



University Hospital "Sisters of Charity"
Psychiatric Clinic
Vinogradska c. 29, 1000 Zagreb, Croatia
<http://www.kbsm.hr>

Davor Moravek

Interakcije buprenorfina s drugim lijekovima

Stručni simpozij "Liječenje opijatske ovisnosti – prednosti buprenorfina". Hotel Bristol, Opatija 1.4.2006

Interakcija lijeka otvara nekoliko
specifičnih pitanja:

- koja je kombinirana terapija moguća ili optimalna
- da li se povećava toksičnost lijeka, ili je moguće smanjiti nuspojave
- kakav je potencijal zlorporabe

Komorbidna stanja od posebnog interesa
za opijatne ovisnike:

1. Tretman sa buprenorfinom u bolesnika koji boluju od hepatitisa C ili koprnice
2. Tretman sa buprenorfinom u trudnoći
3. Potencijalne interakcije sa drugim psihoaktivnim supstancama

Prikaz referanci

- U radu se prikazuju reference dobivene pretragom medline baze podataka, te analizom apstrakta rada.

Poseban osvrt na nove spoznaje o interakciji sa benzodijazepinima, novim istraživanjima o sigurnosti u trudnoći te uz antiretroviralnu terapiju.

Buprenorfin – esencijalan lijek

- U ožujku 2005, buprenorfin je dodan na "komplementarnu" listu 14. model liste esencijalnih lijekova (LEM) koju izdaje WHO. Na osnovu studija, povećana je adherence na anti-retroviralnu terapiju te je reduciran rizik HIV infekcije kod intravenoznih korisnika droga.

Hergert G. Methadone and buprenorphine added to the WHO list of essential medicines. HIV AIDS Policy Law Rev. 2005 Dec;10(3):23-4.

Buprenorfin reducira pijenje alkoholnih pića kroz aktivaciju Nociceptin/Orphanin FQ-NOP receptorskog sustava

- javlja se dualni efekt na pijenje alkoholnih pića: niske doze povećavaju alkoholni unos kroz stimulaciju klasičnih opioidnih receptora, dok više doze reduciraju kroz aktivaciju NOP receptore. NOP agonistička svojstva buprenorfina mogli bi biti od koristi u tretmanu alkoholizma.

Ciccocioppo R, Economidou D, Rimondini R, Sommer W, Massi M, Heilig M Buprenorphine Reduces Alcohol Drinking Through Activation of the Nociceptin/Orphanin FQ-NOP Receptor System. Biol Psychiatry. 2006 Mar 11

Potencijalni problem – intravenozna zlouporaba

- Buprenorfin (Subutex) je prema epidemiološkim podacima i kliničkom iskustvu zlorabljen u široj mjeri u Češkoj Republici i za neke ovisnike je postao osnovna intravenski aplicirana droga. Ovaj problem bi se riješiti sa adekvatnijim treningom liječnika koji propisuju lijek i posebno sa uvođenjem kombinacije buprenorfina sa naloksonom (Suboxone) koji se ne zlorabi intravenski. Registracija Suboxone u Češkoj republici za sada nije potaknuta od strane proizvođača.

• Nespor K, Csemy L. Abuse of buprenorphine becomes a problem of the Czech Republic. Cas Lek Cesk. 2006;145(1):59-60

Da li je metadon preopasan za opijatne ovisnike? Postoje značajni dokazi da postoji sigurnija alternativa - buprenorfin

- Povećan rizik za korisnike metadona, posebice sa crnog tržišta je velik. Buprenorfin kao parcijalni agonist ima manji potencijal za respiratornu depresiju od većine drugih opijata.

