pisani pristanak obaviještenog ispitanika. Ispitanici koji su uključeni u studiju praćeni su u vremenskom periodu od 1. siječnja 2015. do 1. lipnja 2018. godine.

Kriteriji isključenja iz istraživanja jesu: trudnoća, ozbiljna medicinska ili psihijatrijska stanja koja su kontraindicirana za supstitucijsku terapiju, neki od psihotičnih

poremećaja, pravna odluka o izdržavanju kazne zatvora, ozbiljna kronična respiratorna bolest, stadij dva ili veći jetrene encefalopatije.

### 4.3. Metode

Pri prvom pregledu socijalni radnik je, kao kvalificirana i educirana osoba, ispunio upitnik s osnovnim podacima o bolesnicima s ovisnošću o opijatima u programu liječenja, tzv. Pompidou upitnik, a sami su ispunili zdravstvenu anketu SF-36 i Beckov samoocjenski upitnik za depresiju. Nakon razdoblja od šest mjeseci, isti ispitanici su ponovno ispunili upitnik SF-36 i Beckov samoocjenski upitnik za depresiju čime se je pokušala uvidjeti razlika o utjecaju različite supstitucijske terapije na promjene dimenzija kvalitete života kao i elementi za utvrđivanje depresije.

I. sociodemografske karakteristike koje se odnose:

- a) na demografska obilježja (spol, životna dob)
- b) na socioekonomska obilježja koja opisuju pacijenta s obzirom na:
  - bračni status
  - ekonomski status i zaposlenje (stručna sprema, radni odnos)

II. kliničke karakteristike koje se odnose:

- a) na obilježja kliničke slike – prisutnost i težina određene psihopatologije
- b) na broj prethodnih suicidalnih pokušaja
- c) na obiteljski hereditet za suicidalnost, depresivnost i shizofreniju

III. hospitalne karakteristike koje se odnose:

- a) na duljinu trajanja bolesti
- b) na broj prethodnih hospitalizacija

Pod pojmom kliničke slike podrazumijeva se opće psihičko stanje pacijenta u vrijeme pregleda, tj. prisutnost ili odsutnost pojedinih psihopatoloških fenomena i intenzitet njihove izraženosti. Pojedini simptomi evidentirani su kvalitetom i kvantitetom

prigodom prvog pregleda, uz činjenicu da ih promatra i ocjenjuje uvijek isti psihijatar. Težina psihopatologije inicijalno se procjenjuje u prvom kontaktu psihijatra s bolesnikom ocjenskom skalom *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), po educiranom psihijatru i ocjenskom skalom *Clinical Global Impression* (CGI).

#### **4.4. Instrumenti**

##### **4.4.1. SCID – I**

Psihijatrijske dijagnoze određivane su pomoću Strukturiranog kliničkog intervjua za Os I DSM-IV (SCID-I) (156,157). Dijagnoza poremećaja vezanih uz psihoaktivne tvari navođena je samo ako je aktualno prisutna – definirana kao uključujući kriterij unutar posljednjih 12 mjeseci.

##### **4.4.2. DOA MultiGnost 3 test**

Testiranje urina na opijate, kokain i marihuanu provedeno je uporabom DOA MultiGnost 3 test pločica verzije J (159). DOA MultiGnost panel pločice brzi su imunokromatografski testovi za istovremeno kvalitativno otkrivanje više vrsta opojnih droga i njihovih metabolita u mokraći. Ovisno o verziji, u ponudi je test za otkrivanje različitih vrsta droga kao što su: amfetamin, ecstasy (MDMA), metamfetamin, kokain i crack, benzodiazepini, marihuana i hašiš (THC), barbiturati, opijati (heroin, morfin i kodein), buprenorfin te metadon. Rezultati dobiveni testiranjem mogu se potvrditi metodom plinske kromatografije s masenom spektrometrijom (GC/MS).

##### **4.4.3. Beckov samoocjenski upitnik za depresiju**

Simptomi depresije mjereni su Beckovim samoocjenskim upitnikom za depresiju (160), najčešće korištenim instrumentom za utvrđivanje depresije. Sadržaj njegovih čestica usklađen je s kriterijima za dijagnozu depresije iz DSM-5 priručnika. BDI-II mjeri stupanj depresije u kliničkih i normalnih pacijenata. Koristi se s ispitanicima u dobi od 13 do 80 godina. Primjena BDI-II omogućuje procjenu ozbiljnosti ili težine depresije kod

psihijatrijski dijagnosticiranih odraslih osoba i adolescenata starijih od 13 godina. Razvijen je kao indikator postojanja i jačine depresivnih simptoma, koji su u skladu s DSM-5 kriterijima, a ne kao instrument za specifikaciju kliničke dijagnoze. Upitnik se sastoji od 21 čestice, a svaka čestica je lista od četiri izjave poredane po težini određenog simptoma depresije.

#### **4.4.4. Upitnik SF-36**

Upitnik SF-36 najčešće je korišten instrument za procjenu kvalitete života povezan sa zdravljem pa je u ovoj analizi korišten kao instrument kojim se mjerio subjektivni osjećaj zdravlja ispitanika. Razvijen je za potrebe kliničke prakse i istraživanja, populacijskih zdravstvenih anketa te za mjerenje zdravstvenog statusa pojedinih populacijskih skupina, podskupina i pojedinaca (161,162). Upitnikom se ispituju razne tjelesne, duševne ili društvene posljedice nastale zbog ograničenog zdravlja.

Upitnik se sastoji od 36 pitanja koja obuhvaćaju vremensko razdoblje od četiri tjedna. Pitanja se odnose na osam domena zdravlja: fizičko funkcioniranje, ograničenja zbog fizičkog zdravlja, ograničenja zbog emocionalnih problema, socijalno funkcioniranje, duševno zdravlje, vitalnost, tjelesne bolove, opću percepciju zdravlja.

#### **4.5. Statistička obrada podataka**

Podaci su prikazani u tablicama i grafički. Napravljena je deskriptivna statistika s odgovarajućim prikazima mjera centralne tendencije, shodno raspodjeli podataka. Kolmogorov-Smirnovljevim testom je testirana normalnost raspodjele pojedinih kvantitativnih varijabli. Za testiranje razlika u vrijednostima kvalitativnih i kategorijskih varijabli primijenjen je  $X^2$ -test. Za analizu razlike u vrijednostima kvantitativnih varijabli primijenjen je nezavisni t-test ili ANOVA, odnosno njihovi neparametrijski ekvivalenti, ukoliko raspodjela analiziranih obilježja nije slijedila normalnu raspodjelu. Pri analizi razlika kvantitativnih varijabli pri početku i na kraju istraživanja primijenjen je zavisni t-test, odnosno neparametrijski Wilcoxonov test u slučaju raspodjele koja ne slijedi normalnu. U analizi predikcije utjecaja kliničkih i socio-demografskih prediktora na



promjenu pojedinih dimenzija kvalitete života tijekom praćenja primijenjena je binarna logistička regresija. Sve P-vrijednosti manje od 0,05 smatraju se statistički značajnima. U analizi se koristila programska podrška STATISTICA, verzija 10; ([www.statsoft.com](http://www.statsoft.com)).

#### **4.6. Informirani pristanak i zaštita podataka**

Ispitanici su potpisali informirani pristanak nakon što su detaljno upoznati s dizajnom ovog istraživanja i nakon što im je priopćeno da je odluka o sudjelovanju u studiji dragovoljna, uz mogućnost da odluče i ne sudjelovati. Također je naglašeno da je nakon potpisivanja pristanka sudjelovanja u studiji u svakom trenutku moguće povući pristanak te prekinuti sudjelovanje, a da pri tome neće podlijetati nikakvim kaznama niti izgubiti pogodnosti na koje imaju pravo i da to, naravno, neće utjecati na buduće liječenje. Tijekom istraživanja nije se interveniralo u terapijske i dijagnostičke postupke, te se ni na kakav način nije utjecalo na bolesnikovo liječenje. U istraživanju su korištene ocjenske skale koje se koriste u svakodnevnoj, rutinskoj praksi te predstavljaju dio standardnog postupka u dijagnosticiranju i liječenju. Identitet ispitanika nije nigdje otkriven, a u slučaju da rezultati istraživanja budu publicirani, zaštita podataka maksimalno će se poštivati. Rezultati istraživanja izneseni su skupno i statistički, bez individualnog prikaza slučajeva. Svi dobiveni podaci držat će se u tajnosti. Ispitanici u ovom istraživanju neće imati individualne koristi, ali postoji opća korist istraživanja radi otkrivanja i procjene koristi pojedinih oblika supstitucijske terapije na kvalitetu života bolesnika i shodno tome, određivanja načina liječenja po individualnom obrascu. Dokument obaviještenosti vezano uz korištenje podataka u istraživačke svrhe bit će prezentiran svim ispitanicima. Jednako tako, izjavljujem i potvrđujem da je naše istraživanje na ispitanicima obavljeno u skladu sa svim važećim i primjenjivim smjernicama čiji je cilj osigurati pravilno provođenje postupaka i sigurnost osoba koje su sudjelovale u ovom znanstvenom istraživanju, uključujući Osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 100/18) i Zakon o zaštiti prava pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04, 37/08). Identitet ispitanika trajno će ostati povjerljiv i zaštićen.

## 5. REZULTATI

**Tablica 1.** Razlike u učestalosti kategorijskih sociodemografskih pokazatelja ispitanika između terapijskih skupina (metadonska N=92 i buprenofrinska N=110): X<sup>2</sup> test

		SKUPINA				P
		Metadon		Buprenorfin		
		N	%	N	%	
Spol	Muški	75	81,5%	94	85,5%	0,451
	Ženski	17	18,5%	16	14,5%	
Sadašnji uvjeti života (s kim)	Živi sam	18	19,6%	20	18,2%	0,802
	Živi s nekim	74	80,4%	90	81,8%	
Sadašnji uvjeti života (gdje)	Stalna adresa	64	69,6%	90	81,8%	0,042
	Ostalo	28	30,4%	20	18,2%	
Živi s drugim uživaocima sredstava	Da	5	5,4%	15	13,6%	0,052
	Ne	87	94,6%	95	86,4%	
Radni status	Stalni radni odnos	24	26,1%	35	31,8%	0,575
	Privremeni radni odnos	12	13,0%	16	14,5%	
	Ostalo / nezaposleni	56	60,9%	59	53,6%	
Stupanj obrazovanja	OŠ	8	8,7%	12	10,9%	0,676
	SSS	65	70,7%	79	71,8%	
	VŠS	12	13,0%	9	8,2%	
	VSS	7	7,6%	10	9,1%	
Bračni status	U braku/izvanbračnoj zajednici	25	27,2%	20	18,2%	0,126
	Izvan braka/zajednice	67	72,8%	90	81,8%	
Ima li djece	Da	30	32,6%	23	20,9%	0,060
	Ne	62	67,4%	87	79,1%	
Bračni status roditelja	U braku	38	41,3%	57	51,8%	0,136
	Ostalo	54	58,7%	53	48,2%	
Materijalni status klijenta	Egzistencijalno ugrožen	4	4,3%	3	2,7%	0,466
	Ispodprosječan	21	22,8%	27	24,5%	
	Prosječan	65	70,7%	73	66,4%	
	Iznadprosječan	2	2,2%	7	6,4%	
Psihički poremećaj u obitelji	Da	24	26,1%	39	35,5%	0,152
	Ne	68	73,9%	71	64,5%	

Razlike u učestalosti kategorijskih sociodemografskih pokazatelja ispitanika između terapijskih skupina (metadonska N=92 i buprenorfinska N=110) prikazane su u Tablici 1. U obje skupine, bez značajnih razlika, prevladavaju muškarci (iznad 80% ispitanika). Također, preko 80% ispitanika je izjavilo da živi s nekim, dok se samo 5,4% u metadonskoj, odnosno 13,6% u buprenorfinskoj skupini izjasnilo da živi s drugim uživaocima opojnih sredstava, bez statistički značajne razlike. Jedina statistički značajna razlika bila je u mjestu prebivališta gdje ispitanici iz buprenorfinske skupine značajno češće žive na stalnoj adresi ( $P=0,042$ ). Više od 50% ispitanika je nezaposleno, u braku je 72,8% ispitanika metadonske skupine, odnosno 81,8% ispitanika buprenorfinske skupine. Djecu ima manje od trećine ispitanika, dok je više od polovice ispitanika izjavilo da im roditelji nisu u braku. Većina ispitanika ima samo srednjoškolsko obrazovanje i sebe percipiraju kao prosječnog materijalnog statusa. Psihički poremećaji u obitelji zabilježeni su u 26,1% ispitanika u metadonskoj skupini, odnosno 35,5% ispitanika u buprenorfinskoj skupini.

Razlike u kvantitativnim sociodemografskim pokazateljima ispitanika između terapijskih skupina prikazane su u Tablici 2.

Metadonska skupina je značajno starija ( $34,8 \pm 7,34$  godine naprema  $32,2 \pm 4,4$  godine;  $P=0,002$ ), te je statistički značajno starija dob uzimanja prvog sredstva ( $16,1 \pm 2,7$  godine naprema  $15,4 \pm 2,3$  godine;  $P=0,042$ ) kod metadonske skupine ispitanika.

**Tablica 2.** Razlike u kvantitativnim sociodemografskim pokazateljima ispitanika između terapijskih skupina (metadonska skupina  $N=92$  i Buprenorfinaska skupina  $N=110$ ): Studentov t-test

SKUPINA		N	Aritmetička sredina	SD	P
<i>Dob (godine)</i>	<i>Metadon</i>	92	34,82	7,34	0,002
	<i>Buprenorfin</i>	110	32,16	4,35	
Koliko je djece u obitelji	Metadon	92	2,08	0,80	0,090
	Buprenorfin	108	2,32	1,18	
<i>Dob uzimanja prvog sredstva</i>	<i>Metadon</i>	92	16,07	2,74	0,042
	<i>Buprenorfin</i>	108	15,34	2,25	
Dob uzimanja glavnog sredstva	Metadon	90	20,46	4,73	0,684
	Buprenorfin	108	20,20	3,98	
Dob početka ovisnosti o glavnom sredstvu	Metadon	90	22,47	4,88	0,585
	Buprenorfin	108	22,12	4,03	
Dob prvog uzimanja intravenozno	Metadon	75	21,33	4,45	0,617
	Buprenorfin	91	21,67	4,18	

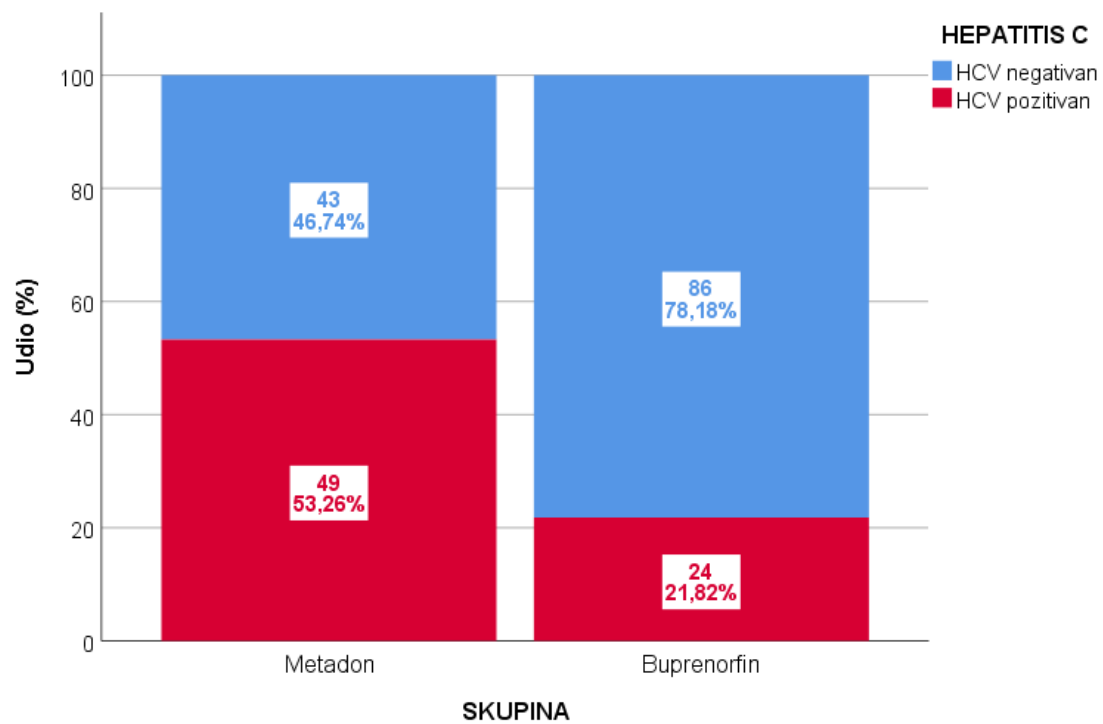
**Tablica 3.** Razlike u prevalenciji kategorijskih pokazatelja ovisnosti između terapijskih skupina: X<sup>2</sup> test

		SKUPINA				P
		Metadon		Buprenorfin		
		N	%	N	%	
Tretman	Izvanbolničko liječenje ovisnosti	76	82,6%	99	90,0%	0,124
	Bolnica - stacionarno	16	17,4%	11	10,0%	
Vrsta kontakta	Novi klijent	21	22,8%	22	20,0%	0,625
	Stari klijent	71	77,2%	88	80,0%	
Prethodno liječenje	Nikad liječen	6	6,5%	4	3,6%	0,346
	Prethodno liječen	86	93,5%	106	96,4%	
Koliko je vremena prošlo od posljednjeg tretmana	<30 dana	54	58,7%	54	49,1%	0,385
	30 dana - 6 mjeseci	16	17,4%	28	25,5%	
	6 do 12 mjeseci	6	6,5%	5	4,5%	
	>12 mjeseci	16	17,4%	23	20,9%	
Osobno došao na tretman	Da	23	25,0%	30	27,3%	0,715
	Ne (upućen od strane okoline)	69	75,0%	80	72,7%	
Tko je prvi saznao i razotkrio problem ovisnosti?	Policija	12	13,0%	5	4,5%	0,075
	Član obitelji	46	50,0%	72	65,5%	
	Profesionalac	11	12,0%	7	6,4%	
	Prijatelji	8	8,7%	7	6,4%	
	Ostalo	15	16,3%	19	17,3%	
Roditelji saznali za prvo uzimanje sredstva ovisnosti unutar prve godine	Da	17	18,5%	21	19,1%	0,912
	Ne	75	81,5%	89	80,9%	
Utjecaj vršnjaka ili partnera na početak eksperimentiranja	Da	43	46,7%	53	48,2%	0,838
	Ne	49	53,3%	57	51,8%	
Intravenozno	Da	74	80,4%	91	82,7%	0,675
	Ne	18	19,6%	19	17,3%	
Korištenje zajedničkog pribora	Da	41	44,6%	48	43,6%	0,864
	Ne	33	35,9%	43	39,1%	
	Neprimjenjivo (nije koristio iv)	18	19,6%	19	17,3%	
Je li sredstvo uzimano protekli mjesec intravenozno?	Da	17	18,5%	9	8,2%	0,030
	Ne	75	81,5%	101	91,8%	
	Neprimjenjivo (nije koristio iv)	0	0,0%	0	0,0%	

<i>Predoziranje</i>	<i>Da</i>	35	38,0%	27	24,5%	0,038
	<i>Ne</i>	57	62,0%	83	75,5%	
Je li zbog predoziranja završio u zdrav. ustanovi	Da	25	27,2%	19	17,3%	0,090
	Ne	67	72,8%	91	82,7%	
<i>Hepatitis C</i>	<i>HCV negativan</i>	43	46,7%	86	78,2%	<0,001
	<i>HCV pozitivan</i>	49	53,3%	24	21,8%	
Liječen ako je test pozitivan	Neliječen	26	53,1%	10	41,7%	0,360
	Liječen	23	46,9%	14	58,3%	
Liječenje	Završeno	23	46,9%	13	54,2%	0,562
	U tijeku	26	53,1%	11	45,8%	

Tablica 3. prikazuje razlike u učestalostima kategorijskih pokazatelja ovisnosti između terapijskih skupina. Značajne razlike zabilježene su u varijablama „Je li sredstvo uzimano protekli mjesec intravenozno“ gdje je veći broj ispitanika uzimao sredstvo u metadonskoj skupini: 17 (18,5%) naprema 9 (8,2%);  $P=0,030$ . Također, u metadonskoj skupini je bilo značajno više hepatitis C pozitivnih pacijenata (53,3% naprema 21,8%;  $P<0,001$ , Slika 2).

**Slika 2.** Učestalost hepatitis C pozitivnih ispitanika obzirom na promatrane terapijske skupine (P<0,001)



**Tablica 4.** Razlike u pojedinim domenama kvalitete života mjerene SF-36 upitnikom na početku istraživanja između terapijskih skupina: Mann-Whitney U test

SKUPINA	N	Min	Max	Centile			P	
				25.	Medijan	75.		
SF-36: fizičko funkcioniranje	Metadon	92	10,00	100,00	65,00	80,00	90,00	0,001
	Buprenorfin	110	15,00	100,00	75,00	90,00	100,00	
SF-36: ograničenje zbog fizičkih poteškoća	Metadon	92	0,00	100,00	25,00	50,00	100,00	0,023
	Buprenorfin	110	0,00	100,00	25,00	75,00	100,00	
SF-36: ograničenje zbog emocionalnih poteškoća	Metadon	92	0,00	100,00	0,00	33,33	91,67	<0,001
	Buprenorfin	110	0,00	100,00	33,33	66,67	100,00	
SF-36: socijalno funkcioniranje	Metadon	92	0,00	100,00	37,50	50,00	62,50	<0,001
	Buprenorfin	110	25,00	100,00	50,00	75,00	87,50	
SF-36: mentalno zdravlje	Metadon	92	16,00	92,00	44,00	52,00	60,00	<0,001
	Buprenorfin	110	24,00	92,00	52,00	60,00	72,00	
SF-36: vitalnost	Metadon	92	5,00	95,00	40,00	55,00	63,75	0,001
	Buprenorfin	110	30,00	95,00	48,75	60,00	70,00	
SF-36: tjelesni bolovi	Metadon	92	10,00	90,00	50,00	70,00	80,00	0,056
	Buprenorfin	110	30,00	90,00	57,50	70,00	90,00	
SF-36: percepcija općeg zdravlja	Metadon	92	10,00	87,00	37,00	52,00	65,00	<0,001
	Buprenorfin	110	27,00	95,00	57,00	67,00	77,00	

Razlike u pojedinim domenama kvalitete života mjerene SF-36 upitnikom na početku istraživanja između terapijskih skupina prikazane su u Tablici 4. U svim promatranim domenama kvalitete života zabilježene su značajno bolje početne vrijednosti u buprenorfinskoj skupini izuzev domene SF-36: tjelesni bolovi.



**Tablica 5.** Razlike u pojedinim domenama kvalitete života mjerene SF-36 upitnikom na kraju istraživanja između terapijskih skupina: Mann-Whitney U test

SKUPINA		N	Min	Max	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
SF-36: fizičko funkcioniranje	Metadon	92	35,00	100,00	70,00	80,00	90,00	<0,001
	Buprenorfin	110	20,00	100,00	80,00	90,00	100,00	
SF-36: ograničenje zbog fizičkih poteškoća	Metadon	92	0,00	100,00	6,25	50,00	100,00	<0,001
	Buprenorfin	110	0,00	100,00	50,00	100,00	100,00	
SF-36: ograničenje zbog emocionalnih poteškoća	Metadon	92	0,00	100,00	0,00	33,33	66,67	<0,001
	Buprenorfin	110	0,00	100,00	66,67	100,00	100,00	
SF-36: socijalno funkcioniranje	Metadon	92	0,00	100,00	50,00	50,00	62,50	<0,001
	Buprenorfin	110	37,50	100,00	62,50	75,00	87,50	
SF-36: mentalno zdravlje	Metadon	92	20,00	88,00	44,00	54,00	64,00	<0,001
	Buprenorfin	110	36,00	92,00	60,00	68,00	76,00	
SF-36: vitalnost	Metadon	92	5,00	90,00	40,00	50,00	65,00	<0,001
	Buprenorfin	110	30,00	95,00	55,00	65,00	70,00	
SF-36: tjelesni bolovi	Metadon	92	10,00	90,00	50,00	65,00	80,00	0,005
	Buprenorfin	110	30,00	90,00	60,00	70,00	90,00	
SF-36: percepcija općeg zdravlja	Metadon	92	10,00	87,00	37,00	52,00	67,00	<0,001
	Buprenorfin	110	27,00	95,00	62,00	67,00	78,25	

Tablica 5. prikazuje razlike u pojedinim domenama kvalitete života mjerene SF-36 upitnikom na kraju istraživanja između terapijskih skupina. U svim promatranim domenama kvalitete života zabilježene su značajno bolje početne vrijednosti u buprenorfinskoj skupini.

**Tablica 6.** Razlike u rezultatima BDI upitnika na početku i na kraju ispitivanja između terapijskih skupina: Mann-Whitney U test

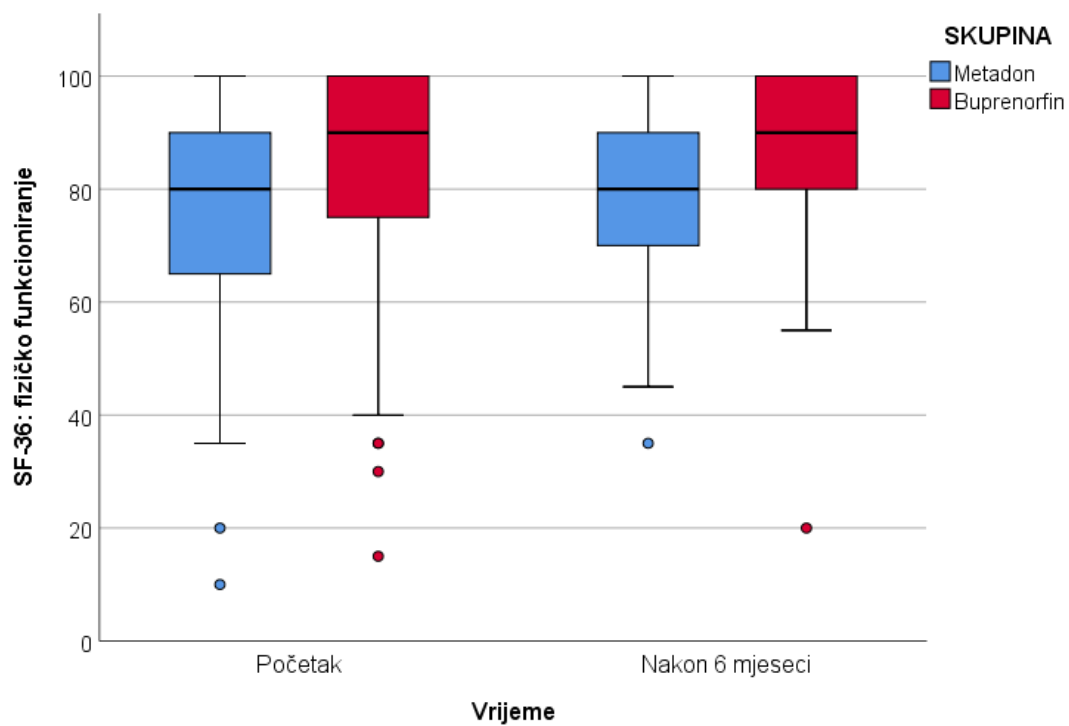
SKUPINA		N	Min	Max	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
<i>BDI početak</i>	<i>Metadon</i>	92	0,00	48,00	11,00	15,00	23,00	<0,001
	<i>Buprenorfin</i>	110	0,00	35,00	4,00	7,50	11,00	
<i>BDI nakon 6 mjeseci</i>	<i>Metadon</i>	92	2,00	44,00	10,00	13,50	20,00	<0,001
	<i>Buprenorfin</i>	110	0,00	28,00	3,00	6,00	9,00	

Razlike u rezultatima BDI upitnika na početku i na kraju ispitivanja između terapijskih skupina prikazane su u Tablici 6. Metadonska skupina ima značajno veće vrijednosti depresivnosti kako na početku ( $P < 0,001$ ) tako i nakon 6 mjeseci ( $P < 0,001$ ).

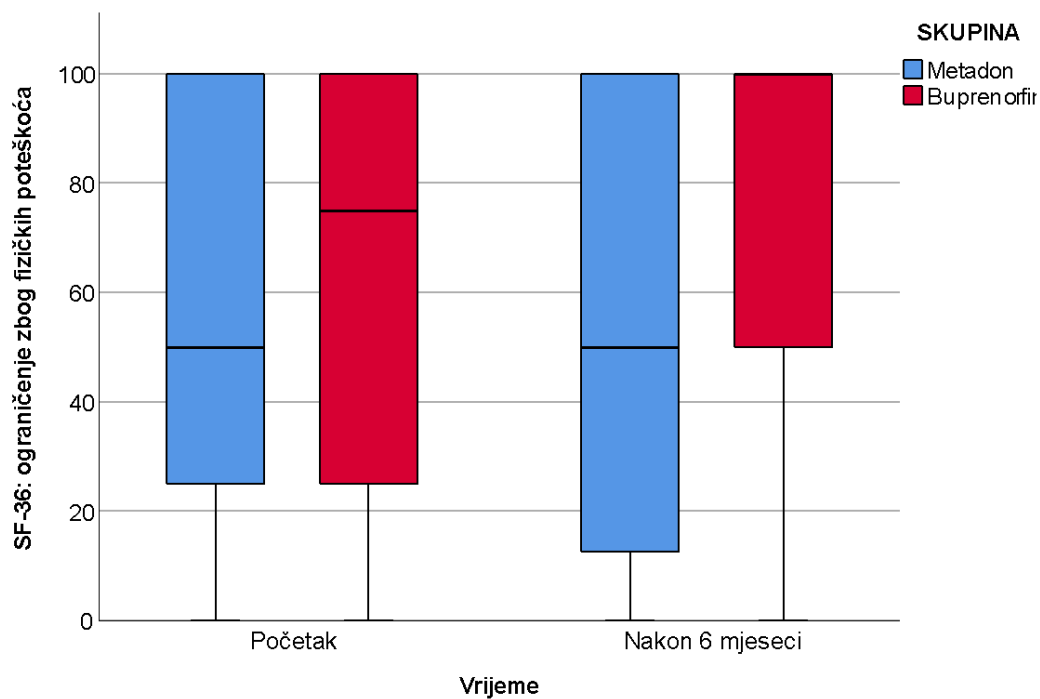
Slike 3. do 10. prikazuju razlike između završnih i početnih vrijednosti pojedinih domena kvalitete života obzirom na promatrane terapijske skupine. Značajno povećanje vrijednosti kvalitete života u obje skupine bilo je u domenama fizičkog funkcioniranja i percepcije općeg zdravlja, dok je u svim ostalim domenama zabilježeno značajno poboljšanje kvalitete života samo u buprenorfinskoj skupini.

