



شیوه‌نامه استفاده از بوپرونورفین پیوسته رهش

در درمان احتلال مصرف مواد افیونی

تابستان ۱۴۰۵

تدوین و تنظیم:

- **دکتر آفرین رحیمی موقر**، استاد روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- **دکتر سارا جعفری**، متخصص روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- **دکتر بهاره برزوئی**، پزشک، دکترای تخصصی مطالعات اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- **دکتر علیرضا نوروزی**، متخصص روانپزشکی، کارشناس فنی، سازمان جهانی بهداشت

با همکاری:

- مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماری ها
- مرکز ملی مطالعات اعتیاد دانشگاه علوم پزشکی تهران
- کمیته مشورتی درمان اختلالات مصرف مواد، معاونت درمان، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
- هیئت مورد روانپزشکی
- انجمن علمی روانپزشکان ایران
- دکتر مهران ضرغامی، دکتر سید وحید شریعت، دکتر محسن روشن پژوه، دکتر حمیدرضا فتحی، دکتر محمد صالحی، دکتر علی محبی زنگنه، دکتر محمد بینازاده، دکتر محمدجواد مربی، دکتر شهرام نادری، دکتر نادر چرخگرد، دکتر پونه ملکی فر، دکتر فاطمه قائمی، خانم لیلا قاسم زاده، خانم فائزه عامری

تحت نظر:

- **دکتر سید سجاد رضوی**، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون درمان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

تحت نظارت فنی:

گروه استانداردسازی و تدوین راهنماهای سلامت

دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

۵.....	مقدمه
۶.....	بوپرنورفین پیوسته رهش چیست؟
۷.....	شواهد اثربخشی
۸.....	فارماکولوژی
۸.....	مکانیسم اثر دارو
۹.....	فرمولاسیون های بوپرنورفین
۱۰.....	جذب، توزیع، متابولیسم و دفع دارو
۱۲.....	درمان وابستگی به مواد اپیوئیدی با بوپرنورفین پیوسته رهش
۱۲.....	ارزیابی و انتخاب بیمار
۱۳.....	موارد مصرف بوپرنورفین پیوسته رهش
۱۴.....	موارد منع مصرف بوپرنورفین پیوسته رهش
۱۵.....	آغاز درمان با بوپرنورفین پیوسته رهش
۱۸.....	انتقال از درمان با بوپرنورفین زیربانی به بوپرنورفین پیوسته رهش
۱۹.....	انتقال از متادون به بوپرنورفین پیوسته رهش
۲۰.....	انتقال از بوپرنورفین پیوسته رهش به بوپرنورفین زیربانی
۲۰.....	انتقال از بوپرنورفین پیوسته رهش به متادون
۲۰.....	قطع درمان بوپرنورفین پیوسته رهش
۲۱.....	مداخلات روانی اجتماعی همراه
۲۲.....	اعمال جراحی یا مدیریت درد حاد
۲۳.....	عوارض دارویی و احتیاطات لازم
۲۴.....	تداخلات دارویی
۲۵.....	سم شناسی
۲۶.....	دوز توکسیک بوپرنورفین
۲۶.....	علائم مسمومیت
۲۶.....	کسانی که مستعد مسمومیت هستند

۲۷.....	اقدامات لازم برای مسمومیت
۲۷.....	اقدامات پیشگیرانه
۲۸.....	منابع
۳۳.....	پیوست ها
۳۴.....	پیوست الف- فارماکولوژی داروهای ساب لوکاید و بوویدال
۳۹.....	پیوست ب- مشخصات دارویی و روش تزریق
۳۹.....	فرم، قدرت و ظاهر دارو
۳۹.....	نگهداری دارو و تامین زنجیره سرد
۳۹.....	روش تزریق دارو
۴۳.....	پیوست ج- اطلاعات تفصیلی تداخلات دارویی

در کشور ما، ایران وابستگی به مواد اُپیوئیدی (افیونی) شایعترین نوع وابستگی به مواد را به خود اختصاص داده است. برای درمان وابستگی به مواد اُپیوئیدی، روشهای گوناگون درمان دارویی و غیردارویی، و انواع مراکز درمانی، به کار گرفته می شوند. با پیشرفت علم و ورود درمانهای جدید در جهان، خوشبختانه در کشور ما نیز دسترسی به امکانات درمانی افزایش یافته و بیماران می توانند بسته به عوامل و شرایط مختلف از انواع خدماتی که توسط درمانگران در اختیارشان گذاشته می شود، استفاده کنند.

درمان نگهدارنده با آگونیستهای اُپیوئیدی به عنوان خط اول درمان برای وابستگی به مواد اُپیوئیدی شناخته می شوند. در این راستا، سازمان جهانی بهداشت، داروهای متادون و بوپرنورفین (زیربانی و تزریقی پیوسته رهش) را به عنوان آگونیستهای موثر معرفی می کند.

این راهنما به طور اختصاصی به نحوه استفاده از یکی از فرمولاسیونهای بوپرنورفین، یعنی فرمولاسیون پیوسته رهش این دارو، در درمان وابستگی به مواد اُپیوئیدی اختصاص دارد. بنابراین از ذکر بسیاری از موارد مشترک که در پروتکل های درمان اختلالات مصرف مواد اُپیوئیدی با داروهای آگونیست ابلاغ شده توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی آورده شده، خودداری شده است. کلیه پزشکان تجویز کننده این فرمولاسیون، لازم است قبل از مطالعه این راهنما، پروتکلهای و راهنماهای فوق، به ویژه بخش درمان با بوپرنورفین را مطالعه نمایند.

