

Số: 5100/QĐ-BYT

Hà Nội, ngày 25 tháng 9 năm 2018

QUYẾT ĐỊNH
**Ban hành “Hướng dẫn điều trị
nghiện các chất dạng thuốc phiện bằng thuốc Buprenorphine”**

BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ

Căn cứ Nghị định số 75/2017/NĐ-CP ngày 20/6/2017 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Căn cứ Quyết định số 1125/QĐ-TTg ngày 31/7/2017 của Thủ tướng Chính phủ phê duyệt Chương trình mục tiêu Y tế - Dân số giai đoạn 2016-2020 trong đó có nội dung thí điểm và mở rộng điều trị Buprenorphine (Dự án 5: Phòng, chống HIV/AIDS);

Căn cứ Thông báo số 196-TB/BCSD ngày 06/8/2018 trích Nghị Quyết của Ban Cán sự Đảng Bộ Y tế về việc phê duyệt chủ trương thí điểm điều trị nghiện các chất dạng thuốc phiện bằng thuốc Buprenorphine giai đoạn 2018-2020;

Theo đề nghị của Cục trưởng Cục Phòng, chống HIV/AIDS, Bộ Y tế,

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Ban hành kèm theo Quyết định này “Hướng dẫn điều trị nghiện chất dạng thuốc phiện bằng thuốc Buprenorphine” (Bản đính kèm).

Điều 2. “Hướng dẫn điều trị nghiện chất dạng thuốc phiện bằng thuốc Buprenorphine” được áp dụng thực hiện tại 07 tỉnh, thành phố triển khai điều trị nghiện các chất dạng thuốc phiện bằng thuốc Buprenorphine giai đoạn 2018 - 2020, bao gồm: Điện Biên, Sơn La, Nghệ An, Lai Châu, Yên Bái, Hòa Bình, và Thanh Hóa.

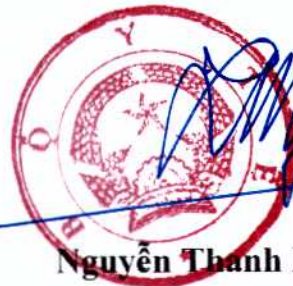
Điều 3. Quyết định này có hiệu lực kể từ ngày ký, ban hành.

Điều 4. Các ông, bà: Chánh Văn phòng Bộ, Chánh Thanh tra Bộ, Cục trưởng Cục Phòng, chống HIV/AIDS, Cục trưởng Cục Quản lý khám, chữa bệnh, Cục trưởng Cục Quản lý dược - Bộ Y tế, Thủ trưởng các đơn vị trực thuộc Bộ Y tế và Thủ trưởng các đơn vị tại Điều 2 chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

Nơi nhận:

- Như Điều 4;
- Bộ trưởng Nguyễn Thị Kim Tiến (để báo cáo);
- Các Thứ trưởng Bộ Y tế (để biết);
- Lưu: VT, AIDS (02).

KT. BỘ TRƯỞNG
THỨ TRƯỞNG



Nguyễn Thanh Long

HƯỚNG DẪN

Điều trị nghiện các chất dạng thuốc phiện bằng thuốc Buprenorphine
(Ban hành kèm theo Quyết định số 5700 /QĐ-BYT ngày 25 tháng 09 năm 2018
của Bộ trưởng Bộ Y tế)

Chương I**GIỚI THIỆU****ĐIỀU TRỊ NGHIỆN CÁC CHẤT DẠNG THUỐC PHIỆN
BẰNG THUỐC BUPRENORPHINE****I. TỔNG QUAN**

Nghiện các chất dạng thuốc phiện (CDTP) tự nhiên, bất hợp pháp (như thuốc phiện, morphin, heroin) đã và đang gây ra nhiều tác hại nghiêm trọng cho người nghiện, gia đình và xã hội. Các CDTP tự nhiên gây lệ thuộc và dung nạp mạnh nên người nghiện nhanh chóng bị mất kiểm soát việc sử dụng và buộc phải tăng liều để đạt được hiệu quả như lần sử dụng trước và/hoặc phải chuyển sang đường tiêm chích tĩnh mạch; do thời gian tác dụng ngắn nên người nghiện phải sử dụng lặp lại nhiều lần trong ngày để tránh bị hội chứng cai gây khó chịu cho người nghiện; do đặc tính gây ức chế trung tâm hô hấp nên khi sử dụng quá liều có nguy cơ cao gây tử vong do suy hô hấp. Chính vì những lý do nêu trên mà các CDTP tổng hợp, hợp pháp (như Methadone và Buprenorphine) đã và đang là những lựa chọn ưu tiên hiện nay trên thế giới trong điều trị nghiện các CDTP tự nhiên, bất hợp pháp. Các CDTP tổng hợp, hợp pháp có đặc tính ít gây dung nạp và lệ thuộc hơn các CDTP tự nhiên, bất hợp pháp nên người bệnh hầu như không phải tăng liều mặc dù sử dụng lâu dài; do thời gian tác dụng kéo dài nên chỉ cần sử dụng 1 lần trong 24 giờ đến 72 giờ; do thuốc có tác dụng qua đường uống hoặc ngậm dưới lưỡi nên không cần phải sử dụng đường tiêm chích; và do được kiểm soát tốt nên tránh được lạm dụng cũng như nguy cơ sử dụng quá liều gây tử vong.

Methadone là CDTP tổng hợp, đồng vận toàn phần với các thụ thể của CDTP (μ , κ và δ), hấp thu qua đường uống; thời gian tác dụng kéo dài trung bình 24 giờ nên người bệnh chỉ cần uống 1 lần/24 giờ; ít gây dung nạp nên không phải tăng liều; dễ kiểm soát việc sử dụng, giá thành rẻ... Vì vậy Methadone đã được lựa chọn là một trong những phương pháp điều trị nghiện các CDTP tự nhiên, bất hợp pháp có hiệu quả trên thế giới kể từ năm 1964 tới nay.