Što se tiče skale depresivnosti, značajno smanjenje zabilježeno je u obje ispitivane skupine (Slika 11).

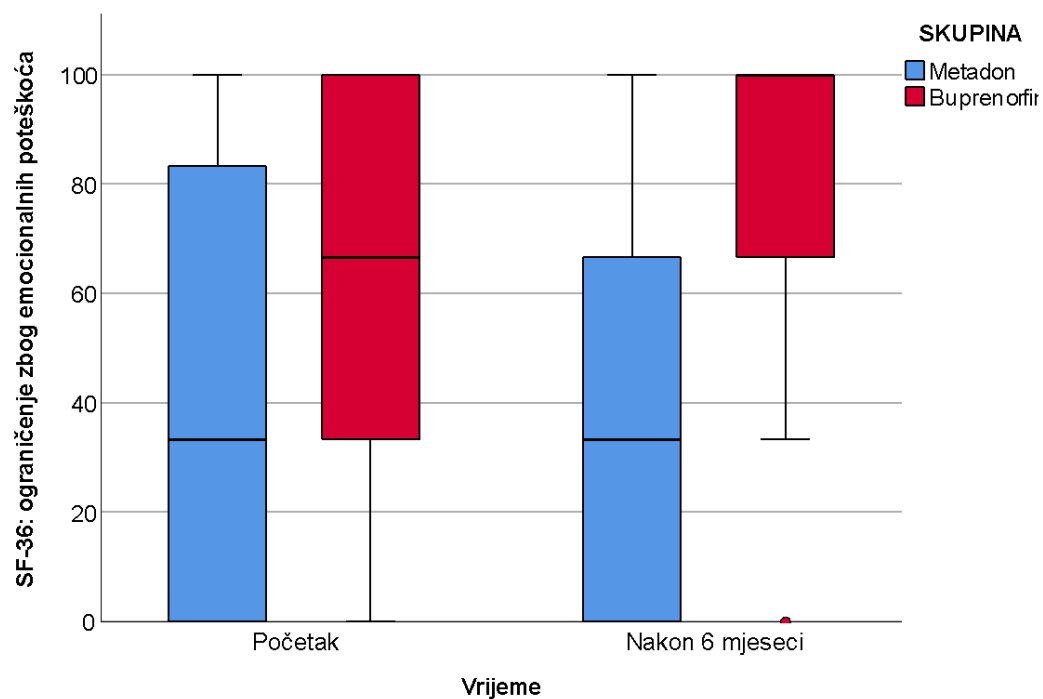
**Slika 3.** Razlika između početnih i završnih vrijednosti SF 36 domene kvalitete života: fizičko funkcioniranje obzirom na metadonsku ( $P=0,007$ ) i buprenorfinску ( $P<0,001$ ) skupinu: Wilcoxonov test



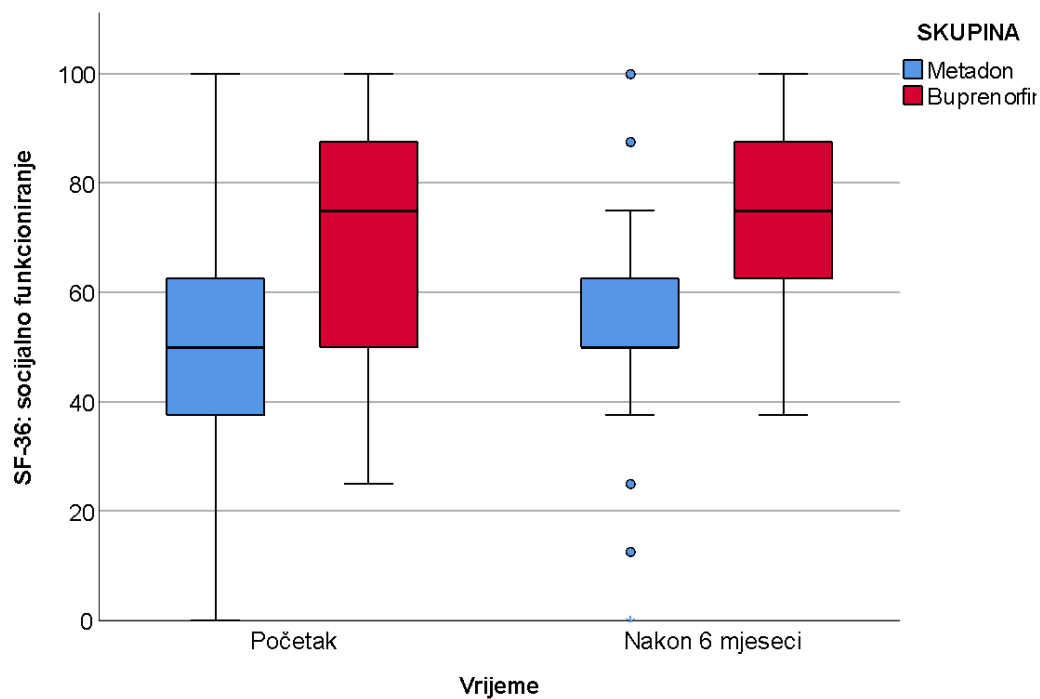
**Slika 4.** Razlika između početnih i završnih vrijednosti SF 36 domene kvalitete života ograničenje zbog fizičkih poteškoća obzirom na metadonsku ( $P=0,152$ ) i buprenorfinsku ( $P<0,001$ ) skupinu: Wilcoxonov test



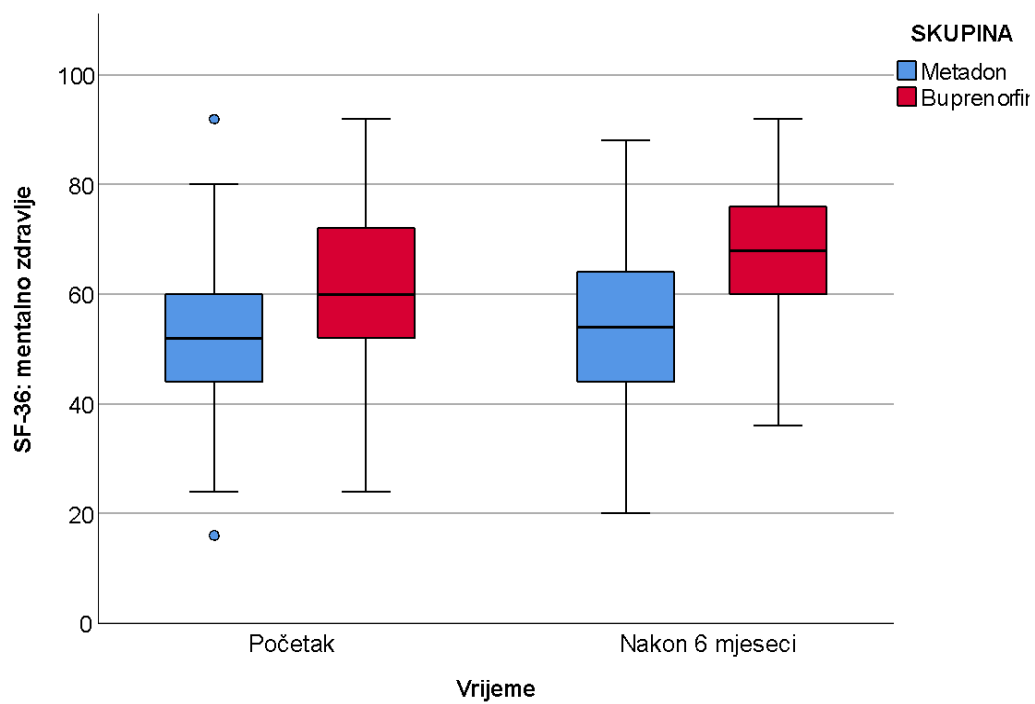
**Slika 5.** Razlika između početnih i završnih vrijednosti SF 36 domene kvalitete života: ograničenje zbog emocionalnih poteškoća obzirom na metadonsku ( $P=0,182$ ) i buprenorfinsku ( $P<0,001$ ) skupinu: Wilcoxonov test



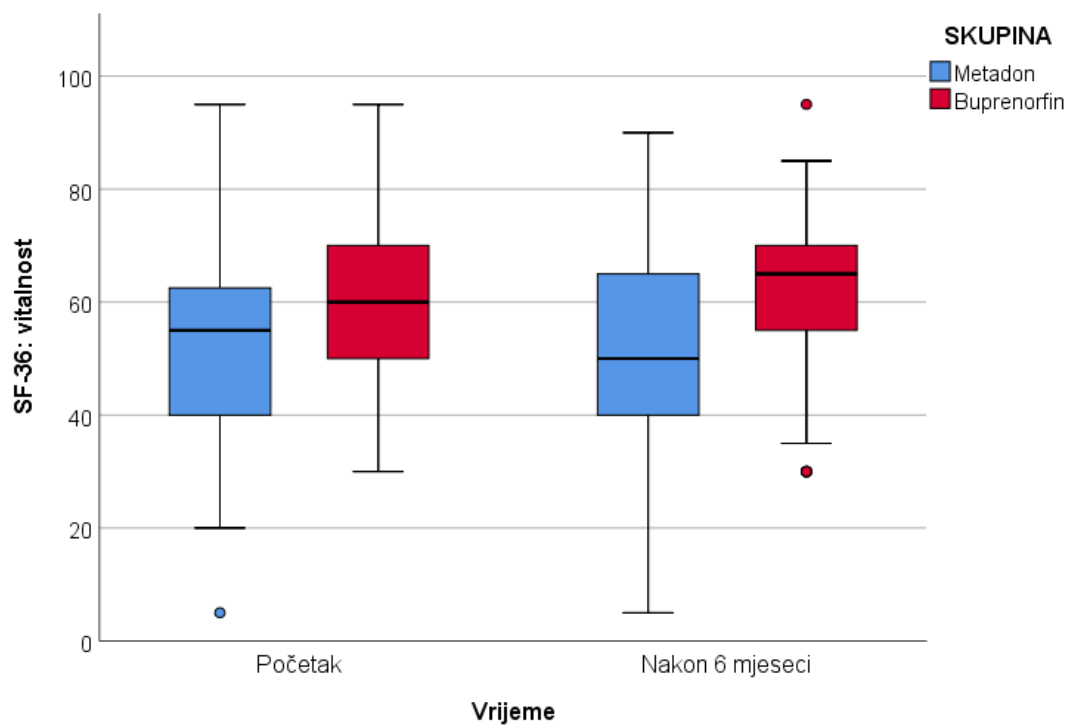
**Slika 6.** Razlika između početnih i završnih vrijednosti SF 36 domene kvalitete života: socijalno funkcioniranje obzirom na metadonsku ( $P=0,593$ ) i buprenorfinsku ( $P=0,001$ ) skupinu: Wilcoxonov test



**Slika 7.** Razlika između početnih i završnih vrijednosti SF 36 domene kvalitete života: mentalno zdravlje obzirom na metadonsku ( $P=0,228$ ) i buprenorfinsku ( $P<0,001$ ) skupinu: Wilcoxonov test

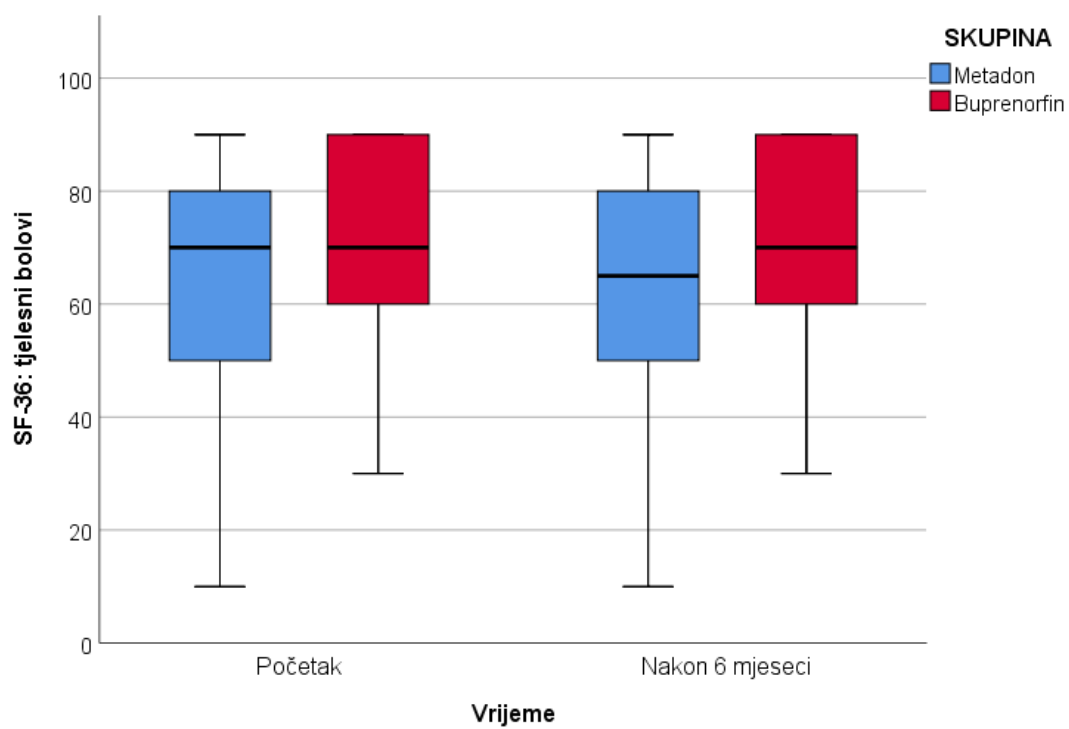


**Slika 8.** Razlika između početnih i završnih vrijednosti SF 36 domene kvalitete života: vitalnost obzirom na metadonsku ( $P=0,618$ ) i buprenorfinску ( $P<0,001$ ) skupinu: Wilcoxonov test

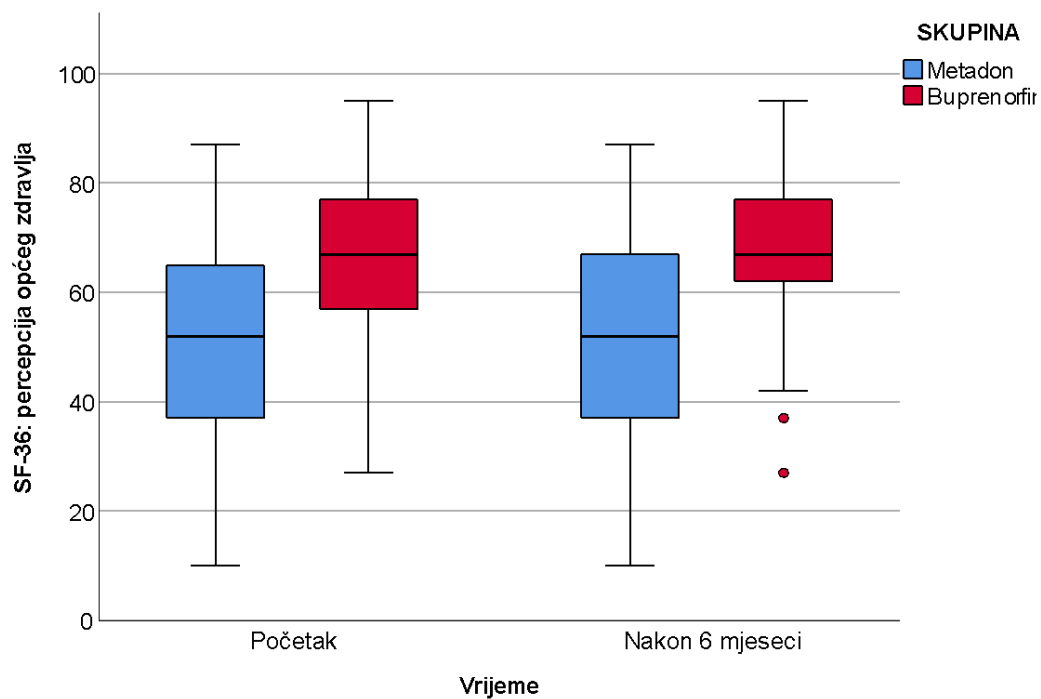




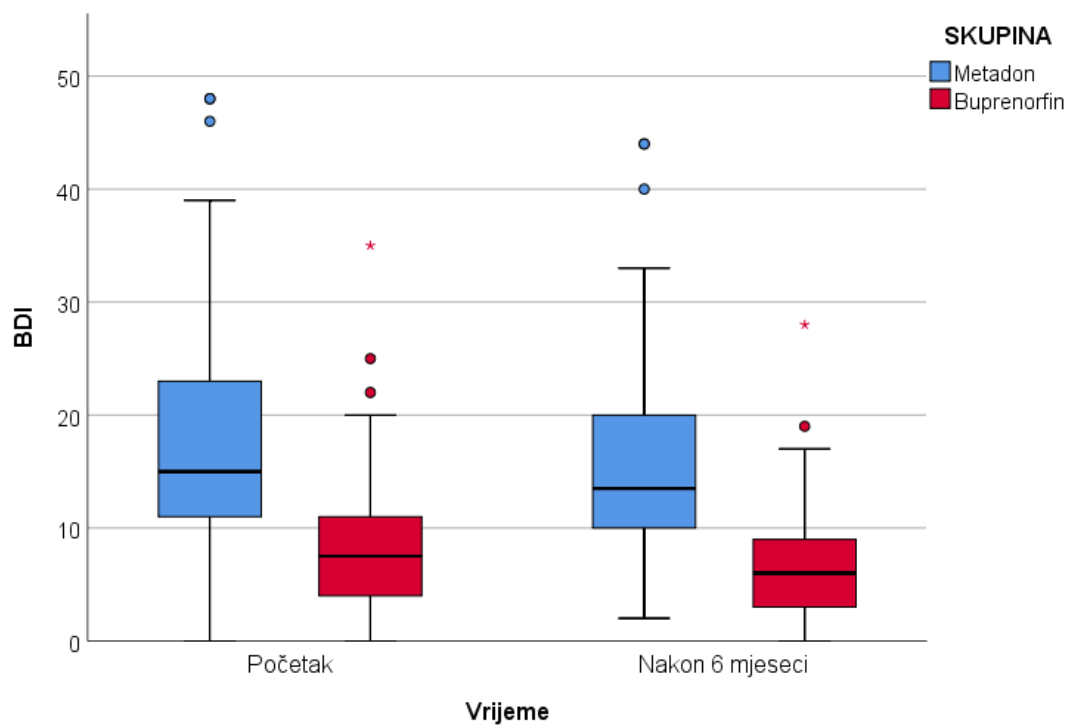
**Slika 9.** Razlika između početnih i završnih vrijednosti SF 36 domene kvalitete života: tjelesni bolovi obzirom na metadonsku ( $P=0,796$ ) i buprenorfinску ( $P<0,001$ ) skupinu: Wilcoxonov test



**Slika 10.** Razlika između početnih i završnih vrijednosti SF 36 domene kvalitete života: percepcija općeg zdravlja obzirom na metadonsku ( $P=0,040$ ) i buprenorfinsku ( $P<0,001$ ) skupinu: Wilcoxonov test



**Slika 11.** Razlika između početnih i završnih vrijednosti BDI skora obzirom na metadonsku ( $P < 0,001$ ) i buprenorfinску ( $P < 0,001$ ) skupinu: Wilcoxonov test



**Tablica 7.** Usporedba dimenzija kvalitete života za metadonsku skupinu s normalnim vrijednostima opće hrvatske populacije

	HR podaci N=9070		Metadonska skupina N=92				P <sup>1</sup>	P <sup>2</sup>
	Aritmetička sredina	±SD	Početak		Nakon 6 mjeseci			
			Aritmetička sredina	±SD	Aritmetička sredina	±SD		
<i>SF-36: fizičko funkcioniranje</i>	69,10	30,00	75,54	19,59	78,04	15,41	0,040	0,004
<i>SF-36: ograničenje zbog fizičkih poteškoća</i>	61,50	44,80	52,17	40,03	50,00	38,69	0,047	0,014
<i>SF-36: ograničenje zbog emocionalnih poteškoća</i>	68,60	43,70	41,67	40,94	39,49	39,51	<0,001	<0,001
<i>SF-36: socijalno funkcioniranje</i>	73,80	27,80	55,30	22,94	55,57	21,72	<0,001	<0,001
<i>SF-36: mentalno zdravlje</i>	61,90	21,40	52,91	13,95	53,26	13,92	<0,001	<0,001
SF-36: vitalnost	53,20	22,70	51,03	15,80	51,30	15,33	0,360	0,423
SF-36: tjelesni bolovi	64,60	30,50	62,39	22,94	62,50	22,37	0,488	0,471
SF-36: percepcija općeg zdravlja	54,80	22,60	51,25	18,48	51,89	18,92	0,133	0,218

<sup>1</sup>Usporedba s početnim vrijednostima: Studentov t-test

<sup>2</sup>Usporedba s završnim vrijednostima: Studentov t-test

Usporedba dimenzija kvalitete života za metadonsku skupinu s normalnim vrijednostima opće hrvatske populacije prikazana je u Tablici 7. U odnosu na referentne vrijednosti hrvatske populacije naši ispitanici imaju značajno veće vrijednosti kvalitete života na početku i na kraju istraživanja u domeni fizičkog funkcioniranja, dok su u ograničenju zbog fizičkih i emocionalnih poteškoća, socijalnom funkcioniranju i mentalnom zdravlju vrijednosti značajno niže. U preostalim domenama kvalitete života nema statistički značajnih razlika s referentnim vrijednostima.

**Tablica 8.** Usporedba dimenzija kvalitete života za buprenorfinску skupinu s normalnim vrijednostima opće hrvatske populacije

	HR podaci N=9070		Buprenorfinска skupina N=110				P <sup>1</sup>	P <sup>2</sup>
			Početak <sup>1</sup>		Nakon 6 mjeseci <sup>2</sup>			
	Aritmetička sredina	±SD	Aritmetička sredina	±SD	Aritmetička sredina	±SD		
<i>SF-36: fizičko funkcioniranje</i>	69,10	30,00	83,05	18,89	86,95	13,91	<0,001	<0,001
<i>SF-36: ograničenje zbog fizičkih poteškoća</i>	61,50	44,80	65,68	39,62	77,50	30,28	0,330	<0,001
<i>SF-36: ograničenje zbog emocionalnih poteškoća</i>	68,60	43,70	63,33	40,63	73,94	34,20	0,208	0,201
<i>SF-36: socijalno funkcioniranje</i>	73,80	27,80	68,07	19,05	70,80	16,18	0,031	0,258
<i>SF-36: mentalno zdravlje</i>	61,90	21,40	61,96	14,24	66,73	12,34	0,976	0,019
<i>SF-36: vitalnost</i>	53,20	22,70	58,41	15,71	63,09	13,49	0,016	<0,001
<i>SF-36: tjelesni bolovi</i>	64,60	30,50	69,45	18,47	72,09	15,45	0,096	0,010
<i>SF-36: percepcija općeg zdravlja</i>	54,80	22,60	66,93	14,67	68,65	14,52	<0,001	<0,001

<sup>1</sup> Usporedba s početnim vrijednostima: studentov t-test

<sup>2</sup> Usporedba s završnim vrijednostima: studentov t-test

Usporedba dimenzija kvalitete života za buprenorfinску skupinu s normalnim vrijednostima opće hrvatske populacije prikazana je u Tablici 8. U odnosu na referentne vrijednosti hrvatske populacije naši ispitanici imaju značajno veće vrijednosti kvalitete života na početku u domeni fizičkog funkcioniranja, vitalnosti i percepciji općeg zdravlja. U početnim vrijednostima naši ispitanici imaju značajno niže vrijednosti socijalnog funkcioniranja, dok nakon 6 mjeseci imaju bolju kvalitetu života u ograničenju zbog fizičkih poteškoća, mentalnom zdravlju i tjelesnim bolovima.

**Tablica 9.** Usporedba dimenzija kvalitete života i BDI između ispitanika koji su HCV pozitivni između terapijskih skupina na početku i na kraju istraživanja: Mann-Whitney U test

SKUPINA: HCV pozitivan		N	Min	Max	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
BDI početak	Metadon	49	2,00	48,00	10,00	16,00	22,50	0,002
	Buprenorfin	24	0,00	35,00	5,00	8,50	17,25	
BDI nakon 6 mjeseci	Metadon	49	4,00	44,00	10,00	14,00	20,00	<0,001
	Buprenorfin	24	0,00	28,00	4,00	7,00	11,75	
SF-36: fizičko funkcioniranje POČETAK	Metadon	49	10,00	100,00	62,50	70,00	85,00	0,003
	Buprenorfin	24	15,00	100,00	76,25	90,00	95,00	
SF-36: ograničenje zbog fizičkih poteškoća POČETAK	Metadon	49	0,00	100,00	25,00	50,00	100,00	0,799
	Buprenorfin	24	0,00	100,00	6,25	50,00	100,00	
SF-36: ograničenje zbog emocionalnih poteškoća POČETAK	Metadon	49	0,00	100,00	0,00	33,33	100,00	0,941
	Buprenorfin	24	0,00	100,00	0,00	33,33	66,67	
SF-36: socijalno funkcioniranje POČETAK	Metadon	49	0,00	100,00	50,00	62,50	68,75	0,701
	Buprenorfin	24	25,00	100,00	40,63	62,50	75,00	
SF-36: mentalno zdravlje POČETAK	Metadon	49	24,00	76,00	44,00	56,00	64,00	0,137
	Buprenorfin	24	24,00	84,00	41,00	62,00	71,00	
SF-36: vitalnost POČETAK	Metadon	49	5,00	80,00	40,00	55,00	65,00	0,653
	Buprenorfin	24	30,00	85,00	36,25	52,50	65,00	
SF-36: tjelesni bolovi POČETAK	Metadon	49	10,00	90,00	50,00	70,00	80,00	0,839
	Buprenorfin	24	30,00	90,00	50,00	60,00	90,00	
SF-36: percepcija općeg zdravlja POČETAK	Metadon	49	10,00	87,00	36,00	57,00	66,00	0,007
	Buprenorfin	24	42,00	87,00	47,75	62,00	75,75	
SF-36: fizičko funkcioniranje NAKON 6 MJ.	Metadon	49	35,00	100,00	65,00	70,00	85,00	0,001
	Buprenorfin	24	20,00	100,00	81,25	90,00	95,00	
SF-36: ograničenje zbog fizičkih poteškoća NAKON 6 MJ.	Metadon	49	0,00	100,00	12,50	50,00	87,50	0,028
	Buprenorfin	24	0,00	100,00	50,00	75,00	100,00	
SF-36: ograničenje zbog emocionalnih poteškoća NAKON 6 MJ.	Metadon	49	0,00	100,00	0,00	33,33	66,67	0,035
	Buprenorfin	24	0,00	100,00	33,33	66,67	91,67	
SF-36: socijalno funkcioniranje NAKON 6 MJ.	Metadon	49	0,00	100,00	50,00	50,00	68,75	0,006
	Buprenorfin	24	37,50	100,00	62,50	62,50	75,00	
SF-36: mentalno zdravlje NAKON 6 MJ.	Metadon	49	24,00	80,00	42,00	56,00	64,00	0,016
	Buprenorfin	24	36,00	84,00	50,00	68,00	72,00	
SF-36: vitalnost NAKON 6 MJ.	Metadon	49	5,00	80,00	40,00	55,00	65,00	0,182
	Buprenorfin	24	30,00	85,00	45,00	62,50	70,00	
SF-36: tjelesni bolovi NAKON 6 MJ.	Metadon	49	10,00	90,00	50,00	60,00	80,00	0,276
	Buprenorfin	24	40,00	90,00	60,00	65,00	90,00	
SF-36: percepcija općeg zdravlja NAKON 6 MJ.	Metadon	49	10,00	87,00	37,00	57,00	67,00	0,006
	Buprenorfin	24	42,00	87,00	47,00	67,00	79,50	

**Tablica 10.** Usporedba dimenzija kvalitete života i BDI između ispitanika koji su HCV pozitivni za metadonsku skupinu na početku i na kraju istraživanja obzirom na to jesu li liječeni interferonom: Mann-Whitney U test