این اولین راهنمای تجویز بوپرنورفین پیوسته رهش برای درمان وابستگی به مواد اُپیوئیدی است که در حال حاضر برای استفاده از "بوپرنورفین ای آر"^۱ با دوز ۱۰۰ میلی گرم/۰٫۵ میلی لیتر و برای استفاده در کشور تدوین شده و ابلاغ می شود. با توجه به اینکه بوپرنورفین پیوسته رهش برای اولین بار در ایران ساخته شده، منابع موجود، حاصل مطالعات بر روی برندهای خارجی این دارو است که در این راهنما هم به آن ها استناد شده است. از این رو در این راهنما، هر جا از واژه "بوپرنورفین پیوسته رهش" استفاده شده است، منظور هر نوعی از انواع بوپرنورفین پیوسته رهش می باشد که در حال یا آینده می تواند در دسترس باشد و هر جا به طور اختصاصی از "بوپرنورفین ای آر" نام برده شده است، منظور اختصاصاً فرمولاسیون ۱۰۰ میلی گرمی ساخت شرکت واریان فارمد می باشد که تا انتهای سال ۱۴۰۴، تنها فرمولاسیون موجود در بازار ایران است. بدین ترتیب در این دستورالعمل آنچه تحت عنوان بوپرنورفین پیوسته رهش آورده شده، قابل تعمیم به همه ی برندهای فرم دپو طولانی اثر بوپرنورفین می باشد و آنچه تحت عنوان "بوپرنورفین ای آر" گفته شده، تنها برای برند داخلی ۱۰۰ میلی گرمی شرکت واریان فارمد قابل اجرا است. با توجه به اینکه در حال حاضر، تجربه محدودی در استفاده از بوپرنورفین پیوسته رهش در کشور وجود دارد و

^۱ Buprenorphine ER

فرمولاسیونهای پیوسته رهش مختلفی که تاکنون در ایران و جهان ساخته شده است، از نظر دوز، ویژگی های فارماکوکینتیک و روشهای مطلوب تجویز بالینی، با یکدیگر متفاوت هستند، لازم است، به طور مداوم این راهنما مورد بازبینی قرار گرفته و روزآمد شود.

فهرست کامل منابع مورد استفاده برای تهیه این راهنما، در انتها آورده شده است؛ لیکن، چند منبع زیر بیشتر مورد استفاده قرار گرفته اند:

- راهنمای استفاده از بوپرنورفین تزریقی پیوسته رهش، تهیه شده توسط مؤسسه ملی بهداشت و تعالی مراقبت انگلستان (NICE)
- راهنمای استفاده از بوپرنورفین تزریقی پیوسته رهش، تهیه شده توسط وزارت بهداشت استرالیا (New South Wales)
- بروشورهای دارویی بوویدال، ساب لوکید و "بوپرنورفین ای آر" (محصول ایرانی)
- مطالعه سری موارد^۲ با استفاده از "بوپرنورفین ای آر"

بوپرنورفین پیوسته رهش چیست؟

بوپرنورفین یک آگونیست نسبی گیرنده اپیوئیدی μ است. اثرات بوپرنورفین در افراد تحت درمان با این دارو، در یک محدوده مشخص، وابسته به دوز است؛ اما بالاتر از آن، افزایش دوز، افزایش متناظری در اثر ایجاد نمی کند. بنابراین، بوپرنورفین در مقایسه با آگونیستهای کامل گیرنده اپیوئیدی μ ، برای برخی اثرات بالقوه خطرناک داروهای اپیوئیدی (مانند سرکوب تنفسی^۳)، با ایمنی بیشتری همراه است.

در جهان، فرمولاسیونهای دپوی طولانی اثر بوپرنورفین^۴ که پیوسته رهش^۵ و برای تزریق زیرجلدی هستند، شامل بوویدال^۶ هفتگی، بوویدال ماهانه و ساب لوکید^۷ ماهانه، نسل جدیدی از فرمولاسیونهای دوز پایین تا بالای بوپرنورفین پیوسته رهش هستند و برای درمان وابستگی به مواد اپیوئیدی به طور وسیع مورد استفاده قرار می گیرند.

^۲ Case series

^۳ Respiratory depression

^۴ Long-acting Depot Buprenorphine (LADB)

^۵ Extended-release (ER)

^۶ Buvidal

^۷ Sublocade

در ایران، داروی بوپرنورفین پیوسته رهش که "بوپرنورفین ای آر" نامیده می شود، توسط یک شرکت داخلی تولید شده است. این دارو با دوز ۱۰۰ میلی گرم/۰٫۵ میلی لیتر در سرنگ از پیش پر شده در دسترس است. دارو به فرم مایع است و به صورت زیرجلدی تزریق می شود و بعد از تزریق، به فرم ژل تبدیل شده و به مرور طی حدود یک ماه، بوپرنورفین را آزاد می کند.

شواهد اثربخشی

شواهد بالینی استفاده از بوپرنورفین زیرزبانی در طول ۲۵ سال گذشته نشان داده است که درمان نگهدارنده با بوپرنورفین زیرزبانی می تواند ماندگاری در درمان را افزایش داده و مصرف مواد اپیوئیدی غیرقانونی^۸ و یا غیرمجاز^۹ و مرگ به هر دلیل و مرگ های مرتبط با بیش مصرفی مواد اپیوئیدی^{۱۰} را در افراد وابسته به مواد اپیوئیدی کاهش دهد.

