

# ODVISNOST OD ZDRAVIL DRUG DEPENDENCE

AVTOR / AUTHOR:

Stanislav Pišek, mag. farm., spec.

*JZZ Mariborske lekarnе Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: stanislav.pisek@mb-lekarne.si

## 1 UVOD

Odvisnost je bolezenska navezanost na zdravila, psihoaktivne snovi ali nekatere življenjske navade. Ločimo fizično in psihično odvisnost. Fizična odvisnost (ang. physical dependence) se kaže kot stanje prilagoditve telesa na snov, z značilno abstinenco krizo, ki se pojavi po prekinitvi jemanja snovi. Psihična odvisnost (ang. psychological dependence) pa se kaže kot močna čustvena in duševna potreba po ponovni aplikaciji psihoaktivne snovi (1). Ta potreba (hrepenenje) se lahko poveča, ko je odvisnik v stiku z okoljem, ki ga spominja na prejšnje izkušnje. Pri vzdrževanju dolgotrajne odvisnosti od zdravil ima psihična odvisnost večji vpliv kot fizična odvisnost (2).

Odvisnost od zdravil se lahko razvije zaradi zlorabe v smislu nemedicinske uporabe ali pa je posledica zdravljenja pod nadzorom zdravnika (iatrogena odvisnost), kjer se posameznik odvisnosti od posameznega zdravila zaveže, ko nenadoma prekine z zdravljenjem. Pri tem se pojavijo odtegnitveni simptomi.

Vse snovi, ki povzročajo odvisnost, aktivirajo pot nagajevanja (mezolimbčno dopaminergično pot), ki izhaja iz ventralnega tegmentalnega področja srednjih možganov skozi nucleus accumbens v limbčno področje. Pri tem se zviša

## POVZETEK

Odvisnost od zdravil se najpogosteje razvije pri opioidnih analgetikih, anksiolitikih, hipnotikih in sedativih ter psihostimulansih. Odvisnost od navedenih skupin zdravil se razvije po enakem mehanizmu kot pri prepovedanih drogah. Prispevek bomo zaključili s primerom pacienta iz zunanje lekarnе, pri katerem se je odvisnost razvila kot posledica dolgotrajnega zdravljenja z benzodiazepini. Lekarniški farmacevti lahko z ustreznim svetovanjem pomagamo od zdravil odvisnim bolnikom pri prebroditvi odtegnitvenih simptomov. Z odkrivanjem in preprečevanjem izdaje na ponarejene recepte pa hkrati preprečujemo zlorabo zdravil, ki bi lahko vodila v razvoj odvisnosti.

## KLJUČNE BESEDE:

*odvisnost, zdravila, odtegnitveni simptomi, toleranca*

## POVZETEK

Drug dependence most commonly develops with opioid analgesics, anxiolytics, hypnotics, sedatives, and psychostimulants. The dependence to these classes of drugs is developed by the same mechanism as in the case of illegal drugs. The article will also present the case of a community pharmacy patient, who has developed the dependence to benzodiazepines as a result of long-term treatment. Appropriate community pharmacists' counselling can help drug-dependent patients to overcome withdrawal symptoms. Furthermore, community pharmacists can detect and refuse the dispensing of counterfeit prescriptions, thus preventing the abuse of drugs, which could lead to the development of dependence.

## KEY WORDS:

*dependence, drugs, withdrawal symptoms, tolerance*

izvencelični nivo dopamina v nucleus accumbensu, tudi kadar je primarni učinek vezan na delovanje snovi v drugih delih možganov. Kot posledica nevroadaptacije se razvije toleranca, zaradi česar je potrebno za doseg enakega ugodnega počutja zaužiti večji odmerek zdravila. V kolikor posameznik ob že razviti toleranci nenadoma preneha z je-

manjem zdravila, se pri njem pojavijo odtegnitveni simptomi (2).