Buprenorphine là CDTP bán tổng hợp, đồng vận một phần với các thụ thể của CDTP, vừa có tác dụng đồng vận với các thụ thể (μ và niciceptin), vừa có tác dụng đối vận với các thụ thể (κ và δ) của CDTP, nên nó được sử dụng để điều trị nghiện các CDTP giống như Methadone, nhưng an toàn hơn.

Buprenorphine được sử dụng ở liều thấp để điều trị đau cấp và mạn tính trong trường hợp các thuốc giảm đau không phải CDTP không có tác dụng, dưới tên thương mại Temgesic hoặc các tên thương mại khác, viên 0,2mg, ngậm dưới lưỡi.

Buprenorphine được sử dụng ở liều cao để điều trị nghiện các CDTP bất hợp pháp, dưới tên thương mại là Subutex, Subuxone hoặc các tên thương mại khác, viên ngậm dưới lưỡi, hàm lượng 2mg, 4mg, 8mg và 16mg.

Hiệu quả trong điều trị nghiện các CDTP bất hợp pháp của Buprenorphine và Methadone tương tự nhau. Sử dụng Buprenorphine ở liều phù hợp có tác dụng đồng vận với thụ thể μ của CDTP nên được sử dụng trong điều trị thay thế nghiện CDTP. Khi sử dụng Buprenorphine liều quá cao, tác dụng đối vận với thụ thể κ và δ của CDTP mạnh lên trong khi tác dụng đồng vận với thụ thể μ tăng không đáng kể, gây khó chịu cho người sử dụng, nên tránh được sử dụng quá liều. Mức độ kích thích thụ thể CDTP của Buprenorphine kém hơn các CDTP đồng vận toàn phần, ngay cả khi nó được sử dụng ở liều rất cao cũng không tăng mức độ kích thích thụ thể hoặc kích thích ở một mức độ nhất định, dưới ngưỡng gây suy hô hấp, suy tuần hoàn (tác dụng trần) nên rất an toàn trong điều trị.

Buprenorphine có mức độ gắn kết (ái lực) cao hơn với các thụ thể CDTP so với các CDTP đồng vận toàn phần nên tránh được tác dụng hiệp đồng khi sử dụng thêm các CDTP đồng vận toàn phần hoặc gây ra hội chứng cai CDTP khi sử dụng buprenorphine sau khi đã sử dụng CDTP đồng vận toàn phần trước đó (trong vòng 4 giờ trở lại).

Buprenorphine và chất chuyển hoá chính của nó là norbuprenorphine cũng có tác dụng, duy trì sự gắn kết lâu dài (chậm bị phân tách) với các thụ thể CDTP cũng như thời gian bán thải của nó kéo dài từ 20-73 giờ (trung bình 37 giờ) nên kéo dài được thời gian tác dụng của thuốc từ 24 - 48 giờ, thậm chí tới 72 giờ, điều này giúp cho việc chỉ cần cho người bệnh ngậm thuốc 3 hoặc 4 lần/tuần là đủ hiệu quả điều trị trong 1 tuần. Do tác dụng của buprenorphine kéo dài nên thuốc hầu như không gây tăng dung nạp (không phải tăng liều) khi điều trị lâu dài.

Để tránh việc người bệnh tiêm chích, hiện nay có sản phẩm hỗn hợp thuốc Buprenorphine kết hợp với Naloxone (BUP/NX) được bào chế theo tỷ lệ 4:1. Naloxone hấp thu kém khi sử dụng đường ngậm dưới lưỡi; vì vậy, khi ngậm dưới lưỡi, tác dụng chủ yếu sẽ là của Buprenorphine. Nếu sử dụng Buprenorphine/Naloxone bằng đường tiêm, Naloxone sẽ phát huy tác dụng và gây ra hội chứng cai cấp tính; vì vậy dạng bào chế BUP/NX có tác dụng ngăn người bệnh không tiêm chích hỗn hợp thuốc.

Các sản phẩm hỗn hợp BUP/NX hiện nay bao gồm: Subuxone được sản xuất dưới dạng viên, film ngậm dưới lưỡi với các hàm lượng Subuxone 2mg (bpr 2mg/nalx 0,5mg); Subuxone 4mg (bpr 4mg/nalx 1mg); Subuxone 8mg (bpr 8mg/nalx 2mg) và subuxone 16mg (bpr 16mg/nalx 4mg).

Điều trị nghiện các CDTP bất hợp pháp bằng thuốc Buprenorphine chỉ là một phần trong một chương trình điều trị tổng thể bao gồm thuốc, tư vấn, liệu pháp tâm lý - xã hội và duy trì điều trị lâu dài.

II. MỤC ĐÍCH

1. Giảm sử dụng các CDTP bất hợp pháp, giảm tỷ lệ tiêm chích CDTP.
2. Giảm tác hại do nghiện các CDTP gây ra như: lây nhiễm HIV, viêm gan B, C do sử dụng chung bơm kim tiêm; tử vong do sử dụng quá liều các CDTP và các hành vi phạm tội có liên quan đến ma túy.
3. Giúp phục hồi chức năng tâm lý xã hội và lao động.

III. GIẢI THÍCH TỪ NGỮ

1. Chất ma túy là các chất gây nghiện được quy định trong danh mục do Chính phủ ban hành.

2. Chất dạng thuốc phiện là những chất có tác dụng dược lý giống như thuốc phiện: bao gồm CDTP có nguồn gốc tự nhiên (thuốc phiện, Morphine, Codein, Heroin...) và có nguồn gốc tổng hợp (Methadone, Buprenorphine, LAAM...).

3. Nghiện ma túy là thèm muốn chất ma túy bất thường, kéo dài, không thể kiểm soát được của người nghiện. Chẩn đoán xác định người nghiện theo tiêu chuẩn ICD 10 của Tổ chức Y tế Thế giới.

4. Dung nạp là tình trạng đáp ứng của cơ thể với một chất được biểu hiện bằng sự cần thiết phải tăng liều để đạt được cùng một hiệu quả như những lần sử dụng trước. Mức độ dung nạp khác nhau phụ thuộc vào: từng cá nhân, loại thuốc, liều lượng sử dụng, đường sử dụng và thời gian sử dụng.