LIJEČEN AKO JE TEST POZITIVAN		N	Min	Max	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
BDI početak	neliječen	26	5,00	48,00	10,25	14,50	20,00	0,458
	liječeni	23	2,00	29,00	9,00	19,00	23,00	
BDI nakon 6 mjeseci	neliječen	26	5,00	44,00	9,50	12,00	17,00	0,459
	liječeni	23	4,00	25,00	10,00	16,00	22,00	
SF-36: fizičko funkcioniranje POČETAK	neliječen	26	10,00	100,00	43,75	65,00	85,00	0,062
	liječeni	23	45,00	100,00	65,00	75,00	85,00	
SF-36: ograničenje zbog fizičkih poteškoća POČETAK	neliječen	26	0,00	100,00	0,00	50,00	100,00	0,812
	liječeni	23	0,00	100,00	25,00	50,00	100,00	
SF-36: ograničenje zbog emocionalnih poteškoća POČETAK	neliječen	26	0,00	100,00	0,00	33,33	66,67	0,192
	liječeni	23	0,00	100,00	0,00	33,33	100,00	
SF-36: socijalno funkcioniranje POČETAK	neliječen	26	0,00	100,00	46,88	62,50	75,00	0,984
	liječeni	23	12,50	100,00	50,00	62,50	62,50	
SF-36: mentalno zdravlje POČETAK	neliječen	26	24,00	76,00	44,00	56,00	64,00	0,636
	liječeni	23	32,00	68,00	44,00	56,00	60,00	
SF-36: vitalnost POČETAK	neliječen	26	5,00	80,00	38,75	55,00	65,00	0,840
	liječeni	23	30,00	80,00	40,00	55,00	65,00	
SF-36: tjelesni bolovi POČETAK	neliječen	26	10,00	90,00	37,50	60,00	90,00	0,520
	liječeni	23	30,00	90,00	60,00	70,00	70,00	
SF-36: percepcija općeg zdravlja POČETAK	neliječen	26	10,00	87,00	30,00	52,00	63,25	0,345
	liječeni	23	25,00	77,00	40,00	57,00	67,00	
SF-36: fizičko funkcioniranje NAKON 6 MJ.	neliječen	26	35,00	100,00	55,00	70,00	85,00	0,196
	liječeni	23	50,00	100,00	65,00	75,00	85,00	
SF-36: ograničenje zbog fizičkih poteškoća NAKON 6 MJ.	neliječen	26	0,00	100,00	0,00	50,00	81,25	0,967
	liječeni	23	0,00	100,00	25,00	25,00	100,00	
SF-36: ograničenje zbog emocionalnih poteškoća NAKON 6 MJ.	neliječen	26	0,00	100,00	0,00	33,33	66,67	0,290
	liječeni	23	0,00	100,00	0,00	66,67	100,00	
SF-36: socijalno funkcioniranje NAKON 6 MJ.	neliječen	26	0,00	100,00	46,88	50,00	75,00	0,796
	liječeni	23	12,50	100,00	50,00	50,00	62,50	
SF-36: mentalno zdravlje NAKON 6 MJ.	neliječen	26	24,00	80,00	44,00	56,00	65,00	0,498
	liječeni	23	32,00	68,00	40,00	56,00	64,00	
SF-36: vitalnost NAKON 6 MJ.	neliječen	26	5,00	75,00	40,00	55,00	65,00	0,808
	liječeni	23	30,00	80,00	40,00	55,00	65,00	
SF-36: tjelesni bolovi NAKON 6 MJ.	neliječen	26	10,00	90,00	37,50	60,00	90,00	0,984
	liječeni	23	30,00	90,00	60,00	70,00	70,00	
SF-36: percepcija općeg zdravlja NAKON 6 MJ.	neliječen	26	10,00	87,00	33,75	54,50	67,75	0,457
	liječeni	23	25,00	77,00	40,00	62,00	67,00	

**Tablica 11.** Usporedba dimenzija kvalitete života i BDI između ispitanika koji su HCV pozitivni za buprenorfinsku skupinu na početku i na kraju istraživanja obzirom na to jesu li liječeni interferonom: Mann-Whitney U test

LIJEČEN AKO JE TEST POZITIVAN	N	Min	Max	Centile			P	
				25.	Medijan	75.		
BDI početak	neliječen	10	0,00	20,00	5,25	7,50	14,00	0,900
	liječen	14	0,00	35,00	4,75	9,00	19,00	
BDI nakon 6 mjeseci	neliječen	10	0,00	17,00	4,50	8,00	11,50	0,746
	liječen	14	0,00	28,00	3,75	6,00	12,00	
SF-36: fizičko funkcioniranje POČETAK	neliječen	10	15,00	100,00	45,00	90,00	96,25	0,812
	liječen	14	45,00	100,00	82,50	90,00	96,25	
SF-36: ograničenje zbog fizičkih poteškoća POČETAK	neliječen	10	0,00	100,00	18,75	87,50	100,00	0,411
	liječen	14	0,00	100,00	0,00	50,00	100,00	
SF-36: ograničenje zbog emocionalnih poteškoća POČETAK	neliječen	10	0,00	100,00	25,00	50,00	100,00	0,151
	liječen	14	0,00	100,00	0,00	16,67	66,67	
SF-36: socijalno funkcioniranje POČETAK	neliječen	10	37,50	87,50	50,00	68,75	87,50	0,083
	liječen	14	25,00	100,00	37,50	56,25	62,50	
SF-36: mentalno zdravlje POČETAK	neliječen	10	36,00	84,00	54,00	64,00	78,00	0,303
	liječen	14	24,00	76,00	40,00	62,00	68,00	
SF-36: vitalnost POČETAK	neliječen	10	30,00	80,00	33,75	57,50	76,25	0,929
	liječen	14	35,00	85,00	40,00	52,50	65,00	
SF-36: tjelesni bolovi POČETAK	neliječen	10	40,00	90,00	50,00	60,00	90,00	0,927
	liječen	14	30,00	90,00	55,00	60,00	90,00	
SF-36: percepcija općeg zdravlja POČETAK	neliječen	10	47,00	87,00	47,00	59,50	75,75	0,930
	liječen	14	42,00	82,00	48,00	64,50	77,00	
SF-36: fizičko funkcioniranje NAKON 6 MJ.	neliječen	10	20,00	100,00	60,00	90,00	96,25	0,532
	liječen	14	65,00	100,00	83,75	90,00	96,25	
SF-36: ograničenje zbog fizičkih poteškoća NAKON 6 MJ.	neliječen	10	25,00	100,00	25,00	87,50	100,00	0,738
	liječen	14	0,00	100,00	50,00	75,00	100,00	
SF-36: ograničenje zbog emocionalnih poteškoća NAKON 6 MJ.	neliječen	10	0,00	100,00	0,00	66,67	100,00	0,831
	liječen	14	0,00	100,00	33,33	66,67	66,67	
SF-36: socijalno funkcioniranje NAKON 6 MJ.	neliječen	10	37,50	87,50	50,00	68,75	87,50	0,879
	liječen	14	50,00	100,00	62,50	62,50	75,00	
SF-36: mentalno zdravlje NAKON 6 MJ.	neliječen	10	36,00	84,00	51,00	72,00	75,00	0,534
	liječen	14	36,00	76,00	48,00	64,00	73,00	
SF-36: vitalnost NAKON 6 MJ.	neliječen	10	30,00	80,00	30,00	57,50	76,25	0,658
	liječen	14	35,00	85,00	45,00	62,50	70,00	
SF-36: tjelesni bolovi NAKON 6 MJ.	neliječen	10	40,00	90,00	57,50	60,00	90,00	0,689
	liječen	14	40,00	90,00	60,00	70,00	90,00	
SF-36: percepcija općeg zdravlja NAKON 6 MJ.	neliječen	10	47,00	87,00	47,00	62,00	75,75	0,953
	liječen	14	42,00	82,00	45,75	67,00	82,00	



Usporedba dimenzija kvalitete života i BDI između ispitanika koji su HCV pozitivni između terapijskih skupina na početku i na kraju istraživanja prikazana je u Tablici 9.

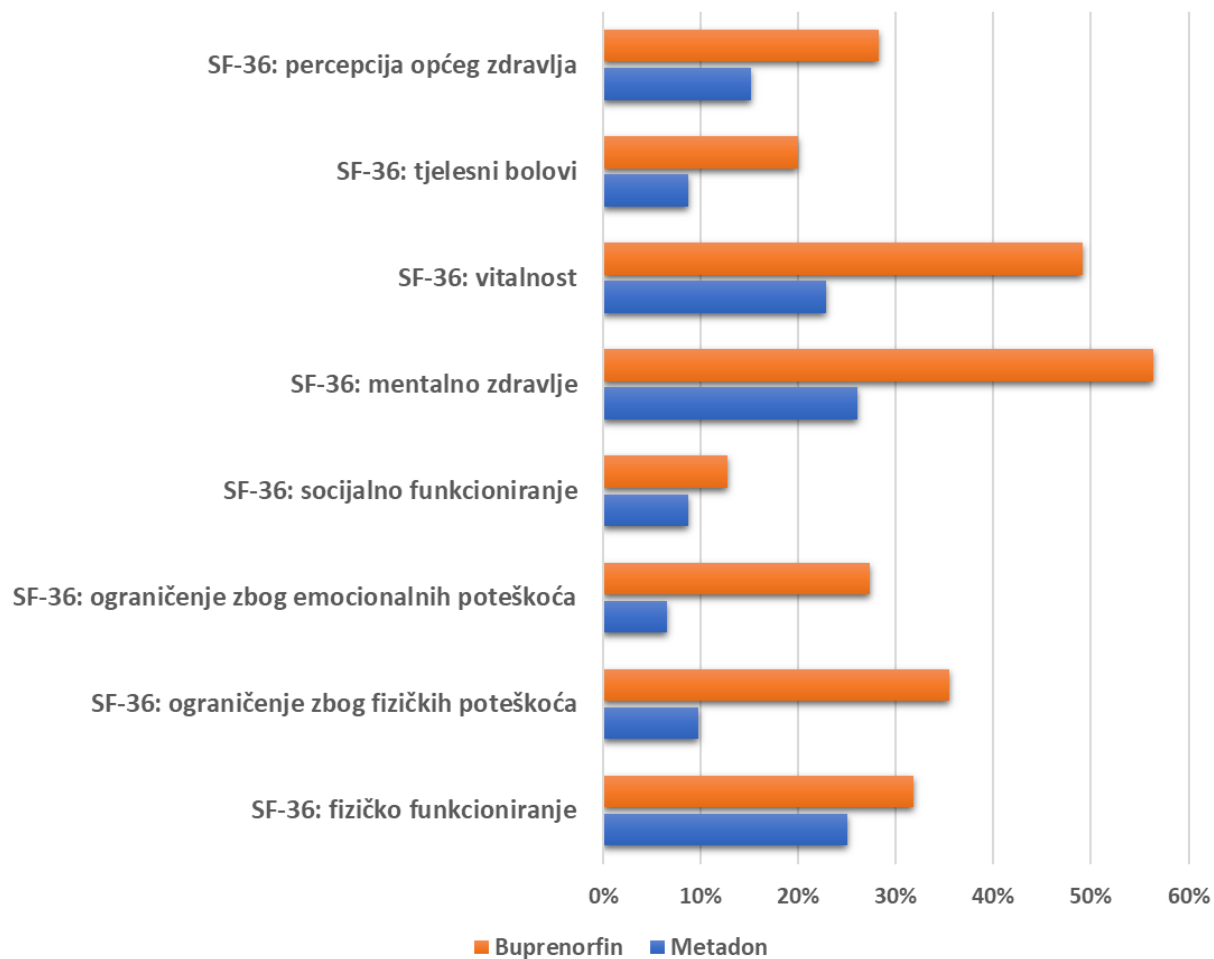
Tablice 10. i 11. prikazuju usporedbe dimenzija kvalitete života i BDI između ispitanika koji su HCV pozitivni za metadonsku i buprenorfinsku skupinu na početku i na kraju istraživanja obzirom na to jesu li liječeni interferonom za svaku terapijsku skupinu. Ovdje nije bilo statistički značajnih razlika obzirom na to jesu li ili nisu liječeni interferonom.

**Tablica 12.** Razlika u poboljšanju pojedinih domena kvalitete života nakon 6 mjeseci obzirom na terapijske skupine: X<sup>2</sup> test/Fisherov egzaktni test

		SKUPINA				P
		Metadon		Buprenorfin		
		N	%	N	%	
SF-36: fizičko funkcioniranje	Bez promjene	69	75,0%	75	68,2%	0,286
	Poboljšanje	23	25,0%	35	31,8%	
<i>SF-36: ograničenje zbog fizičkih poteškoća</i>	<i>Bez promjene</i>	83	90,2%	71	64,5%	<0,001
	<i>Poboljšanje</i>	9	9,8%	39	35,5%	
<i>SF-36: ograničenje zbog emocionalnih poteškoća</i>	<i>Bez promjene</i>	86	93,5%	80	72,7%	<0,001
	<i>Poboljšanje</i>	6	6,5%	30	27,3%	
SF-36: socijalno funkcioniranje	Bez promjene	84	91,3%	96	87,3%	0,360
	Poboljšanje	8	8,7%	14	12,7%	
<i>SF-36: mentalno zdravlje</i>	<i>Bez promjene</i>	68	73,9%	48	43,6%	<0,001
	<i>Poboljšanje</i>	24	26,1%	62	56,4%	
<i>SF-36: vitalnost</i>	<i>Bez promjene</i>	71	77,2%	56	50,9%	<0,001
	<i>Poboljšanje</i>	21	22,8%	54	49,1%	
<i>SF-36: tjelesni bolovi</i>	<i>Bez promjene</i>	84	91,3%	88	80,0%	0,024
	<i>Poboljšanje</i>	8	8,7%	22	20,0%	
<i>SF-36: percepcija općeg zdravlja</i>	<i>Bez promjene</i>	78	84,8%	79	71,8%	0,027
	<i>Poboljšanje</i>	14	15,2%	31	28,2%	

Razlika u poboljšanju pojedinih domena kvalitete života nakon 6 mjeseci obzirom na terapijske skupine prikazana je u Tablici 12. Razvidno je značajno veći udio ispitanika s poboljšanjem kvalitete života u buprenorfinskoj skupini i to u domenama: ograničenje zbog fizičkih poteškoća, ograničenje zbog emocionalnih poteškoća, mentalno zdravlje, vitalnost, tjelesni bolovi, i percepcija općeg zdravlja.

**Slika 12.** Razlika u poboljšanju pojedinih domena kvalitete života nakon 6 mjeseci obzirom na terapijske skupine

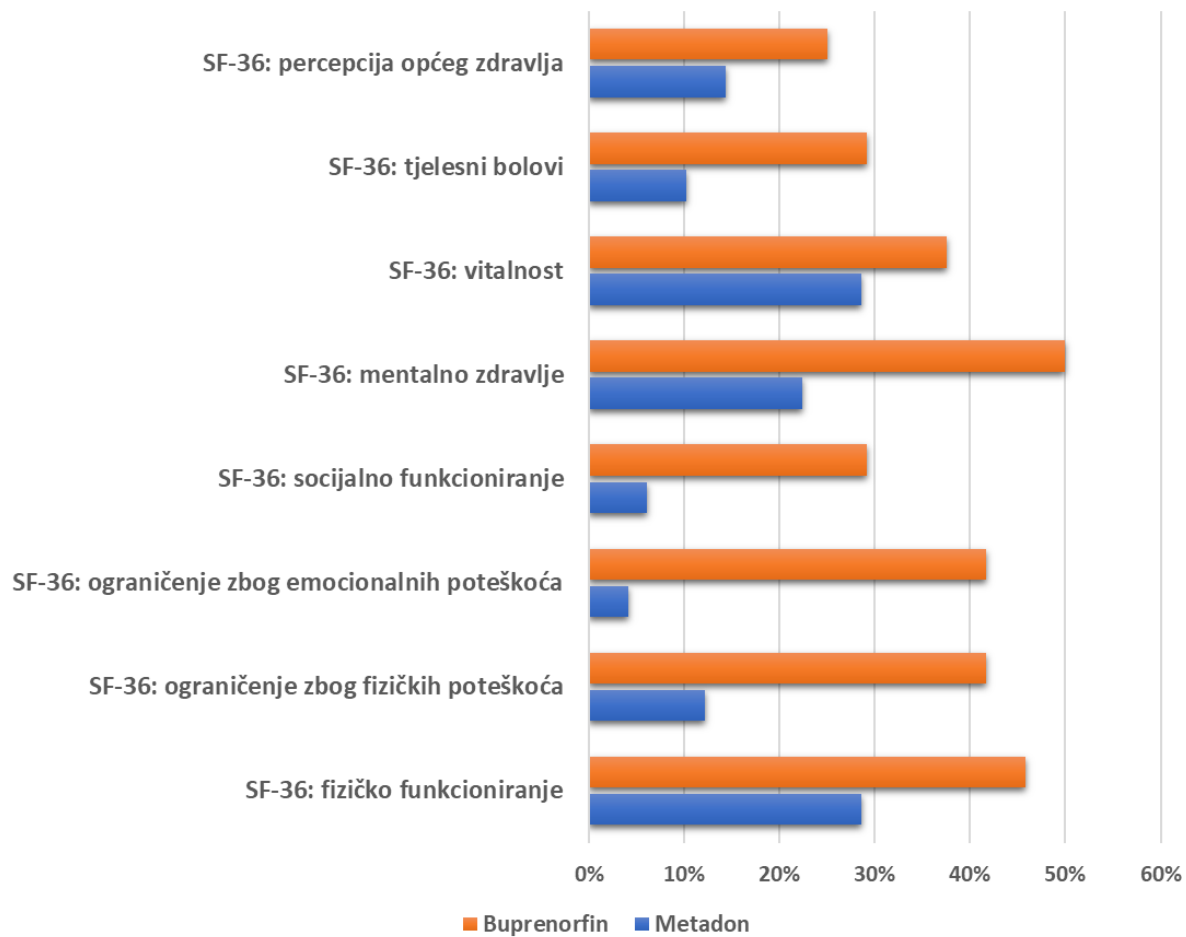


**Tablica 13.** Razlika u poboljšanju pojedinih domena kvalitete života nakon 6 mjeseci obzirom na terapijske skupine samo kod HCV pozitivnih pacijenata: X<sup>2</sup> test/Fisherov egzakti test

		SKUPINA				P
		Metadon		Buprenorfin		
		N	%	N	%	
SF-36: fizičko funkcioniranje	Bez promjene	35	71,4%	13	54,2%	0,144
	Poboljšanje	14	28,6%	11	45,8%	
SF-36: ograničenje zbog fizičkih poteškoća	Bez promjene	43	87,8%	14	58,3%	0,004
	Poboljšanje	6	12,2%	10	41,7%	
SF-36: ograničenje zbog emocionalnih poteškoća	Bez promjene	47	95,9%	14	58,3%	<0,001
	Poboljšanje	2	4,1%	10	41,7%	
SF-36: socijalno funkcioniranje	Bez promjene	46	93,9%	17	70,8%	0,007
	Poboljšanje	3	6,1%	7	29,2%	
SF-36: mentalno zdravlje	Bez promjene	38	77,6%	12	50,0%	0,017
	Poboljšanje	11	22,4%	12	50,0%	
SF-36: vitalnost	Bez promjene	35	71,4%	15	62,5%	0,440
	Poboljšanje	14	28,6%	9	37,5%	
SF-36: tjelesni bolovi	Bez promjene	44	89,8%	17	70,8%	0,040
	Poboljšanje	5	10,2%	7	29,2%	
SF-36: percepcija općeg zdravlja	Bez promjene	42	85,7%	18	75,0%	0,261
	Poboljšanje	7	14,3%	6	25,0%	

Razlika u poboljšanju pojedinih domena kvalitete života nakon 6 mjeseci obzirom na terapijske skupine samo kod HCV pozitivnih pacijenata prikazana je u Tablici 13. i na Slici 13. Razvidno je značajno veći udio ispitanika s poboljšanjem kvalitete života u buprenorfinskoj skupini i to u domenama: ograničenje zbog fizičkih poteškoća, ograničenje zbog emocionalnih poteškoća, socijalno funkcioniranje, mentalno zdravlje i tjelesni bolovi.

**Slika 13.** Razlika u poboljšanju pojedinih domena kvalitete života nakon 6 mjeseci obzirom na terapijske skupine samo kod HCV pozitivnih pacijenata

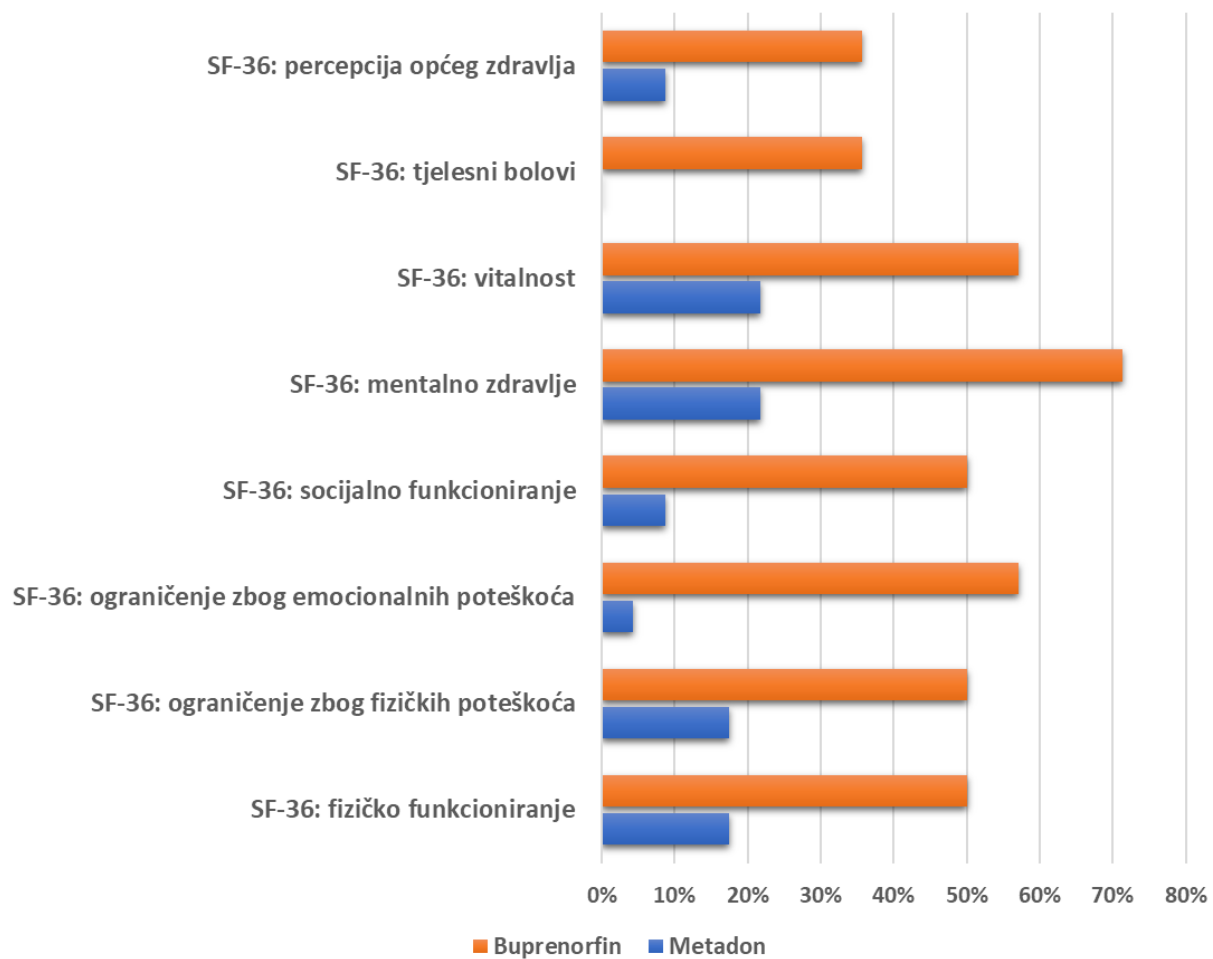


**Tablica 14.** Razlika u poboljšanju pojedinih domena kvalitete života nakon 6 mjeseci obzirom na terapijske skupine samo kod HCV pozitivnih pacijenata liječenih interferonom: Fisherov egzaktni test

		SKUPINA				P
		Metadon		Buprenorfin		
		N	%	N	%	
SF-36: fizičko funkcioniranje	Bez promjene	19	82,6%	7	50,0%	0,063
	Poboljšanje	4	17,4%	7	50,0%	
SF-36: ograničenje zbog fizičkih poteškoća	Bez promjene	19	82,6%	7	50,0%	0,063
	Poboljšanje	4	17,4%	7	50,0%	
<i>SF-36: ograničenje zbog emocionalnih poteškoća</i>	<i>Bez promjene</i>	22	95,7%	6	42,9%	0,001
	<i>Poboljšanje</i>	1	4,3%	8	57,1%	
SF-36: socijalno funkcioniranje	Bez promjene	21	91,3%	7	50,0%	0,014
	Poboljšanje	2	8,7%	7	50,0%	
SF-36: mentalno zdravlje	Bez promjene	18	78,3%	4	28,6%	0,005
	Poboljšanje	5	21,7%	10	71,4%	
SF-36: vitalnost	Bez promjene	18	78,3%	6	42,9%	0,039
	Poboljšanje	5	21,7%	8	57,1%	
SF-36: tjelesni bolovi	Bez promjene	23	100,0%	9	64,3%	0,005
	Poboljšanje	0	0,0%	5	35,7%	
SF-36: percepcija općeg zdravlja	Bez promjene	21	91,3%	9	64,3%	0,080
	Poboljšanje	2	8,7%	5	35,7%	

Razlika u poboljšanju pojedinih domena kvalitete života nakon 6 mjeseci obzirom na terapijske skupine samo kod HCV pozitivnih pacijenata liječenih interferonom prikazana je u Tablici 14. i na Slici 14. Razvidno je značajno veći udio ispitanika s poboljšanjem kvalitete života u buprenorfinskoj skupini i to u domenama: ograničenje zbog emocionalnih poteškoća, socijalno funkcioniranje, vitalnost i mentalno zdravlje.

**Slika 14.** Razlika u poboljšanju pojedinih domena kvalitete života nakon 6 mjeseci obzirom na terapijske skupine samo kod HCV pozitivnih pacijenata liječenih interferonom



**Tablica 15.** Utjecaj kliničkih i sociodemografskih prediktora na poboljšanje SF-36 domene fizičko funkcioniranje nakon 6 mjeseci praćenja: binarna logistička regresija

SF-36: fizičko funkcioniranje; P=0,010, r <sup>2</sup> =26%	OR	95% CI		P
		Donji	Gornji	
Buprenorfinska terapija vs. Metadonska terapija	1,87	0,82	4,28	0,137
Ženski spol	1,32	0,43	3,99	0,627
Dob (godine)	0,95	0,88	1,02	0,172
<i>Živi na stalnoj adresi</i>	<i>3,37</i>	<i>1,19</i>	<i>9,54</i>	<i>0,022</i>
Živi s drugim uživaocima sredstava	1,71	0,41	7,22	0,464
Stalni radni odnos				0,131
Privremeni radni odnos	0,34	0,08	1,38	0,130
Ostalo	1,32	0,54	3,23	0,541
Stupanj obrazovanja	0,98	0,57	1,69	0,950
U braku/izvanbračnoj zajednici	0,64	0,21	1,94	0,427
Ima djecu	1,29	0,47	3,49	0,623
Bolji materijalni status klijenta	0,59	0,31	1,15	0,120
Psihički poremećaj u obitelji	2,21	0,96	5,11	0,063
Vrsta kontakta: novi klijent	0,71	0,27	1,84	0,475
Nikad nije bio prethodno liječen	4,01	0,65	24,81	0,135
Osobno došao na tretman	0,36	0,14	1,03	0,055
Dob uzimanja prvog sredstva	0,96	0,81	1,13	0,592
Dob uzimanja glavnog sredstva	1,14	0,96	1,35	0,140
Dob početka ovisnosti o glavnom sredstvu	0,98	0,83	1,16	0,796
Intravenozno uzimanje	0,47	0,16	1,42	0,182
Predoziranje	1,28	0,51	3,20	0,598
<i>Pozitivna infekcija HCV</i>	<i>4,63</i>	<i>1,81</i>	<i>11,82</i>	<i>0,001</i>

Utjecaj kliničkih i sociodemografskih prediktora na poboljšanje SF-36 domene fizičko funkcioniranje nakon 6 mjeseci praćenja prikazano je u Tablici 15. Regresijski model je statistički značajan P=0,010 i objašnjava 26% varijance zavisne varijable. Od prediktorskih varijabli koje statistički značajno povećavaju vjerojatnost poboljšanja kvalitete života izdvajaju se: život na stalnoj adresi (OR=3,37; 95% CI=1,19-9,54) te pozitivna HCV infekcija (OR=4,63; 95% CI=1,81-11,82).



**Tablica 16.** Utjecaj kliničkih i sociodemografskih prediktora na poboljšanje SF-36 domene ograničenje zbog fizičkih poteškoća nakon 6 mjeseci praćenja: binarna logistička regresija

SF-36: ograničenje zbog fizičkih poteškoća; P<0,001, r <sup>2</sup> =37%	OR	95% CI		P
		Donji	Gornji	
<i>Buprenorfinska terapija vs. Metadonska terapija</i>	7,75	2,75	21,81	<0,001
Ženski spol	3,22	0,98	10,56	0,053
Dob (godine)	0,94	0,85	1,04	0,255
Živi na stalnoj adresi	1,96	0,63	6,11	0,244
Živi s drugim uživaocima sredstava	0,53	0,09	3,04	0,475
Stalni radni odnos				0,177
Privremeni radni odnos	1,47	0,39	5,53	0,568
Ostalo	0,45	0,16	1,28	0,135
Stupanj obrazovanja	1,14	0,59	2,20	0,693
<i>U braku/izvanbračnoj zajednici</i>	0,11	0,02	0,55	0,008
Ima djecu	1,76	0,50	6,19	0,378
Bolji materijalni status klijenta	0,93	0,43	1,99	0,845
Psihički poremećaj u obitelji	2,26	0,91	5,61	0,079
Vrsta kontakta: novi klijent	0,62	0,17	2,19	0,455
Nikad nije bio prethodno liječen	0,94	0,08	11,17	0,959
Osobno došao na tretman	0,93	0,35	2,49	0,891
Dob uzimanja prvog sredstva	0,89	0,71	1,11	0,308
Dob uzimanja glavnog sredstva	0,95	0,80	1,12	0,536
Dob početka ovisnosti o glavnom sredstvu	1,02	0,87	1,21	0,781
Intravenozno uzimanje	0,46	0,12	1,80	0,265
Predoziranje	0,83	0,29	2,36	0,731
<i>Pozitivna infekcija HCV</i>	3,43	1,15	10,18	0,027

Utjecaj kliničkih i sociodemografskih prediktora na poboljšanje SF-36 domene ograničenje zbog fizičkih poteškoća nakon 6 mjeseci praćenja prikazano je u Tablici 16. Regresijski model je statistički značajan P<0,001 i objašnjava 37% varijance zavisne varijable. Od prediktorskih varijabli koje statistički značajno povećavaju vjerojatnost poboljšanja kvalitete života izdvajaju se: buprenorfinska terapija (OR=7,75; 95% CI=2,75-21,81) te pozitivna HCV infekcija (OR=3,43; 95% CI=1,15-10,18). Život u braku/izvanbračnoj zajednici smanjuje vjerojatnost pripadnosti skupini s poboljšanjem kvalitete života: OR=0,11, 95% CI=0,02-0,55.