• Is methadone too dangerous for opiate addiction? The case for using a safer alternative, buprenorphine, is strong. BMJ 2005;331:1352-1353 (10 December), doi:10.1136/bmj.331.7529.1352

Smrtonosna trovanja – razlike ovisno o pravilima propisivanja lijekova

- Finska se razlikuje od drugih nordijskih zemalja po visokom postotku smrtonosnih predoziranja koje nisu posljedica ilegalnih droga; predoziranja buprenorfinom su zapažena, relativno malen broj smrtnih slučajeva predoziranja sa heroinom je zapažen (2002). Metadon je glavno toksično sredstvo u slučaju 41% danskih slučajeva predoziranja, 4% Švedskih i nijednog Finskog slučaja predoziranja. Ova opservacija je vjerojatno povezana sa različitim nacionalnim pravilima propisivanja metadona.

• Stenroth A, et al. Fatal poisoning in Nordic drug addicts in 2002. Forensic Sci Int. 2005 Nov 7

Buprenorfin je protektivni agonist depresivnog efekta norbuprenorfina on ventilaciju.

- Ne samo da štiti od efekta 3 mg kg⁻¹) norbuprenorphine na način ovisan od doze, već ima utjecaj i kad je apliciran nakon njega. Binding eksperimenti ukazuju na ulogu mu- i manjoj mjeri delta-opioidnih receptora na protektivni efekt protiv norbuprenorphine-induciranu respiratornu depresiju.

• Megarbane B, et al. Buprenorphine is protective against the depressive effects of norbuprenorphine on ventilation. Toxicol Appl Pharmacol. 2005 Sep 15

Komorbiditet: Depresija i opijatna ovisnost

- Buprenorfin je čini se efikasniji kod ovisnika o opijatima sa depresivnim smetnjama, vjerojatno zbog kappa opioidnih antagonističkih djelovanja, djelujući protiv disforije, negativizma i tjeskobe
- Visoke doze buprenorfina čini se da su prediktor boljeg ishoda, u smislu negativnih nalaza urina, ali ne i retencije.

• Gerra G, et al. Buprenorphine treatment outcome in dually diagnosed heroin dependent patients: A retrospective study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006 Mar;30(2):265-72. Epub 2005 Nov 23

Pogoršanje Velikog depresivnog poremećaja kod tretmana naltreksonom

- Naltrekson se često koristi u tretmanu opijatne i alkoholne ovisnosti. Postoje kontradiktorni izvještaji o potencijalnom utjecaju na pogoršanje komorbidne depresije. Zamjenom naltreksona sa buprenorfinom, u prikazu slučaja došlo je do prestanka depresivnih smetnji i žudnje za alkoholom i opijatima. To ukazuje na blisku interakciju između depresije, ovisnosti o supstancama i opioidnog receptorskog sustava.

• Schurks M, Overlack M, Bonnet U. Naltrexone treatment of combined alcohol and opioid dependence: deterioration of co-morbid major depression. Pharmacopsychiatry. 2005 Mar;38(2):100-2

Visoke doze buprenorfina: preoperativne mjere i strategije na kirurgiji

- Preoperativni tretman pacijenata stabiliziranih na visokim dozama buprenorfina i procesa kirurškog tretmana uz analgeziju mora biti posebno procijenjena. Gdje je moguće, treba nastaviti sa buprenorfinom. Tretman boli treba biti fokusiran na maksimiziranje ne-opijatne analgezije, lokalne anestezije te nefarmakološke metode. Kada se bol ne može smiriti sa tim metodama, dodavanje punih doza pravih opijatnih agonista kao što su fentanil ili morfij trebaju se razmotriti, uz monitoring u intenzivnoj skrbi. U slučaju kada bi takav tretman bio neuspješan, treba razmotriti prijelaz na morfij ili metadon kao opciju. Gdje je dostupna, liazonski tretman sa servisom za alkoholizam i ovisnosti treba biti konzultiran.

Roberts DM, Meyer-Witting M. High-dose buprenorphine: perioperative precautions and management strategies. *Anaesth Intensive Care*. 2005 Feb;33(1):17-25.

Efekt nespecifičnog vezanja uz mikrosome i metaboličku eliminaciju buprenorfina putem inhibicije citokroma P4502D6 – može biti potencijalni uzrok nuspojava.