5. Hội chứng cai là trạng thái phản ứng cấp tính của cơ thể khi cắt hoặc giảm đáng kể liều lượng chất gây nghiện mà người bệnh đang bị lệ thuộc về thể chất. Hội chứng cai đặc thù riêng cho từng chất gây nghiện.

6. Nhiễm độc hệ thần kinh trung ương cấp (say, phê): là trạng thái bệnh lý nhất thời liên quan tới việc sử dụng một chất gây nghiện với liều lượng vượt quá khả năng dung nạp của người bệnh, dẫn đến rối loạn hoạt động chức năng của hệ thần kinh trung ương và các chức năng tâm - sinh lý khác.

7. Quá liều CDTP là tình trạng sử dụng một lượng CDTP lớn hơn khả năng dung nạp của cơ thể ở thời điểm đó, đe dọa tới tính mạng của người sử dụng nếu không được cấp cứu kịp thời.

8. Sử dụng chất gây nghiện hợp pháp là việc sử dụng chất gây nghiện được pháp luật cho phép, vì mục đích chữa bệnh và theo chỉ định chuyên môn.

9. Lạm dụng chất gây nghiện là việc sử dụng chất gây nghiện không đúng chỉ định chuyên môn và/hoặc quá liều qui định và/hoặc quá thời gian quy định và/hoặc trong những tình huống không được phép sử dụng.

Chương II DƯỢC LÝ LÂM SÀNG BUPRENORPHINE

I. DƯỢC LỰC HỌC

Buprenorphine là một chất bán tổng hợp của thebain (paramorphine), ít hoà tan trong nước kể cả muối hydrochloride của nó và bị phân huỷ bởi ánh sáng. Buprenorphine vừa đồng vận vừa đối vận với thụ thể CDTP (đồng vận với thụ thể μ và nociceptin đối vận với thụ thể κ và δ), nó được gắn vào các thụ thể CDTP ở não (*mu, kappa, delta, nociceptin receptor*). Hoạt tính của thuốc trong điều trị nghiện các CDTP là do khi sử dụng buprenorphine ở liều phù hợp, nó có tác dụng đồng vận với thụ thể μ và nociceptin của CDTP nên được sử dụng trong điều trị nghiện CDTP (tránh hội chứng cai CDTP). Sử dụng Buprenorphine quá liều không làm tăng tác dụng đồng vận của thuốc mà ngược lại, làm tăng tác dụng đối vận với thụ thể κ và δ của CDTP, gây khó chịu cho người bệnh nên tránh được sử dụng quá liều.

Buprenorphine có mức độ gắn kết với các thụ thể CDTP cao hơn so với các CDTP đồng vận toàn phần. Mức độ kích thích thụ thể CDTP của Buprenorphine kém hơn các CDTP đồng vận toàn phần, ngay cả khi nó được sử dụng ở liều rất cao cũng không tăng mức độ kích thích thụ thể hoặc kích thích ở một mức độ nhất định, dưới ngưỡng gây suy hô hấp, suy tuần hoàn (**tác dụng trần**) nên rất an toàn trong điều trị.

Buprenorphine, kể cả chất chuyển hoá chính của nó (norbuprenorphine) cũng có tác dụng tương tự, duy trì sự gắn kết lâu dài (chậm bị phân tách) khỏi các thụ thể CDTP cũng như thời gian bán thải kéo dài nên hiệu quả lâm sàng của thuốc từ 24 - 48 giờ, thậm chí tới 72 giờ.

II. DƯỢC ĐỘNG HỌC

Đặc tính dược động học của Buprenorphine thay đổi theo từng người nghiện.

1. Hấp thu

a) Ngậm dưới lưỡi: Buprenorphine được hấp thu khoảng 40% - 58%. Trong các trường hợp sử dụng thuốc kéo dài, khả năng hấp thu tăng lên 64%-71%. Thuốc được hấp thu nhanh qua niêm mạc, vào máu, tới gan và được chuyển hoá ở gan.

Thời gian tan hoàn toàn của thuốc từ 2-10 phút. Thời gian để đạt được nồng độ Buprenorphine huyết tương tối đa từ 0,5 đến 3 giờ. Hiệu quả hoàn toàn sau 1-4 giờ, thời gian tác dụng kéo dài 8-12 giờ ở liều thấp (2mg) và 24-72 giờ ở liều

cao (>16mg) do sự phân ly chậm của Buprenorphine hoặc do sự đóng góp của nor-buprenorphine (chất chuyển hóa chính của Buprenorphine).

b) Buprenorphine đạt nồng độ ổn định trong máu khoảng 3-5 ngày sau mỗi lần thay đổi liều điều trị.

c) Đường uống: Buprenorphine hấp thu kém qua đường uống (khoảng 6,5%). Vì vậy việc sử dụng Buprenorphine qua đường uống là không thích hợp.

2. Chuyển hoá

Buprenorphine được chuyển hoá ở gan bởi men hệ thống men cytochrome P450 (CYP3A4 cũng như CYP2C8). Chất chuyển hoá chính của Buprenorphine là norBuprenorphine cũng có hoạt tính tương tự như Buprenorphine.

3. Thải trừ

Thời gian bán thải của Buprenorphine khi ngậm dưới lưỡi khoảng 26 giờ (giao động từ 9 đến 69 giờ).

Buprenorphine được đào thải chủ yếu thông qua phân (khoảng 40% liều dưới dạng chủ yếu là Buprenorphine không kết hợp), chỉ có dưới 10% xuất hiện trong nước tiểu chủ yếu là buprenorphine kết hợp.

Nor-buprenorphine cũng được bài tiết qua phân (khoảng 20% liều), với tổng lượng nor-buprenorphine trong nước tiểu thấp (khoảng 10% liều).

III. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

1. Các tác dụng phụ phổ biến của Buprenorphine tương tự như của các đồng vận CDTP khác trên thụ thể Mu, bao gồm: táo bón, rối loạn giấc ngủ, vã mồ hôi, đau đầu, buồn nôn, rối loạn chức năng tình dục, nhưng mức độ của các tác dụng phụ này ít hơn tác dụng phụ của thuốc đồng vận CDTP toàn phần.