## 2 ODVISNOST OD ZDRAVIL NA RECEPT

V tem prispevku se bomo osredotočili na odvisnost od zdravil na recept, ki se najpogosteje razvije pri:

- opioidnih analgetikov,
- anksiolitikih,
- hipnotikov in sedativih,
- psihostimulansih (2).

Ljudje sicer pogosto z namenom doseganja želenih učinkov uporabljajo tudi zdravila brez recepta (antihistaminiki, zdravila z dekstrometorfanom, kofeinom ...), a te primere lahko opredelimo večinoma za zlorabo in ne nujno tudi odvisnost (3).

### 2.1 OPIOIDNI ANALGETIKI

Raziskave iz tujine nakazujejo, da je ta skupina zdravil pogosto zlorabljana. Raziskavi, izvedeni v Združenih državah Amerike med mladostniki, sta pokazali, da je bila prevalenca (razširjenost) nemedicinske uporabe oksikodona v predhodnem letu med 1,4 in 5,5 % (4). Tudi v Avstraliji so poročali o naraščanju nemedicinske uporabe opioidov, zlasti morfina, metadona, buprenorfina ter oksikodona (5). Ob upoštevanju teh raziskav ter podatka o porastu pogostosti predpisovanja opioidnih analgetikov v Sloveniji moramo biti previdni. Število definiranih dnevnih odmerkov na 1000 prebivalcev na dan se je namreč za opiate (N02AA) povečalo od leta 2006 do leta 2013 za 1,46 krat (6, 7). V Sloveniji sta sicer predpisovanje in izdaja opioidnih analgetikov v skladu s Pravilnikom o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini dovoljena zgolj v količinah, ki zadostujejo za zdravljenje do 30 dni. Pri tem jih mora zdravnik predpisati na poseben zdravniški recept v dveh izvodih, na katerih mora biti med drugim navedena tudi zaporedna številka iz uradne pečatene knjige evidenc (8).

Pojav tolerance pri zdravljenju z opiodi je posledica desenzitizacije  $\mu$ -opioidnih receptorjev in sočasnih dolgoročnih sprememb na celičnem ter sinaptičnem nivoju. Toleranca se razvije na analgezijo, evforijo in dihalno depresijo, ne pa tudi na zaprtje in zožitev zenice. Posledično lahko odvisnik prejme tudi do 50-krat višji odmerek morfina, pri čemer se

pojavi malo dihalne depresije, a izrazito zaprtje ter močno zoženi zenici (2). Pri bolnikih s kronično bolečino nemalnega izvora je verjetnost pojava zasvojenosti in zlorabe majhna, nekje med 3,27 in 11,5 % (9).

#### 2.1.1 Zdravljenje odvisnosti od opioidov

Zdravljenje odvisnosti od opioidov je najuspešnejše z nadomestno farmakoterapijo, ki jo morajo spremljati različni psihosocialni pristopi (10). Pri posameznikih je bila večja uspešnost odvajanja po 12 tednih, kadar so imeli okrepljeno podporo v smislu svetovanja, za razliko od same farmakoterapije. V prvem primeru jih je samo 12 % ponovno poseglo po opioidih, v drugem pa je bilo takšnih kar 69 % (11).

Bolnik mora biti vedno predhodno seznanjen s potekom zdravljenja, neželenimi učinki zdravil ter določenimi vidiki, kot je dolgotrajna odvisnost. Akutnim odtegnitvenim simptomom namreč lahko sledijo podaljšani simptomi, ki trajajo tudi 6 do 8 mesecev. Detoksifikacija je možno izvesti počasneje tudi ambulantno, hitreje pa zgolj v bolnišnici. Preizkušali so tudi hitro detoksifikacijo v narkozi, kjer so dodajali še nalokson, a kontrolirane raziskave niso dokazale koristi pred ostalimi metodami, poročali so celo o hujših zapletih in močnih odtegnitvenih simptomih (10, 12, 13).