- Umeda S et al. Effect of nonspecific binding to microsomes and metabolic elimination of buprenorphine on the inhibition of cytochrome P4502D6. *Biol Pharm Bull*. 2005 Feb;28(2):212-6.

Klordinazepat mijenja adaptaciju izazvanu s buprenorfinom

- Konkomitantna zlouporaba buprenorfina i benzodijazepina može rezultirati farmakodinamskom interakcijom. Značajno smanjujući maksimalnu gustoću receptora, klordinazepat poništava efekt kronične primjene buprenorfina na kappa receptorima. Ove promjene su najizraženije u nucleus accumbens, gdje se nalaze oba tipa receptora.

Quentin T, et al. Clorazepate affects cell surface regulation of delta and kappa opioid receptors, thereby altering buprenorphine-induced adaptation in the rat brain. *Brain Res*. 2005 Nov 23;1063(1):84-95. Epub 2005 Nov 2.

- Midazolam je umjeren inaktivator buprenorfin N-dealkilacije.
- Ponavljana ekspozicija midazolamu može promijeniti in vivo metabolizam buprenorfina.

Chang Y, Moody DE. Effect of benzodiazepines on the metabolism of buprenorphine in human liver microsomes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Feb;60(12):875-81. Epub 2005 Jan 19.

Buprenorfin i trudnoća

- Postoje studije o primjeni buprenorfina u trudnoći, ne samo po pitanju sigurnosti već su odmakle u mjeri da se ispituje optimalna forma lijeka, kako u tretmanu ovisnosti o opijatima, tako i kao analgetika. Postavlja se i pitanje u kojoj mjeri buprenorfin može smanjiti rizična ponašanja.

Buprenorfin ima efekt na humanu placentalnu aromatazu

- Metadon, buprenorfin i drugi metaboliti su inhibitori aromatizacije androgena u placentalnoj biosintezi estrogena

Zharikova OL, Deshmukh SV, Nanovskaya TN, Hankins GD, Ahmed MS. The effect of methadone and buprenorphine on human placental aromatase. *Biochem Pharmacol*. 2006 Apr 14;71(8):1255-64. Epub 2006 Feb 7.

Prikaz slučaja: tretman boli sa buprenorfinom kod trudnice

- U dvogodišnjoj kontinuiranoj primjeni, buprenorfin se pokazao dobrim analgetikom u formi transdermalnog flastera kod žene sa kroničnom boli.
- Žena kojoj je apliciran kroz trudnoću, nije imala komplikacije niti su zapažene komplikacije kod djeteta. Primijenjena je niska doza, 21 microg/h

• Ebner E, Wiedmann M. Transdermal buprenorphine during pregnancy. Schmerz. 2005 Nov 10;

Trudne ovisnice: metadon ili buprenorfrin

- U dvostruko slijepoj randomiziranoj studiji evaluirana je sigurnost i efikasnost uz fleksibilnu dozažu.
- Zapažena je nešto veća retencija u grupi na buprenorfinu, ali znatno niža zlouporaba drugih opijata u metadonskoj grupi.
- Novorođenčad: raniji početak NAS u rođenih na metadonu (medijan 60 sati) nego na buprenorfinu (medijann 72 sata)
- 43% nije trebalo NAS-sata treatment sa kratkim trajanjem u obe grupe (medijan 5 dana).
- Fischer G, et al. Methadone versus buprenorphine in pregnant addicts: a double-blind, double-dummy comparison study. Addiction. 2006 Feb;101(2):275-81.

Konverzija trudnica sa metadona na buprenorfin uz prolaznu primjenu morfija

- U tranziciji je nužno da nema apstinencijskih smetnji. 4 trudnice su sa doze metadona od 65 do 85 mg prebačene na kratkodjelujući morfij, te nakon toga na buprenorfin (12-28 mg) simptomi ustezanja su značajno smanjeni za vrijeme pet dana na morfiju, te pojačani u prva tri dana na buprenorfinu. Tranzitorna primjena morfija pokazala se sigurnim i za majku i za plod. Studija ukazuje da se apstinencijske smetnje kod primjene buprenorfina mogu smanjiti sa dozom i frekvencijom primjene buprenorfina.