Hầu hết người bệnh gặp ít tác dụng không mong muốn. Tuy nhiên, các triệu chứng táo bón, rối loạn chức năng tình dục, tăng tiết mồ hôi, có thể vẫn tồn tại trong quá trình điều trị. Biểu hiện của các tác dụng không mong muốn phụ thuộc vào ngưỡng dung nạp của mỗi người bệnh. Khả năng chịu đựng các tác dụng phụ trên tăng dần theo quá trình điều trị bằng Buprenorphine.

2. Một số các tác dụng không mong muốn gặp trong các nghiên cứu lâm sàng:

a) Thường gặp (1/10 > thường gặp > 1/100):

- Các biểu hiện của hệ thống thần kinh trung ương: Mất ngủ, đau đầu, ngất, chóng mặt.

- Các biểu hiện tim mạch: Hạ huyết áp tư thế.

- Các biểu hiện dạ dày ruột: Táo bón, buồn nôn, nôn.

- Các rối loạn chung và bất thường ở nơi uống thuốc: Suy nhược, buồn ngủ, vã mồ hôi.

b) Hiếm gặp (1/1000 > hiếm gặp > 1/10.000):

- Các biểu hiện tâm thần: Ảo giác.

- Các biểu hiện hô hấp, lồng ngực và trung thất: Suy hô hấp (đề phòng sử dụng đồng thời chất gây yên dịu khác).

3. Các biểu hiện không mong muốn khác được báo cáo kể từ khi thuốc được đưa ra sử dụng:

- Phản ứng quá mẫn như: phát ban, mày đay, ngứa, co thắt phế quản, phù Quinck, sốc phản vệ.

- Các biểu hiện gan mật (đề phòng khi sử dụng):

+ Trong những điều kiện sử dụng thông thường: hiếm gặp tăng men gan và viêm gan có vàng da.

+ Trong trường hợp sử dụng sai mục đích qua tiêm tĩnh mạch: nhiễm độc gan cấp.

- Ở người bệnh còn lệ thuộc CDTP đồng vận toàn phần, lần đầu sử dụng Buprenorphine có thể gây ra hội chứng cai giống như do naloxone gây ra.

IV. TƯƠNG TÁC THUỐC

1. Tương tác giữa Buprenorphine và một số nhóm chất/thuốc cụ thể:

a) Rượu: làm tăng hiệu quả gây yên dịu của Buprenorphine; có thể gây nguy hiểm khi lái xe hoặc vận hành máy. Tránh sử dụng đồ uống có cồn hoặc thuốc có cồn khi đang sử dụng Buprenorphine.

b) Thuốc an thần Benzodiazepines

Buprenorphine tương tác với một số thuốc nhóm Benzodiazepine thông qua cơ chế hiệp lực cộng dược lực học. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc Benzodiazepine cho người bệnh đang điều trị duy trì bằng Buprenorphine hoặc khi chỉ định Buprenorphine cho người bệnh đang dùng Benzodiazepine. Người bệnh cần được cảnh báo về sự nguy hiểm khi phối hợp Buprenorphine với Benzodiazepines, đặc biệt khi sử dụng đường tiêm chích vì có nguy cơ gây suy hô hấp, hôn mê và tử vong.

c) Các thuốc khác gây ức chế hệ thần kinh trung ương: các chế phẩm khác của Morphine (giảm đau, chống ho), một số thuốc chống trầm cảm, kháng histamine H1 gây yên dịu, Barbituric, các thuốc giải lo âu không phải Benzodiazepine, thuốc chống loạn thần, Clonidine và các dẫn xuất: làm tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, nguy cơ gây tử vong, có thể làm hư hỏng nhận thức có thể gây nguy hiểm khi lái xe và vận hành máy móc.

d) IMAO: có thể gây tăng hiệu quả của các CDTP.

đ) Thuốc đối vận Opioid.

Không nên sử dụng Buprenorphine kết hợp với thuốc đối vận Opioid.

e) Thuốc đồng vận Opioid

Trong thực hành lâm sàng, một số người bệnh đang điều trị Buprenorphine cần phải sử dụng một số thuốc đồng vận Opioid, như trong điều trị giảm đau. Đặc điểm dược lý của Buprenorphine cho thấy thuốc đồng vận Opioid toàn phần khó có thể đạt được tác dụng giảm đau tốt nhất trên người bệnh điều trị duy trì bằng Buprenorphine. Khi cần thiết phải dùng thuốc đồng vận Opioid để giảm đau cho người bệnh nên tạm dừng điều trị Buprenorphine đến khi việc điều trị đau kết thúc.

f) Các thuốc được chuyển hóa bởi hệ thống Cytochrome P450 3A4.

Buprenorphine được chuyển hóa bởi hệ thống enzyme cytochrome P450 3A4. Các thuốc khác nếu có liên quan đến enzyme này cần phải được dùng rất thận trọng trên bệnh nhân đang được dùng Buprenorphine. Các thuốc được chuyển hóa bởi hệ thống Cytochrome P450 3A4 có thể làm tăng hoặc giảm nồng độ của Buprenorphine thông qua các tương tác với hệ thống Cytochrome P450 3A4. Vì vậy cần phải kiểm tra, theo dõi chặt chẽ trong trường hợp đồng sử dụng để điều chỉnh liều Buprenorphine (nếu cần thiết). Chi tiết tham khảo phụ lục I.