Če bolnik ne more prenehati z jemanjem opioidov, sledi nadomestno zdravljenje z buprenorfinom in šele po neuspehu le-tega z metadonom. V kolikor je posameznik zmožen vzdrževati abstinenco, se lahko začne detoksifikacija (10). Buprenorfin je delni  $\mu$ -agonist z nizko intrinzično aktivnostjo ter visoko afiniteto za opioidne receptorje. Kot delni agonist povzroči manj adaptacij receptorjev, zato se posameznik počuti manj omamljen. Zaradi daljšega razpolovnega časa (20–73 ur) z njim lažje dosežemo abstinenco bolnika čez vikend (zmanjša namreč učinke dodatne uporabe heroina). Ima nekoliko blažje odtegnitvene simptome in povzroča manj sedacije v primerjavi z metadonom. Transdermalni buprenorfin je pri nas registriran za zdravljenje kronične bolečine. Ob morebitnem predoziranju je načeloma varnejši kot metadon, a v primeru intravenskega vbizganja (je dobro topen v vodi) lahko povzroči respiratorno depresijo ter smrt. Zato je buprenorfin kombiniran z  $\mu$ -receptorskim antagonistom naloksonom v razmerju 4:1. Pri peroralni in sublingvalni uporabi teh tablet je absorpcija naloksona majhna in buprenorfin lahko doseže svoj učinek. V primeru drobljenja tablete in raztopitvi le-te za intravensko zlorabo pa nalokson pride hitreje do mesta delovanja kot buprenorfin ter prepreči njegov učinek (12, 13).

Metadon je opioidni agonist, ki posnema delovanje morfina. Pri peroralni uporabi ima počasnejši nastop delovanja, odmerja se lahko enkrat dnevno. V kolikor posameznik med zdravljenjem z metadonom zaužije heroin, je ugodni učinek heroina bistveno zmanjšan. Zaradi možnosti zlorabe ga odvisniki prejemajo pod nadzorom v vzdrževalnem metadonskem programu. Pri dolgotrajni uporabi pa prav tako povzroča odvisnost (12, 13). Odtegnitveni simptomi se pojavijo 24 do 26 ur po prenehanju jemanja metadona, so najintenzivnejši med 96 in 144 urami in lahko trajajo tudi nekaj tednov (13).

Zdravljenje z naltreksonom ne povzroči fizične in psihične odvisnosti (14). Ker je naltrekson kompetitivni antagonist, izrine opioide z receptorjev in povzroči neprijetne ter hude odtegnitvene simptome. Zato ga uvajamo šele 7–10 dni po zadnjem odmerku metadona oz. 5–7 dni po zadnjem odmerku kratko delujočega opioida (13). V primeru slabe compliance je lahko terapija z naltreksonom dodatno tvegana, saj lahko odvisnik ob sočasnem zaužitju heroina doživi respiratorno depresijo ter smrt. Zato razvijajo farmacevtske oblike, kjer bi zagotovili podaljšano sproščanje naltreksona oziroma depo oblike (12, 13).

Ker naj bi bili odtegnitveni simptomi (tahikardija, potenje, nosni izcedek, kurja polt) povezani s povečano aktivnostjo noradrenergičnega sistema, jih včasih omilijo z uporabo  $\alpha 2$  adrenergičnih agonistov, kot je npr. klonidin. Klonidin ne pomaga pri odpravljanju nespečnosti, letargije, bolečin v mišicah in nemira (13). Raziskave so dokazale manj resnih odtegnitvenih simptomov pri procesu odvajanja ob uporabi kombinacije buprenorfin/nalokson v primerjavi s klonidinom. Dokazali so tudi večjo učinkovitost buprenorfina, kadar ga kombiniramo z vedenjsko terapijo, v primerjavi s klonidinom, kombiniranim z vedenjsko terapijo (15).

## 2.2 BENZODIAZEPINI

Odvisnost od benzodiazepinov je lahko posledica namerne ali nenamerne zlorabe. Odvisniki jih uporabljajo z namenom povečanja evforičnega učinka drugega zdravila ali droge (npr. metadona) oziroma za prekritje neželenih učinkov drog (npr. kokaina). Uporabljala naj bi jih vsaj polovica odvisnih od opiatov, amfetaminov, kokaina in drugih drog (16). V Nemčiji je prevalenca zlorabe in odvisnosti 5 % (17).