اثربخشی و ایمنی فرمولاسیون های مختلف بوپرنورفین پیوسته رهش، شامل بوویدال و ساب لوکید در درمان وابستگی به مواد اپیوئیدی در کارآزمایی های بالینی و مطالعات مروری سیستماتیک تأیید شده است. تحقیقات نشان می دهد درمان با بوپرنورفین تزریقی پیوسته رهش می تواند علائم محرومیت و وسوسه برای مواد اپیوئیدی را کاهش داده، پایداری به درمان را بهبود بخشیده، پرهیز از مصرف مواد اپیوئیدی غیرقانونی و غیرمجاز را افزایش دهد و منافع در سایر جنبه های زندگی شامل روابط خانوادگی و اجتماعی، سلامت عمومی و اشتغال به همراه داشته باشد. اثربخشی این فرمولاسیونها پایین تر از نوع زیرزبانی نیست و در برخی مطالعات منافع بالینی بیشتری را نشان داده است.

علاوه بر این، مطالعات کیفی نشان می دهد که این روش درمانی می تواند بیشتر احساس آزادی و رها شدن از مواد، ثبات و سلامت در فرد ایجاد نماید و انگ مرتبط با درمان وابستگی به مواد اپیوئیدی را کاهش دهد. مطالعاتی نیز به بررسی هزینه-فایده فرمولاسیونهای پیوسته رهش پرداخته اند. به طور کلی، گرچه این فرمولاسیونها برای تمام بیماران مقرون به صرفه نیست، اما در بیمارانی که وابستگی شدیدتری به مواد اپیوئیدی دارند یا کسانی که نیازمند درمان طولانی هستند، مؤثرتر و کم هزینه تر است.

مطالعه گزارش سری موارد^{۱۱} که بر استفاده از "بوپرنورفین ای آر" در ایران انجام شده نشان داده است که این دارو قادر به کنترل علائم محرومیت و وسوسه بوده، و موجب پرهیز از مصرف مواد اپیوئیدی غیرقانونی و غیرمجاز میشود.

^۸ Illicit opioids

^۹ Non-prescribed opioids

^{۱۰} Opioid overdose

^{۱۱} Case series

مکانیسم اثر دارو^{۱۲}

بوپرنورفین یک آگونیست نسبی گیرنده اپیوئیدی مو (μ) و آنتاگونیست گیرنده اپیوئیدی کاپا (κ) است. به عنوان یک آگونیست نسبی گیرنده اپیوئیدی μ ، اثرات بوپرنورفین در افراد تحت درمان با این دارو، در یک محدوده مشخص، وابسته به دوز است؛ اما بالاتر از آن، به دلیل "اثر سقفی"^{۱۳}، افزایش دوز، به طور متناظر موجب افزایش اثر آن نمی شود. بنابراین، بوپرنورفین در مقایسه با آگونیست‌های کامل گیرنده اپیوئیدی μ ، برای برخی اثرات بالقوه خطرناک داروهای اپیوئیدی (مانند سرکوب تنفسی)، با ایمنی بیشتری همراه است. در انسان، هنوز اهمیت بالینی فعالیت بوپرنورفین در گیرنده‌های اپیوئیدی K مشخص نیست.

از نظر فارماکولوژیک، انسداد گیرنده‌های اپیوئیدی^{۱۴} به صورت مهار اثرات فیزیولوژیک و ذهنی مصرف مواد اپیوئیدی، بروز می یابد. این حالت به دلیل تمایل بالای بوپرنورفین به گیرنده‌های اپیوئیدی μ حاصل می شود. مطالعات آزمایشگاهی، اثر مسدودکننده بوپرنورفین پیوسته رهش را نیز مانند فرمولاسیون زیربانی در برابر اثرات اپیوئیدی نشان داده اند. لیکن، برخی بیماران در جریان درمان با بوپرنورفین، به مصرف مواد اپیوئیدی ادامه می دهند. دوزهای پایین تر بوپرنورفین، فارغ از نوع فرمولاسیون، اثر انسدادی پایین تری در مقایسه با دوزهای بالاتر ایجاد می کنند. برخی بیماران با دوزهای پایین تر دارو ممکن است به جای انسداد کامل گیرنده‌های اپیوئیدی، انسداد کمتری داشته و اثرات مصرف مواد اپیوئیدی برون زاد را تجربه کنند. در چنین شرایطی، دوزهای بالاتر بوپرنورفین پیوسته رهش، ممکن است در آنها، اثرات انسدادی بیشتری ایجاد کند. برخی دیگر از بیماران ممکن است به رغم تجربه انسداد کامل، باز هم به مصرف مواد اپیوئیدی ادامه دهند. این حالت می تواند به مشکلات رفتاری یا انتظارات آنها مرتبط باشد و نیاز به مداخله روانی، اجتماعی به جای افزایش دوز دارو دارد. لازم به ذکر است که "اثرات سقفی" بوپرنورفین، موجب می شود دوزهای خیلی بالاتر، اثرات مطلوبتری نداشته باشد.

مجموعه ای از عوامل دیگر نیز بر روی اثرات بالینی بوپرنورفین اثرگذار است که باید هنگام تنظیم دوز بوپرنورفین برای دستیابی به پیامدهای بالینی مطلوب در نظر گرفته شوند. این موارد شامل انتظارات بیمار، بیماری های همراه (برای مثال درد مزمن، و بیماری کبدی) و وضعیت سلامت روان، مصرف سایر مواد، تداخلات دارویی، عوارض جانبی

^{۱۲} Pharmacodynamics^{۱۳} Ceiling effect^{۱۴} Opioid receptor blockade

و تفاوت های ژنتیکی می شود. درمانگران باید به پاسخ هر بیمار به درمان، تمرکز نموده و با مرور تجارب محرومیت، وسوسه، تداوم مصرف مواد و عوارض جانبی درباره دوز مورد نیاز هر فرد، تصمیم گیری نمایند.