2. Nguyên tắc dự phòng, xử trí tương tác thuốc

a) Luôn hỏi người bệnh về những loại thuốc họ đang sử dụng kèm theo với thuốc Buprenorphine.

b) Tiên lượng các tương tác thuốc có thể xảy ra, cần lưu ý các loại thuốc có tương tác với Buprenorphine (xem chi tiết tại Phụ lục I). Hạn chế tối đa việc sử dụng các loại thuốc có tương tác với Buprenorphine/Naloxone.

c) Sự tương tác thuốc rất khác nhau ở mỗi người bệnh, do vậy rất khó để dự đoán về mức độ và thời gian tương tác. Khi điều chỉnh liều Buprenorphine nên dựa trên đáp ứng lâm sàng của người bệnh hơn là dựa trên dự đoán về các tương tác có thể xảy ra. Các đáp ứng lâm sàng khi tương tác có thể xuất hiện và tồn tại chỉ trong ba tuần kể từ khi bắt đầu dùng đồng thời thuốc gây tương tác.

d) Không nên bắt đầu liệu pháp điều trị bằng thuốc khác (lao, ARV) trong giai đoạn khởi liều Buprenorphine (1 tuần đầu) để tránh sự nhầm lẫn giữa ngộ độc, tác dụng không mong muốn và các tương tác thuốc có thể xảy ra. Các trường hợp đang điều trị lao, ARV vẫn tiếp tục điều trị với sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ. Các trường hợp người bệnh đang mắc các rối loạn tâm thần, cần bắt đầu điều trị rối loạn tâm thần càng sớm càng tốt.

đ) Phải quan sát và theo dõi chặt chẽ người bệnh đang điều trị Buprenorphine mà sử dụng đồng thời những thuốc có tương tác với Buprenorphine để phát hiện tương tác thuốc sớm và xử trí kịp thời.

e) Phải cập nhật và ghi hồ sơ bệnh án đầy đủ thông tin về tất cả những thuốc mà người bệnh đang sử dụng: chẩn đoán, tên thuốc, liều dùng, thời gian sử dụng, cơ sở điều trị cho chỉ định (kể cả thuốc người bệnh tự mua), biểu hiện lâm sàng về tương tác thuốc và cách xử trí để theo dõi và tổng hợp.

V. CHỈ ĐỊNH

Điều trị cho người nghiện các CDTP.

VI. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

1. Dị ứng với Buprenorphine, Naloxone (trong trường hợp dùng thuốc kết hợp Buprenorphine và Naloxone) và các tá dược của thuốc.

2. Đang lệ thuộc Benzodiazepine liều cao hoặc các chất ức chế thần kinh trung ương khác.

3. Nhiễm độc rượu cấp hoặc sáng run.

4. Khi đang điều trị bằng thuốc đồng vận, đối vận, hoặc vừa đồng vận vừa đối vận với CDTP (LAAM, Naltrexone, Methadone, Morphine, Pethidine).

5. Đang trong giai đoạn cấp tính của các bệnh lý khác: suy hô hấp nặng, suy gan nặng, chấn thương sọ não, tăng áp lực nội sọ, đau bụng cấp.

6. Đang có các rối loạn tâm thần nặng (kích động, hoang tưởng, ảo giác, ý tưởng và hành vi tự sát).

7. Phụ nữ mang thai, cho con bú (với trường hợp sử dụng thuốc kết hợp Buprenorphine và Naloxone).

8. Trẻ em dưới 15 tuổi.

VII. THẬN TRỌNG/CẢNH GIÁC

Thận trọng khi chỉ định cho các đối tượng sau:

1. Người bệnh nghiện nhiều loại ma túy.

2. Người bị bệnh gan nặng.

3. Người bệnh sử dụng đồng thời các thuốc gây tương tác thuốc.

4. Người bệnh tâm thần đang sử dụng các thuốc hướng thần.

5. Nhóm người bệnh: người lớn tuổi hoặc suy nhược cơ thể; người bị phì đại tiền liệt tuyến hoặc tắc nghẽn đường tiết niệu; bệnh thận nặng; hạ huyết áp.

6. Người bệnh bị hen phế quản, suy hô hấp, suy gan.

7. Thuốc có thể gây buồn ngủ hoặc trầm trọng thêm khi kết hợp với các thuốc gây ức chế hệ thần kinh trung ương.

8. Thuốc có thể gây hội chứng cai nặng nếu sử dụng cho người nghiện mới sử dụng CDTP trong vòng 4h.

Chương III

HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ BẰNG THUỐC BUPRENORPHINE

I. NGUYÊN TẮC CHUNG

1. Người bệnh phải tự nguyện tham gia điều trị.

2. Liều Buprenorphine cần phải được điều chỉnh cho phù hợp với từng giai đoạn điều trị của người bệnh. Nếu kết quả điều trị không khả quan ở liều tối đa, bệnh nhân nên được chuyển điều trị bằng Methadone.

3. Khi khởi liều Buprenorphine, cần căn cứ vào loại CDTP bị nghiện, thời gian kể từ lần sử dụng CDTP cuối cùng tới khi sử dụng Buprenorphine, khởi liều khi người bệnh có biểu hiện của hội chứng cai CDTP mức độ trung bình.

4. Điều trị bằng thuốc Buprenorphine là điều trị duy trì lâu dài, thời gian điều trị phụ thuộc vào từng người bệnh.

5. Điều trị bằng thuốc Buprenorphine cần phải kết hợp với tư vấn, hỗ trợ về tâm lý - xã hội, các dịch vụ chăm sóc và điều trị y tế khác khi có chỉ định để điều trị đạt hiệu quả cao.

6. Khi chuyển điều trị thay thế từ Methadone sang Buprenorphine hoặc ngược lại, cần tuân thủ theo hướng dẫn chuyển đổi điều trị của Bộ Y Tế.

II. TƯ VẤN ĐIỀU TRỊ

Tư vấn và hỗ trợ tâm lý xã hội đóng vai trò quan trọng trong điều trị thay thế nghiện các CDTP bằng thuốc Buprenorphine nhằm mục đích tăng cường tuân thủ điều trị, dự phòng tái nghiện, giúp người bệnh tiếp cận với dịch vụ y tế và xã hội, hướng tới lối sống lành mạnh.

Tư vấn và hỗ trợ tâm lý xã hội bao gồm: tư vấn cá nhân; tư vấn và giáo dục nhóm; tư vấn cho gia đình trước, trong và sau quá trình điều trị.