**Tablica 17.** Utjecaj kliničkih i sociodemografskih prediktora na poboljšanje SF-36 domene ograničenje zbog emocionalnih poteškoća nakon 6 mjeseci praćenja: binarna logistička regresija

SF-36: ograničenje zbog emocionalnih poteškoća; P=0,009, r <sup>2</sup> =29%	OR	95% CI		P
		Donji	Gornji	
<i>Buprenorfinska terapija vs. Metadonska terapija</i>	7,16	2,28	22,43	0,001
Ženski spol	0,74	0,19	2,86	0,665
Dob (godine)	1,03	0,94	1,14	0,516
Živi na stalnoj adresi	2,34	0,62	8,89	0,211
Živi s drugim uživaocima sredstava	3,49	0,70	17,37	0,128
<i>Stalni radni odnos</i>				0,013
Privremeni radni odnos	0,37	0,09	1,51	0,167
<i>Ostalo (bez radnog odnosa)</i>	0,19	0,06	0,58	0,004
Stupanj obrazovanja	1,67	0,90	3,07	0,103
<i>U braku/izvanbračnoj zajednici</i>	0,15	0,03	0,69	0,015
Ima djecu	1,56	0,44	5,50	0,490
Bolji materijalni status klijenta	0,90	0,39	2,05	0,800
Psihički poremećaj u obitelji	0,65	0,22	1,91	0,436
Vrsta kontakta: novi klijent	1,37	0,41	4,62	0,607
Nikad nije bio prethodno liječen	1,89	0,18	20,01	0,598
Osobno došao na tretman	0,55	0,17	1,76	0,315
Dob uzimanja prvog sredstva	0,92	0,73	1,16	0,485
Dob uzimanja glavnog sredstva	0,99	0,82	1,19	0,893
Dob početka ovisnosti o glavnom sredstvu	0,95	0,79	1,15	0,615
Intravenozno uzimanje	0,56	0,14	2,34	0,430
Predoziranje	1,35	0,45	4,10	0,595
Pozitivna infekcija HCV	2,21	0,73	6,72	0,161

Utjecaj kliničkih i sociodemografskih prediktora na poboljšanje SF-36 domene ograničenje zbog emocionalnih poteškoća nakon 6 mjeseci praćenja prikazano je u Tablici 17. Regresijski model je statistički značajan P=0,009 i objašnjava 29% varijance zavisne varijable. Od prediktorskih varijabli koje statistički značajno povećavaju vjerojatnost poboljšanja kvalitete života izdvaja se buprenorfinska terapija (OR=7,16; 95% CI=2,28-22,43). Život u braku/izvanbračnoj zajednici smanjuje vjerojatnost pripadnosti skupini s poboljšanjem kvalitete života: OR=0,15, 95% CI=0,03-0,69, kao i nezaposlenost OR=0,19 (95% CI=0,06-0,58).

**Tablica 18.** Utjecaj kliničkih i sociodemografskih prediktora na poboljšanje SF-36 domene socijalno funkcioniranje nakon 6 mjeseci praćenja: binarna logistička regresija

SF-36: socijalno funkcioniranje; P=0,003, r <sup>2</sup> =39%	OR	95% CI		P
		Donji	Gornji	
Buprenorfinska terapija vs. Metadonska terapija	1,79	0,46	6,97	0,400
Ženski spol	0,46	0,08	2,76	0,394
Dob (godine)	0,98	0,87	1,10	0,738
<i>Živi na stalnoj adresi</i>	<i>10,21</i>	<i>1,12</i>	<i>93,25</i>	<i>0,039</i>
Živi s drugim uživaocima sredstava	7,63	0,79	73,69	0,079
Stalni radni odnos				0,144
Privremeni radni odnos	0,24	0,03	2,17	0,202
Ostalo	0,27	0,07	1,11	0,069
Stupanj obrazovanja	1,69	0,81	3,51	0,160
U braku/izvanbračnoj zajednici	0,48	0,09	2,48	0,382
<i>Ima djecu</i>	<i>5,64</i>	<i>1,21</i>	<i>26,23</i>	<i>0,028</i>
<i>Bolji materijalni status klijenta</i>	<i>0,21</i>	<i>0,07</i>	<i>0,65</i>	<i>0,007</i>
<i>Psihički poremećaj u obitelji</i>	<i>0,14</i>	<i>0,03</i>	<i>0,82</i>	<i>0,029</i>
Vrsta kontakta: novi klijent	1,18	0,23	6,14	0,845
Nikad nije bio prethodno liječen	0,73	0,02	28,76	0,867
<i>Osobno došao na tretman</i>	<i>4,77</i>	<i>1,30</i>	<i>17,51</i>	<i>0,019</i>
Dob uzimanja prvog sredstva	0,94	0,71	1,25	0,678
Dob uzimanja glavnog sredstva	1,28	0,92	1,76	0,143
Dob početka ovisnosti o glavnom sredstvu	0,70	0,48	1,02	0,065
<i>Intravenozno uzimanje</i>	<i>0,07</i>	<i>0,01</i>	<i>0,45</i>	<i>0,006</i>
Predoziranje	0,84	0,18	4,02	0,825
Pozitivna infekcija HCV	3,87	0,97	15,45	0,055

Utjecaj kliničkih i sociodemografskih prediktora na poboljšanje SF-36 domene socijalno funkcioniranje nakon 6 mjeseci praćenja prikazano je u Tablici 18. Regresijski model je statistički značajan P=0,003 i objašnjava 39% varijance zavisne varijable. Od prediktorskih varijabli koje statistički značajno povećavaju vjerojatnost poboljšanja kvalitete života izdvajaju se: život na stalnoj adresi (OR=10,21; 95% CI=1,12-93,25), djeca (OR=5,64; 95% CI=1,21-26,23) te osobni dolazak na tretman (OR=4,77; 95% CI=1,30-17,51). Psihički poremećaji u obitelji smanjuju vjerojatnost pripadnosti skupini s poboljšanjem kvalitete života: OR=0,14, 95% CI=0,03-0,82, kao i bolji materijalni status: OR=0,21 (95% CI=0,07-0,65) te prethodno intravensko uzimanje sredstava ovisnosti: OR=0,07 (95% CI=0,01-0,45).

**Tablica 19.** Utjecaj kliničkih i sociodemografskih prediktora na poboljšanje SF-36 domene mentalno zdravlje nakon 6 mjeseci praćenja: binarna logistička regresija

SF-36: mentalno zdravlje; P<0,001, r <sup>2</sup> =34%	OR	95% CI		P
		Donji	Gornji	
<i>Buprenorfinska terapija vs. Metadonska terapija</i>	4,11	1,91	8,84	<0,001
Ženski spol	0,86	0,30	2,45	0,778
Dob (godine)	0,94	0,88	1,01	0,083
<i>Živi na stalnoj adresi</i>	5,09	1,81	14,34	0,002
Živi s drugim uživaocima sredstava	3,01	0,74	12,35	0,126
<i>Stalni radni odnos</i>				0,018
<i>Privremeni radni odnos</i>	0,15	0,04	0,61	0,008
Ostalo	1,18	0,51	2,75	0,695
Stupanj obrazovanja	0,98	0,59	1,65	0,949
U braku/izvanbračnoj zajednici	1,63	0,56	4,72	0,369
Ima djecu	1,01	0,39	2,63	0,978
Bolji materijalni status klijenta	0,99	0,52	1,90	0,977
<i>Psihički poremećaj u obitelji</i>	2,58	1,15	5,78	0,021
Vrsta kontakta: novi klijent	0,53	0,22	1,31	0,171
<i>Nikad nije bio prethodno liječen</i>	13,04	1,75	97,32	0,012
Osobno došao na tretman	1,23	0,53	2,81	0,631
Dob uzimanja prvog sredstva	1,17	1,00	1,38	0,055
Dob uzimanja glavnog sredstva	0,98	0,84	1,15	0,828
Dob početka ovisnosti o glavnom sredstvu	1,06	0,91	1,23	0,484
Intravenozno uzimanje	1,23	0,41	3,72	0,714
Predoziranje	1,06	0,45	2,50	0,889
Pozitivna infekcija HCV	0,94	0,41	2,17	0,887

Utjecaj kliničkih i sociodemografskih prediktora na poboljšanje SF-36 domene mentalno zdravlje nakon 6 mjeseci praćenja prikazano je u Tablici 19. Regresijski model je statistički značajan P<0,001 i objašnjava 34% varijance zavisne varijable. Od prediktorskih varijabli koje statistički značajno povećavaju vjerojatnost poboljšanja kvalitete života izdvajaju se: buprenorfinska terapija (OR=4,11; 95% CI=1,91-8,84), život na stalnoj adresi (OR=5,09; 95% CI=1,81-14,34), psihički poremećaji u obitelji (OR=2,58; 95% CI=1,15-5,78) te ako nikad nije bio prethodno liječen (OR=13,04; 95% CI=1,75-97,32). Privremeni radni odnos u odnosu na stalni radni odnos smanjuje vjerojatnost pripadnosti skupini s poboljšanjem kvalitete života u domeni mentalnog zdravlja: OR=0,15, 95% CI=0,04-0,61.

**Tablica 20.** Utjecaj kliničkih i sociodemografskih prediktora na poboljšanje SF-36 domene vitalnost nakon 6 mjeseci praćenja: binarna logistička regresija

SF-36: vitalnost; P=0,002, r <sup>2</sup> =28%	OR	95% CI		P
		Donji	Gornji	
<i>Buprenorfinska terapija vs. Metadonska terapija</i>	3,27	1,52	7,02	0,002
Ženski spol	1,72	0,62	4,77	0,300
Dob (godine)	0,95	0,89	1,03	0,195
<i>Živi na stalnoj adresi</i>	3,25	1,24	8,56	0,017
Živi s drugim uživaocima sredstava	1,45	0,37	5,67	0,590
Stalni radni odnos				0,680
Privremeni radni odnos	0,90	0,28	2,96	0,868
Ostalo	0,69	0,30	1,60	0,388
Stupanj obrazovanja	1,12	0,68	1,83	0,656
U braku/izvanbračnoj zajednici	0,57	0,20	1,66	0,301
<i>Ima djecu</i>	3,66	1,36	9,85	0,010
Bolji materijalni status klijenta	0,93	0,49	1,78	0,836
Psihički poremećaj u obitelji	1,88	0,86	4,13	0,115
<i>Vrsta kontakta: novi klijent</i>	0,35	0,13	0,92	0,033
Nikad nije bio prethodno liječen	0,93	0,13	6,89	0,943
Osobno došao na tretman	1,03	0,46	2,30	0,946
Dob uzimanja prvog sredstva	1,11	0,94	1,31	0,221
Dob uzimanja glavnog sredstva	1,01	0,86	1,17	0,951
Dob početka ovisnosti o glavnom sredstvu	0,95	0,81	1,11	0,491
Intravenozno uzimanje	0,87	0,30	2,56	0,801
Predoziranje	0,87	0,37	2,00	0,734
Pozitivna infekcija HCV	1,60	0,69	3,70	0,275

Utjecaj kliničkih i sociodemografskih prediktora na poboljšanje SF-36 domene vitalnost nakon 6 mjeseci praćenja prikazano je u Tablici 20. Regresijski model je statistički značajan  $P < 0,001$  i objašnjava 28% varijance zavisne varijable. Od prediktorskih varijabli koje statistički značajno povećavaju vjerojatnost poboljšanja kvalitete života izdvajaju se: buprenorfinska terapija (OR=3,27; 95% CI=1,52-7,02), život na stalnoj adresi (OR=3,25; 95% CI=1,24-8,56), djeca (OR=3,66; 95% CI=1,36-9,85). Vrsta kontakta - novi klijent smanjuje vjerojatnost pripadnosti skupini s poboljšanjem kvalitete života u domeni vitalnosti: OR=0,35, 95% CI=0,13-0,92.

**Tablica 21.** Utjecaj kliničkih i sociodemografskih prediktora na poboljšanje SF-36 domene tjelesni bolovi nakon 6 mjeseci praćenja: binarna logistička regresija

SF-36: tjelesni bolovi; P<0,001, r <sup>2</sup> =40%	OR	95% CI		P
		Donji	Gornji	
<i>Buprenorfinska terapija vs. Metadonska terapija</i>	16,51	2,97	91,78	0,001
Ženski spol	4,02	0,57	28,37	0,162
<i>Dob (godine)</i>	1,23	1,08	1,40	0,002
Živi na stalnoj adresi	2,30	0,43	12,38	0,334
Živi s drugim uživaocima sredstava	0,22	0,02	3,21	0,266
Stalni radni odnos				0,410
Privremeni radni odnos	1,57	0,22	11,39	0,653
Ostalo	0,51	0,13	2,02	0,338
<i>Stupanj obrazovanja</i>	0,36	0,13	0,98	0,046
U braku/izvanbračnoj zajednici	0,93	0,17	5,08	0,937
Ima djecu	1,85	0,41	8,35	0,423
<i>Bolji materijalni status klijenta</i>	0,25	0,09	0,72	0,010
Psihički poremećaj u obitelji	0,56	0,16	1,91	0,352
Vrsta kontakta: novi klijent	0,30	0,05	1,73	0,176
Nikad nije bio prethodno liječen	18,40	0,78	432,74	0,071
Osobno došao na tretman	2,67	0,71	10,06	0,146
Dob uzimanja prvog sredstva	1,03	0,79	1,33	0,845
Dob uzimanja glavnog sredstva	1,40	0,97	2,01	0,072
<i>Dob početka ovisnosti o glavnom sredstvu</i>	0,63	0,42	0,95	0,026
Intravenozno uzimanje	1,54	0,18	13,41	0,698
Preoziranje	1,31	0,37	4,63	0,676
Pozitivna infekcija HCV	1,04	0,26	4,16	0,954

Utjecaj kliničkih i sociodemografskih prediktora na poboljšanje SF-36 domene tjelesni bolovi nakon 6 mjeseci praćenja prikazano je u Tablici 21. Regresijski model je statistički značajan P<0,001 i objašnjava 40% varijance zavisne varijable. Od prediktorskih varijabli koje statistički značajno povećavaju vjerojatnost poboljšanja kvalitete života izdvajaju se: buprenorfinska terapija (OR=16,51; 95% CI=2,97-91,78) i starija dob (OR=1,23; 95% CI=1,08-1,40). Veći stupanj obrazovanja, bolji materijalni status klijenta i starija dob početka ovisnosti o glavnom sredstvu kontakta smanjuju vjerojatnost pripadnosti skupini s poboljšanjem kvalitete života u domeni tjelesni bolovi.

**Tablica 22.** Utjecaj kliničkih i sociodemografskih prediktora na poboljšanje SF-36 domene percepcija općeg zdravlja nakon 6 mjeseci praćenja: binarna logistička regresija

SF-36: percepcija općeg zdravlja; P=0,005, r <sup>2</sup> =29%	OR	95% CI		P
		Donji	Gornji	
Buprenorfinska terapija vs. Metadonska terapija	1,47	0,60	3,60	0,401
Ženski spol	0,98	0,30	3,20	0,971
Dob (godine)	0,91	0,82	1,01	0,087
Živi na stalnoj adresi	2,80	0,86	9,15	0,089
Živi s drugim uživaocima sredstava	0,99	0,21	4,72	0,989
<i>Stalni radni odnos</i>				<i>0,007</i>
Privremeni radni odnos	0,88	0,25	3,14	0,840
<i>Ostalo</i>	<i>0,21</i>	<i>0,08</i>	<i>0,57</i>	<i>0,002</i>
Stupanj obrazovanja	0,80	0,44	1,44	0,454
U braku/izvanbračnoj zajednici	0,78	0,21	2,87	0,705
Ima djecu	1,26	0,40	4,02	0,695
Bolji materijalni status klijenta	0,85	0,38	1,93	0,697
Psihički poremećaj u obitelji	0,73	0,29	1,84	0,504
Vrsta kontakta: novi klijent	1,75	0,52	5,87	0,362
Nikad nije bio prethodno liječen	0,00	0,00	.	0,998
Osobno došao na tretman	0,96	0,37	2,52	0,934
Dob uzimanja prvog sredstva	0,85	0,68	1,05	0,129
Dob uzimanja glavnog sredstva	1,23	0,99	1,53	0,063
Dob početka ovisnosti o glavnom sredstvu	0,83	0,66	1,04	0,102
Intravenozno uzimanje	0,80	0,23	2,81	0,728
Predoziranje	0,41	0,14	1,20	0,103
Pozitivna infekcija HCV	0,98	0,35	2,74	0,968

Utjecaj kliničkih i sociodemografskih prediktora na poboljšanje SF-36 domene percepcija općeg zdravlja nakon 6 mjeseci praćenja prikazano je u Tablici 22. Regresijski model je statistički značajan P=0,005 i objašnjava 29% varijance zavisne varijable. Nezaposlenost u odnosu na stalni radni odnos smanjuje vjerojatnost pripadnosti skupini s poboljšanjem kvalitete života u domeni percepcija općeg zdravlja: OR=0,21, 95% CI=0,08-0,57.

## 6. RASPRAVA

Rezultati studije napravljeni su u odnosu na svaki postojeći opći i specifični cilj istraživanja.

### **6.1. Usporedba kvalitete života u ispitanika ovisnih o opijatima koji primaju buprenorfinску terapiju u odnosu na ispitanike koji primaju metadonsku terapiju u dva razdoblja: pri uzorkovanju i nakon šest mjeseci praćenja**

Svrha ovog istraživanja bila je ispitati i usporediti kvalitetu života vezanu uz zdravlje u ispitanika ovisnih o opijatima koji primaju buprenorfinску, odnosno metadonsku supstitucijsku terapiju. Kako bi se isto ispitalo što pouzdanije, ispitanici su bili podvrgnuti sveobuhvatnim mjerenjima prilikom samog uključivanja u istraživanje (uzorkovanja) te nakon šest mjeseci praćenja. S obzirom na određene prednosti buprenorfinске supstitucijske terapije, specifičnost organizacije sustava liječenja ovisnika o opijatima u Republici Hrvatskoj te da pojedina dosadašnja istraživanja ukazuju kako je kvaliteta života ovisnika o opijatima koji primaju buprenorfinскую terapiju bolja u odnosu na one koji primaju metadonsku supstitucijsku terapiju, postavljene su i hipoteze istraživanja:

Kvaliteta života ispitanika ovisnih o opijatima na buprenorfinскоj supstitucijskoj terapiji je bolja u odnosu na ispitanike ovisne o opijatima na metadonskoj supstitucijskoj terapiji.

Ispitanici koji su HCV pozitivni, a primaju buprenorfinскую terapiju ustraju duže i u liječenju HCV infekcije čime posljedično podižu kvalitetu života te ona postaje bolja od one u HCV pozitivnih ispitanika na metadonskoj terapiji.

Rezultati istraživanja ukazuju kako je u prigodnom uzorku ovisnika o opijatima koji su liječeni na području Grada Zagreba kvaliteta života vezana uz zdravlje mjerena SF-36 ljestvicom bolja u onih koji primaju buprenorfinскую u odnosu na one koji primaju metadonsku supstitucijsku terapiju, kako u ukupnom broju ispitanika tako i onih koji su HCV pozitivni.

Ispitanici koji su primali buprenorfinскую supstitucijsku terapiju su u ovome istraživanju imali bolju kvalitetu života u prvome mjerenju, to jest prilikom uključivanja



u istraživanje. Isto je bilo izraženo u apsolutnom i relativnom smislu, to jest i u zabilježenim ukupnim vrijednostima na ljestvici te u zabilježenim vrijednostima na pojedinim podljestvicama, to jest domenama kvalitete života. Statistički značajna razlika između ispitanika koji primaju buprenorfinsku i metadonsku supstitucijsku terapiju u prvom mjerenju je zabilježena u domenama: fizičko funkcioniranje ( $P = 0,001$ ), ograničenje zbog fizičkih poteškoća ( $P = 0,023$ ), ograničenje zbog emocionalnih poteškoća ( $P < 0,001$ ), socijalno funkcioniranje ( $P < 0,001$ ), mentalno zdravlje ( $P < 0,001$ ), vitalnost ( $P = 0,001$ ) te percepcija općeg zdravlja ( $P < 0,001$ ). Drugim riječima, jedino u domeni tjelesni bolovi nije zabilježena statistički značajna razlika u korist buprenorfinske naspram metadonske supstitucijske terapije, iako su i u toj domeni ovisnici o opijatima koji su primali buprenorfinsku supstitucijsku terapiju bilježili bolje vrijednosti koje su gotovo dosegle razinu statističke značajnosti ( $P = 0,056$ ).

I u drugom mjerenju, nakon šest mjeseci, ispitanici koji su primali buprenorfinsku supstitucijsku terapiju su također imali bolju kvalitetu života. Štoviše, zabilježene razlike između ispitanika koji su primali buprenorfinsku i metadonsku supstitucijsku terapiju u ovome mjerenju su bile još izraženije. Prema zabilježenim vrijednostima na pojedinim podljestvicama, statistički značajna razlika između dvije terapijske skupine je zabilježena u svim domenama kvalitete života: fizičko funkcioniranje ( $P < 0,001$ ), ograničenje zbog fizičkih poteškoća ( $P < 0,001$ ), ograničenje zbog emocionalnih poteškoća ( $P < 0,001$ ), socijalno funkcioniranje ( $P < 0,001$ ), mentalno zdravlje ( $P < 0,001$ ), vitalnost ( $P < 0,001$ ), tjelesni bolovi ( $P = 0,005$ ) te percepcija općeg zdravlja ( $P < 0,001$ ). Drugim riječima, osim u domeni tjelesni bolovi gdje je statistički značajna razlika također bila vrlo izražena, razlike u kvaliteti života između buprenorfinske i metadonske terapije su u svim ostalim domenama dosegle krajnju značajnost.

I razina depresivnosti mjerena BDI ljestvicom se statistički značajno razlikovala između ovisnika o opijatima koji su primali buprenorfinsku i metadonsku supstitucijsku terapiju. U prvom mjerenju, ovisnici o opijatima koji su primali metadonsku supstitucijsku terapiju su imali statistički značajno izraženiju depresivnost ( $P < 0,001$ ), a istovjetna statistički značajna razlika između dvije terapijske skupine zabilježena je i u drugom mjerenju ( $P < 0,001$ ). Unatoč tome, u obje terapijske skupine zabilježeno je statistički značajno smanjenje depresivnosti između dva mjerenja, u metadonskoj ( $P < 0,001$ ) i u buprenorfinskoj skupini ( $P < 0,001$ ).

Rezultati ovog istraživanja dijelom su u skladu s rezultatima dosadašnjih istraživanja, iako su u ovome istraživanju zabilježene razlike u kvaliteti života između terapijskih skupina znatno izraženije. Iako je ukupno mali broj istraživanja izravno uspoređivao kvalitetu života ovisnika o opijatima koji primaju buprenorfinsku naspram onih koji primaju metadonsku supstitucijsku terapiju, ili općenito razlike u kvaliteti života s obzirom na različite pristupe i modalitete liječenja, u većem broju prethodnih istraživanja nisu zabilježene statistički značajne razlike u kvaliteti života između ovisnika o opijatima koji primaju metadonsku i onih koji primaju buprenorfinsku supstitucijsku terapiju (69,84,90,95,100,116,163-165). U tek manjem broju istraživanja zabilježene su statistički značajne razlike u kvaliteti života između ove dvije terapijske skupine (89,104,108,122,166). Isto je bilo izraženije kada je predmet mjerenja bila cjelokupna kvaliteta života (nasuprot kvalitete života vezane uz zdravlje), a u tim je istraživanjima mahom zabilježen izraženiji pozitivan učinak buprenorfinske supstitucijske terapije (66,167,168). U domeni kvalitete života vezane uz zdravlje rezultati prethodnih istraživanja ukazali su kako je blagotvoran učinak metadonske supstitucijske terapije na kvalitetu života nešto ranije izražen (pogotovo unutar prvih mjesec dana liječenja) (89). Unatoč tome učinci su u kasnijim mjerenjima postali usporedivi, to jest bez značajnije razlike u učincima buprenorfinske i metadonske supstitucijske terapije na kvalitetu života nakon određenog duljeg vremenskog razdoblja (66,69,84,90,95,100,116,117,163-168).

Ovako značajna razlika između buprenorfinske i metadonske supstitucijske terapije može se tumačiti na nekoliko načina. Ona može biti odraz stvarne razlike između buprenorfinske i metadonske supstitucijske terapije, ona može biti odraz u ovome istraživanju zabilježene razlike u određenim sociodemografskim i kliničkim pokazateljima između dvije terapijske skupine ili pak može biti odraz utjecaja različitih čimbenika koja u ovom istraživanju nisu mjerena, to jest kontrolirana, a koji sami po sebi mogu imati značajan utjecaj na kvalitetu života (a isti su ili neravnomjerno raspoređeni između terapijskih skupina ili su pak odraz neke sustavnije razlike u metodologiji između ovog i usporedivih istraživanja).

Između buprenorfinske i metadonske supstitucijske terapije postoji stvarna razlika koja je odraz specifičnosti njihovih mehanizama djelovanja, učinkovitosti i sigurnosti (kako prilikom kratkoročne primjene, primjerice prilikom procesa detoksifikacije, ili prilikom dugoročne primjene u terapiji održavanja) (15,18,76,78,120,169-172). Naime,

iako se metadonsku supstitucijsku terapiju dugo vremena smatralo neprikosnovenim zlatnim standardom u liječenju ovisnosti o opijatima, sve je veći broj empirijskih istraživanja koji ukazuju na značajne prednosti buprenorfinske terapije (78,120,169,171). Isto je pogotovo izraženo u kratkoročnoj primjeni, gdje se buprenorfin pokazao značajno sigurnijim te subjektivno i objektivno učinkovitijim nego metadon (15,170,171). Navedena razlika je odraz mehanizma djelovanja buprenorfina kao parcijalnog agonista opioidnih receptora uz vrlo visoku letalnu dozu (za razliku od metadona čija je letalna doza izrazito niska). I u postizanju dugoročnih ishoda, buprenorfinska supstitucijska terapija polako preuzima primat (18,76,120,169-172). Osim već spomenute veće sigurnosti od predoziranja samim lijekom, potencijal zlouporabe buprenorfina je značajno manji, bilo u smislu intravenskog uzimanja (pogotovo u sada široko dostupnoj formulaciji zajedno s antagonistom opioidnih receptora - naloksonom), bilo u smislu preprodavanja istoga (kod buprenorfina radi parcijalnog agonizma nakon primjene bez obzira na primijenjenu dozu izostaje uobičajena euforija i posljedični smiraj koji je karakterističan nakon primjene punih agonista poput metadona a kod kojih je ovisan o dozi).

Radi se o takozvanom *ceiling* učinku buprenorfina koji kod samog ovisnika o opijatima ne izaziva usporedno pozitivno potkrepljenje kao kod osnovnog sredstva ovisnosti. Nasuprot time, učinak na negativno potkrepljenje smatra se istovjetnim, to jest i buprenorfin i metadon su u istoj mjeri učinkoviti u prevenciji sindroma sustezanja (uz napomenu kako buprenorfin isti može uzrokovati). Upravo ove karakteristike mogu biti odgovorne za u prethodnim istraživanjima zabilježen ranije izražen pozitivan učinak metadonske supstitucijske terapije na kvalitetu života ovisnika o opijatima (89,173,174). Slično tome, kako je određeni broj ovisnika o opijatima koji primaju opijatsku supstitucijsku terapiju istu sklon zlorabiti, buprenorfin u tome smislu može biti manje prihvatljiv samim ovisnicima, iako se smanjena mogućnost zlouporabe od strane drugih (bilo da se radi o zdravstvenim djelatnicima, osobama koje su odgovorne za organizaciju zdravstvene skrbi ili pak bolesniku bliskim osobama) u suštini promatra kao poželjna karakteristika. Drugim riječima, može biti prisutna stanovita kontradikcija oko toga što ovisnik o opijatima smatra poželjnim učinkom i što poželjnim ili prihvatljivim učincima smatra njegova posredna ili neposredna društvena okolina (66,167,168,175,176).

Svakako treba izdvojiti i činjenicu da se sami inicijalni izbor supstitucijske terapije, a i kasnija doza održavanja, uvijek pregovara sa samim bolesnikom, to jest od

presudne su važnosti i bolesnikova uvjerenja, očekivanja i raznovrsne potrebe (od kojih mnoge u danom trenutku ne moraju biti nužno usmjerene apstinenciji niti oporavku). Isto se može odražavati i na određene ishode liječenja, poput primjerice stope zadržavanja ovisnika u programu supstitucijske terapije (gdje je, istraživanja ukazuju, metadon nešto učinkovitiji) ili određenim subjektivnim mjerama ishoda, poput primjerice prilikom mjerenja cjelokupne kvalitete života koja osim odsustva posrednih i/ili neposrednih učinaka bolesti, obuhvaća i osobni doživljaj zadovoljstva, dobrobiti i blagostanja (66,167,168,175,176). Isto se najbolje ogleda u činjenici da sama apstinencija od uzimanja sredstava ovisnosti i općenito smanjenje ozbiljnosti bolesti ovisnosti nije nužno povezano s poboljšanjem kvalitete života (66,167,168,175-178). Naime, isto uključuje i odricanje od nekih povoljnih učinaka uzimanja sredstava ovisnosti (primjerice status među osobama koje uzimaju sredstva ovisnosti) te može umanjivati sposobnosti nošenja s različitim životnim zahtjevima (primjerice usamljenošću, dosadom, diskriminacijom i slično).