Potek razvoja odvisnosti od benzodiazepinov je precej neznan, vemo le, da gre za kompleksen preplet različnih mehanizmov. Toleranca pri kroničnem jemanju benzo-

### ALI STE VEDELI?

- Toleranca pri zdravljenju z opioidi se razvije na analgezijo, evforijo in dihalno depresijo, ne pa tudi na zaprtje in zožitev zenice.
- Postopno zmanjševanje odmerka benzodiazepina naj ne presega četrte odmerka na teden in naj bo počasno zlasti na koncu.
- Benzodiazepini s krajšim razpolovnim časom običajno povzročijo hujše odtegnitvene simptome, ki hkrati tudi hitreje nastopijo.

diazepinov vključuje nevroprikladitvene spremembe desenzitizacije GABA receptorjev (odklop GABA<sub>A</sub> receptorjev) in povečano aktivacijo glutamatnega sistema. V kolikor v stanju tolerance posameznik nenadoma ukine benzodiazepin, se pojavijo odtegnitveni simptomi zaradi zmanjšane aktivnosti GABA receptorjev. Torej so odtegnitveni simptomi posledica nezmožnosti nenadne vrnitve v prejšnje stanje zaradi receptorskih prilagoditev (16, 18).

Fizična odvisnost se pri redni uporabi razvije v treh do šestih tednih. Pri 15–44 % posameznikov se ob prenehanju jemanja pokaže z dolgotrajnimi zmernimi do hudimi odtegnitvenimi simptomi (Preglednica 1). Pri dolgotrajni uporabi več kot 6 mesecev se pri približno 40 % pojavijo zmerni do hudi odtegnitveni simptomi, ostalih 60 % preide z relativno blagimi odtegnitvenimi simptomi po prenehanju jemanja (18).

Na pojav odtegnitvenih simptomov vplivajo čas trajanja zdravljenja, odmerek zdravila (običajno se odvisnost razvije hitreje pri višjih odmerkih, a tudi nizki odmerki lahko ob daljši uporabi vodijo v razvoj odvisnosti), razpolovni čas (benzodiazepini s krajšim razpolovnim časom običajno povzročijo hujše odtegnitvene simptome, ki hkrati tudi hitreje nastopijo), hkratna uporaba različnih benzodiazepinov ter hitrost odtegnitve (16, 18).

Odtegnitveni simptomi lahko pogosto prikrijejo simptome bolezni, zaradi katerih je bilo zdravilo predpisano. Odtegnitveni simptomi se pojavijo večinoma v nekaj dneh po prekinitvi zdravljenja, so najizrazitejši na začetku ter postopno izzvenijo. Pri benzodiazepinih z dolgim razpolovnim časom se lahko pojavijo šele teden do dva po odtegnitvi. Simptomi, ki so posledica relapsa anksioznosti, pa se pojavijo večinoma šele po več kot tednu ter nato postopno stopnjujejo, dokler se posameznik ponovno ne začne zdraviti (16).

Preglednica 1: Odtegnitveni simptomi benzodiazepinov (19)

Table 1: Benzodiazepine withdrawal symptoms (19)

Odtegnitveni simptomi	Pogostost (%)
<i>Nespecifični simptomi</i>	
nespečnost	71
anksioznost	56
nihanje v razpoloženju	49
mialgija/mišični krči	49
tremor	38
glavobol	38
slabost/bruhanje/izguba apetita	36
potenje	22
zamegljen vid	20
<i>Senzorične motnje</i>	
preobčutljivost na zvok	38
preobčutljivost na svetlobo	24
preobčutljivost na vonj	15
preobčutljivost na dotik	7
zmanjšana občutljivost na vonj	15
zmanjšana občutljivost na okus	4
<i>Ostalo</i>	
občutek nerealnosti	24
psihoze	7
epileptični napadi	4

### 2.2.1 Zdravljenje odvisnosti od benzodiazepinov

S skrbno nadzorovanim prekinjanjem in psihološko podporo je lahko uspešnost prekinitev do 70–80 %. Po prekinitvi se relaps v obdobju enega do petih let pojavi pri 8 do 57 %, pri čemer je uspešnost boljša ob dodatni podpori v smislu individualnega programa (20).