1. Tư vấn, giáo dục nhóm trước điều trị

a) Đánh giá người bệnh về tiền sử sử dụng ma túy, các vấn đề liên quan đến pháp luật, tài chính và các vấn đề tâm lý xã hội khác.

b) Tìm hiểu động cơ tham gia điều trị, mức độ cam kết và sẵn sàng tham gia điều trị, mục đích và mong đợi của người bệnh khi tham gia điều trị.

c) Cung cấp kiến thức cơ bản về điều trị nghiện các CDTP bằng thuốc Buprenorphine: tác dụng của điều trị bằng Buprenorphine, quy trình điều trị, tác dụng không mong muốn, ưu và nhược điểm; các quy định khác có liên quan.

d) Cung cấp các thông tin về giảm nguy cơ bao gồm: tình dục và tiêm chích an toàn, nguy cơ sử dụng đồng thời các chất ma túy khác, dự phòng quá liều.

Giới thiệu chuyển gửi các dịch vụ dự phòng, chăm sóc điều trị HIV/AIDS và dịch vụ xã hội khác.

Chú ý: ở giai đoạn chuẩn bị trước khởi liều, sau đánh giá ban đầu, bệnh nhân cần được tư vấn cá nhân hoặc tư vấn nhóm trước khi khởi liều. Ưu tiên tư vấn cá nhân. Nên thực hiện tư vấn cá nhân vào buổi sáng trước ngày khởi liều về tầm quan trọng của việc không sử dụng heroin và thời gian sử dụng heroin lần cuối cùng để đảm bảo không xuất hiện hội chứng cai đột ngột khi khởi liều với Buprenorphine.

2. Tư vấn và giáo dục nhóm trong quá trình điều trị

a) Giáo dục nhóm nhằm cung cấp thông tin về bệnh nghiện và các bệnh lý liên quan như HIV, lao, viêm gan B, C; dự phòng tái nghiện, các biện pháp giảm tác hại khác như sử dụng bao cao su, bơm kim tiêm sạch.

Giáo dục nhóm cho người bệnh và gia đình về bản chất của bệnh nghiện, giao tiếp hiệu quả và các vấn đề phát sinh của phòng khám nhằm tăng cường phối hợp hỗ trợ cho người bệnh.

b) Đối với các trường hợp đặc biệt như tái nghiện nhiều lần, khủng hoảng tâm lý và người bệnh có nhu cầu, tăng cường tư vấn cá nhân nhằm tìm hiểu những nguyên nhân, khó khăn, và thảo luận giải pháp để giải quyết vấn đề, cung cấp các kiến thức, kỹ năng cần thiết để xây dựng lối sống lành mạnh và tham gia vào các hoạt động xã hội, tránh xa các tình huống nguy cơ cao dễ dẫn đến thèm nhớ và sử dụng ma túy.

c) Theo dõi về tình trạng HIV của người bệnh kể từ khi tham gia chương trình, đảm bảo xét nghiệm định kỳ 6 tháng 1 lần đối với người bệnh có HIV (-).

Chuyển gửi người bệnh có HIV (+) chưa đăng ký điều trị tới các dịch vụ chăm sóc điều trị HIV.

Phối hợp với các cơ sở dịch vụ chăm sóc điều trị HIV nhằm tăng cường tuân thủ điều trị Buprenorphine và ARV.

3. Tư vấn khi giảm liều và tiến tới kết thúc điều trị

a) Đánh giá mức độ phục hồi chức năng tâm lý, xã hội và điều kiện để giảm liều và tiến tới kết thúc điều trị.

b) Hỗ trợ trong lập kế hoạch và thực hiện việc giảm liều tiến tới ngừng điều trị.

c) Giúp phát hiện sớm các biểu hiện thiếu thuốc, nguy cơ tái sử dụng các chất ma túy khác và dự phòng tái nghiện.

d) Hỗ trợ về mặt y tế, tâm lý và xã hội.

đ) Hỗ trợ và tạo điều kiện thuận lợi để quay lại điều trị ổn định bằng Buprenorphine với những trường hợp gặp khó khăn trong việc giảm liều và kết thúc điều trị.

4. Tư vấn và hỗ trợ sau khi kết thúc điều trị

a) Khuyến khích người bệnh tiếp tục đến tư vấn và được hỗ trợ ít nhất 06 tháng sau khi ngừng uống thuốc Buprenorphine.

b) Bệnh nhân có thể quay lại tham gia điều trị trong vòng 2 năm kể từ khi kết thúc điều trị nếu họ thèm nhớ mãnh liệt hoặc có nguy cơ tái nghiện.

c) Bệnh nhân có thể quay lại điều trị bất cứ thời điểm nào nếu họ tái nghiện.

d) Nên giữ mối liên hệ giữa cơ sở điều trị với người bệnh và gia đình trong thời gian tối đa có thể.

5. Tần suất tư vấn

a) Trước điều trị:

Thực hiện đánh giá ban đầu, giáo dục nhóm lần.

b) Trong quá trình điều trị:

Trong giai đoạn khởi liệu và ổn định liệu: thực hiện giáo dục nhóm về các thông tin chung và tăng cường sức khỏe mỗi tuần/1 lần cho tất cả người bệnh, đặc biệt chú trọng nhóm người bệnh có HIV (+) và các bệnh lý như lao, viêm gan B, viêm gan C.

Khi người bệnh đã vào giai đoạn duy trì: thực hiện giáo dục nhóm dự phòng tái nghiện mỗi tuần/1 lần cho tất cả người bệnh có kết quả xét nghiệm nước tiểu dương tính. Người bệnh có kết quả xét nghiệm nước tiểu âm tính 2 lần liên tiếp trong 1 tháng sẽ không bắt buộc tiếp tục tham gia nhóm này.

Căn cứ vào vấn đề phát sinh tại cơ sở, thực hiện giáo dục nhóm cho gia đình và người bệnh theo tần suất phù hợp, nhưng tối thiểu là 3 tháng 1 lần.

Hoạt động tư vấn cá nhân được thực hiện đối với người bệnh có vấn đề đặc biệt hoặc có nhu cầu.

III. KHÁM LÂM SÀNG VÀ XÉT NGHIỆM TRƯỚC KHI ĐIỀU TRỊ

Mục đích: Xác định được tình trạng và mức độ lệ thuộc CDTP của người bệnh, các bệnh lý kèm theo, các yếu tố tâm lý, xã hội ảnh hưởng đến quá trình điều trị, các vấn đề cấp bách về sức khỏe và tâm lý, xã hội của người bệnh cần phải giải quyết.