Drugim riječima, da bi liječenje supstitucijskom terapijom bilo učinkovito ono mora usporedno biti usmjereno na sve ostale ključne odrednice ove složene, kronične recidivirajuće bolesti. U tome smislu treba izdvojiti i jedinstveni antidepresivni i stabilizacijski učinak buprenorfina, a koji se povezuje s njegovim specifičnim djelovanjem na opioidne receptore, vjerojatno u smislu antagonizma na kappa opioidnim receptorima (170,171). Osim toga, istraživanja ukazuju kako ovisnici koji primaju buprenorfinu nadomjesnu terapiju postižu bolje rezultate u kognitivnom funkcioniranju, imaju značajno manje izraženih i štetnih neželjenih učinaka (169,170,171). Osim toga, i samo primanje i nadzor nad uzimanjem supstitucijske terapije u tome smislu može imati ograničavajući učinak, što je pogotovo izraženo u ovisnika koji primaju metadonsku nadomjesnu terapiju. Naime, metadonska supstitucijska terapija ima izraženiji neposredni učinak na svijest, psihomotoriku, no i na ostale psihičke funkcije. Upravo radi načina primanja i potrebe strožeg nadzora, ovisnici koji primaju metadonsku supstitucijsku terapiju moraju češće posjećivati nadležne zdravstvene djelatnike te su u tome smislu i značajno ograničeniji što može imati značajan utjecaj na samu kvalitetu života.

Nadalje, moguće je da su razlikama u kvaliteti života između terapijskih skupina ovom istraživanju dijelom doprinijele i zabilježene statistički značajne razlike u

određenim sociodemografskim i kliničkim pokazateljima (66,167,168,176-178). Naime, skupina ispitanika koji su primali metadonsku nadomjesnu terapiju je bila statistički značajno starija (34,82 naspram 32,16 godina starosti) te su dulje bolovali od opijatske ovisnosti (dob početka ovisnosti 22,47 naspram 22,12). Osim toga, ispitanici koji su primali metadonsku supstitucijsku terapiju su prethodno češće doživjeli predoziranje ( $P = 0,038$ ) te su unazad mjesec dana (prije uključivanja u istraživanje) sredstva ovisnosti češće uzimali intravenski ( $P = 0,030$ ). Iz dosadašnje znanstvene literature je poznato kako su starije osobe općenito, a isto se odnosi i na ovisnike o opijatima, sklone kvaliteti života vezane uz zdravlje procjenjivati lošijom (66,167,168,176,177). Osim toga, određena istraživanja ukazuju i kako dulje trajanje ovisnosti o opijatima i nepovoljniji prethodni tijek same bolesti i liječenja (koja je sama po sebi karakterizirana preklapajućim razdobljima aktivnog uzimanja sredstva ovisnosti, liječenja, relapsa i/ili recidiva i razdoblja apstinencije) značajno smanjuju kvalitetu života, bez obzira na trenutni modalitet liječenja (66,167,168,177). Ispitanici koji su primali buprenorfinску supstitucijsku terapiju su imali stabilnije uvjete života (to jest stalnu adresu;  $P = 0,042$ ). Prethodna istraživanja ukazuju kako upravo uvjeti života mogu imati nezavisan, značajan utjecaj na kvalitetu života (66,167,168,176-179). Postojala je statistički značajna razlika u stopi zaraženosti virusom hepatitisa C između ispitanika koji su primali metadonsku i onih koji su primali buprenorfinску supstitucijsku terapiju ( $P < 0,001$ ). Iz dosadašnje znanstvene literature je poznato kako sama zaraženost virusom hepatitisa C značajno utječe na kvalitetu života, a isto je pokazano i kod ovisnika o opijatima koji boluju od ove bolesti (125,128,180,181).

Od čimbenika koji nisu mjereni a koji potencijalno mogu utjecati na zabilježenu statistički značajnu razliku u kvaliteti života između dvije terapijske skupine mogu se izdvojiti određeni drugi demografski čimbenici (poput primjerice etničke pripadnosti ispitanika), socijalni čimbenici (poput primjerice fizičkog, emocionalnog i/ili seksualnog zlostavljanja tijekom života, kriminalna povijest, određene karakteristike neposrednog životnog okruženja), opći zdravstveni čimbenici (poput primjerice postojanja drugih tjelesnih bolesti ili ograničenja), određeni psihički čimbenici (poput primjerice prethodnih psihijatrijskih poremećaja ili liječenja) te čimbenika vezanih uz samu bolest ovisnosti, njezin tijek i liječenja (66,90,122,167,168,176-179). U tome smislu kao možebitno važni čimbenici pokazali su se oni povezani uz samu ovisnost o opijatima

(dosadašnji tijek liječenja ili tijek bolesti kao takve), supstitucijsku terapiju (primjerice trenutne doze supstitucijske terapije i/ili prethodna liječenja supstitucijskom terapijom i/ili dulja trajanja uzimanja određene supstitucijske terapije) i slično (66,90,122,167,168,176-179).

Ovdje vrijedi naglasiti kako u znanstvenoj literaturi ne postoji usuglašenost o utjecaju ovih ili bilo kojih drugih čimbenika na kvalitetu života, bilo da se radi o cjelokupnoj bilo onoj vezanoj uz zdravlje, ovisnika o opijatima koji su u programu supstitucijske terapije. Drugim riječima, tek je za vrlo mali broj ovih čimbenika u različitim istraživanjima pokazan njihov nedvosmisleni utjecaj na kvalitetu života ovisnika o opijatima (66,90,122,167,168,176-179). U tome smislu svakako treba od demografskih čimbenika izdvojiti dob (starija dob povezana je s lošijom kvalitetom života), dok već oko spola postoje suprotstavljeni nalazi. Od socijalnih čimbenika svakako vrijedi izdvojiti zaposlenost koja je i u nedavnom istraživanju istaknuta kao jedan od čimbenika koji ima najizrazitiji utjecaj na kvalitetu života ovisnika o opijatima. Od općih zdravstvenih čimbenika s vrlo jasnim utjecajem na kvalitetu života izdvaja se zaraženost virusom HIV-a, dok je utjecaj zaraženosti virusima hepatitisa značajno manje izražen, uz postojanje suprotstavljenih nalaza (primjerice postojanje zaraženosti virusom hepatitisa B je u nedavnom istraživanju imalo pozitivan utjecaj na kvalitetu života ovisnika o opijatima).

Osim toga, postojanje ozbiljnog komorbidnog bilo tjelesnog bilo psihičkog (a tu osim težih duševnih poremećaja treba izdvojiti i poremećaje ličnosti i ovisnosti i/ili zlouporabu više sredstava ovisnosti) također pokazuje značajan utjecaj na kvalitetu života ovisnika o opijatima (104,182-184). Glede čimbenika vezanih uz bolesti ovisnosti, njezinog prethodnog tijeka i liječenja, rezultati su krajnje nekonzistentni. Primjerice, jedno istraživanje je pokazalo kako je utjecaj metadonske supstitucijske terapije na kvalitetu života ovisan o dozi (na način da više doze ukazuju na bolju kvalitetu života), dok je nedavno istraživanje pokazalo kako su visoke doze metadonske terapije povezane s lošijom kvalitetom života. Slično tome, sama apstinencija od uzimanja osnovnog sredstva ovisnosti nije nedvosmisleno povezana s poboljšanjem kvalitete života ovisnika koji su u programu liječenja supstitucijskom terapijom (iako znatan broj istraživanja ukazuje kako je to slučaj). Niti sama apstinencija od uzimanja drugih sredstava ovisnosti nije nužno povezana s poboljšanjem kvalitete života ovisnika koji primaju supstitucijsku

terapiju (primjerice nedavno istraživanje je pokazalo izraziti nepovoljan učinak uzimanja benzodiazepina, dok je uzimanje amfetamina imalo povoljan učinak) (66,167,168,177). Općenito govoreći, kada se i ustanovi snažna statistička povezanost između pojedinih čimbenika i kvalitete života, vrlo je teško odrediti što je zapravo uzrok, a što posljedica, što medijator, a što moderator tog odnosa. Sve navedeno posljedica je činjenice da je kvaliteta života u bolesti ovisnosti o opijatima još uvijek nedovoljno istražena. Osim toga, glede samog predmeta istraživanja postoje brojne rasprave.

U tome smislu dio autora snažno se zalaže za istraživanja koja su prvenstveno usmjerena cjelokupnoj kvaliteti života kao sveobuhvatnijem pojmu koji obuhvaća i subjektivne kategorije blagostanja, dobrobiti i zadovoljstva bolesnika, dok dio autora smatra kvalitetu života vezanu uz zdravlje (kao odsustva patološkog) ispravnijim ciljem daljnjih istraživanja, pogotovo s obzirom da se te mjere mogu koristiti i u procjenama ekonomičnosti, to jest šire (društvene) isplativosti pojedinih terapijskih intervencija (prvenstveno kroz preračunavanje kvalitete života vezane uz zdravlje u “godine kvalitetnog života” engl. *Quality Adjusted Life Year - QALY*) (66,167,168,176). Osim toga, brojna istraživanja ukazuju kako je kvaliteta života vezana uz zdravlje jedan od najznačajnijih, ako ne i najznačajniji prediktor cjelokupne kvaliteta života i oporavka (engl. *recovery*) ovisnika o opijatima (66,177,178,185).

Ovdje svakako treba izdvojiti i određene specifičnosti organizacije sustava liječenja ovisnika o opijatima u Republici Hrvatskoj a koje mogu značajno doprinositi ovako značajnoj razlici u kvaliteti života između ispitanika koji su primali metadonsku i buprenorfinsku supstitucijsku terapiju. Sustav liječenja ovisnika o opijatima u Republici Hrvatskoj spada u izrazito dostupne sustave, takozvane sustave niskog praga (engl. *low threshold*) koji je osim visoke dostupnosti karakteriziran i mogućnošću liječenja metadonskom i buprenorfinom supstitucijskom terapijom (u određenim tercijarnim ustanovama primjenjuje se i morfin-sulfat no isključivo u programima detoksifikacije ili pak transfera s jednog na drugi modalitet supstitucijske terapije). Takvi sustavi, s vrlo niskim kriterijima za ulazak i zadržavanje (to jest gotovo izostanak kriterija za isključenje) u liječenju, prvenstveno su usmjereni zadržavanju ovisnika te usporednim radom na smanjenu štetu povezanih s bolešću ovisnosti o opijatima. Isto omogućava sveobuhvatno zadovoljenje svih biopsihosocijalnih potreba bolesnika, a doza same supstitucijske terapije predmet je dogovora i pregovora liječnika i bolesnika. Nadalje,

učinkovitost sustava liječenja ovisnika o opijatima u Republici Hrvatskoj je na zavidnoj razini što se ogleda u činjenici da je izrazito visoki postotak ovisnika o opijatima, to jest njih gotovo 70 %, uključeno u sami sustav (to jest liječenje), da je izrazito niska stopa zaraženosti kroničnim zaraznim bolestima kod ovisnika o opijatima (primjerice za HCV 36,1 %, za HBV 5,5 % te za HIV 0,2 %) te da je stopa kriminaliteta relativno niska (na istu su odnedavno utjecale i određene promjene pravnog okvira - to jest razlikovanje kategorija posjedovanja određenih ilegalnih psihoaktivnih tvari za vlastite potrebe i za preprodaju). U sustavu liječenja ovisnika o opijatima u Republici Hrvatskoj nešto je veći broj ovisnika o opijatima koji primaju buprenorfinску supstitucijsku terapiju (52 % - 48%). Isto tako, a to je relativno karakteristično i za gotovo cijelu Europu, ovisnici o opijatima koji su uključeni u program liječenja supstitucijskom terapijom postupno stare (primjerice u Republici Hrvatskoj prosječna dob ovisnika o opijatima koji je u sustavu liječenja iznosila je 25,7 godina, dok je ista 2016. godine iznosila 36,8 godina starosti) što značajno utječe na njihove potrebe.



## **6.2. Utjecaj kliničkih i sociodemografskih prediktora na promjenu pojedinih dimenzija kvalitete života tijekom praćenja**

Kod značajnog broja ovisnika o opijatima, i u jednoj i u drugoj terapijskoj skupini, to jest i onih koji su primali buprenorfinску i onih koji su primali metadonsku supstitucijsku terapiju, u drugom mjerenju zabilježena je statistički značajno bolja kvaliteta života naspram prvog mjerenja. Isto je bilo pogotovo izraženo u ovisnika o opijatima koji su primali buprenorfinскую supstitucijsku terapiju kod kojih je u promatranom razdoblju došlo do poboljšanja u svim domenama kvalitete života: fizičko funkcioniranje ( $P < 0,001$ ), ograničenje zbog fizičkih poteškoća ( $P < 0,001$ ), ograničenje zbog emocionalnih poteškoća ( $P < 0,001$ ), socijalno funkcioniranje ( $P = 0,001$ ), mentalno zdravlje ( $P < 0,001$ ), vitalnost ( $P < 0,001$ ), tjelesni bolovi ( $P = 0,005$ ) te percepcija općeg zdravlja ( $P < 0,001$ ). Nasuprot tome, u ovisnika o opijatima koji su primali metadonsku supstitucijsku terapiju došlo je do poboljšanja kvalitete života u domenama fizičko funkcioniranje ( $P = 0,007$ ) i percepcija općeg zdravlja ( $P = 0,040$ ).

Drugim riječima, razlika u omjeru ispitanika kod kojih je došlo do poboljšanja kvalitete života u drugom mjerenju između buprenorfinске i metadonske skupine bila je najizraženija u domenama ograničenja zbog fizičkih poteškoća ( $P < 0,001$ ), ograničenja zbog emocionalnih poteškoća ( $P < 0,001$ ), mentalnog zdravlja ( $P < 0,001$ ), vitalnosti ( $P < 0,001$ ). Isto je bilo nešto manje izraženo u domenama tjelesnih bolova ( $P = 0,024$ ) te percepciji općeg zdravlja ( $P = 0,027$ ), dok u domenama fizičkog funkcioniranja i socijalnog funkcioniranja nije bilo statistički značajne razlike između dva mjerenja.

Rezultati ovog istraživanja koji pokazuju značajno poboljšanje kvalitete života ovisnika o opijatima tijekom liječenja supstitucijskom terapijom djelomično su u skladu s dosadašnjom literaturom (66,69,84,90,95,100,116,163-168). Prilikom uključanja u program supstitucijske terapije ovisnici o opijatima imaju nisku ukupnu kvalitetu života, kao i kvalitetu života vezanu uz zdravlje (66,69,84,90,95,100,116,163-168,173,174,176-178). Iako se rezultati pojedinih istraživanja uvelike razlikuju, u većini istraživanja može se primijetiti značajno poboljšanje kvalitete života i kvalitete života vezane uz zdravlje u ovisnika o opijatima, a nakon uključanja u program supstitucijske terapije. Istraživanja se značajno razlikuju u procjeni tog učinka, neki će govoriti o vrlo snažnom, a neki o vrlo ograničenom učinku, no većina autora ukazuje na umjereni neposredni učinak po

uključivanju u liječenje koje traje nekoliko prvih mjeseci liječenja (69,84,90,95,100,116,163,165,173,174,176-178).

Ipak, u određenog broja ovisnika (oko 20 %) niti nakon uvođenja supstitucijske terapije neće doći do značajnijeg poboljšanja kvalitete života. Poboljšanje se najčešće može primijetiti u svim domenama kvalitete života vezane uz zdravlje, no ono je nešto izraženije u kompozitnoj fizičkoj domeni (fizičko funkcioniranje, ograničenje zbog fizičkih poteškoća, tjelesni bolovi i percepcija općeg zdravlja) nego u psihičkoj (ograničenje zbog emocionalnih poteškoća, socijalno funkcioniranje, mentalno zdravlje i vitalnost), dok je isto u domeni socijalnog funkcioniranja najmanje izraženo (95,100,116,122,163,165,173,174,176). Izrazito početno poboljšanje tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja supstitucijskom terapijom se tumači neposrednim učincima uspostave apstinencije ili smanjenja uporabe sredstava ovisnosti, ublažavanje smetnji sustezanja, smanjenje učestalosti ponašanja čiji je cilj pribavljanje sredstava ovisnosti, "oslobađanje" određenih psihosocijalnih kapaciteta osobe koje su prethodno bile usmjerene potrazi i pribavljanju sredstava ovisnosti te veći pristup različitim psihosocijalnim i psihofarmakološkim modalitetima liječenja (kako osnovne bolesti ovisnosti tako i komorbidnih psihičkih poremećaja). Međutim, u brojnim istraživanjima je pokazano kako dulje primanje supstitucijske terapije nije nužno povezano s proporcionalnim poboljšanjem kvalitete života (69,84,90,95,100,116,122,163,173,174,177,179).

Drugim riječima, kvaliteta života nije značajno veća u ovisnika o opijatima koji su dulje vremena u programu liječenja supstitucijskom terapijom, to jest, poboljšanje kvalitete života je manje dosljedno, konzistentno kada se supstitucijska terapija uzima dulje vremensko razdoblje. Sve navedeno ukazuje kako nakon određenog vremena uzimanja supstitucijske terapije, a isto je vidljivo i u metadonskoj i u buprenorfinskoj supstitucijskoj terapiji, učinak supstitucijske terapije na kvalitetu života dosiže plato (engl. *ceiling effect*). Nakon tog razdoblja kvaliteta života se više značajnije ne poboljšava, a u određenog broja bolesnika može doći i do pogoršanja kvalitete života, unatoč primanju supstitucijske terapije. Ipak vrijedi naglasiti kako se kvaliteta života vrlo rijetko vraća na početne vrijednosti, to jest one prije početka liječenja supstitucijskom terapijom. Do postupnog smanjenja učinka supstitucijske terapije na poboljšanje kvalitete života ovisnika o opijatima vjerojatno dolazi zbog određenih ograničenja, poput

primjerice obrazovanja, ili pak manjka vještina, što bolesnike onemogućuje u postizanju dugotrajno prihvatljive razine kvalitete života. Ovdje svakako treba istaknuti i nova saznanja o neurobiologiji ovisnosti, koja jasno ukazuju na trajne promjene u mozgu s posljedičnim (i)reverzibilnom gubitkom određenih biopsihosocijalnih kapaciteta osobe (186,187).

Isto može označavati svojevrsnu diskrepanciju između početnih velikih očekivanja bolesnika te poteškoća u ostvarivanju istih kasnije tijekom liječenja, što može imati nepovoljan učinak na procjenu kvalitete života. U tom smislu važno je izdvojiti i stigmiju koja je povezana općenito sa psihičkim poremećajima, no i bolestima ovisnosti (poglavito ovisnosti o opijatima) - upravo se ovisnici o opijatima smatraju jednom od najstigmatiziranih skupina bolesnika. No, postoje istraživanja koja ukazuju kako se kvaliteta života ovisnika o opijatima može oporaviti gotovo do razine kvalitete života opće populacije, ili pak do one razine koja je bila prije nego što je osoba oboljela od ovisnosti o opijatima (66,167,168,179).

Trenutak kada će kvaliteta života za pojedinog ovisnika o opijatima koji je na supstitucijskoj terapiji dosegnuti plato vrlo je teško utvrditi (u samim istraživanjima se u tom smislu najčešće spominje tri, šest ili dvanaest mjeseci), a ona velikim dijelom ovisi o kvaliteti života koju je bolesnik imao i prije uključivanja u program liječenja.

Rezultati istraživanja ukazuju kako se promjene u pojedinim dimenzijama kvalitete života mogu s različitim stupnjem sigurnosti objasniti utjecajem pojedinih kliničkih i sociodemografskih prediktora. Pojedini prediktori su djelovali pozitivno, u smislu da su značajno doprinijeli poboljšanju kvalitete života u promatranom razdoblju, dok su pojedini djelovali negativno, u smislu da su značajno doprinijeli pogoršanju kvalitete života u promatranom razdoblju. Primjerice, najznačajniji pozitivni prediktor poboljšanja kvalitete života u domeni fizičkog funkcioniranja bila je pozitivna infekcija HCV (OR = 4,63; P = 0,001). Na poboljšanje te domene kvalitete života značajno je utjecao i život na stalnoj adresi (OR = 3,37; P = 0,022). Nadalje, na poboljšanje kvalitete života u domeni ograničenja zbog fizičkih poteškoća značajno je utjecalo primanje buprenorfinske (naspram metadonske) supstitucijske terapije (OR = 7,75; P < 0,001) i pozitivna infekcija HCV (OR = 3,43; P = 0,027), dok je život u braku ili izvanbračnoj zajednici značajno utjecao na pogoršanje iste domene kvalitete života (OR = 0,11; P = 0,008). Na poboljšanje

domene kvalitete života ograničenja zbog emocionalnih poteškoća značajno je utjecalo primanje buprenorfinske supstitucijske terapije (OR = 7,16; P = 0,001) dok je na pogoršanje iste domene kvalitete života značajno utjecao život u braku ili izvanbračnoj zajednici (OR = 0,15; P = 0,015) te nezaposlenost (OR = 0,19; P = 0,004). Na poboljšanje domene kvalitete života socijalno funkcioniranje statistički je značajno utjecao život na stalnoj adresi (OR = 10,21; P = 0,039), imanje djece (OR = 5,64; P = 0,028) te osobni dolazak na liječenje (OR = 4,77; P = 0,019), dok su pozitivni obiteljski psihijatrijski hereditet (OR = 0,14; P = 0,029), prethodno intravensko uzimanje sredstava ovisnosti (OR = 0,07; P = 0,006) i bolji materijalni status (OR = 0,21; P = 0,007) značajno utjecali na smanjenje razine kvalitete života u istoj domeni. Na poboljšanje domene kvalitete života mentalno zdravlje statistički je značajno pozitivno utjecao izostanak prethodnih liječenja (OR = 13,04; P = 0,012), život na stalnoj adresi (OR = 5,09; P = 0,002), primanje buprenorfinske supstitucijske terapije (OR = 4,11; P < 0,001) te pozitivan psihijatrijski hereditet (OR = 2,58; P = 0,021). Na pogoršanje kvalitete života u domeni mentalnog zdravlja značajno je utjecao privremeni (u odnosu na stalni) radni odnos ispitanika (OR = 0,15). Na poboljšanje kvalitete života u domeni vitalnosti statistički je značajno utjecalo imanje djece (OR = 3,66; P = 0,010), primanje buprenorfinske supstitucijske terapije (OR = 3,27; P = 0,002) te život na stalnoj adresi (OR = 3,25; P = 0,017), dok negativni prediktori nisu dosegli statistički značajan utjecaj. Na poboljšanje kvalitete života u domeni tjelesnih bolova statistički je značajno utjecalo primanje buprenorfinske supstitucijske terapije (OR = 16,51; P = 0,001) i starija dob ispitanika (OR = 1,23; P = 0,002). Nasuprot tome, viši stupanj obrazovanja (OR = 0,36; P = 0,046), bolji materijalni status (OR = 0,25; P = 0,010) i starija dob početka ovisnosti o glavnom sredstvu ovisnosti (OR = 0,63; P = 0,026) značajno su doprinijeli smanjenju kvalitete života u domeni tjelesnih bolova. Na pogoršanje kvalitete života u dimenziji općeg zdravlja značajno je utjecala nezaposlenost (naspram stalnog radnog odnosa) ispitanika (OR = 0,21; P = 0,002), dok pozitivni prediktori nisu dosegli statistički značajan utjecaj.

Općenito gledajući, u bivarijantnim modelima postotak objašnjene varijance poboljšanja kvalitete života između dva mjerenja bilo je umjeren do slab: najviši zabilježeni postotak objašnjene varijance je zabilježen u domeni tjelesnih bolova gdje je iznosio 40 %, a najniži 26 % objašnjenje varijance u domeni fizičko funkcioniranje. Isto je i očekivano s obzirom na nedostatak u prethodnoj znanstvenoj literaturi pouzdano

utvrđenih prediktora, no i s obzirom da na sami predmet mjerenja, kvalitetu života vezanu uz zdravlje, utječe čitav niz drugih čimbenika koji osim što nisu poznati, svi niti ne mogu biti pouzdano mjereni niti procijenjeni.

Primanje buprenorfinske supstitucijske terapije (naspram metadonske) u razdoblju praćenja od šest mjeseci je bio značajan prediktor poboljšanja kvalitete života vezane uz zdravlje u domenama: ograničenje zbog fizičkih poteškoća, ograničenje zbog emocionalnih poteškoća, mentalno zdravlje, vitalnost te tjelesni bolovi. Drugim riječima, jedino u domenama kvalitete života fizičko funkcioniranje, socijalno funkcioniranje i opće zdravlje buprenorfinska supstitucijska terapija nije bila značajan prediktor poboljšanja kvalitete između dva mjerenja. Nadalje, kada se zbirno uspoređuju omjeri ispitanika s poboljšanom kvalitetom života između dva mjerenja u metadonskoj i buprenorfinskoj skupini u ukupnom broju ispitanika, u ispitanika koji su HCV pozitivni i u onih koji su prethodno liječeni interferonskom terapijom, može se vidjeti kako je u sve tri skupine do značajnog poboljšanja kvalitete života došlo u domenama ograničenje zbog emocionalnih poteškoća, mentalno zdravlje i tjelesni bolovi. Drugim riječima, upravo bi se ove domene mogle označiti kao one kod kojih je utjecaj buprenorfinske supstitucijske terapije najizraženiji, što bi moglo odražavati i stvarnu razliku i koristi specifičnog farmakološkog profila buprenorfina.

Isti nalaz je sukladan literaturi. Naime, s obzirom na mlađu dob i višu prevalenciju muškaraca u populaciji ovisnika o opijatima razina fizičkog funkcioniranja je visoka (u određenom broju istraživanja i sukladna vrijednostima opće populacije), a time je u ovoj domeni znatno teže dokazati statističku značajnost utjecaja pojedine terapijske intervencije. Glede socijalnog funkcioniranja i prethodna su istraživanja pokazala kako je upravo ta domena kvalitete života vezane uz zdravlje od strane ovisnika o opijatima ocijenjena kao izrazito niska (66,69,84,90,95,100,116,122,163,173,174,177,179). Uz navedeno, supstitucijska terapija, bez obzira radi li se o metadonskoj ili buprenorfinskoj, pokazala je upravo najmanje izražen pozitivan utjecaj na kvalitetu života u ovoj domeni, uz izraziti “rezidualni učinak” (nedavno istraživanje pokazalo je kako i oporavljeni ovisnici o opijatima imaju niske vrijednosti ove domene kvalitete života) (179). Isto upućuje na činjenicu da je potrebno dulje vrijeme kako bi se ovisnici o opijatima, čak i nakon što se oporave, u potpunosti (re)integrirali u društvo.

Rezultat koji radi svoje neuobičajenosti zahtijeva poseban osvrt jest onaj koji upućuje kako je infekcija HCV-om pozitivan prediktor poboljšanja kvalitete između dva mjerenja u domenama fizičkog funkcioniranja i ograničenja zbog fizičkih poteškoća. S obzirom da je prethodno poznat nezavisni nepovoljni učinak zaraženosti virusom hepatitisa C na kvalitetu života ovisnika o opijatima, moguće je da radi određenih specifičnosti ispitivane populacije ovisnika o opijatima ona, kao *de facto* jedini komorbidni poremećaj koji nije bio dio isključnih kriterija, ima složeniji učinak od isključivo nepovoljnog. Ipak, dodatnim analizama ostaje razlučiti je li ovom rezultatu neproporcionalno doprinijela skupina ispitanika koji su prethodno liječeni interferonskom terapijom te u kojoj je terapijskoj skupini taj prediktivni učinak bio izraženiji.

Isto tako, donekle je neočekivan rezultat da život u braku ili izvanbračnoj zajednici nezavisno o drugim čimbenicima utječe na smanjenje kvalitete života između dva mjerenja u domenama ograničenja zbog fizičkih poteškoća i ograničenja zbog emocionalnih poteškoća. Isto upućuje na potrebu uključivanja životnih partnera u proces liječenja ovisnika o opijatima, činjenice koje smo do sada bili svjesniji u liječenju drugih ovisnosti, poput primjerice ovisnosti o alkoholu gdje obiteljska terapija čini okosnicu cjelokupne skrbi za bolesnika.

Smjer utjecaja ostalih prediktora promjene pojedinih domena kvalitete života između dva mjerenja, poput onih sociodemografskih (poput stambenog pitanja, radnog odnosa, stupnja obrazovanja, razine prihoda) i kliničkih (povezanih uz prethodni tijek bolesti ovisnosti i njezinog liječenja, poput prethodnog intravenskog uzimanja sredstva ovisnosti, dob početka uzimanja osnovnog sredstva ovisnosti ili prethodna liječenja) sukladni su dosadašnjoj znanstvenoj literaturi (66,84,90,95,100,116,122,163,173,174,177,179).

### 6.3. Usporedba dimenzija kvalitete života ispitanika s normama hrvatske populacije

Rezultati istraživanja ukazuju kako je kvaliteta života ovisnika o opijatima koji su primali metadonsku supstitucijsku terapiju statistički značajno bolja nego kvaliteta života opće populacije Republike Hrvatske u domeni fizičkog funkcioniranja, a isto je bilo izraženije u drugom mjerenju ( $P = 0,040$  naspram  $P = 0,004$ ). Nasuprot tome, opća populacija je u oba mjerenja imala značajno bolju kvalitetu života naspram ovisnika o opijatima koji su primali metadonsku supstitucijsku terapiju u domenama kvalitete života: ograničenje zbog fizičkih poteškoća ( $P = 0,047$  naspram  $P = 0,014$ ), ograničenje zbog emocionalnih poteškoća ( $P < 0,001$  naspram  $P < 0,001$ ), socijalno funkcioniranje ( $P < 0,001$  naspram  $P < 0,001$ ) te mentalno zdravlje ( $P < 0,001$  naspram  $P < 0,001$ ). U ostalim domenama kvalitete života: vitalnost, tjelesni bolovi i percepcija općeg zdravlja nisu zabilježene statistički značajne razlike između ove dvije skupine.