Sama prekinitev mora potekati pod zdravniškim nadzorom in se lahko izvede na več načinov:

- Postopno zmanjševanje odmerka benzodiazepina, ki naj ne presega četrte odmerka na teden. Postopna prekinitev torej naj ne bo krajša od štirih tednov, obdobje se seveda lahko podaljša. Če prehitro zmanjševanje povzroči pojav odtegnitvenih simptomov, se odmerek prilagodi nekoliko nad nivojem pojava simptomov. Možno je tudi zmanjševanje po shemi zmanjševanja odmerka za osmino do desetino vsaki teden do dva tedna. Zmanjševanje naj bo počasno zlasti na koncu (16, 20).
- Ker kratko delujoči benzodiazepini pogosteje povzročijo pojav odtegnitvenih simptomov, ki so običajno tudi hujši, lahko uporabimo prehod na ekvivalentni odmerek dolgo delujočega benzodiazepina (npr. klonazepam, diaze-

pama) ali pa na dolgo delujoči barbiturat fenobarbital. Fenobarbital je sicer manj učinkovit od klonazepama pri uspešnem odvajanju od sedativnih hipnotikov, toda enako ali bolj učinkovit glede ponovnega pojava anksioznosti (16, 20).

- Za zdravljenje odtegnitvenih simptomov (tremorja, anksioznosti, epileptičnih krčev) se lahko izjemoma uporabijo tudi karbamazepin, klonidin in propranolol. Beta blokatorje se lahko uporabi le, če so drugi načini neučinkoviti (10, 16, 20). Za klonidin, beta blokatorje in buspiron nareč ni dokazov o prepričljivem vplivu na odtegnitvene simptome (17). Antidepresive dodajamo zgolj ob sočasni depresiji (10, 17). Hkrati obstajajo dokazi o pozitivnem vplivu flumazenila na odtegnitvene simptome ter na višje odstotke abstinence. Pri nas registrirano zdravilo s flumazenilom se ne priporoča za zdravljenje benzodiazepinske odvisnosti ali za zdravljenje podaljšanega benzodiazepinskega abstinence sindroma (21). Flumazenil je benzodiazepinski antagonist, ki ga uporabljajo intravensko (i.v. bolusna infuzija), subkutano, raziskovali so tudi transdermalno uporabo. Pri njegovi uporabi je potrebna pazljivost zaradi povečanega tveganja epileptičnih napadov (18).
- Kadar je bilo opuščanje benzodiazepinov že večkrat neuspešno ali pa se je pri opuščanju benzodiazepinov ponovno pojavila anksioznost, je smiselno razmisliti tudi o nadaljevanju zdravljenja z benzodiazepini (16).

### 2.2.2 Primer iz lekarne (22)

Gospod, rojen 1970, je poklical v lekarno. Farmacevtu je naštel zdravila, ki jih ima predpisana že vsaj deset let:

- losartan 50 mg 1x1 tbl zvečer,
- losartan/hidroklorotiazid 50/12,5 mg 1x1 tbl zjutraj,
- pantoprazol 20 mg 1x1 tbl zjutraj na tešče,
- paracetamol 500 mg 3x1-2 tbl ob bolečini,
- metformin 1000 mg 2x1 tbl,
- flufenazin 1 mg 1x1 tbl,
- diazepam 10 mg 3x1 tbl,
- gliklazid 60 mg 1x1 tbl.