1. Lý do xin tham gia điều trị của người bệnh: tự nguyện hay lý do khác.

2. Tiền sử và bệnh sử liên quan đến nghiện các CDTP

a) Tình trạng sử dụng ma túy:

Khai thác tiền sử, hành vi sử dụng ma túy trong quá khứ và hiện tại, bao gồm:

- Nghiện CDTP:

+ Loại CDTP sử dụng, số lượng, số lần sử dụng hàng ngày và đường dùng.

+ Tuổi lần đầu sử dụng, thời gian nghiện, các giai đoạn ngừng sử dụng, lần sử dụng gần nhất.

+ Điều trị nghiện các CDTP trước đó: địa điểm, thời gian, hình thức, phương pháp điều trị, sự tuân thủ và kết quả điều trị.

- Sử dụng các chất gây nghiện khác: rượu, thuốc lá, các thuốc gây nghiện và các chất ma túy khác. Cần lưu ý việc đánh giá kỹ mức độ lệ thuộc các chất gây nghiện này là rất quan trọng trong điều trị Buprenorphine.

b) Các hành vi nguy cơ cao:

+ Tiêm chích ma túy gây ngộ độc hoặc quá liều (số lần, tình huống, lý do).

+ Sử dụng đồng thời nhiều loại chất gây nghiện.

+ Dùng chung bơm kim tiêm khi tiêm chích ma túy.

+ Quan hệ tình dục không an toàn.

3. Tiền sử bệnh lý khác

a) Tiền sử các bệnh nội, ngoại khoa: bệnh gan, hen, tim mạch, nội tiết, phẫu thuật...

b) Nhiễm HIV, viêm gan B, C và các bệnh lây truyền qua đường máu.

c) Các biến chứng do sử dụng ma túy: áp xe, tắc mạch, viêm nội tâm mạc.

d) Tiền sử bệnh tâm thần:

+ Tiền sử các sang chấn, bệnh lý nhi khoa ảnh hưởng đến sự phát triển tâm thần kinh.

+ Các giai đoạn bị trầm cảm, ý tưởng và hành vi tự sát, các bệnh loạn thần khác đã điều trị nội trú hoặc ngoại trú.

+ Các thuốc hướng thần, thuốc giảm đau đã được sử dụng.

đ) Tiền sử tâm lý-xã hội:

Tình trạng tâm lý xã hội liên quan: học tập, nghề nghiệp, hôn nhân, gia đình, tài chính, quan hệ xã hội và pháp luật.

4. Nội dung thăm khám, đánh giá sức khỏe

a) Đánh giá sức khỏe toàn trạng:

Phải thăm khám toàn diện, đặc biệt lưu ý tới các dấu hiệu thực thể của các bệnh lý liên quan: viêm gan, suy gan, lao và bệnh phổi, HIV/AIDS, bệnh tim mạch, tình trạng dinh dưỡng và tình trạng thai nghén.

b) Đánh giá sức khỏe tâm thần:

- Phát hiện các rối loạn tâm thần: Hoang tưởng, ảo giác, kích động, trầm cảm, ý tưởng và hành vi tự sát, tự huỷ hoại cơ thể, các rối loạn ý thức, đặc biệt là tình trạng lú lẫn.

- Khám và hội chẩn với chuyên khoa tâm thần khi cần.

c) Đánh giá những dấu hiệu liên quan đến sử dụng ma túy:

- Các vết tiêm chích, viêm da, áp xe, tắc mạch, viêm nội tâm mạc bán cấp, dấu hiệu suy tim, loạn nhịp tim.

- Các biểu hiện nhiễm độc hệ thần kinh trung ương: ngủ gà, đi loạng choạng, nói ngọng, tái xanh, nôn, vã mồ hôi.

- Các dấu hiệu của nhiễm độc hoặc hội chứng cai liên quan đến sử dụng các CDTP.

- Các rối loạn cơ thể liên quan đến sử dụng rượu và các chất gây nghiện khác.

5. Chẩn đoán nghiện CDTP

- Chẩn đoán nghiện CDTP: Theo Bảng phân loại bệnh tật quốc tế lần thứ 10 (ICD 10) năm 1992 của Tổ chức Y tế thế giới về nghiện chất (Phụ lục II).

- Chẩn đoán hội chứng cai CDTP: Theo “Hướng dẫn của Bộ Y tế về Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng cai CDTP” (Phụ lục III).

- Đánh giá mức độ nặng nhẹ của Hội chứng cai theo Thang điểm đánh giá hội chứng cai lâm sàng (COWS) (Phụ lục IV).

6. Xét nghiệm

a) Xét nghiệm thường quy:

- Công thức máu: số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, Hgb...

- Xét nghiệm men gan: ALT (SGPT), AST (SGOT).

- Xét nghiệm nước tiểu tìm CDTP bằng test nhanh.

b) Xét nghiệm cần thiết khác:

- Xét nghiệm phát hiện nhiễm HIV (khi người bệnh tự nguyện).

- Xét nghiệm chẩn đoán nhiễm Viêm gan B, C (nếu có điều kiện).

- Xét nghiệm phát hiện methamphetamine và các chất gây nghiện khác (nếu có điều kiện).

c) Một số xét nghiệm chuyên khoa khi có chỉ định: chẩn đoán lao, các bệnh tim mạch, chẩn đoán có thai....

IV. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị

- Việc điều trị phải đúng chỉ định, liều lượng và quy trình để đảm bảo an toàn và hiệu quả tối đa cho người bệnh.

- Phải tư vấn cho người bệnh về điều trị thay thế nghiện các CDTP bằng thuốc Buprenorphine trước, trong và sau điều trị.

- Nhân viên y tế cần giám sát việc sử dụng thuốc của người bệnh xem có đúng qui cách không, thuốc đã tan hết trong miệng chưa (thường mất từ 2-10 phút thuốc mới tan hết trong miệng).

- Hàng tuần cơ sở điều trị phải thảo luận, đánh giá những người bệnh chưa ổn định hoặc có diễn biến đặc biệt.