فرمولاسیون های بوپرنورفین

فرمولاسیون های مختلف بوپرنورفین شامل قرص زیرزبانی، فیلم زیرزبانی و گونه ای^{۱۵}، قرص زیرزبانی سریع بازشونده، کاشتنی و تزریقی پیوسته رهش در درمان وابستگی به مواد اپیوئیدی مورد تأیید قرار گرفته اند. قرص زیرزبانی و زیرزبانی سریع بازشونده و فیلم زیرزبانی و گونه ای بوپرنورفین که به آنها فرمولاسیون با جذب فرامخاطی^{۱۶} گفته می شود، محدودیت های متعددی دارند که شامل نوسانات روزانه سطح پلاسمایی دارو، مشکل پایداری به مصرف روزانه و خطر بالاتر مصرف نابجا یا نشت می باشد. به منظور رفع این مشکلات، در ابتدا بوپرنورفین کاشتنی و سپس فرمولاسیون های تزریقی پیوسته رهش هفتگی و ماهانه در دسترس قرار گرفتند.

فرمولاسیون های بوپرنورفین تزریقی پیوسته رهش شامل فرمولاسیون های هفتگی و ماهانه، نسل جدیدی از فرمولاسیون های دوز پایین تا بالای بوپرنورفین پیوسته رهش برای درمان وابستگی به مواد اپیوئیدی هستند. دو محصول خارجی بوپرنورفین پیوسته رهش عبارتند از بوویدال و ساب لوکید. بوویدال دارای دوزهای متعدد برای تزریق هفتگی یا ماهانه می باشد و هنگام تزریق به بافت زیرجلدی، مایع بین بافتی بدن را جذب کرده و در همان محل، از مایع به حالت ژل مانند تبدیل می شود. سپس بوپرنورفین به صورت آهسته و مداوم از این ژل آزاد می شود. ساب لوکید که ماهانه با تزریق زیرجلدی تجویز می شود از سیستم انتقال داروی آتریژل استفاده می کند که از یک پلیمر تجزیه پذیر زیستی و محلول در یک حلال زیست-سازگار تشکیل می شود. این دارو به صورت مایع تزریق می شود و با جذب مایع بین بافتی، یک دپوی جامد حاوی بوپرنورفین ایجاد می کند و بوپرنورفین آن به تدریج به طریق انتشار، آزاد می شود. اطلاعات بیشتر در مورد ویژگی های فارماکولوژیک دو محصول بوویدال و ساب لوکید در **پیوست الف** آمده است.

داروی "بوپرنورفین ای آر" برای تزریق زیرجلدی با دوز ۱۰۰ میلی گرم/۰.۵ میلی لیتر در سرنگ از پیش پر شده توسط یک شرکت داخلی تولید شده است. این دارو در اسفند ۱۴۰۲ از سازمان غذا و داروی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی ایران، پروانه ثبت دریافت نموده است. "بوپرنورفین ای آر" به فرم مایع است و به صورت زیرجلدی تزریق می شود. همچون داروی ساب لوکید در این دارو، از فن آوری انتقال داروی آتریژل استفاده شده است. بعد از تزریق (شکل ۱)، دارو به فرم جامد تبدیل شده و به مرور طی حدود یک ماه، بوپرنورفین را آزاد می کند.

^{۱۵} Buccal

^{۱۶} Transmucosal



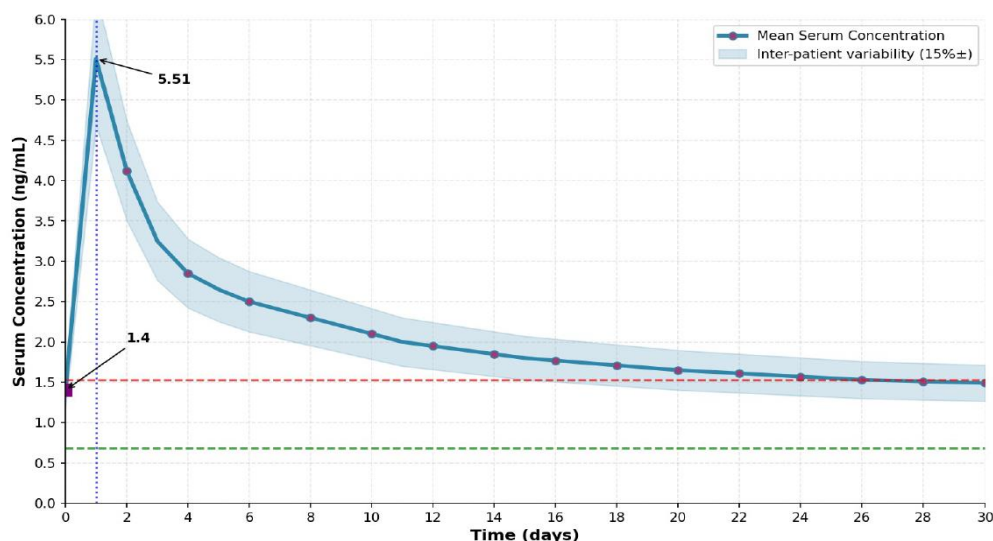
شکل ۱- فن آوری آتریژل مورد استفاده در "بوپرنورفین ای آر"