Odnos kvalitete života u ovisnika o opijatima koji su primali buprenorfinску supstitucijsku terapiju naspram kvalitete života pripadnika opće populacije Republike Hrvatske znatno je složeniji. Naime, u prvom mjerenju, ovisnici o opijatima koji su primali buprenorfinскую supstitucijsku terapiju su imali statistički značajno bolju kvalitetu života nego pripadnici opće populacije u domenama fizičkog funkcioniranja ( $P < 0,001$ ), vitalnosti ( $P = 0,016$ ) i percepcije općeg zdravlja ( $P < 0,001$ ), dok su imali lošiju kvalitetu života u domeni socijalnog funkcioniranja ( $P = 0,031$ ). U drugome mjerenju, nakon šest mjeseci praćenja, ovisnici o opijatima koji su primali buprenorfinскую nadomjesnu terapiju su imali statistički značajno bolju kvalitetu života nego pripadnici opće populacije u gotovo svim domenama kvalitete života, osim u domenama ograničenja zbog emocionalnih poteškoća ( $P = 0,201$ ) te socijalnog funkcioniranja ( $P = 0,258$ ). Razlika između ove dvije skupine je bila najizraženija u domenama fizičkog funkcioniranja ( $P < 0,001$ ), ograničenja zbog fizičkih poteškoća ( $P < 0,001$ ), vitalnosti ( $P < 0,001$ ) i percepcije općeg zdravlja ( $P < 0,001$ ), dok je nešto manje bila izražena u domenama mentalnog zdravlja ( $P = 0,019$ ) te tjelesnih bolova ( $P = 0,010$ ).

Prema našim saznanjima, gotovo sva istraživanja pokazala su kako je kvaliteta života ovisnika o opijatima kako prije uključivanja u liječenje, tako i tijekom samog liječenja statistički značajno manja kada se uspoređuje s kvalitetom života opće populacije (66,84,89,90,95,100,116,122,166,173,174,176,177,179). Najizraženije

razlike u tom smislu bile su u kvaliteti života vezanoj uz zdravlje izražene u domenama: socijalno funkcioniranje, ograničenje zbog fizičkih poteškoća, ograničenje zbog emocionalnih poteškoća, mentalno zdravlje i percepcija općeg zdravlja (66,84,163,173,174,177,179). Osim toga, većina istraživanja ukazuje kako ovisnici o opijatima imaju manju kvalitetu života u odnosu na kvalitetu života bolesnika koji boluju od drugih tjelesnih kroničnih bolesti, iako postoje istraživanja koja pokazuju kako je kvaliteta života podjednaka u ove dvije skupine bolesnika (66,166,167,176,179). U tom smislu, kvaliteta života ovisnika o opijatima je najusporedivija s kvalitetom života bolesnika koji boluju od drugih psihičkih poremećaja. Kada se uspoređuje kvaliteta života ovisnika o opijatima s kvalitetom života osoba koje boluju od drugih psihičkih poremećaja, ovisnici o opijatima obično imaju lošije opće zdravlje i socijalno funkcioniranje (66,166,167,176,179).

U tom smislu, vrlo je interesantan i na svoj način vrijedan nalaz da ovisnici o opijatima koji primaju buprenorfinску terapiju određene domene kvalitete života vezane uz zdravlje ocjenjuju boljima nego pripadnici opće populacije Republike Hrvatske, što je pogotovo izraženo u drugom mjerenju. Isto je vjerojatno odraz neravnomjerne raspodjele pojedinih sociodemografskih pokazatelja, poput primjerice mlađe dobi i muškog spola, a koji dokazano imaju povoljan učinak na procjenu kvalitete života vezane uz zdravlje (u tom smislu vrijedi istaknuti kako su u obje terapijske skupine, u oba mjerenja, zabilježene veće vrijednosti u domeni fizičkog funkcioniranja u ovisnika o opijatima nego u općoj populaciji). Kao mogući doprinos ovakvim rezultatima vrijedi istaknuti i vrlo stroge uključne i isključne kriterije prvenstveno u smislu isključenja niza čimbenika koji u populaciji ovisnika mogu biti relativno česti, a imaju izraziti učinak na kvalitetu života, poput primjerice postojanje drugog ozbiljnog psihičkog poremećaja, težeg tjelesne bolesti, usporedno uzimanje glavnog i/ili drugih sredstava ovisnosti i usporedno uzimanje druge psihofarmakološke terapije (osim benzodiazepina). Drugim riječima, kada bi uspoređivali s cjelokupnom populacijom ovisnika o opijatima, moguće da je u ovom istraživanju kvaliteta života vezana uz zdravlje na određeni način precijenjena. Iako iznenađujući, rezultat da su ovisnici o opijatima koji su primali buprenorfinску supstitucijsku terapiju u drugom mjerenju postigli značajno više vrijednosti u domenama koje se prvenstveno odnose na fizičko zdravlje (fizičko funkcioniranje, ograničenje zbog fizičkih poteškoća, tjelesni bolovi i percepcija općeg zdravlja) donekle je sukladan



dosadašnjoj literaturi koja ukazuje kako je ova fizička domena kvalitete života vezane uz zdravlje manje zahvaćena bolešću ovisnosti i njezinim liječenjem (66,166,167,176).

Relativno je uobičajeno da ovisnici o opijatima koji su u programu liječenja supstitucijskom terapijom imaju bolje fizičko funkcioniranje nego usporedne skupine ispitanika (bilo da se radi o bolesnicima s lakšim ili težim tjelesnim bolestima bilo da se radi o bolesnicima s drugim psihičkim poremećajima). Određena istraživanja upućuju čak na usporedivu (a u nekim istraživanjima i bolju) kvalitetu života ovisnika o opijatima koji primaju supstitucijsku terapiju s kvalitetom života bolesnika od drugih kroničnih bolesti koji primaju terapiju održavanja (primjerice bolesnici sa šećernom bolešću ili shizofrenijom) (166,167,176,179). Treba naglasiti i kako su vrijednosti kvalitete života vezane uz zdravlje u općoj populaciji Republike Hrvatske manje nego u zapadnim zemljama gdje je većina prethodnih usporedbi provedena. Osim toga, sustav liječenja ovisnosti o opijatima u Republici Hrvatskoj je dokazano vrlo učinkovit u globalnim razmjerima. Nadalje, bolest ovisnosti o opijatima je umnogome jedinstven i izrazito složen socijalno-kulturološki fenomen.

#### **6.4. Usporedba dimenzija kvalitete života između ispitanika koji su HCV pozitivni ovisno o tome jesu li ili nisu liječeni interferonom**

U ovom istraživanju zabilježena je statistički značajna razlika u prevalenciji hepatitis C pozitivnih ispitanika između terapijskih skupina ( $P < 0,001$ ), i to na način da je u skupini ovisnika o opijatima koji primaju metadonsku nadomjesnu terapiju ona iznosila 53,3%, dok je u skupini ovisnika o opijatima koji primaju buprenorfinsku nadomjesnu terapiju ona iznosila 21,82%.

Općenito govoreći, razlika u kvaliteti života između dvije terapijske skupine (buprenorfinska i metadonska supstitucijska terapija) u HCV pozitivnih ovisnika o opijatima je bila značajno manje izražena nego u ovisnika koji nisu HCV pozitivni. Tako, primjerice, u prvom mjerenju je zabilježena statički značajna razlika u kvaliteti života između dvije terapijske skupine ovisnika o opijatima koji su HCV pozitivni jedino u domenama fizičkog funkcioniranja ( $P = 0,003$ ) te percepcije općeg zdravlja ( $P = 0,007$ ). Nasuprot tome, u drugom mjerenju, nakon šest mjeseci, zabilježena je statistički značajna razlika u kvaliteti života između dvije terapijske skupine u ovisnika o opijatima koji su HCV pozitivni u domenama percepcija općeg zdravlja ( $P = 0,007$ ), fizičko funkcioniranje ( $P = 0,001$ ), ograničenje zbog fizičkih poteškoća ( $P = 0,028$ ), ograničenje zbog emocionalnih poteškoća ( $P = 0,035$ ), socijalno funkcioniranje ( $P = 0,006$ ) te percepcija općeg zdravlja ( $P = 0,006$ ).

Drugim riječima, razlika u omjeru HCV pozitivnih ispitanika između dvije terapijske skupine kod kojih je došlo do promjene kvalitete života između prvog i drugog mjerenja bila je najizraženija u domeni ograničenja zbog emocionalnih poteškoća ( $P < 0,001$ ). Isto je bilo nešto manje izraženo u domenama ograničenja zbog fizičkih poteškoća ( $p = 0,004$ ), socijalnog funkcioniranja ( $P = 0,007$ ), mentalnog zdravlja ( $P = 0,017$ ) te tjelesnih bolova ( $P = 0,040$ ), dok u domenama fizičkog funkcioniranja, vitalnosti i percepciji općeg zdravlja nije bilo statistički značajne razlike između dva mjerenja u obje terapijske skupine. Nasuprot tome, depresivnost mjerenja BDI ljestvicom je bila statistički značajno manja u HCV pozitivnih ovisnika o opijatima koji primaju buprenorfinsku naspram onih koji primaju metadonsku supstitucijsku terapiju u prvom ( $P = 0,002$ ) i u drugom mjerenju ( $P < 0,001$ ).

Iz rezultata istraživanja dalo bi se zaključiti kako usporedna infekcija HCV-om u ovisnika o opijatima smanjuje razlike u utjecaju pojedinog modaliteta supstitucijske terapije na kvalitetu života vezanu uz zdravlje i njezino poboljšanje, iako prisutne razlike i dalje ukazuju na značajne prednosti buprenorfinske supstitucijske terapije (naime i ovdje su ispitanici koji su primali buprenorfinsku supstitucijsku terapiju u prvom mjerenju, a pogotovo u drugom imali bolju kvalitetu života nego oni koji su primali metadonsku supstitucijsku terapiju). Drugim riječima, zaraženost virusom hepatitisa C nezavisno, to jest mimo same supstitucijske terapije, utječe na kvalitetu života ovisnika o opijatima. Točan smjer utjecaja zaraženosti virusom hepatitisa C na kvalitetu života nije moguće jednoznačno odrediti, iako bi se moglo reći kako je izraženiji njezin negativan utjecaj kod ovisnika koji su primali buprenorfinsku supstitucijsku terapiju. Primjerice, HCV pozitivni ispitanici u metadonskoj skupini u prvom mjerenju su bili skloniji pozitivnije procjenjivati socijalno funkcioniranje (medijan = 62,50) nego svi ispitanici u metadonskoj skupini (medijan = 50,00), dok u drugom mjerenju nije bilo značajnije razlike (uslijed porasta socijalnog funkcioniranja u ukupnom broju ispitanika). Suprotno tome, HCV pozitivni ispitanici u buprenorfinskoj skupini socijalno funkcioniranje bili su skloniji procjenjivati lošijim nego svi ispitanici u buprenorfinskoj skupini, kako u prvom (medijan 62,50 nasuprot 75,00) tako i u drugom mjerenju (medijan 62,50 nasuprot 75,00). Ovdje vrijedi ukazati kako u tom smislu zaraženost virusom hepatitisa C ima najznačajniji nezavisni utjecaj na domene vitalnost i tjelesni bolovi. Naime, u tim domenama razlika utjecaja na kvalitetu života između dvije terapijske skupine u prvom niti u drugom mjerenju nije dosegla statistički značajnu razliku. Osim toga, naspram rezultata na ukupnom broju ispitanika, kod ispitanika koji su HCV pozitivni nije bilo značajnije razlike u omjeru ispitanika između terapijskih skupina kod kojih je došlo do poboljšanja kvalitete života u domenama percepcije općeg zdravlja i vitalnosti, dok je bilo značajnije razlike u domeni socijalnog funkcioniranja koja nije zabilježena na ukupnom broju ispitanika.

Mogući nepovoljniji utjecaj zaraženosti virusom hepatitisa C na kvalitetu života ovisnika o opijatima koji primaju buprenorfinsku supstitucijsku terapiju mogao bi biti odraz specifičnosti sustava liječenja ovisnika o opijatima u Republici Hrvatskoj (iako se isto može primijetiti u svim sustavima visoke dostupnosti gdje su dostupna oba modaliteta supstitucijske terapije) gdje se buprenorfinska terapija prepisuje ovisnicima o opijatima

koji su na određeni način ili povoljnijeg tijeka bolesti (primjerice kod onih koji imaju manje tjelesnih ili psihičkih komorbiditeta, koji su mlađi, imaju kraću povijest zlouporabe i ovisnosti, koji su kandidati za uspostavu apstinencije u doglednoj budućnosti, koji imaju manje sklonosti kriminalu, intravenskoj zlouporabi, koji imaju izraženiji stupanj podrške bližnjih, jasnije životne ciljeve) ili pak kao sigurniji oblik supstitucijske terapije nakon što se metadonska supstitucijska terapija pokazala neuspješnom ili nedostatnom (primjerice u postizanju apstinencije od konzumacije ilegalnih sredstava ovisnosti, uslijed zlouporabe same supstitucijske terapije, nemogućnosti stabilizacije unatoč izrazito visokim dozama ili pak u postizanju određenih životnih ciljeva bolesnika) (171,172). Isto se ogleda u činjenici da je statistički značajno veća prevalencija HCV pozitivnih ispitanika bila u metadonskoj skupini. Slijedom toga, moguće je da HCV pozitivan status označava zasebnu podskupinu među ovisnicima o opijatima koji primaju buprenorfinску supstitucijsku terapiju koja ima nepovoljniji tijek bolesti ovisnosti.

Brojna prethodna istraživanja ukazuju kako zaraženost virusom hepatitisa C nezavisno utječe na kvalitetu života, kako ovisnika o opijatima (koji ujedno i čine značajan udio u ukupnom broju oboljelih), tako i osobe koje su HCV pozitivne, a nisu ovisnici o opijatima (66,125,128,167,168,177,180,181). U tim istraživanjima smjer utjecaja zaraženosti virusom hepatitisa C na kvalitetu života općenito kao i one vezane uz zdravlje je mahom bio negativan. Upravo iz tog razloga važan je nalaz o višeznačnom, složenom utjecaju zaraženosti virusom hepatitisa C na kvalitetu života i njezino poboljšanje tijekom liječenja supstitucijskom terapijom, što ukazuje na znatno složeniji odnos zaraženosti virusom hepatitisa C, ovisnosti o opijatima i liječenju supstitucijskom terapijom nego što se prethodno pretpostavljalo. Postoji tek manji broj studija koji se bavio istraživanjem kvalitete života vezane uz zdravlje u ovisnika o opijatima koji su HCV pozitivni. Prethodna istraživanja u ovome području bila su prvenstveno usmjerena povezanosti utjecaja ovisnosti o opijatima i različitih modaliteta liječenja iste na zaraženost virusom hepatitisa C i ishodima povezani s tom bolešću (125,151,80,181,188-190).

U tom smislu brojna su istraživanja ukazala na koristi supstitucijske terapije u smanjenju stope incidencije zaraženosti virusom hepatitisa C u ovisnika o opijatima (nedavno istraživanje je pokazalo kako terapija održavanja opijatskom supstitucijskom terapijom bilo metadonskom ili buprenorfinском smanjuje stopu serokonverzije za 60%).

No iako je stopa serokonverzije mala, a čini se kako metadon i buprenorfin u tom smislu imaju usporediv učinak, veliki broj ovisnika o opijatima je već prilikom ulaska u sustav liječenja supstitucijskom terapijom HCV pozitivan što rezultira i visokom prevalencijom te bolesti u populaciji ovisnika. Ipak, čini se kako je supstitucijska terapije učinkovitija u smanjenju šteta povezanih sa zaraženosti virusom HIV-a, gdje je jasno pokazano kako primanje supstitucijske terapije značajno smanjuje učestalost ponašanja rizičnih za prijenos bolesti te stope zaraženosti virusom HIV-a (66,167,168,191,192). Primjerice, rizična ponašanja za prijenos zaraženosti virusom hepatitisa C mogu i dalje unatoč liječenju supstitucijskom terapijom perzistirati, a isto je izraženije među ovisnicima koji nisu svjesni zaraženosti virusom hepatitisa C (vlastitog HCV statusa). Pri tome treba imati na umu kako je manjak svjesnosti o vlastitom HCV statusu česta pojava, poglavito među ovisnicima o opijatima.

Interesantno, samo liječenje hepatitis C virusne infekcije interferonom nije utjecalo na kvalitetu života niti na depresivnost, u prvom i u drugom mjerenju u okvirima ovog istraživanja, kako u skupini ovisnika o opijatima koji su primali buprenorfinску supstitucijsku terapiju, tako i u ovisnika o opijatima koji su primali metadonsku supstitucijsku terapiju. Ipak, i u ovoj skupini ispitanika zabilježene su statistički značajne razlike o utjecaju na kvalitetu života između buprenorfinske i metadonske supstitucijske terapije, koja je manje izražena nego u ukupnoj skupini ispitanika, no usporediva s onom u skupini ovisnika o opijatima koji su HCV pozitivni.

Unatoč tome, zabilježena je razlika između prvog i drugog mjerenja u omjeru ispitanika kod kojih je došlo do poboljšanja kvalitete života između buprenorfinske i metadonske skupine u HCV pozitivnih ispitanika liječenih interferonom u domenama ograničenja zbog emocionalnih poteškoća ( $P = 0,001$ ), socijalnog funkcioniranja ( $P = 0,014$ ), mentalnog zdravlja ( $P = 0,005$ ), vitalnosti ( $P = 0,039$ ) te tjelesnih bolova ( $P = 0,005$ ), dok u domenama fizičkog funkcioniranja, ograničenja zbog fizičkih poteškoća i percepciji općeg zdravlja nije bilo statistički značajne razlike u ovoj skupini ispitanika između dva mjerenja. Drugim riječima, u ovoj skupini bilo je izraženije povećanje kvalitete života u domeni socijalnog funkcioniranja u skupini ispitanika koji su primali buprenorfinску supstitucijsku terapiju, no s obzirom na ukupan broj ispitanika, dok u ovoj skupini nisu zabilježene razlike između terapijskih skupina u ograničenju zbog fizičkih poteškoća i percepcije općeg zdravlja što je zabilježeno na ukupnom broju ispitanika.

Rezultati istraživanja ukazuju kako prethodno liječenje zaraženosti virusom hepatitisa C interferonskom terapijom djelomično poništava razlike u kvaliteti života između dvije terapijske skupine. Drugim riječima, liječenje hepatitis C virusne infekcije interferonskom terapijom ima još izraženiji nezavisni učinak na kvalitetu života u ovisnika o opijatima nego što to ima sama infekcija virusom hepatitisa C. Interesantno je primijetiti kako u obje terapijske skupine koje su prethodno liječene interferonskom terapijom nije zabilježeno značajnije poboljšanje kvalitete života u promatranom razdoblju. Iako je zabilježena statistički značajna razlika u poboljšanju kvalitete života između dvije terapijske skupine, ona je znatno manje izražena nego kada se uspoređuju svi ispitanici te ukupan broj ispitanika koji je HCV pozitivan. Drugim riječima, može se zaključiti kako su pozitivni učinci prethodnog liječenja HCV infekcije u ovisnika o opijatima izraženiji i trajnije prirode u ovisnika koji primaju metadonsku, nego u onih koji primaju buprenorfinску supstitucijsku terapiju. Ipak, s obzirom na relativno mali uzorak ovih ispitanika, njihovu neravnomjernu raspodjelu između terapijskih skupina te izostanak usporednih podataka u znanstvenoj literaturi ove rezultate treba interpretirati s oprezom. Kakav je točno smjer utjecaja prethodnog liječenja interferonskom terapijom na kvalitetu života ovisnika o opijatima koji primaju supstitucijsku terapije ostaje razlučiti. Naime, istraživanja ukazuju kako samo liječenje hepatitis C infekcije interferonskom terapijom može imati dvojaki učinak na kvalitetu života, a s obzirom da interferonska terapija sama po sebi ima čitav spektar neželjenih učinaka sa značajnim utjecajem i na kvalitetu života (125,128,151,180). Nedavno istraživanje u tom smislu pokazalo je kako samo liječenje interferonskom terapijom ima nepovoljan učinak na kvalitetu života vezanu uz zdravlje, koja se tek djelomično oporavlja nakon završetka liječenja. Nasuprot tome, nove metode liječenja HCV infekcije značajno su podnošljivije, učinkovitije i sigurnije te slijedom toga je i njihov utjecaj na kvalitetu života značajno povoljniji (180).

Rezultat kako je veći udio ovisnika koji su primali metadonsku supstitucijsku terapiju prethodno liječio HCV infekciju (u metadonskoj 88 %, dok u buprenorfinskoj skupini 71 %,) može govoriti u prilogu da oni bilo doživljavaju ili jednostavnije zaobilaze brojne prepreke u liječenju HCV infekcije (bilo da se radi o većoj svjesnosti i razini uvida, boljoj upućenosti u mogućnosti liječenja i slično). Ipak, u ovome istraživanju je doista značajan broj ovisnika u obje terapijske skupine koji su HCV pozitivni bio prethodno

liječen interferonskom terapijom što samo po sebi mnogo govori o učinkovitosti sustava liječenja ovisnika o opijatima u Republici Hrvatskoj. Također, od velike je važnosti da ovisnici o opijatima koji primaju supstitucijsku terapiju, kada su uključeni u različite oblike liječenja HCV infekcije, postižu gotovo istovjetne ishode, drugim riječima, stopa postizanja održivog virološkog odgovora (engl. *sustained virological response*) je usporediva s onom u drugih populacija oboljelih od ove bolesti (125,127,128,134,151).

## 6.5. Ograničenja studije

Prije svega, važno je naglasiti čitav niz pristranosti („*bias*“) koji su sastavni dio svakog istraživanja koje kao mjerni instrument koristi samoocjenski upitnik (193). U tom smislu vrijedi istaknuti kako je SF-36 najčešće korišteni instrument u procjeni kvalitete života općenito, a pogotovo kvalitete života vezane uz zdravlje. Isto tako su, SF-36 i njegova kraća inačica SF-15 najčešće korišteni instrumenti u procjeni kvalitete života u opijatskih ovisnika (66,167,176). Osim toga, SF-36 je odabran za mjerenje glavnog ishoda istraživanja jer je prethodno validiran na hrvatskome jeziku te se u mnogim istraživanjima pokazao kao valjan i pouzdan mjerni instrument kvalitete života vezane uz zdravlje te je omogućio usporedbu kvalitete života vezane uz zdravlje između ovisnika o opijatima i pripadnika opće populacije Republike Hrvatske (161,162).

Nadalje, postoje određeni prigovori mjerenju kvalitete vezane uz zdravlje koje je prvenstveno usmjereno procjeni učinaka bolesti na svakodnevno funkcioniranje bolesnika, s posebnom usmjerenošću na procjenu fizičkog i psihičkog zdravlja (66,167,176). Postoje i određeni prigovori koji su usmjereni na sami SF-36 upitnik i njegovu primjenu u ovisnika o opijatima, a koji ga smatraju nedovoljno specifičnim i osjetljivim za ovu specifičnu populaciju (66,176). No, brojna istraživanja su pokazala kako upravo na ovaj način mjerena kvaliteta života vezana uz zdravlje ima odlučujući učinak na cjelokupnu kvalitetu života ovisnika o opijatima (176,178,185). Drugim riječima, upravo se problemi sa zdravljem (ili pak izostanak istih) izdvajaju kao ključna odrednica cjelokupne kvalitete života, koja je širi pojam koji obuhvaća ukupnu dobrobit, blagostanje i zadovoljstvo životom bolesnika. Osim toga, zdravstveno ekonomske procjene učinkovitosti pojedinih modaliteta liječenja uvelike se oslanjaju na kvalitetu života vezanu uz zdravlje (175,176).

Kao važno ograničenje vrijedi istaknuti i da su se mjerenja temeljem kojih su se u istraživanju procjenjivale zavisne i nezavisne varijable oslanjala bilo na iskaz, bilo na njihovu (samo)procjenu ispitanika, to jest ovisnika o opijatima. Prilikom oslanjanja na iskaz ispitanika moguće su pristranosti prisjećanja (engl. *recall bias*), dok su prilikom oslanjanja na samoprocjenu, pogotovo prilikom korištenja pojedinih ljestvica, moguće brojne druge pristranosti. Dostupna literatura pokazuje kako su rezultati koji se temelje na samoprocjeni ovisnika, općenito govoreći, točni (194). Moguće je ograničenje



istraživanja i u smislu takozvanog učinka promatranja (takozvani Hawthorne učinak), to jest pristranost zbog same činjenice sudjelovanja u istraživanju, koja pak može biti na razini ispitanika i istraživača. Isto može biti posebno izraženo u ovom istraživanju jer u okvirima uobičajene skrbi u Republici Hrvatskoj nije uobičajeno mjeriti kvalitetu života.

Značajno ograničenje istraživanja jest i činjenica što nisu mjereni svi čimbenici koji su posredno ili neposredno mogli utjecati na kvalitetu života vezanu uz zdravlje (i njezin odnos sa supstitucijskom terapijom) ovisnika o opijatima. U tom smislu treba još jednom ponoviti kako je vrlo mali broj u dosadašnjoj literaturi utvrđenih čimbenika koji nedvosmisleno utječu na kvalitetu života vezanu uz zdravlje u ovisnika o opijatima te kako je mjerenje svih mogućih čimbenika praktično nemoguće u, po tom pitanju, iznimno heterogenoj skupini ispitanika. Upravo je, stoga, ovo istraživanje provedeno na način da se ta početno heterogena potencijalna skupina ispitanika homogenizira na način da su u istraživanje uključeni samo ovisnici koji su tijekom cijelog razdoblja praćenja od šest mjeseci bili stabilno na dozi održavanja ili metadonskom ili buprenorfinskom supstitucijskom terapijom. Osim toga, u ispitivanje nisu uključeni ispitanici koji bi značajno ograničili usporedivost pojedinih podskupina, poput primjerice onih koji imaju usporedno teži psihički poremećaj ili pak teže tjelesno oboljenje (osim zaraženosti virusom hepatitisa C). Iako je ovakav pristup možda smanjio poopćivost rezultata na opću populaciju ovisnika o opijatima, on je omogućio jasnije razabiranje mogućih stvarnih utjecaja supstitucijske terapije na kvalitetu života.

Postoje i dodatne pristranosti povezane s prigodnim uzorkom na temelju kojega su ispitanici bili uzorkovani. Ovdje vrijedi istaknuti kako se upravo zbog specifičnih karakteristika ovisnika o opijatima i osoba koje boluju od kroničnih zaraznih bolesti nerijetko u istraživanjima tih populacija koriste različite specifične metode uzorkovanja, poput primjerice metode snježne grude (engl. *snow ball*) te da su uzorci uglavnom prigodnog karaktera (195). Uz navedeno, postoje i druge pristranosti povezane uz samo mjesto istraživanja, a koje mogu ograničiti poopćivost dobivenih rezultata. Naime, iako je sustav liječenja ovisnika o opijatima u Republici Hrvatskoj izrazito razgranat, integriran i učinkovit, postoji mogućnosti da je u pojedinim područjima Republike Hrvatske odnos između pojedinih zavisnih i nezavisnih varijabli u ovome istraživanju sustavno drugačiji. Na isto mogu utjecati specifične karakteristike određenih područja u Republici Hrvatskoj i specifične karakteristike njezinih žitelja, to jest ovisnika o opijatima

(u tom smislu vrijedi istaknuti kako doista postoje značajne razlike primjerice među stopama ovisnika o opijatima u pojedinima županijama). Ipak, navedeno je malo vjerojatno s obzirom na činjenicu da su kao mjesta uključivanja ispitanika u istraživanje ciljano odabrane i tercijarne ustanove zdravstvenog sustava (Zavod za dualne poremećaje i Zavod za bolesti ovisnosti Klinike za psihijatriju Vrapče) gdje se liječe ovisnici o opijatima iz svih područja Republike Hrvatske. Nadalje, iako je ovo prvo istraživanje ovoga tipa i sveobuhvatnosti koje je provedeno u Republici Hrvatskoj uspoređivanje rezultata s drugim zemljama je ograničeno s obzirom da postoje značajne razlike u organizaciji zdravstvene skrbi za ovisnike o opijatima (kako primjerice u dostupnosti pojedinih modaliteta liječenja i supstitucijske terapije, tako primjerice u obuhvatu ovisnika). Ovdje vrijedi istaknuti kako je sustav liječenja ovisnika o opijatima u Republici Hrvatskoj jedinstven, kako u smislu široke razgranatosti i dostupnosti različitih modaliteta liječenja i supstitucijske terapije, tako u smislu njihove integriranosti i izrazito visokoj obuhvatnosti ovisnika te učinkovitosti (primjerice u smislu stopa zaraženosti kroničnim zaraznim bolestima, stopa kriminaliteta i slično). U tom smislu, ovo istraživanje je značajan doprinos i svjetskoj znanstvenoj literaturi.

## 7. ZAKLJUČCI

Istraživanje ukazuje kako je kvaliteta života ispitanika ovisnih o opijatima na buprenorfinskoj supstitucijskoj terapiji bolja u odnosu na ispitanike ovisne o opijatima na metadonskoj supstitucijskoj terapiji. Time je i potvrđena prva hipoteza istraživanja.