Gospod je svoja zdravila poznal, saj je farmacevtu opisal tudi odmerjanje. Sladkorno bolezen ima po njegovih besedah urejeno, prav tako krvni pritisk, ki je v priporočenih mejah. Specialistka psihiatrije mu je pred tremi dnevi na novo predpisala paroksetin z navodilom, da naj prvi teden jemlje polovico tablete dnevno, nato pa naj odmerek poviša na eno tableto dnevno. Po treh dneh od uvedbe paroksetina se je njegovo počutje poslabšalo, kar se je izrazilo kot slabost, povišan krvni pritisk, potenje, glavobol in tremor. Ker je bilo

njegovo zdravstveno stanje do takrat stabilno, je farmacevt sprva posumil na težave, ki bi izvirale iz uvedbe paroksetina. Pregledal je morebitne interakcije med zdravili ter ugotovil klinično pomembno interakcijo stopnje D po LEXI-ju med paroksetinom in flufenazinom, pri čemer je opis interakcije delno sovpadal s simptomi, ki jih je navedel gospod. Zaradi zmanjšane metabolizma flufenazina se poveča tveganje za pojav njegovih neželenih učinkov. Gospodu je farmacevt razložil, da bi težave res lahko izvirale iz uvedbe novega zdravila. Ker je želel izključiti ostale vplive, je farmacevt po ponovnem pregledu celotne terapije posumil na odtegnitvene simptome (slabost, potenje, tremor), ki v veliki meri sovpadajo z opisom simptomov s strani gospoda. Zato je ponovno poklical pacienta ter preveril komplanco. Med pogovorom je gospod le omenil, da je pred nekaj dnevi prekinil z jemanjem diazepama, saj je želel zmanjšati število zdravil, ki jih jemlje, hkrati pa mu je zdravnica omenila, da bosta z uvedbo paroksetina poskušala ukiniti diazepam. Farmacevt ga je seznanil z odvisnostjo od benzodiazepinov po dolgotrajnem jemanju ter da bo ukinitve moral kljub močni volji izvajati v skladu z navodili, ki jih bo prejel od psihiatrinje. Čez nekaj dni se je gospod oglasil v lekarni, se zahvalil za pomoč ter povedal, da so simptomi res prenehali po ponovnem zaužitju diazepama. Po treh mesecih je ponovno obiskal lekarno, kjer je farmacevtu povedal, da je po navodilu zdravnice zmanjševal odmerek po polovico tablete tedensko. Njegovo zdravstveno stanje se je med zmanjševanjem odmerka poslabšalo. Ker je doživljal napade panike, je bil tudi hospitaliziran. Med hospitalizacijo so mu uvedli promazin, ki ga še vedno jemlje. Njegovo trenutno stanje je dobro, uspelo mu je prekiniti z uporabo diazepama.

## 2.3 HIPNOTIKI IN SEDATIVI, PSIHOSTIMULANSI

Vpliv hipnotikov iz skupine benzodiazepinov (nitrazepam, midazolam in flurazepam) na razvoj odvisnosti smo opisali že v predhodnem poglavju. Na tem mestu se bomo osredotočili na barbiturate, benzodiazepinom sorodna zdravila (zolpidem) ter na klometiazol kot ostale predstavnike hipnotikov in sedativov. Med psihostimulansi smo pregledali vpliv na razvoj odvisnosti za metilfenidat, atomoksetin ter modafinil.

Zolpidem se veže na isto mesto na GABA<sub>A</sub> receptorju kot benzodiazepini. Toleranca se razvije po nekaj tednih, posledično višanje odmerkov pa še dodatno poveča tveganje za razvoj odvisnosti (23). V kolikor so ga zlorabljali v zelo visokih odmerkih, so se po odtegnitvi pojavili epileptični napadi. Pri visokih odmerkih naj bi se izgubila specifičnost za

α1 podenoto, zato naj bi zolpidem deloval kot vsi ostali benzodiazepini (24).