جذب، توزیع، متابولیسم و دفع دارو^{۱۷}

پس از تزریق زیرجلدی، اثرات بوپرنورفین پیوسته رهش در عرض یک تا ۲ ساعت شروع می شود و یک اوج غلظت پلاسمایی بوپرنورفین، بعد از ۲۴ ساعت از تزریق "بوپرنورفین ای آر" دیده می شود. پس از اوج اولیه، سطوح پلاسمایی دارو تدریجاً کاهش می یابد تا زمانی که دوز بعدی تجویز شود. رهایش آهسته بوپرنورفین از فرمولاسیون های پیوسته رهش، منجر به مدت اثر طولانی آنها می شود. نیمه عمر، به میزان رهایش بوپرنورفین از فرم دپو در انواع محصولات تزریقی، بستگی دارد. با دریافت دوزهای مکرر، بوپرنورفین در پلاسما تجمع پیدا نموده و بعد از ۴ تا ۶ نیمه عمر به وضعیت تعادلی^{۱۸} می رسد. این موضوع باید هنگام تنظیم دوز در طول چند هفته یا چند ماه اول درمان در نظر گرفته شود. **شکل ۲** سطح پلاسمایی بوپرنورفین متعاقب تزریق دوز منفرد "بوپرنورفین ای آر" ۱۰۰ میلی گرمی را نشان می دهد. مطالعه بیواکیوالانس انجام شده توسط شرکت دارویی سازنده، نشان می دهد که غلظت ایجاد شده با "بوپرنورفین ای آر" ۱۰۰ میلی گرمی معادل ۸ تا ۱۲ میلی گرم بوپرنورفین زیرزبانی می باشد.

^{۱۷} Pharmacokinetics

^{۱۸} Steady state



شکل ۲- غلظت پلاسمایی بوپرنورفین متعاقب تزریق دوز منفرد ۱۰۰ میلی گرم "بوپرنورفین ای آر"

اثرات بالینی قطع درمان با بوپرنورفین پیوسته رهش، بستگی به دوز مصرفی و طول مدت درمان دارد. غلظت پلاسمایی حالت پایدار بوپرنورفین به تدریج پس از قطع آخرین تزریق، کاهش می یابد به طوری که سطوح کمتر پلاسمایی بوپرنورفین برای سه تا پنج نیمه عمر در بدن باقی می ماند و یک تأخیر موردی دو هفته ای در دوز دارو، بر کارایی دارو اثری ندارد. با مصرف فرمولاسیون پیوسته رهش، بوپرنورفین ممکن است تا مدت ها پس از قطع درمان، با آزمایش ادرار یا خون، قابل اندازه گیری باشد.

در دوزهای درمانی، افزایش وابسته به دوز سطوح پلاسمایی بوپرنورفین، با همه فرمولاسیون های آن دیده می شود. لیکن با مصرف دوز مکرر بوپرنورفین پیوسته رهش، و بعد از تقریباً سه تا شش دوز ماهانه، دارو در پلازما تجمع یافته و موجب ایجاد تعادل و حالت پایداری می شود.

در حال حاضر در کشور و برای مصارف بالینی، امکان اندازه گیری سطوح خونی بوپرنورفین یا متابولیت فعال آن، نوربوپرنورفین و یا امکان ارزیابی میزان اشغال گیرنده ها^{۱۹} وجود ندارد و در صورت انجام نیز تفسیر نتایج آن در کار بالینی، بسیار دشوار است. پایش سطوح پلاسمایی بوپرنورفین، با توجه به تفاوت های بین فردی، نقش بالینی در مراقبت معمول بیماران ندارد و به طور کامل با انسداد گیرنده های اپیوئیدی و تجربه علائم محرومیت مرتبط نیست. بنابراین، پایش معمول سطح پلاسمایی بوپرنورفین برای تنظیم دوز و هدایت درمان در عملکرد بالینی معمول توصیه نمی شود.

^{۱۹} Receptor occupancy assays

مستقل از نوع فرمولاسیون بوپرنورفین مورد استفاده، متابولیسم بوپرنورفین تا حد زیادی یکسان است. بخشی از بوپرنورفین از مسیر *in*-دالکیلاسیون توسط سیتوکروم P450 (CYP3A4) در کبد به نوربوپرنورفین تبدیل می شود و سپس دارو و متابولیت آن، هر دو وارد مسیر متابولیسمی گلوکوروئیداسیون می شوند. با مصرف زیربانی بوپرنورفین، چون بخشی از دارو بلعیده می شود و از دستگاه گوارش جذب شده و به کبد می رود، گذر اول کبدی با شدتی کمتر از مصرف خوراکی، رخ می دهد و معمولاً نوربوپرنورفین از ۲ ساعت پس از مصرف تا حدود ۷ روز پس از مصرف در خون یا ادرار قابل اندازه گیری است. با تزریق زیرجلدی محصولات تزریقی پیوسته رهش، گذر اول کبدی اصلاً رخ نمی دهد. بنابراین، با مصرف آن، غلظت پلاسمایی نوربوپرنورفین در مقایسه با مصرف بوپرنورفین زیربانی، خیلی پایتتر است. لیکن اگر آزمایشی صرفاً وجود نوربوپرنورفین را بررسی کند، بین مصرف تزریقی و زیربانی تفاوت کمیّتی دارد (غلظت بسیار کمتر در مصرف تزریقی)، اما از نظر کیفی در هر دو حالت مثبت خواهد بود. برای تمایز بین این دو مسیر، باید نسبت نرمالیزه شده نوربوپرنورفین به بوپرنورفین اندازه گیری شود که در مصرف نوع تزریقی پیوسته رهش به میزان قابل ملاحظه ای کمتر است.