- Nguyên tắc kê đơn thuốc:

+ Trong giai đoạn khởi liều: Bác sỹ kê đơn thuốc hàng ngày vào bệnh án và đơn thuốc, sau khi đánh giá người bệnh.

+ Trong giai đoạn ổn định liều: Bác sỹ kê đơn thuốc 2 - 4 ngày/lần vào bệnh án và đơn thuốc, sau khi đánh giá người bệnh.

+ Trong giai đoạn duy trì liều:

- Từ tuần thứ 4 - 6: Bác sỹ kê đơn 1 tuần/lần vào bệnh án và đơn thuốc, sau khi đánh giá người bệnh;

- Từ tuần thứ 6 - 8: Bác sỹ kê đơn 2 tuần/lần vào bệnh án và đơn thuốc, sau khi đánh giá người bệnh;
- Từ tuần thứ > 8: Bác sỹ kê đơn 1 tháng/lần vào bệnh án và đơn thuốc, sau khi đánh giá người bệnh.

2. Điều trị

Điều trị nghiện các CDTP bằng thuốc Buprenorphine gồm 3 giai đoạn: khởi liều, ổn định liều và duy trì liều.

2.1. Giai đoạn khởi liều: tuần đầu

a) Khởi liều: xem bảng 1 dưới đây

Bảng 1: Hướng dẫn khởi liều Buprenorphine

Ngày	Liều ban đầu	Liều tiếp theo	Liều tối đa/ngày
Ngày 1	Khi có hội chứng cai trung bình (dùng COWS hoặc thường sau 6-12 giờ sau liều heroin cuối cùng). Chỉ định: ngậm dưới lưỡi 2-4mg, sau 20-40 phút hội chứng cai giảm.	Sau 2 giờ hội chứng cai không giảm hoặc giảm rồi tăng lại, chỉ định ngậm dưới lưỡi tiếp 2-4mg nữa.	Tối đa 8mg (thường từ 4-8mg)
Ngày 2	Nếu không có hội chứng cai, giữ nguyên tổng liều ngày 1 (thường từ 4-8mg). Nếu có hội chứng cai, chỉ định thêm 2-4mg.	Sau 2 giờ hội chứng cai không giảm hoặc giảm rồi tăng lại, chỉ định ngậm dưới lưỡi tiếp 2-4mg nữa.	Tối đa 16mg (thường từ 8-12mg)
Ngày 3	Nếu không có hội chứng cai, giữ nguyên tổng liều ngày 2 (thường từ 8-12mg). Nếu có hội chứng cai, chỉ định thêm 2-4mg	Sau 2 giờ hội chứng cai không giảm hoặc giảm rồi tăng lại, chỉ định ngậm dưới lưỡi tiếp 2-4mg nữa.	Tối đa 32mg (thường từ 12-24mg)
Ngày 4	Nếu không có hội chứng cai, giữ nguyên tổng liều ngày 3 (thường từ 12-24mg). Nếu có hội chứng cai, chỉ định thêm 2-4mg	Sau 2 giờ hội chứng cai không giảm hoặc giảm rồi tăng lại, chỉ định ngậm dưới lưỡi tiếp 2-4mg nữa.	Tối đa 32mg (thường từ 12-24mg)

Ngày	Liều ban đầu	Liều tiếp theo	Liều tối đa/ngày
Ngày 5	Như qui trình ngày 4		Tối đa 32mg (thường từ 12-24mg)
Ngày 6	Như qui trình ngày 5		Tối đa 32mg (thường từ 12-24mg)
Ngày 7	Như qui trình ngày 6		Tối đa 32mg (thường từ 12-24mg)

c) Những điểm cần lưu ý:

- Trong ngày đầu tiên, chỉ khởi liều Buprenorphine cho người bệnh được chẩn đoán nghiện CDTP và xuất hiện các dấu hiệu trung bình của hội chứng cai (bồn chồn lo lắng, đau bụng, giãn đồng tử, đổ mồ hôi). Công cụ để đánh giá tình trạng hội chứng cai là COWS.

- Trong ngày đầu tiên, cần thận trọng khi hội chứng cai ở mức độ nhẹ vì có thể gây tình trạng hội chứng cai đột phát do thuốc (precipitated withdrawal) khi ngậm liều Buprenorphine đầu tiên. Có thể chờ đợi thêm 1-2 giờ cho đến lúc hội chứng cai ở mức độ trung bình. Nếu sau khi chờ đợi mà hội chứng cai vẫn ở mức độ nhẹ thì cho ngậm liều đầu tiên 2mg.

- Người bệnh nên sử dụng Buprenorphine vào buổi sáng để dễ theo dõi. Bác sĩ, nhân viên phát thuốc, cán bộ hành chính phải theo dõi chặt chẽ người bệnh trong 2 giờ sau khi sử dụng liều Buprenorphine đầu tiên.

- Tăng liều chỉ được thực hiện khi người bệnh xuất hiện hội chứng cai hoặc còn thèm muốn CDTP hoặc tiếp tục sử dụng thường xuyên CDTP bất hợp pháp.

- Đối với đa số người bệnh, hội chứng cai sẽ được giảm bớt chứ không hết hoàn toàn khi uống Buprenorphine ở liều dưới 8 mg/ngày.

- Người bệnh có thể bị nhiễm độc Buprenorphine ở giai đoạn khởi liều (đặc biệt trong 7 ngày đầu) do sử dụng đồng thời các chất gây yên dịu khác gây đồng tác dụng. Khi phát hiện người bệnh bị nhiễm độc có thể giảm liều 2mg vào thời điểm đó.

- Nguy cơ quá liều trong giai đoạn khởi liều Buprenorphine thấp. Với người bệnh có độ dung nạp với CDTP cao, ban đầu Buprenorphine có thể gây xuất hiện hội chứng cai và với những người bệnh này nên khởi liều 2mg. Bên cạnh đó, người bệnh cần chờ đến khi xuất hiện hội chứng cai trung bình rồi mới sử dụng liều Buprenorphine đầu tiên (thường 6- 12 giờ kể từ lần sử dụng heroin