Barbiturati delujejo tudi preko GABA<sub>A</sub> receptorja, a se vežejo na drugem mestu kot benzodiazepini. Psihična odvisnost se razvije že po nekaj odmerkih, fizična odvisnost pa pri daljši uporabi. Odtegnitveni simptomi obsegajo slabost, anksioznost, glavobol, omotico, razdražljivost, tremor, abdominalne krče, nespečnost, tahikardijo ter tudi ortostatisko hipotenzijo in konvulzije (25).

Tudi klometiazol lahko povzroči psihično in fizično odvisnost, zlasti pri sočasno odvisnih od alkohola, zato se ne priporoča uporaba, ki je daljša od 10 dni. Odtegnitveni simptomi po dolgotrajnejši uporabi se kažejo kot konvulzije, tremor in organska psihoza (26).

Metilfenidat je psihostimulans, ki se uporablja za zdravljenje motnje pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD). Natančen mehanizem delovanja ni znan, predpostavlja se, da naj bi blokiral ponoven privzem dopamina in noradrenalina. Kronična zloraba lahko vodi do razvoja tolerance in psihične odvisnosti, pri parenteralni uporabi celo do psihičnih epizod. Upoštevati je potrebno starost, morebitno zlorabo drog v preteklosti ali odvisnost od alkohola. Primere odvisnosti so pogosteje opisali pri farmacevtskih oblikah s takojšnjim sproščanjem (27). Atomoksetin za razliko od metilfenidata ni derivat amfetamina in nima poživljajočih lastnosti, zato ima signifikantno manjšo verjetnost zlorabe med odvisniki (28). Pri modafinilu, ki je indiciran za zdravljenje čezmerne zaspanosti, je možnost razvoja odvisnosti majhna. Vendar je ni možno izključiti zlasti pri dolgotrajni uporabi, saj med drugim vpliva na ponovni privzem dopamina. Povečano koncentracijo dopamina povzroči tudi v nucleus accumbensu (29).

## 2.4 VLOGA LEKARNIŠKEGA FARMACEVTA

Lekarniški farmacevti z odkrivanjem ponarejenih receptov ter posledično preprečitvijo izdaje v veliki meri zmanjšujemo tveganje zlorabe zdravil, ki bi lahko vodila v razvoj odvisnosti. Pomembno je, da bolnike, ki jim izdamo omenjene skupine zdravil, opozorimo na možne neželene učinke teh zdravil, med katerimi je tudi odvisnost in jim svetujemo, naj bodo pozorni pri shranjevanju zdravil in vodenju zaloga v smislu nadzora nad njihovo količino. Zdravila naj bodo shranjena izven dosega mladostnikov ali drugih oseb, ki bi jih potencialno lahko zlorabile. Pacienta, ki bi želel opustiti

jemanje zdravil, ki povzročajo odvisnost, vedno opozorimo, da mora ta proces potekati z vednostjo in pod nadzorom zdravnika. Le tako lahko uspešno v veliki meri preprečimo ali vsaj ublažimo pojav hudih odtegnitvenih simptomov oziroma še pravočasno ukrepamo ob morebitnem relapsu prvotne bolezni. Lekarniški farmacevti smo zaradi svoje dostopnosti ter znanja v veliko moralno oporo bolnikom v fazi odvajanja. Raziskave dokazujejo, da je lahko le-ta pogosto tisti faktor, ki vpliva na uspešnost zdravljenja.

## 3 SKLEP

Odvisnost velikokrat povezujemo zgolj z uporabo prepovedanih drog, a se lahko pojavi tudi pri zdravljenju na recept kot posledica namerne zlorabe zdravil ali pa zdravljenja pod zdravniškim nadzorom. V obeh primerih imamo lekarniški farmacevti možnost ustreznega svetovanja o pravilni uporabi ter opozarjanja o nevarnih posledicah morebitne zlorabe.