درمان وابستگی به مواد اپیوئیدی با بوپرنورفین پیوسته رهش

ارزیابی و انتخاب بیمار

کلّیه بیمارانی که برای درمان وابستگی به مواد اپیوئیدی مراجعه می نمایند، می بایست به طور جامع و به ویژه از جهات زیر، مورد ارزیابی قرار گیرند:

- **الگوی مصرف مواد:** نوع اپیوئید مصرفی، میزان، دفعات و طول مدت مصرف، روش مصرف، سن شروع مصرف و وابستگی، زمان آخرین مصرف، مصرف سایر انواع مواد، شدت وابستگی، سابقه و روش درمان های قبلی و پاسخ به آنها؛
- **وضعیت پزشکی:** بیماری های جسمی، عوارض مرتبط با مواد (مثل عفونت های منتقله از خون)، کارکرد کبد، قلب، ریه، درد حاد یا مزمن، باروری، بارداری و شیردهی، و مصرف داروها؛
- **وضعیت روان پزشکی:** علائم روان پزشکی، ابتلای فعلی و گذشته به اختلالات روان پزشکی، خطر آسیب به خود و دیگران، سوابق درمان های روان پزشکی، و داروهای روان پزشکی مورد مصرف؛
- **شرایط و حمایت های اجتماعی:** ارتباطات خانوادگی و اجتماعی، شبکه های حمایتی، وضعیت مسکن، اشتغال، مراقبت از کودک، مشکلات حقوقی، و دسترسی به خدمات اجتماعی.
- **اهداف و ترجیحات درمانی:** انگیزه و انتظارات بیمار از درمان، تحمل پذیری نسبت به داروی تزریقی، بررسی انطباق ملزومات درمان های مختلف با شرایط زندگی فرد.

این ارزیابی ممکن است لازم باشد در چند نوبت در مصاحبه با بیمار و نزدیکان وی انجام شود تا اطلاعات دقیق کسب شده و اعتماد در بیمار ایجاد شود.

در بیماران مبتلا به وابستگی به مواد اپیوئیدی (بر اساس نسخه ۱۱ نظام بین المللی طبقه بندی بیماریها^{۲۰}) و یا مبتلا به اختلالات مصرف مواد اپیوئیدی متوسط و شدید (بر اساس نسخه پنجم راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانپزشکی^{۲۱}) که بر اساس پروتکل های درمان اختلالات مصرف مواد اپیوئیدی با داروهای آگونیسست ابلاغ شده توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، داروی بوپرنورفین، انتخاب مناسبی برای درمان است، می توان منافع یا مشکلات استفاده از فرمولاسیون پیوسته رهش را ارزیابی و به بیماران و خانواده آنها پیشنهاد کرد.

موارد مصرف بوپرنورفین پیوسته رهش

بر اساس نتایج مطالعاتی که بر روی فرمولاسیون های پیوسته رهش بوپرنورفین انجام شده است، بیماران وابسته به مواد اپیوئیدی که برای درمان، نیاز به یک آگونیسست کامل (متادون) ندارند، در صورتی که یکی از شرایط زیر را داشته باشند، استفاده از فرمولاسیون پیوسته رهش برایشان توصیه می شود:

۱. بیمارانی که مصرف روزانه دارو به هر دلیلی برایشان دشوار است یا دوزهای روزانه را فراموش می کنند؛
۲. بیمارانی که انگیزه درمان در آنها نوسان دارد و ممکن است ناگهان تصمیم بگیرند مصرف داروی روزانه شان را قطع کنند؛
۳. کسانی که تنش بالایی با خانواده در مورد میزان تبعیت از درمان یا احتمال لغزش و مصرف مواد اپیوئیدی دارند و مصرف فرمولاسیون پیوسته رهش موجب اطمینان بیشتر خانواده به بیمار شده و می تواند تنش را کاهش بدهد؛
۴. بیمارانی که به دلیل کار، تحصیلات، دوری راه یا مشکل در رفت و آمد به مرکز درمانی، و یا مسائل دیگر، ترجیح می دهند ماهی یک بار برای دریافت دارو مراجعه کنند؛
۵. بیمارانی که به هر دلیل نمی خواهند فرم خوراکی دارو را در منزل نگهداری یا با خود حمل کنند؛
۶. بیمارانی که قصد مسافرتها کمتر از یک ماه دارند و نمی خواهند دارو همراهشان باشد؛
۷. بیمارانی که قبل از دریافت دوز روزانه بعدی دچار علائم خماری می شوند و نیازمند سطح ثابتی از بوپرنورفین در بدن می باشند.

در حال حاضر، استفاده از "بوپرنورفین ای آر" برای افراد کمتر از ۱۶ سال توصیه نمی شود.

^{۲۰} International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11)

^{۲۱} Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5)

موارد منع مصرف بوپرنورفین پیوسته رهش

حساسیت: بوپرنورفین پیوسته رهش نباید برای بیمارانی که حساسیت به بوپرنورفین دارند تجویز شود. همچنین، "بوپرنورفین ای آر" نباید در افرادی که به هر یک از اجزای سیستم دارورسانی آتریژل (مانند پلیمر پلی دی، ال لاکتید کو گلیکولید و پلیمر ان متیل ۲ پیرولیدین) حساسیت نشان داده‌اند، تجویز شود.

استفاده در کودکان: ایمنی و اثربخشی بوپرنورفین پیوسته رهش در بیماران کودک ثابت نشده است.

استفاده در سالمندان: اطلاعات زیادی در مورد ایمنی و اثربخشی بوپرنورفین پیوسته رهش در افراد ۶۵ سال به بالا وجود ندارد. در مورد بوپرنورفین زیرزبانی، تفاوتی در پاسخ بین بیماران سالمند و جوان‌تر وجود ندارد. با توجه به احتمال کاهش عملکرد کبد، کلیه یا قلب و وجود بیماری همزمان یا سایر داروها در بیماران سالمند، تصمیم به تجویز بوپرنورفین پیوسته رهش در افراد ۶۵ سال به بالا باید با احتیاط گرفته شود و این بیماران از نظر علائم و نشانه‌های سمیت یا مصرف بیش از حد تحت نظر باشند.