• Jones HE, Suess P, Jasinski DR, Johnson RE. Transferring methadone-stabilized pregnant patients to buprenorphine using an immediate release morphine transition: an open-label exploratory study. Am J Addict. 2006 Jan-Feb;15(1):61-70.

Buprenorfin poboljšava kognitivne sposobnosti u odnosu na metadon

- Kognitivna disfunkcija je značajan problem u ovisnosti o drogama. IOWQ gambling test je usporediv s apstinentima, WCST test daje bolje rezultate od metadona.
- Rezultati ukazuju da buprenorfin za razliku od metadona poboljšava donošenje odluka, te je stoga efikasniji u rehabilitacijskim programima, zbog farmakološkog učinka kao k antagonist
- Pirastu R, et al. Impaired decision-making in opiate-dependent subjects: Effect of pharmacological therapies. Drug Alcohol Depend. 2005 Dec 9;

Upravljanje motornim vozilima: rezultati randomizirane studije putem specifičnih baterija psihomotornih testova upućuju da osobe na buprenorfinskoj supstituciji postižu bolje rezultate nego oni na metadonskoj supstituciji

- Soyka M, Hock B, Kagerer S, Lehnert R, Limmer C, Kuefner H. Less impairment on one portion of a driving-relevant psychomotor battery in buprenorphine-maintained than in methadone-maintained patients: results of a randomized clinical trial. J Clin Psychopharmacol. 2005 Oct;25(5):490-3.

Kvaliteta života – poboljšana na buprenorfinu u usporedbi s morfijem

- Sporo otpuštajući morfij može imati neke nedostatke u usporedbi sa sublingvalnim buprenorfinom u kvaliteti života, fizičkim simptomima i dodatnoj konzumaciji.
- Rezultati ukazuju da je buprenorfin jednako efikasan kao metadon po pitanjima kvalitete života i fizičkim simptomima.
- Giacomuzzi S, Kemmler G, Ertl M, Riemer Y. Opioid addicts at admission vs. slow-release oral morphine, methadone, and sublingual buprenorphine maintenance treatment participants. Subst Use Misuse. 2006;41(2):223-44

Anti-retroviralna terapija (tretman kopnice)

- Prolongirani QT interval nije zapažen kod ovisnika kod kojih je primijenjen samo buprenorphine/naloxone.
- Porast QT intervala je zapažen kad je buprenorphine/naloxone primijenjen uz **delavirdine** ili **ritonavir**, koji su inhibitori CYP3A4.

• Baker JR, et al. Effect of Buprenorphine and Antiretroviral Agents on the QT Interval in Opioid-Dependent Patients. *Ann Pharmacother.* 2006 Mar;40(3):392-6. Epub 2006 Feb 28.

Zaključak:

- Nuspojave se često povezuju uz kompetitivne efekte benzodijazepina i antiretroviralnih lijekova na mikrosomalnim enzimima.
- Posebna stanja, primjerice preoperativna priprema može zahtjevati ili opservaciju ili prijelaz na jače opijatne analgetike, ali tek iznimno
- Ispitivanja u trudnoći ukazuju na dosta visok nivo sigurnosti, a konverzija je moguća uz poseban oprez.
- Zbog utjecaja na metabolizam, dobro je ako je moguće izbjegavati benzodijazepine kao midazolam ili klordijazepat

Contact adress:

e-mail: dr@moravek.net

Web: <http://www.moravek.net>

Davor Moravek, M.D. M.Sc.



University Hospital "Sisters of Charity"

Psychiatric Clinic

Vinogradska c. 29,

10000 Zagreb, Croatia

<http://www.kbsm.hr>