## 4 LITERATURA

- Obreza A et al. *Farmaceutski terminološki slovar*. Založba ZRC, ZRC SAZU 2011.
- Rang & Dale's *Pharmacology*. Elsevier 7th ed. 2012.
- Rihtarič M. *Zloraba farmacevtskih izdelkov z vidika lekarniškega farmacevta. Zloraba farmacevtskih izdelkov. Fakulteta za farmacijo 2013.*
- Biondo G, Chilcoat HD. *Discrepancies in prevalence estimates in two national surveys for nonmedical use of a specific opioid product versus any prescription pain reliever. Drug Alcohol Depend 2014; 134: 396–400.*
- Zacny JP, Lichtor SA. *Nonmedical Use of Prescription Opioids: Motive and Ubiquity Issues. J Pain 2008; 9(6): 473–486.*
- Nacionalni inštitut za javno zdravje. *Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2006.* <http://www.nijz.si/> Dostop: 10-3-2015.
- Nacionalni inštitut za javno zdravje. *Poraba ambulantno predpisanih zdravil v Sloveniji 2013.* <http://www.nijz.si/> Dostop: 10-3-2015.
- Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini. Uradni list RS, št. 86/08, 45/10, 38/1.*
- Ling W, Mooney L, Hillhouse M. *Prescription opioid abuse, pain and addiction: Clinical issues and implications. Drug Alcohol Rev 2011; 30(3): 300–305.*
- Kores Plesničar B. *Osnove psihofarmakoterapije. Medicinska fakulteta, 2008.*
- McLellan AT, Arndt IO, Metzger DS, et al. *The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. JAMA 1993; 269: 1953–1959.*
- Nutt D, Lingford-Hughes A. *Addiction: the clinical interface. Br J Pharmacol 2008; 154: 397–405.*
- Kleber HD. *Pharmacologic treatments for opioid dependence: detoxification and maintenance options. Dialogues Clin Neurosci 2007; 9: 455–470.*
- <http://www.cbz.si> Povzetek glavnih značilnosti zdravila Naltrekson aop. Dostop: marec 2015.
- Colson J, Helm S, Silverman S. *Office-Based Opioid Dependence Treatment. Pain Physician 2012; 15: ES231-ES236.*
- O'Brien CP. *Benzodiazepine Use, Abuse and Dependence. J Clin Psychiatry 2005; 66 (suppl 2): 26–33.*
- Jahnsen K, Roser P, Hoffmann K. *The Problems of Long-Term Treatment With Benzodiazepines and Related Substances. Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 1–7.*
- Hood SD, Norman A, Hince DA, et al. *Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. Br J Clin Pharmacol 2012; 77(2): 285–294.*
- Holzbach R. *Long term use of benzodiazepines and dependency. Fortsch Psychiatr 2010; 78: 425–34.*
- Ashton H. *The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. Curr Opin Psychiatry 2005; 18: 249–255.*
- <http://www.cbz.si> Povzetek glavnih značilnosti zdravila Anexate. Dostop: marec 2015.
- Aktivno izvajanje in beleženje farmacevtskih intervencij ob izdaji zdravil na recept v JZZ Mariborske lekarne Maribor – primer zabeležen v februarju 2015.
- <http://www.cbz.si> Povzetek glavnih značilnosti zdravila Sanval. Dostop: marec 2015.
- Cubala WJ, Landowski J. *Seizure following sudden zolpidem withdrawal. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007; 31(2): 539–40.*
- <http://www.cbz.si> Povzetek glavnih značilnosti zdravila Phenobarbiton. Dostop: marec 2015.
- <http://www.cbz.si> Povzetek glavnih značilnosti zdravila Distraneurin. Dostop: marec 2015.
- <http://www.cbz.si> Povzetek glavnih značilnosti zdravila Concerta. Dostop: marec 2015.
- Jasinski DR, Faries DE, et al. *Abuse liability assessment of atomoxetine in a drug-abusing population. Drug Alcohol Depend 2008; 95(1-2): 140–6.*
- Nora D, Volkow MD, et al. *Effects of Modafinil on Dopamine and Dopamine Transporters in the Male Human Brain. JAMA 2009; 301(11): 1148–1154.*