Ovisnici o opijatima koji su primali buprenorfinску supstitucijsku terapiju su imali bolju kvalitetu života mjerenu SF-36 ljestvicom u odnosu na ispitanike koji su primali metadonsku supstitucijsku terapiju kako u prvom mjerenju, prilikom uzorkovanja, tako i u drugom mjerenju, nakon šest mjeseci. Štoviše, buprenorfinska supstitucijska terapija je imala statistički značajniji pozitivan učinak na sve domene kvalitete života osim tjelesnih bolova u prvom mjerenju, dok je u drugom mjerenju značajniji učinak zabilježen u svim domenama kvalitete života. I u depresivnosti mjerenoj BDI ljestvicom su zabilježene statistički značajno veće vrijednosti u skupini ispitanika koja je primala buprenorfinскую supstitucijsku terapiju. Osim toga, u značajno većem broju ispitanika koji su primali buprenorfinскую terapiju je došlo do poboljšanja kvalitete života u promatranom razdoblju nego što je to bio slučaj s ispitanicima koji su primali metadonsku nadomjesnu terapiju (iako je i kod metadonske skupine ispitanika zabilježeno statistički značajno poboljšanje u domenama fizičkog funkcioniranja i percepcije općeg zdravlja, kao i u depresivnosti). Primanje buprenorfinske supstitucijske terapije je u bivarijatnom modelu istaknuto kao nezavisni prediktor poboljšanja kvalitete života u domenama: ograničenje zbog fizičkih poteškoća, ograničenje zbog emocionalnih poteškoća, mentalno zdravlje, vitalnost te tjelesni bolovi. Drugim riječima, jedino u domenama kvalitete života fizičko funkcioniranje, socijalno funkcioniranje i opće zdravlje buprenorfinska supstitucijska terapija nije bila značajan prediktor poboljšanja kvalitete između dva mjerenja, no u tom slučaju značajan prediktor nije bilo niti primanje metadonske supstitucijske terapije.

Rezultati su umnogome sukladni dosadašnjoj znanstvenoj literaturi, no svakako se izdvaja velika razlika u utjecaju na kvalitetu života buprenorfinske supstitucijske terapije naspram metadonske supstitucijske terapije te rezultat kako je kvaliteta života ispitanika koji su primali buprenorfinскую terapiju u drugom mjerenju u brojnim domenama kvalitete života dosegla, a u određenim bila i povoljnija, nego kvaliteta života opće populacije. Isto je vjerojatno dijelom odraz strogih uključnih i isključnih kriterija,

čiji je cilj i bio ukloniti brojne čimbenike koji imaju značajan nezavisan utjecaj na kvalitetu života ovisnika o opijatima te time omogućiti usporedivost između terapijskih skupina čiji će rezultati odražavati možebitne stvarne razlike u utjecaju metadonske i buprenorfinske supstitucijske terapije na kvalitetu života. Osim toga, moguć je i utjecaj određenih obrazaca propisivanja supstitucijske terapije, jer je uobičajeno buprenorfinsku supstitucijsku terapiju prepisivati ovisnicima o opijatima koji su na određeni način povoljnijeg tijeka bolesti (koji imaju manje bilo tjelesnih ili psihičkih komorbiditeta, koji su mlađi, imaju kraću povijest zlouporabe i ovisnosti, koji su kandidati za uspostavu apstinencije u doglednoj budućnosti, koji imaju manje sklonosti kriminalu, intravenskoj zlouporabi, koji imaju izraženiji stupanj podrške bližnjih i slično). Unatoč specifičnom dizajnu istraživanja, ne može se isključiti utjecaj i nekih drugih čimbenika koji u sklopu ovog istraživanja nisu mjereni, a koji mogu značajno utjecati na kvalitetu života ovisnika o opijatima i njezin odnos s različitim modalitetima supstitucijske terapije.

Drugu hipotezu istraživanja, da ispitanici koji su HCV pozitivni, a primaju buprenorfinsku terapiju ustraju duže i u liječenju HCV infekcije čime posljedično podižu kvalitetu života čime ona postaje bolja od one u HCV pozitivnih ispitanika na metadonskoj terapiji, nije moguće jednoznačno niti odbaciti niti potvrditi. Naime, i u skupini ispitanika koji boluju od infekcije virusom hepatitisa C ispitanici koji su primali buprenorfinsku supstitucijsku terapiju su kvalitetu života procjenjivali povoljnijom nego oni koji su primali metadonsku supstitucijsku terapiju. Unatoč tome, razlike u pojedinim domenama između terapijskih skupina su bile manje izražene te je u manjeg broja ispitanika koji su primali buprenorfinsku supstitucijsku terapiju zabilježeno poboljšanje u drugom mjerenju. Drugim riječima, zaraženost virusom hepatitisa C ima snažan učinak na kvalitetu života ovisnika o opijatima neovisno o supstitucijskoj terapiji što je sukladno prethodnoj literaturi. Smjer tog učinka nije jednostavno odrediti, no čini se kako je zaraženost virusom hepatitisa C imala nešto nepovoljniji učinak na kvalitetu života u ispitanika koji su primali buprenorfinsku supstitucijsku terapiju i na njezino poboljšanje u promatranom razdoblju.

Samo liječenje hepatitis C virusne infekcije interferonom nije značajnije utjecalo na kvalitetu života niti na depresivnost, u prvom i u drugom mjerenju u okvirima ovog istraživanja, kako u skupini ovisnika o opijatima koji su primali buprenorfinsku, tako i u ovisnika o opijatima koji su primali metadonsku supstitucijsku terapiju. Ipak, i u ovoj

skupini ispitanika zabilježene su statistički značajne razlike u utjecaju na kvalitetu života u korist buprenorfinske supstitucijske terapije, koja je manje izražena nego u ukupnoj skupini ispitanika, no dijelom usporediva s onom u skupini ovisnika o opijatima koji su HCV pozitivni. Drugim riječima, i prethodno liječenje interferonskom terapijom ima snažan učinak na kvalitetu života ovisnika o opijatima neovisno o supstitucijskoj terapiji i samoj infekciji virusom hepatitisa C. U obje skupine HCV pozitivnih ispitanika (ukupnoj i podskupini samo onih liječenih interferonom) bilo je izraženije povećanje kvalitete života u promatranom razdoblju u domeni socijalnog funkcioniranja u skupini ispitanika koji su primali buprenorfinsku supstitucijsku terapiju što nije zabilježeno na ukupnom broju ispitanika. Iako je zabilježena statistički značajna razlika u poboljšanju kvalitete života između dvije terapijske skupine, ona je znatno manje izražena nego kada se uspoređuju svi ispitanici te ukupan broj ispitanika koji je HCV pozitivan. Drugim riječima, može se zaključiti kako su pozitivni učinci prethodnog liječenja zaraženosti virusom hepatitisa C u ovisnika o opijatima izraženiji i trajnije prirode u onih koji primaju metadonsku, nego onih koji primaju buprenorfinsku nadomjesnu terapiju.

Rezultati istraživanja važan su doprinos razumijevanju odnosa utjecaja buprenorfinske i metadonske supstitucijske terapije na kvalitetu života ovisnika o opijatima. Poglavito je važan doprinos jer se radi o jedinstvenom uzorku ispitanika. Naime, iako se radi o prigodnom uzorku, postavljanjem strogih uključnih i isključnih kriterija, kao i longitudinalnim praćenjem, omogućeno je da rezultati doista i odražavaju stvarne razlike između ova dva modaliteta supstitucijske terapije, a u značajno manjoj mjeri utjecaj nekog drugog čimbenika. Od velikog je značaja da je u tim jedinstvenim uvjetima buprenorfinska supstitucijska terapija pokazala značajno pozitivnije djelovanje na kvalitetu života vezanu uz zdravlje u ovisnika o opijatima nego metadonska supstitucijska terapija. Isto tako, pokazano je kako zaraženost virusom hepatitisa C, kao i prethodno liječenje iste interferonskom terapijom ima složen utjecaj na kvalitetu života ovisnika o opijatima koji je nezavisan o samoj supstitucijskoj terapiji. Ovo je ujedno i prvo sveobuhvatno istraživanje kvalitete života ovisnika o opijatima u Republici Hrvatskoj što je samo po sebi od velikog značaja jer se radi o integriranom sustavu liječenja ovisnika o opijatima koji je dokazane učinkovitosti kako u liječenju ovisnosti o opijatima tako i u smanjenju šteta koje se povezuju s istom.

Rezultati istraživanja naglašavaju i važnost cjelovitog pristupa liječenju ovisnika o opijatima koji nadilaze puko savladavanje negativnih posljedica bolesti. S obzirom da se radi o kroničnoj recidivirajućoj bolesti s ograničenom mogućnosti izlječenja, nužno je skrb usmjeriti i drugim ciljevima osim onima koji su utemeljeni na normama i vrijednostima društva, poput primjerice socijalno poželjnih ciljeva postizanja i održavanja apstinencije ili sprječavanja činjenja protupravnih djela. U tako usmjerenoj skrbi od presudne je važnosti perspektiva samog bolesnika. Upravo stoga važno je naglasiti važnost i svih drugih psihoterapijskih i socioterapijskih postupaka, a koji su nužni za potpuni oporavak bolesnika. Premda svim intervencijama polazište svakako trebaju biti načela smanjenja šteta, supstitucijsku terapiju treba shvatiti kao temelj oporavka, kao nerijetko nužan, no ne i jedini dostatan čimbenik koji bi isti i omogućio. U konačnici, iako je medicinski model pristupa ovisnosti o opijatima sasvim opravdano prevladao, s obzirom na složenost bolesti ovisnosti općenito, u organizaciju skrbi za ovisnike o opijatima nužno je uključiti i niz drugih službi koje ne spadaju nužno u one zdravstvene.

## 8. SAŽETAK

Ovisnost o opijatima prepoznata je kao kronična recidivirajuća bolest. Uslijed ograničenih mogućnosti izlječenja same bolesti pozornost je sve više usmjerena prema ishodima koji odražavaju vrijednosti, doživljaje i želje bolesnika. Drugim riječima, mimo usmjerenosti isključivo društveno prihvatljivim ciljevima (poput postizanja i održavanja apstinencije), sveobuhvatna i cjelokupna skrb za ovisnike o opijatima danas, usmjerena je ciljevima koji su u skladu s bolesnikovim potrebama i očekivanjima. Kao posebno važan cilj u tom smislu izdvaja se kvaliteta života, odnosno kvaliteta života vezana uz zdravlje. Dosadašnja istraživanja ukazala su na izrazito nisku kvalitetu života ovisnika o opijatima prije uključenja u liječenje, uz umjeren i vremenski ograničen utjecaj liječenja supstitucijskom terapijom na poboljšanje iste. Osim toga, većina istraživanja ukazala je kako nema značajne razlike u utjecaju na kvalitetu života između ovisnika o opijatima koji primaju buprenorfinsku i onih koji primaju metadonsku supstitucijsku terapiju.

Upravo radi navedenog provedeno je longitudinalno istraživanje na prigodnom uzorku ovisnika o opijatima koji su liječeni u Klinici za psihijatriju Vrapče i Nastavnom zavodu za javno zdravstvo dr. Andrija Štampar u Zagrebu. U svrhu kontroliranja brojnih čimbenika koji bi mogli imati značajan nezavisan utjecaj na kvalitetu života ovisnika o opijatima, primijenjeni su strogi uključni i isključni kriteriji. U svrhu procjene kvalitete života korišten je SF-36 upitnik, dok je u svrhu procjene depresivnosti korišten BDI upitnik. Ispitanici su bili podvrgnuti dvama mjerenjima, prilikom uključenja u istraživanje te nakon šest mjeseci, a glavni cilj istraživanja bio je odrediti kvalitetu života i moguće čimbenike utjecaja na istu u ovisnika o opijatima koji se liječe metadonskom i buprenorfinskom supstitucijskom terapijom. Isto tako, kvaliteta života ovisnika o opijatima uspoređena je s kvalitetom života opće populacije te je procjenjivan mogući utjecaj zaraženosti virusom hepatitisa C i prethodnog liječenja iste interferonskom terapijom na kvalitetu života ovisnika o opijatima koji su liječeni supstitucijskom terapijom.

U istraživanju je konačno sudjelovalo 202 ispitanika, 110 koji su u promatranom razdoblju primali buprenorfinsku i 92 koja su primali metadonsku supstitucijsku terapiju. Ispitanici koji su primali buprenorfinsku terapiju su u ovome istraživanju imali statistički značajno bolju kvalitetu života u prvom i u drugom mjerenju nego ispitanici koji su

primali metadonsku supstitucijsku terapiju. Razlike zabilježene u drugom mjerenju su bile znatno izraženije nego u prvom (osim u domeni tjelesnih bolova nisu dosegli krajnju razinu statističke značajnosti), a slijedom toga u značajno većeg broja ovisnika koji su primali buprenorfinску terapiju je tijekom promatranog razdoblja došlo do poboljšanja kvalitete života. Kod značajnog broja ispitanika je, i u jednoj i u drugoj terapijskoj skupini, u drugom mjerenju zabilježena statistički značajno bolja kvaliteta života naspram prvog mjerenja. Isto je bilo pogotovo izraženo u ovisnika o opijatima koji su primali buprenorfinску supstitucijsku terapiju kod kojih je u promatranom razdoblju došlo do poboljšanja u svim domenama kvalitete života. U ispitanika koji su primali metadonsku supstitucijsku terapiju došlo je do poboljšanja kvalitete života između dva mjerenja samo u domenama fizičko funkcioniranje ( $p = 0,007$ ) i percepcije općeg zdravlja ( $p = 0,040$ ).

Primanje buprenorfinске supstitucijske terapije (naspram metadonske) u razdoblju praćenja od šest mjeseci je bio značajan prediktor poboljšanja kvalitete života vezane uz zdravlje u domenama: ograničenja zbog fizičkih poteškoća, ograničenja zbog emocionalnih poteškoća, mentalno zdravlje, vitalnost te tjelesni bolovi. Nadalje, kada se zbirno uspoređuju omjeri ispitanika s poboljšanom kvalitetom života između dva mjerenja u metadonskoj i buprenorfinскоj skupini u ukupnom broju ispitanika, u ispitanika koji su HCV pozitivni i u onih koji su prethodno liječeni interferonskom terapijom, može se vidjeti kako je u sve tri skupine došlo do značajnog poboljšanja kvalitete života u domenama ograničenje zbog emocionalnih poteškoća, mentalno zdravlje i tjelesni bolovi. Drugim riječima, upravo bi se ove domene mogle označiti kao one kod kojih je utjecaj buprenorfinске supstitucijske terapije najizraženiji, što bi moglo odražavati i stvarnu razliku i koristi specifičnog farmakološkog profila buprenorfina.

Rezultati su umnogome sukladni dosadašnjoj znanstvenoj literaturi, no svakako se izdvaja velika razlika u utjecaju na kvalitetu života buprenorfinске supstitucijske terapije naspram metadonske supstitucijske terapije te rezultat da je kvaliteta života ispitanika koji su primali buprenorfinскую terapiju u drugom mjerenju u brojnim domenama kvalitete života dosegla, a u određenim bila i povoljnija (pogotovo u domenama povezanim s fizičkim zdravljem), nego kvaliteta života opće populacije. Nasuprot tome, kvaliteta života ispitanika koji su primali metadonsku terapiju bila je znatno lošija nego ona pripadnika opće populacije, osim u domeni fizičkog funkcioniranja.



Rezultati istraživanja ukazuju kako zaraženost virusom hepatitisa C ima snažan učinak na kvalitetu života ovisnika o opijatima neovisno o supstitucijskoj terapiji. Isto tako, i prethodno liječenje interferonskom terapijom ima snažan učinak na kvalitetu života ovisnika o opijatima neovisno o supstitucijskoj terapiji i samoj zaraženosti virusom hepatitisa C. Ipak, i u tim podskupinama ispitanika zabilježena je značajno bolja kvaliteta života u ispitanika koji su primali buprenorfinску supstitucijsku terapiju.

Rezultati istraživanja važan su doprinos razumijevanju odnosa utjecaja buprenorfinske i metadonske supstitucijske terapije na kvalitetu života ovisnika o opijatima. Od velikog je značaja da je u ovim jedinstvenim istraživačkim uvjetima buprenorfinska supstitucijska terapija pokazala značajno pozitivnije djelovanje na kvalitetu života vezanu uz zdravlje nego metadonska supstitucijska terapija. Isto tako, pokazano je kako zaraženost virusom hepatitisa C, kao i prethodno liječenje iste interferonskom terapijom ima složeni utjecaj na kvalitetu života ovisnika o opijatima koji je nezavisan o samoj supstitucijskoj terapiji.

## 9. ABSTRACT

Thesis title: Influence of substitution therapy and hepatitis C virus infection on the quality of life of individuals with opioid dependence

Ivan Čelić

2019

Opioid dependence is recognized as a chronic recurrent disorder. Because of limited possibilities of completely curing the disorder, the attention is increasingly directed toward outcomes reflecting values, experiences, and wishes of the patient. In other words, outside of the exclusive focus on socially acceptable goals (like achieving and maintaining abstinence), comprehensive overall care for those with opioid dependence is directed today toward goals that are in line with a patient's needs and expectations. In that sense, quality of life is singled out as a particularly important goal, or more precisely quality of life associated with health. Previous research has indicated that there is an extremely low quality of life of those with opioid dependence prior to initiation of treatment, with a moderate and time limited influence of substitution therapy on its improvement. In addition to that, most research has shown that there are no significant differences in influence on quality of life between those with opioid dependence who are on buprenorphine and those on methadone substitution therapy.

Because of that, longitudinal research was conducted on a convenience sample of individuals with opioid dependence treated in University Psychiatric Hospital Vrapče and Andrija Štampar Teaching Institute of Public Health. In order to control for a number of factors that might have a significant and independent association with the quality of life of those with opioid dependence, stringent inclusion and exclusion criteria were used. SF-36 questionnaire was used to assess quality of life, while BDI questionnaire was used to assess depression. Participants were assessed twice, at the inclusion in the study and after six months, and the main aim of the research was to determine the quality of life and possible factors influencing it in individuals with opioid dependence treated with methadone or buprenorphine substitution therapy. Also, the quality of life of opioid dependence patients was compared to the quality of life of the general population, and the possible influence of the hepatitis C virus infection and previous interferon treatment

on the quality of life of opioid dependence patients with substitution therapy was assessed.

The research finally included 202 participants, 110 of which received buprenorphine, and 92 methadone substitution therapy in the observed period. Participants on buprenorphine substitution therapy in this study at both first and second evaluation had statistically significantly better quality of life than participants on methadone substitution therapy. Differences observed at the second evaluation were more pronounced than those seen at the first evaluation (except in the somatic illness domain they did not reach statistical significance), and in line with that in the observed period there was an improvement in the quality of life of those with opioid dependence on buprenorphine substitution therapy. In a significant number of participants from both substitution therapy groups significantly better quality of life was seen at the second evaluation compared to the initial evaluation. That effect was especially pronounced in individuals with opioid dependence on buprenorphine substitution who had improvement in all domains of quality of life during the observed period. In participants on methadone substitution, between two evaluations there was an improvement only in the domain of physical functioning ( $p = 0.007$ ) and perception of general health ( $p = 0.040$ ).

Receiving buprenorphine substitution (compared to methadone) in the 6-month study period was a significant predictor of the improvement of the quality of life associated with health in following domains: limitations due to physical problems, limitations due to emotional problems, mental health, vitality, and physical pain. Furthermore, when cumulatively comparing ratio of participants with improved quality of life between two evaluations in methadone and buprenorphine group in the total number of participants, in those who were HCV positive and those previously treated with interferon, it can be seen that in all three groups significant improvement in the quality of life occurred in the domain of limitations due to emotional problems, mental health, and physical pain. In other words, it is these domains that could be specified as those being influenced by buprenorphine substitution the most, which might reflect the true differences and benefits of the specific pharmacologic profile of buprenorphine.

The results are greatly in line with the existing scientific literature, but what stood out is the significant difference in the influence on the quality of life of the buprenorphine substitution compared to methadone, as well as the result that the quality of life in

numerous domains for those on buprenorphine substitution at the second evaluation equaled that of, and in some proved better (especially in domains associated with physical health) than that in general population. Contrary to that, quality of life for those participants receiving methadone substitution was significantly worse than that of general population, except in the domain of physical functioning.

The results of this research show that the hepatitis C virus infection has a strong effect on the quality of life of those with opioid dependence, regardless of the substitution therapy. Also, previous interferon treatment affected the quality of life of those with opioid dependence significantly, regardless of the substitution therapy and the hepatitis C virus infection. However, even in those participant subgroups significantly better quality of life was seen in the participants on buprenorphine substitution.

The results of this research are an important contribution to the understanding of the relationship of the influence of buprenorphine and methadone on the quality of life of those with opioid dependence. It is of great significance that in these unique study conditions buprenorphine substitution proved to have significantly more positive effect on the quality of life associated with health than the methadone substitution. Also, it was shown that hepatitis C virus infection and the previous interferon therapy influence the quality of life of those with opioid dependence in a complex manner independent of the substitution therapy.

## 10. POPIS LITERATURE

1. National Consensus Development Panel on Effective Medical Treatment of Opiate Addiction. Effective Medical Treatment of Opiate Addiction. JAMA. 1998;280(22):1936-43.
2. Executive summary of the National Research Council's Report 'Informing America's policy on illegal drugs: what we don't know keeps hurting us'. Addiction. 2002;97(6):647-52.
3. Department of Health. Drug Misuse and Dependence – Guidelines on Clinical Management. London: Stationery Office; 1999.
4. Američka psihijatrijska udruga. DSM-5 Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, peto izdanje. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2014.
5. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. MKB-10 - Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, deseta revizija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2012.
6. Verrando R, Robaeys G, Matheï C, Buntinx F. Methadone and buprenorphine maintenance therapies for patient with hepatitis C virus infected after intravenous drug use. Acta Gastroenterol Belg. 2005;68(1):81-5.
7. Crofts N, Jolley D, Kaldor J, van Beek I, Wodak A. Epidemiology of hepatitis C virus infection among injecting drug users in Australia. J Epidemiol Community Health. 1997; 51(6):692–7.
8. Diamantis I, Bassetti S, Erb P, Ladewig D, Gyr K, Battegay M. High prevalence and coinfection rate of hepatitis G and C infections in intravenous drug addicts. J Hepatol. 1997;26(4):794–7.
9. Dinwiddie SH, Shicker L, Newman T. Prevalence of hepatitis C among psychiatric patients in the public sector. Am J Psychiatry. 2003; 160(1):172-4.
10. Backmund M, Meyer K, Wächtler M, Eichenlaub D. Hepatitis C virus infection in injection drug users in Bavaria: risk factors for seropositivity. Eur J Epidemiol. 2003;18(6):563-8.
11. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, i sur. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for

- initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9286):958-65.
12. Wise RA, Koob GF. The development and maintenance of drug addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(2):254-62.
  13. Drake RE, Mueser KT, Clark RE, Wallach MA. The course, treatment, and outcome of substance disorder in persons with severe mental illness. *Am J Orthopsychiatry*. 1996;66(1):42-51.
  14. Goldstein A, Herrera J. Heroin addicts and methadone treatment in Albuquerque: a 22-year follow-up. *Drug Alcohol Depend*. 1995;40(2):139-50.
  15. Noble F, Marie N. Management of Opioid Addiction With Opioid Substitution Treatments: Beyond Methadone and Buprenorphine. Mini review article. *Front Psychiatry*. 2019;9:742.
  16. World Health Organization. Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence. Geneva: WHO, 2009.
  17. de Lima MS, de Oliveira Soares BG, Reisser AA, Farrell M. Pharmacological treatment of cocaine dependence: a systematic review. *Addiction*. 2002;97(8):931-49.
  18. Barnett PG, Rodgers JH, Bloch DA. A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. *Addiction*. 2001;96(5):683-90.
  19. Strang J, Marsden J, Cummins M, Farrell M, Finch E, Gossop M, i sur. Randomized trial of supervised injectable versus oral methadone maintenance: report of feasibility and 6-month outcome. *Addiction*. 2000;95(11):1631-45.
  20. Ward J, Hall W, Mattick, RP. Role of maintenance treatment in opioid dependence. *Lancet*. 1999;353(9148):221-6.
  21. Royal College of Psychiatrists. *Drugs: Dilemmas and Choices*. London: Gaskell, 2000.
  22. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi. *Smjernice za farmakoterapiju opijatskih ovisnika na buprenorfinu*. Zagreb, 2012.
  23. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(14):1153-93.
  24. Inturrisi CE, Verebely K. The levels of methadone in the plasma in methadone maintenance. *Clin Pharmacol Ther*. 1972;13(5):633-7.

25. Chiang CN, Hawks RL. Pharmacokinetics of the combination tablet of buprenorphine and naloxone. *Drug Alcohol Depend.* 2003;70(Suppl 2):S39-47.
26. Strain EC, Moody DE, Stoller KB, Walsh SL, Bigelow GE. Relative bioavailability of different buprenorphine formulations under chronic dosing conditions. *Drug Alcohol Depend.* 2004;74(1):37-43.
27. Fonseca F, Torrens M. Pharmacogenetics of methadone response. *Mol Diagn Ther.* 2018;22(1):57-78.
28. Mégarbane B, Marie N, Pirnay S, Borron SW, Gueye PN, Risède P, i sur. Buprenorphine is protective against the depressive effects of norbuprenorphine on ventilation. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006;212(3):256-67.
29. Villiger JW. Binding of buprenorphine to opiate receptors. Regulation by guanyl nucleotides and metal ions. *Neuropharmacology.* 1984;23(3):373-5.
30. Yassen A, Olofsen E, Romberg R, Sarton E, Teppema L, Danhof M, i sur. Mechanism-based PK/PD modeling of the respiratory depressant effect of buprenorphine and fentanyl in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81(1):50-8.
31. Mohammed W, Alhaddad H, Marie N, Tardy F, Lamballais F, Risede P, i sur. Comparison of tolerance to morphine-induced respiratory and analgesic effects in mice. *Toxicol Lett.* 2013;217(3):251-9.
32. Selley DE, Liu Q, Childers SR. Signal transduction correlates of Mu opioid agonist intrinsic efficacy: receptor-stimulated [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S binding in mMOR-CHO cells and rat thalamus. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;285(2):496-505.
33. Huang P, Kehner GB, Cowan A, Liu-Chen LY. Comparison of pharmacological activities of buprenorphine and norbuprenorphine: norbuprenorphine is a potent opioid agonist. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;297(2):688-95.
34. Cowan A. Buprenorphine: the basic pharmacology revisited. *J Addict Med.* 2007;1(2):68-72.
35. Dahan A, Yassen A, Romberg R, Sarton E, Teppema L, Olofsen E, i sur. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *Br J Anaesth.* 2006;96(5):627-32.
36. Kelly E. Efficacy and ligand bias at the  $\mu$ -opioid receptor. *Br J Pharmacol.* 2013;169(7):1430-46.

37. Raffa RB, Haidery M, Huang H-M, Kalladeen K, Lockstein DE, Ono H, i sur. The clinical analgesic efficacy of buprenorphine. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39(6):577-83.
38. Sacerdote P, Franchi S, Gerra G, Leccese V, Panerai AE, Somaini L. Buprenorphine and methadone maintenance treatment of heroin addicts preserves immune function. *Brain Behav Immun.* 2008;22(4):606-13.
39. Elkana O, Adelson M, Doniger GM, Sason A, Peles E. Cognitive function is largely intact in methadone maintenance treatment patients. *World J Biol Psychiatry.* 2019;20(3):219-29.
40. Maremmani AG, Rovai L, Pani PP, Pacini M, Lamanna F, Rugani F, i sur. Do methadone and buprenorphine have the same impact on psychopathological symptoms of heroin addicts? *Ann Gen Psychiatry.* 2011;10:17.
41. Pani PP, Maremmani I, Pacini M, Lamanna F, Maremmani AG, Dell'osso L. Effect of psychiatric severity on the outcome of methadone maintenance treatment. *Eur Addict Res.* 2011;17(2):80-9.
42. Bizzarri JV, Casetti V, Sanna L, Maremmani AGI, Rovai L, Bacciardi S, i sur. The newer Opioid Agonist Treatment with lower substitutive opiate doses is associated with better toxicology outcome than the older Harm Reduction Treatment. *Ann Gen Psychiatry.* 2016;15:34.
43. Kakko J, Svanborg KD, Kreek MJ, Heilig M. 1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361(9358):662-8.
44. Sees KL, Delucchi KL, Masson C, Rosen A, Clark HW, Robillard H, i sur. Methadone maintenance vs 180-day psychosocially enriched detoxification for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;283(10):1303-10.
45. Wright N, D'Agnone O, Krajci P, Littlewood R, Alho H, Reimer J, i sur. Addressing misuse and diversion of opioid substitution medication: guidance based on systematic evidence review and real-world experience. *J Public Health (Oxf).* 2016;38(3):e368-74.
46. Mégarbane B, Hreiche R, Pirnay S, Marie N, Baud FJ. Does high-dose buprenorphine cause respiratory depression? Possible mechanisms and therapeutic consequences. *Toxicol Rev.* 2006;25(2):79-85.



47. Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, van den Brink W. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study. *PLoS Med.* 2017;14(10):e1002396.
48. Chou R, Weimer MB, Dana T. Methadone overdose and cardiac arrhythmia potential: findings from a review of the evidence for an American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence clinical practice guideline. *J Pain.* 2014;15(4):338-65.
49. Alinejad S, Kazemi T, Zamani N, Hoffman RS, Mehrpour O. A systematic review of the cardiotoxicity of methadone. *EXCLI J.* 2015;14:577-600.
50. Bart G, Wyman Z, Wang Q, Hodges JS, Karim R, Bart BA. Methadone and the QTc interval: paucity of clinically significant factors in a retrospective cohort. *J Addict Med.* 2017;11(6):489-93.
51. Hämmig R, Köhler W, Bonorden-Kleij K, Weber B, Lebentrau K, Berthel T, i sur. Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *J Subst Abuse Treat.* 2014;47(4):275-81.
52. Ling W, Mooney L, Wu L-T. Advances in opioid antagonist treatment for opioid addiction. *Psychiatr Clin North Am.* 2012;35(2):297-308.
53. Jarvis BP, Holtyn AF, Subramaniam S, Tompkins DA, Oga EA, Bigelow GE, i sur. Extended-release injectable naltrexone for opioid use disorder: a systematic review. *Addiction.* 2018;113(7):1188-209.
54. Kerensky T, Walley AY. Opioid overdose prevention and naloxone rescue kits: what we know and what we don't know. *Addict Sci Clin Pract.* 2017;12(1):4.
55. Johnstone RE, Jobes DR, Kennell EM, Behar MG, Smith TC. Reversal of Morphine Anesthesia with Naloxone. *Anesthesiology.* 1974;41(4):361-7.
56. Kim HK, Nelson LS. Reducing the harm of opioid overdose with the safe use of naloxone: a pharmacologic review. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(7):1137-46.
57. The World Health Organization Quality of Life Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL). Development and psychometric properties. *Soc Sci Med.* 1998;46(12):1569-1585.
58. Felce D, Perry J. Quality of life: its definition and measurement. *Res Dev Disabil.* 1995;16(1):51-74.
59. Best CJ, Cummins RA. The Quality of Rural and Metropolitan Life. *Aust J Psychol.* 2000;52(2):69-74.