استفاده در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد کبدی: اختلال خفیف در عملکرد کبد، ممنوعیتی در استفاده از بوپرنورفین پیوسته رهش ایجاد نمی‌کند؛ لیکن در افراد مبتلا به اختلال کبدی متوسط و شدید، سطح پلاسمایی بوپرنورفین بالاتر و نیمه عمر آن طولانی‌تر است. به دلیل ماهیت طولانی اثر بوپرنورفین پیوسته رهش، تنظیم دوزهای آن، به سرعت موجب کاهش سطح بوپرنورفین پلاسما نمی‌شود. بنابراین، بیماران مبتلا به اختلال کبدی متوسط تا شدید، کاندید مناسبی برای درمان با بوپرنورفین پیوسته رهش نیستند.

استفاده در بیماران در معرض خطر آریتمی: مصرف انواع مختلف مواد اپیوئیدی و داروهای آگونیست مانند متادون و بوپرنورفین، می‌تواند موجب طولانی شدن فاصله QTc شود. به طور کلی باید از بوپرنورفین در بیمارانی که سابقه سندرم QTc طولانی دارند، یا افرادی که داروهای ضد آریتمی کلاس IA (مانند کینیدین، پروکائین آمید، دی‌زوپیرامید)، داروهای ضد آریتمی کلاس III (مانند سوتالول، آمیودارون، دوفتیلید) یا سایر داروهایی که فاصله QTc را طولانی می‌کنند، مصرف می‌کنند، اجتناب شود، در چنین شرایطی، درمان با بوپرنورفین زیرزبانی به جای فرمولاسیون پیوسته رهش توصیه می‌شود، چرا که در صورت بروز عارضه، قطع بوپرنورفین زیرزبانی سریعتر موجب کاهش سطح پلاسمایی دارو می‌شود.

استفاده در بارداری: درحال حاضر مطالعات و شواهد استفاده از بوپرنورفین پیوسته رهش در بارداری محدود است. از آنجایی که بوپرنورفین در گروه C قرار دارد، در حال حاضر اگر مادر قبل از بارداری، در حال مصرف بوپرنورفین پیوسته رهش بوده است، توصیه می‌شود، درمان خود را در بارداری هم ادامه دهد؛ لیکن، برای شروع درمان در بارداری شواهد کافی در دست نیست. (توضیحات بیشتر در بخش عوارض دارویی و احتیاطات لازم)

استفاده در شیردهی: مطالعات بر روی مصرف بوپرنورفین پیوسته رهش در شیر دهی کافی نیست. در حال حاضر توصیه می شود منافع و مضار شیردهی و مصرف بوپرنورفین پیوسته رهش در مادر ارزیابی شود و در صورتیکه مادر در حال مصرف بوپرنورفین پیوسته رهش است، در حین شیردهی همچنان درمان خود را ادامه دهد.

به طور کلی، در صورتی که بیمار نشانه یا سابقه‌ای از بیماری‌های داخلی داشته باشد، انجام آزمایش‌های پاراکلینیک مرتبط، نظیر آزمایش خون از نظر شمارش گلبولی و هماتوکریت، آزمایشات انعقادی، قند ناشتا، شاخص‌های کارکرد کبدی و کلیوی، ضروری خواهد بود. برای خانمهای سن باروری، آزمایش بارداری توصیه می شود.

سایر موارد: هر محصول دارویی، ممکن است موارد اختصاصی منع مصرف داشته باشد. بروشور دارویی "بوپرنورفین ای آر" موارد دیگری را نیز به عنوان منع مصرف قید کرده است که عبارتند از: دپرسیون حاد تنفسی، آسم حاد یا شدید، انسداد راه‌های هوایی، هیپرکاپنیا (افزایش دی اکسید کربن خون)، نیاز به جراحی، انسداد شناخته شده یا مشکوک دستگاه گوارش، از جمله ایلئوس فلجی، هیپرتروفی خوش خیم پروستات، هیپوتیروئیدی، کم کاری قشر آدرنال (آدیسون)، الکلیسم حاد و سندروم محرومیت از الکل، دپرسیون شدید سیستم عصبی مرکزی، افزایش فشار مایع مغزی نخاعی و یا فشار داخل جمجمه ای، اختلالات تشنجی، هیپوکالمی (کمبود پتاسیم خون)، هیپومنیزمی، و هیپوکلسمی.

آغاز درمان با بوپرنورفین پیوسته رهش

مشخصات دارو، شامل فرم، قدرت و ظاهر دارو، همچنین نحوه نگهداری دارو و تامین زنجیره سرد، و تکنیک تزریق داروی "بوپرنورفین ای آر" در پیوست ب آورده شده است.

هدف از درمان، کنترل علائم محرومیت و وسوسه، انسداد گیرنده های اپیوئیدی به میزان کافی، و شکل دادن به پیوند درمانی و پیگیری منظم برنامه درمانی است. درمان با بوپرنورفین پیوسته رهش، شامل موارد زیر است: آغاز دوره القا، ارزیابی خطر محرومیت پیش افتاده^{۲۲}، زمان بندی تزریق، ارزیابی پاسخ به درمان، و عوارض احتمالی. کلیه این موارد، در فرایند درمان می بایست ثبت شده و مستند شوند.