60. Malla A, Payne J. First-episode psychosis: psychopathology, quality of life and functional outcome. *Schizophr Bull.* 2005;31(3):650-71.
61. Wan C, Fang J, Jiang R, Shen J, Jiang D, Tu X, et al. Development and validation of a quality of life instrument for patients with drug dependence: comparisons with SF-36 and WHOQOL-100. *Int J Nurs Stud.* 2011;48(9):1080-95.
62. Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Qual Life Res.* 2004;13(2):299-310.
63. Miller PG, Miller WR. What should we be aiming for in the treatment of addiction? *Addiction.* 2009;104(5):685-6.
64. Bjorner J, Fayers P, Idler E. Self-rated health. U: Fayers P, Hays RD, et al. *Assessing quality of life in clinical trials.* New York: Oxford University Press; 2004.
65. Baker SR, Pankhurst CL, Robinson PG. Testing relationships between clinical and non-clinical variables in xerostomia: A structural equation model of oral health-related quality of life. *Qual Life Res.* 2007;16(2):297-308.
66. De Maeyer J, Vanderplasschen W, Broekaert E. Quality of life among opiate-dependent individuals: A review of the literature. *Int J Drug Policy.* 2010;21(5):364-80.
67. Stewart AL, Sherbourne CD, Hays RD, Wells KB, Nelson EC, Kamberg CJ, et al. Summary and discussion of MOS measures. U: Stewart AL, Ware JE, et al. *Measuring functioning and well-being: The medical outcomes study approach.* Durham: Duke University Press; 1992. Str. 345-71.
68. Fu TS, Tuan YC, Yen MY, Wu WH, Huang CW, Chen WT, et al. Psychometric properties of the World Health Organization Quality Of Life Assessment-Brief in methadone patients: a validation study in northern Taiwan. *Harm Reduct J.* 2013;10:37.
69. Winklbaur B, Jagsch R, Ebner N, Thau K, Fischer G. Quality of life in patients receiving opioid maintenance therapy. A comparative study of slow-release morphine versus methadone treatment. *Eur Addict Res.* 2008;14(2):99-105.
70. Senbanjo R, Wolff K, Marshall J. Excessive alcohol consumption is associated with reduced quality of life among methadone patients. *Addiction.* 2007;102(2):257-63.
71. Millson PE, Challacombe L, Villeneuve PJ, Fischer B, Strike CJ, Myers T, et al. Self-perceived health among Canadian opiate users. A comparison to the general population and to other chronic disease populations. *Can J Public Health.* 2004;95(2):99-103.

72. Chang KC, Lin CY, Chang CC, Ting SY, Cheng CM, Wang JD. Psychological distress mediated the effects of self-stigma on quality of life in opioid-dependent individuals: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211033.
73. Muldoon MF, Barger SD, Flory JD, Manuck SB. What are quality of life instruments measuring? *BMJ*. 1998;316(7130):542-5.
74. Cummins RA, Lau A, Stokes M. HRQOL and subjective well-being: Noncomplementary forms of outcome measurement. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2004;4(4):413-20.
75. Wiklund I. Assessment of patient-reported outcomes in clinical trials: The example of health-related quality of life. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004;18(3):351-63.
76. Amato L, Davoli M, Perucci CA, Ferri M, Faggiano F, Mattick RP. An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. *J Subst Abuse Treat*. 2005;28(4):321-9.
77. Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD002208.
78. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD002207.
79. Nosyk B, Anglin MD, Brissette S, Kerr T, Marsh D, Schackman B, i sur. A call for evidence-based medical treatment of opioid dependence in the United States and Canada. *Health Aff (Millwood)*. 2013;32(8):1462-9.
80. Moore BA, Fiellin DA, Barry DT, Sullivan LE, Chawarski MC, O'Connor PG, i sur. Primary care office-based buprenorphine treatment: comparison of heroin and prescription opioid dependent patients. *J Gen Intern Med*. 2007;22(4):527-30.
81. Nosyk B, Li L, Evans E, Huang D, Urada D, Wood E, i sur. Utilization and outcomes of detoxification and maintenance treatment for opioid dependence in publicly-funded facilities in California, US: 1991–2012. *Drug Alcohol Depend*. 2014;143:149-57.
82. Soeffing JM, Martin LD, Fingerhood MI, Jasinski DR, Rastegar DA. Buprenorphine maintenance treatment in a primary care setting: outcomes at 1 year. *J Subst Abuse Treat*. 2009;37(4):426-30.

83. Degenhardt L, Bucello C, Mathers B, Briegleb C, Ali H, Hickman M, i sur. Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction*. 2011;106(1):32-51.
84. Nosyk B, Guh DP, Sun H, Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, i sur. Health related quality of life trajectories of patients in opioid substitution treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2011;118(2-3):259-64.
85. Suryaprasad A, White JZ, Xu F, Eichler BA, Hamilton J, Patel A, i sur.. Emerging epidemic of hepatitis C virus infections among young nonurban persons who inject drugs in the United States, 2006–2012. *Clin Infect Dis*. 2014;59(10):1411-9.
86. McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD. Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA*. 2000;284(13):1689-95.
87. Schackman BR, Leff JA, Polsky D, Moore BA, Fiellin DA. Cost-effectiveness of long-term outpatient buprenorphine-naloxone treatment for opioid dependence in primary care. *J Gen Intern Med*. 2012;27(6):669-76.
88. Health Canada. [pristupljeno 21.02.2019.]. Best Practices: Methadone Maintenance Treatment, 2005. Dostupno na: <http://www.hc-sc.gc.ca/hc-ps/pubs/adp-apd/methadone-bp-mp/index-eng.php>.
89. Ponizovsky AM, Grinshpoon A. Quality of life among heroin users on buprenorphine versus methadone maintenance. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2007;33(5):631-42.
90. Nosyk B, Bray JW, Wittenberg E, Aden B, Eggman AA, Weiss RD, i sur. Short term health-related quality of life improvement during opioid agonist treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2015;157:121-8.
91. Volkow ND, Montaner J. The urgency of providing comprehensive and integrated treatment for substance abusers with HIV. *Health Aff (Millwood)*. 2011;30(8):1411-9.
92. Feelemyer JP, Jarlais DCD, Arasteh K, Phillips BW, Hagan H. Changes in quality of life (WHOQOL-BREF) and addiction severity index (ASI) among participants in opioid substitution treatment (OST) in low and middle income countries: an international systematic review. *Drug Alcohol Depend*. 2014;134:251-8.
93. Brogly S, Mercier C, Bruneau J, Palepu A, Franco E. Towards more effective public health programming for injection drug users: development and evaluation of the injection drug user quality of life scale. *Subst Use Misuse*. 2003;38(7):965-92.

94. Laudet AB. The case for considering quality of life in addiction research and clinical practice. *Addict Sci Clin Pract.* 2011;6(1):44-55.
95. De Maeyer J, Vanderplasschen W, Broekaert E. Exploratory Study on Drug Users' Perspectives on Quality of Life: More than Health-Related Quality of Life? *Soc Indic Res.* 2009;90(1):107-26.
96. Padaiga Z, Subata E, Vanagas G. Outpatient methadone maintenance treatment program. Quality of life and health of opioid-dependent persons in Lithuania. *Medicina (Kaunas).* 2007;43(3):235-41.
97. Wang PW, Wu HC, Yen CN, Yeh YC, Chung KS, Chang HC, i sur. Change in quality of life and its predictors in heroin users receiving methadone maintenance treatment in Taiwan: An 18-month follow-up study. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2012;38(3):213-9.
98. Ponizovsky AM, Margolis A, Heled L, Rosca P, Radomislensky I, Grinshpoon A. Improved quality of life, clinical, and psychosocial outcomes among heroin-dependent patients on ambulatory buprenorphine maintenance. *Subst Use Misuse.* 2010;45(1-2):288-313.
99. Chou YC, Shih SF, Tsai WD, Li CS, Xu K, Lee, TS. Improvement of quality of life in methadone treatment patients in northern Taiwan: A follow-up study. *BMC Psychiatry.* 2013;13:190.
100. Maremmani I, Pani PP, Pacini M, Perugi, G. Substance use and quality of life over 12 months among buprenorphine maintenance-treated and methadone maintenance-treated heroin-addicted patients. *J Subst Abuse Treat.* 2007;33(1):91-8.
101. Baharom N, Hassan MR, Ali N, Shah SA. Improvement of quality of life following 6 months of methadone maintenance therapy in Malaysia. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2012;7:32.
102. Lua PL, Talib NS. A 12-month evaluation of health-related quality of life outcomes of methadone maintenance program in a rural Malaysian sample. *Subst Use Misuse.* 2012;47(10):1100-5.
103. Musa R, Abu Bakar AZ, Ali Khan U. Two-year outcomes of methadone maintenance therapy at a clinic in Malaysia. *Asia Pac J Public Health.* 2012;24(5):826-32.

104. Teoh Bing Fei J, Yee A, Habil MH. Psychiatric comorbidity among patients on methadone maintenance therapy and its influence on quality of life. *Am J Addict.* 2016;25(1):49-55.
105. Cheng CM, Chang CC, Wang JD, Chang KC, Ting SY, Lin CY. Negative Impacts of Self-Stigma on the Quality of Life of Patients in Methadone Maintenance Treatment: The Mediated Roles of Psychological Distress and Social Functioning. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(7).
106. Gong A, Huong W, Ng CG, Siddiq A, Nordin ASA, Adlan ASA, i sur. Quality of life assessment of opioid substance abusers on methadone maintenance therapy (MMT) in University Malaya Medical Centre. *ASEAN Journal of Psychiatry,* 2009;10(1):1-11.
107. Habrat B, Chmielewska K, Baran-Furga H, Keszycka B, Taracha E. Subjective quality of life in opiate-dependent patients before admission after six months and one-year participation in methadone program. *Przegl Lek.* 2002;59(4-5):351-4.
108. Marinković M, Djordjević-Jovanović L, Miljković S, Milojković B, Janjić V. Quality of life of treated opiate addicts in the methadone maintenance program and those treated with buprenorphine. *Vojnosanit Pregl.* 2017;74(5):435-44.
109. Aghayan S, Amiri M, Chaman R, Khosravi A. Quality of life in Methadone Maintenance treated patients in Iran. *Int J High Risk Behav Addict.* 2015;4(4):e22275.
110. Gonzales R, Ang A, Marinelli-Casey P, Glik DC, Iguchi MY, Rawson RA, i sur. Health-related quality of life trajectories of methamphetamine-dependent individuals as a function of treatment completion and continued care over a 1-year period. *J Subst Abuse Treat.* 2009;37(4):353-61.
111. Hojjati H, Aloustani S, Akhondzadeh G, Heidari B, Sharif\_Nia H. Study of Mental Health and Its Relation with Quality of Life in Addicts . *JSSU.* 2010; 18(3):207-14.
112. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, Williford WO, Chiang CN, Jones K, i sur. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *N Engl J Med.* 2003;349(10):949-58.
113. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD002207

114. Giacomuzzi SM, Riemer Y, Ertl M, Kemmler G, Rössler H, Hinterhuber H, i sur. Buprenorphine versus methadone maintenance treatment in an ambulant setting: a health-related quality of life assessment. *Addiction*. 2003;98(5):693-702.
115. Dhawan A, Chopra A. Does buprenorphine maintenance improve the quality of life of opioid users? *Indian J Med Res*. 2013;137(1):130-5.
116. Giacomuzzi SM, Ertl M, Kemmler G, Riemer Y, Vigl A. Sublingual buprenorphine and methadone maintenance treatment: a three-year follow-up of quality of life assessment. *ScientificWorldJournal*. 2005; 5:452-68.
117. De Maeyer J, van Nieuwenhuizen C, Bongers IL, Broekaert E, Vanderplassen W. Profiles of quality of life in opiate-dependent individuals after starting methadone treatment: a latent class analysis. *Int J Drug Policy*. 2013;24(4):342-50.
118. Raisch DW, Campbell HM, Garnand DA, Jones MA, Sather MR, Naik R, i sur. Health-related quality of life changes associated with buprenorphine treatment for opioid dependence. *Qual Life Res*. 2012;21(7):1177-83.
119. Zubarán C, Foresti K. Quality of life and substance use: concepts and recent tendencies. *Curr Opin Psychiatry*. 2009; 22(3):281-6.
120. Sordo L, Bravo MJ, Degenhardt L, Ferri M. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2017;357:j1550.
121. Muller AE, Skurtveit S, Clausen T. Many correlates of poor quality of life among substance users entering treatment are not addiction-specific. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14:39.
122. Strada L, Schmidt CS, Rosenkranz M, Verthein U, Scherbaum N, Reimer J, i sur. Factors associated with health-related quality of life in a large national sample of patients receiving opioid substitution treatment in Germany: A cross-sectional study. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2019;14(1):2.
123. Ottar N, Marit B, Larry D. Facilitators and barriers in dual recovery: a literature review of first-person perspectives. *Adv Dual Diagnosis*. 2014;7(3):107–17.
124. Priester MA, Browne T, Iachini A, Clone S, DeHart D, Seay KD. Treatment Access Barriers and Disparities Among Individuals with Co-Occurring Mental Health and Substance Use Disorders: An Integrative Literature Review. *J Subst Abuse Treat*. 2016;61:47–59.

125. Mravcik V, Strada L, Stolfa J, Bencko V, Groshkova T, Reimer J, i sur. Factors associated with uptake, adherence, and efficacy of hepatitis C treatment in people who inject drugs: a literature review. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:1067-75.
126. Scheiner B, Schwabl P, Steiner S, Bucsics T, Chromy D, Aichelburg MC, i sur. Interferon-free regimens improve health-related quality of life and fatigue in HIV/HCV-coinfected patients with advanced liver disease: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(27):e4061.
127. Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infect Dis*. 2015;15:19.
128. Norton BL, Akiyama MJ, Zamor PJ, Litwin AH. Treatment of Chronic Hepatitis C in Patients Receiving Opioid Agonist Therapy: A Review of Best Practice. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32(2):347-70.
129. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med*. 2006;144(10):705-14.
130. Chatterjee S, Tempalski B, Pouget ER, Cooper HL, Cleland CM, Friedman SR. Changes in the prevalence of injection drug use among adolescents and young adults in large U.S. metropolitan areas. *AIDS Behav*. 2011;15(7):1570-8.
131. MSD priručnik dijagnostike i terapije. 18. izd. Split: Placebo; 2010.
132. Martinez AD, Dimova R, Marks KM, Beeder AB, Zeremski M, i sur. Integrated internist–addiction medicine–hepatology model for hepatitis C management for individuals on methadone maintenance. *J Viral Hepat*. 2012;19(1):47-54.
133. Robaeys G, Grebely J, Mauss S, Bruggmann P, Moussalli J, De Gottardi A, i sur. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Clin Infect Dis*. 2013;57(Suppl 2):S129-37.
134. Martinello M, Dore GJ, Matthews GV, Grebely J. Strategies to reduce hepatitis C virus reinfection in people who inject drugs. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32(2):371-93.
135. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, i sur. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and



- prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health*. 2017;5:e1192-207.
136. Handanagić S, Božičević I, Čivljak M, Dominković Z, Šević S, Barbarić J, i sur. HIV and hepatitis C prevalence, and related risk behaviours among people who inject drugs in three cities in Croatia: Findings from respondent-driven sampling surveys. *Int J Drug Policy*. 2016;32:57-63.
  137. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Toward ending viral hepatitis. Geneva: WHO, 2016.
  138. United Nations. Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development. Resolution of the United Nations General Assembly Paper. A/RES/70/1. New York: UN, 2015.
  139. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of late relapse or reinfection with hepatitis C virus after achieving a sustained virological response: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;62(6):683-94.
  140. Grady BP, Schinkel J, Thomas XV, Dalgard O. Hepatitis C virus reinfection following treatment among people who use drugs. *Clin Infect Dis*. 2013;57(Suppl 2):S105-10.
  141. Islam N, Krajden M, Shoveller J, Gustafson P, Gilbert M, Buxton JA, i sur. Incidence, risk factors, and prevention of hepatitis C reinfection: a population-based cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(3):200-10.
  142. Martin NK, Vickerman P, Dore GJ, Grebely J, Miners A, Cairns J, i sur. Prioritization of HCV treatment in the direct-acting antiviral era: an economic evaluation. *J Hepatol*. 2016;65(1):17-25.
  143. Scott N, McBryde ES, Thompson A, Doyle JS, Hellard ME. Treatment scale-up to achieve global HCV incidence and mortality elimination targets: a cost-effectiveness model. *Gut*. 2017;66(8):1507-15.
  144. Razavi H. Reducing a country's HCV-disease burden. The 4th International Symposium on Hepatitis in Substance Users (INHSU 2015). Sydney, Australia, October 7-9, 2015.
  145. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, Shibolet O, i sur. Elbasvir-grazoprevir to treat hepatitis C virus infection in persons receiving opioid agonist therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(9):625-34.

146. Grebely J, Dore GJ, Zeuzem S, Aspinall RJ, Fox R, Han L, i sur. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving opioid substitution therapy: analysis of phase 3 ASTRAL trials. *Clin Infect Dis.* 2016;63(11):1479-81.
147. Harris KA Jr, Arnsten JH, Litwin AH. Successful integration of hepatitis C evaluation and treatment services with methadone maintenance. *J Addict Med.* 2010;4(1):20-6.
148. Perut V, Labalette C, Sogni P, Ferrand I, Salmon-Céron D, Vidal-Trecan G. Access to care of patients with chronic hepatitis C virus infection in a university hospital: Is opioid dependence a limiting condition? *Drug Alcohol Depend.* 2009;104(1-2):78-83.
149. Hellard M, Sacks-Davis R, Gold J. Hepatitis C treatment for injection drug users: a review of the available evidence. *Clin Infect Dis.* 2009;49(4), 561-73.
150. Bachhuber MA, Cunningham CO. Changes in testing for human immunodeficiency virus, sexually transmitted infections, and hepatitis C virus in opioid treatment programs. *JAMA.* 2013;310(24):2671-2.
151. Dimova RB, Zeremski M, Jacobson IM, Hagan H, Des Jarlais DC, Talal AH. Determinants of hepatitis C virus treatment completion and efficacy in drug users assessed by meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013;56(6):806-16.
152. Arora S, Thornton K, Murata G, Deming P, Kalishman S, Dion D, i sur. Outcomes of treatment for hepatitis C virus infection by primary care providers. *N Engl J Med.* 2011;364(23):2199-207.
153. Mauss S, Klinker H. Drug-drug interactions in the treatment of HCV among people who inject drugs. *Clin Infect Dis.* 2013;57(Suppl 2):S125-8.
154. Alavian SM, Mirahmadizadeh A, Javanbakht M, Keshtkaran A, Heidari A, Mashayekhi A, i sur. Effectiveness of methadone maintenance treatment in prevention of hepatitis C virus transmission among injecting drug users. *Hepat Mon.* 2013;13(8):e12411.
155. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Odsjek za HIV/AIDS i druge spolno i krvlju prenosne infekcije. Dostupno na: <http://www.hzjz.hr/sluzbe/sluzba-za-epidemiologiju/odjel-za-pracenje-zaraznihbolesti/odsjek-za-hivaidis-i-druge-spolno-i-krvlju-prenosne-infekcije/>

156. First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JBW, Benjamin L. Structural Clinical Interview for DSM-IV Axis I (SCID-I). Washington: American Psychiatric Press; 1996.
157. First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JBW, Benjamin L. Structural Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II). Washnigton: American Psychiatric Press; 1997.
158. McLellan AT, Luborsky L, Woody GE, O'Brien CP. An improved diagnostic evaluation instrument for substance abuse patients. The Addiction Severity Index. *J Nerv Ment Dis.* 1980;168(1):26-33.
159. [http://www.innovatekmed.com/asset\\_library/catalogue/package\\_inserts/doa/DOAPanelTestworksforanypanelrapid.pdf](http://www.innovatekmed.com/asset_library/catalogue/package_inserts/doa/DOAPanelTestworksforanypanelrapid.pdf) (Pristupljeno: 7. travnja 2014.)
160. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory Twenty-five years of evaluation. *Clin Psych Rev.* 1988;8(1): 77-100.
161. Maslić Seršić D, Vuletić G. Psychometric evaluation and establishing norms of Croatian SF-36 health survey: framework for subjective health research. *Croat Med J.* 2006;47(1):95-102.
162. Jureša V, Ivanković D, Vuletić G, Babić-Banaszak A, Srček I, Mastilica M, i sur. The Croatian Health Survey--SF-36: I. General quality of life assessment. *Coll Antropol.* 2000;24(1):69-78.
163. Krebs E, Kerr T, Wood E, Nosyk B. Characterizing Long-Term Health Related Quality of Life Trajectories of Individuals With Opioid Use Disorder. *J Subst Abuse Treat.* 2016;67:30-7.
164. De Maeyer J, Vanderplasschen W, Lammertyn J, van Nieuwenhuizen C, Sabbe B, Broekaert E. Current quality of life and its determinants among opiate-dependent individuals five years after starting methadone treatment. *Qual Life Res.* 2011;20(1):139-50.
165. Karow A, Verthein U, Pukrop R, Reimer J, Haasen C, Krausz M, i sur. Quality of life profiles and changes in the course of maintenance treatment among 1,015 patients with severe opioid dependence. *Subst Use Misuse.* 2011;46(6):705–15.
166. Bråbäck M, Brådvik L, Troberg K, Isendahl P, Nilsson S, Håkansson A. Health Related Quality of Life in Individuals Transferred from a Needle Exchange Program and Starting Opioid Agonist Treatment. *J Addict.* 2018;2018:3025683.

167. Bray JW, Aden B, Eggman AA, Hellerstein L, Wittenberg E, Nosyk B, i sur. Quality of life as an outcome of opioid use disorder treatment: A systematic review. *J Subst Abuse Treat.* 2017;76:88–93.
168. Thornton JD, Goyat R, Dwibedi N, Kelley GA. Health-related quality of life in patients receiving long-term opioid therapy: a systematic review with meta-analysis. *Qual Life Res.* 2017;26(8):1955–67.
169. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(2):CD002207.
170. Andrews CM, D'Aunno TA, Pollack HA, Friedmann PD. Adoption of evidence-based clinical innovations: the case of buprenorphine use by opioid treatment programs. *Med Care Res Rev.* 2014;71(1):43–60.
171. Dematteis M, Auriacombe M, D'Agnone O, Somaini L, Szerman N, Littlewood R, i sur. Recommendations for buprenorphine and methadone therapy in opioid use disorder: a European consensus. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(18):1987-99.
172. Volkow ND, Jones EB, Einstein EB, Wargo EM. Prevention and Treatment of Opioid Misuse and Addiction: A Review. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(2):208-16.
173. Karow A, Reimer J, Schäfer I, Krausz M, Haasen C, Verthein U. Quality of life under maintenance treatment with heroin versus methadone in patients with opioid dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2010;112(3):209-15.
174. Teoh Bing Fei J, Yee A, Habil MH, Danaee M. Effectiveness of Methadone Maintenance Therapy and Improvement in Quality of Life Following a Decade of Implementation. *J Subst Abuse Treat.* 2016;69:50-6.
175. Tiffany ST, Friedman L, Greenfield SF, Hasin DS, Jackson R. Beyond drug use: a systematic consideration of other outcomes in evaluations of treatments for substance use disorders. *Addiction* 2012;107(4):709-18.
176. Strada L, Vanderplasschen W, Buchholz A, Schulte B, Muller AE, Verthein U, i sur. Measuring quality of life in opioid-dependent people: a systematic review of assessment instruments. *Qual Life Res.* 2017;26(12):3187–200.
177. Millson P, Challacombe L, Villeneuve PJ, Strike CJ, Fischer B, Myers T, i sur. Determinants of health-related quality of life of opiate users at entry to low-threshold methadone programs. *Eur Addict Res.* 2006;12(2):74-82.

178. Villeneuve PJ, Challacombe L, Strike CJ, Myers T, Fischer B, Shore R, i sur. Change in health-related quality of life of opiate users in low threshold methadone programs. *J Subst Use*. 2006;11(2):137-49.
179. Rhee TG, Rosenheck RA. Association of current and past opioid use disorders with health-related quality of life and employment among US adults. *Drug Alcohol Depend*. 2019;199:122-8.
180. Stepanova M, Thompson A, Doyle J, Younossi I, de Avila L, Younossi ZM. Hepatitis C Virus-Infected Patients Receiving Opioid Substitution Therapy Experience Improvement in Patient-Reported Outcomes Following Treatment With Interferon-Free Regimens. *J Infect Dis*. 2018;217(7):1033-43.
181. Doyle JS, Grebely J, Spelman T, Alavi M, Matthews GV, Thompson AJ, i sur. Quality of life and social functioning during treatment of recent hepatitis C infection: a multi-centre prospective cohort. *PLoS One*. 2016;11(6):e0150655.
182. Adan A, Marquez-Arrico JE, Gilchrist G. Comparison of health-related quality of life among men with different co-existing severe mental disorders in treatment for substance use. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15:209.
183. Lozano ÓM, Rojas AJ, Fernández Calderón F. Psychiatric comorbidity and severity of dependence on substance users: how it impacts on their health-related quality of life? *J Ment Health*. 2017;26(2):119-26.
184. Barry DT, Cutter CJ, Beitel M, Kerns RD, Liang C, Schottenfeld RS. Psychiatric Disorders Among Patients Seeking Treatment for Co-Occurring Chronic Pain and Opioid Use Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(10):1413-9.
185. Garner BR, Scott CK, Dennis ML, Funk RR. The relationship between recovery and health-related quality of life. *J Subst Abuse Treat*. 2014;47(4):293-8.
186. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(8):760-73.
187. Volkow ND, Boyle M. Neuroscience of Addiction: Relevance to Prevention and Treatment. *Am J Psychiatry*. 2018 Aug 1;175(8):729-40.
188. Strada L, Schulte B, Schmidt CS, Verthein U, Cremer-Schaeffer P, Krückeberg S, i sur.. Epidemiology of hepatitis C virus infection among people receiving opioid substitution therapy (ECHO): study protocol. *BMC Infect Dis*. 2015;15:563.

189. Larney S, Peacock A, Leung J, Colledge S, Hickman M, Vickerman P, i sur. Global, regional, and country-level coverage of interventions to prevent and manage HIV and hepatitis C among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet Global Health*. 2017;5(12):e1208–20.
190. Schäfer A, Wittchen HU, Backmund M, Soyka M, Gözl J, Siegert J, i sur. Psychopathological changes and quality of life in hepatitis C virus-infected, opioid-dependent patients during maintenance therapy. *Addiction*. 2009;104(4):630–40.
191. Preau M, Protopopescu C, Spire B, Sobel A, Dellamonica P, Moatti JP, i sur. Health related quality of life among both current and former injection drug users who are HIV-infected. *Drug Alcohol Depend*. 2007;86(2-3):175-82.
192. Korthuis PT, Zephyrin LC, Fleishman JA, Saha S, Josephs JS, McGrath MM, i sur. Health-related quality of life in HIV-infected patients: the role of substance use. *AIDS Patient Care STDS*. 2008;22(11):859-67.
193. Chadha NK. *Applied psychometry*. New Delhi: Sage; 2009.
194. Kopak AM, Proctor SL, Hoffmann NG. The cumulative risk associated with demographic background characteristics among substance use treatment patients. *Addict Res Theory*. 2017;25(3):216-24.
195. Urbina S. *Essentials of psychological testing*. Essentials of behavioral science series. Hoboken, New Jersey; John Wiley & Sons: 2004.

## 11. KRATKI ŽIVOTOPIS AUTORA

Ivan Ćelić rođen je 11. prosinca 1976. godine u Metkoviću. Nakon završene prirodoslovno-matematičke gimnazije u Metkoviću, upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu na kojem je diplomirao 2001. godine. Godinu dana nakon toga započeo je pripravnički staž u Klinici za psihijatriju Vrapče i po njegovu završetku 2003. godine položio Državni stručni ispit za liječnika pred povjerenstvom Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. Nakon završenog specijalističkog usavršavanja iz psihijatrije 2008. godine, završava i užu specijalizaciju iz alkoholizma i drugih ovisnosti. Trenutno obnaša funkciju pročelnika Zavoda za dualne poremećaje Klinike za psihijatriju Vrapče.

Od 2003. do 2013. godine bio je glavni tajnik Hrvatskoga katoličkoga liječničkog društva. Član je Hrvatskog psihijatrijskog društva te Hrvatskog društva za alkoholizam i druge ovisnosti. Od 2013. godine obnaša dužnost zastupnika u Gradskoj skupštini Grada Zagreba. Od 2016. godine zastupnik je u Hrvatskom saboru, te trenutno obnaša dužnost potpredsjednika saborskog Odbora za zdravstvo i socijalnu politiku. Predsjednik je Povjerenstva Grada Zagreba za prevenciju i suzbijanje zlouporabe droga te drugih oblika ovisnosti (2017-), kao i predsjednik Povjerenstva za primjenu konoplje u medicinske svrhe pri Ministarstvu zdravstva Republike Hrvatske (2018-). Član je Središnjeg etičkog povjerenstva (2017-).

Dosadašnji znanstveni rad očituje se autorstvom i suautorstvom u osam Current Contents (CC) indeksiranih publikacija. Autor je i suautor brojnih priopćenja i postera na domaćim i inozemnim znanstvenim i stručnim skupovima.