ابتدا از بیمار شرح حال گرفته و معاینات لازم به عمل می آید. اطلاعات دموگرافیک، سابقه مصرف مواد بیمار اعم از نوع ماده، مدت و روش مصرف، سابقه بیماری‌های روانپزشکی و داروهای مصرفی، سابقه بیماری‌های جسمی و داروهای مصرفی، سابقه قضائی بیمار، شرایط زندگی خانوادگی بیمار و نتایج معاینات در پرونده درج می شود. برای آغاز درمان با بوپرنورفین پیوسته رهش در وابستگی به مواد اپیوئیدی، شامل تریاک، شیر، هروئین، فنتانیل، و

^{۲۲} Precipitated withdrawal

اپیوئیدهای دارویی مانند مورفین، اکسی کدون، ترامادول و "به استثنای متادون" توصیه می شود از روش "القای یک هفته ای" که در آن، ابتدا حداقل یک هفته، بوپرنورفین زیرزبانی تجویز می شود، استفاده گردد. این روش در زیر شرح داده شده است. درمان وابستگی به متادون یا انتقال از متادون به بوپرنورفین پیوسته رهش، در بخش دیگری آورده شده است.

در بیمارانی که داوطلب درمان با "بوپرنورفین ای آر" شده باشند، براساس پروتکل های درمان اختلالات مصرف مواد اپیوئیدی با داروهای آگونیست ابلاغ شده توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، می بایست بوپرنورفین زیرزبانی را آغاز کرده و در هفته اول به حداقل ۸ میلی گرم و یا در صورت نیاز، به دوزهای بالاتر رساند. در طی این مدت و پس از ایجاد وضعیت پایدار از نظر علائم محرومیت و نیاز به دوز نگهدارنده، از روز هشتم به بعد و پس از گذشت حدود ۲۴ ساعت از آخرین مصرف دوز زیر زبانی، اولین تزریق زیرجلدی با "بوپرنورفین ای آر" ۱۰۰ میلی گرمی انجام می شود. در بیماران وابسته به مواد اپیوئیدی که تحت درمان با داروی بوپرنورفین زیر زبانی هستند و کمتر از دو هفته از درمان آنها می گذرد، برای انتقال به "بوپرنورفین ای آر"، دوز دارو باید حداقل ۸ میلی گرم در روز باشد، ولی در صورتی که از درمان با بوپرنورفین زیر زبانی بیش از دو هفته گذشته باشد، حداقل میزان ۶ میلی گرم بوپرنورفین زیر زبانی برای شروع "بوپرنورفین ای آر" ۱۰۰ میلی گرمی، کافی است. بیمارانی که روزانه ۱۶ میلی گرم بوپرنورفین زیرزبانی یا بیشتر دریافت می کنند، بهتر است اولین تزریق خود را به مقدار یک و نیم یا دو آمپول "بوپرنورفین ای آر"، یعنی ۱۵۰ تا ۲۰۰ میلی گرم دریافت کنند.

اخیرا در مطالعاتی به جای القای یک هفتگی، روش "القای سریع"^{۳۳} معرفی و مورد بهره برداری قرار گرفته است. در این روش، ابتدا ۴ میلی گرم بوپرنورفین زیرزبانی داده شده و یک ساعت بعد، اولین تزریق بوپرنورفین پیوسته رهش انجام می شود. اثربخشی این روش، در باقی ماندن بیمار در درمان، و دریافت دوز دوم تزریق، با روش معمول القای یک هفته ای برابری می کند.

پس از دریافت اولین تزریق "بوپرنورفین ای آر" بقیه مراقبتها، فارغ از روش به کار گرفته شده برای القا، یکسان می باشد. در اولین جلسه تزریق، پزشک، وضعیت بالینی، ثبات روانی، نتایج آزمایش ادرار و آمادگی بیمار را ارزیابی می کند. در صورتی که بیمار در دوره القا، دچار لغزش، علائم محرومیت، و یا وسوسه باشد، همزمان میزان ۲ تا ۸ میلی گرم بوپرنورفین زیر زبانی به صورت روزانه تجویز می شود. این میزان، بر اساس شدت علائم و دوز قبلی بوپرنورفین زیرزبانی مصرفی بیمار تعیین می شود. بعد از یک هفته از دریافت دوز تزریقی اول، و در صورتی که با ارزیابی صورت گرفته، بیمار همچنان نیازمند بوپرنورفین اضافی باشد، یعنی علائم محرومیت یا وسوسه را تجربه کند، یک دوز دیگر (دوز کُمکی) از "بوپرنورفین ای آر" به میزان نیم تا یک آمپول کامل ۱۰۰ میلی گرمی تزریق می شود. هر گاه پزشک تشخیص دهد مصرف بوپرنورفین زیرزبانی بیمار بدلیل وجود علائم محرومیت نیست، و عمدتاً بعلت

^{۳۳} Rapid induction

وابستگی روانی به قرص بوپرنورفین می باشد، می تواند دوزهای کمتر بوپرنورفین زیر زبانی (مثلاً ۰/۴ میلی گرم) را برای بیمار تجویز کند. معمولاً نیاز به بوپرنورفین زیر زبانی به مرور کاهش یافته و تا هفته هفتم برطرف می شود.

در هفته های نخست، پزشک و بیمار باید هفتگی یک یا دو بار در تماس باشند تا وضعیت علائم احتمالی محرومیت و یا آرام بخشی^{۲۴}، میزان وسوسه، لغزش احتمالی، و عوارض دارویی مورد ارزیابی قرار بگیرند. این امر می تواند تلفنی و یا در صورت نیاز به صورت ویزیت حضوری انجام شود. هم چنین، در هفته های اول و یا حین تثبیت دوز، تا زمانی که اثرات آرام بخشی دارو بر کارکرد شناختی، مشخص و برطرف شود، توصیه می شود بیمار از مصرف داروهای خواب آور اجتناب نماید و از انجام فعالیتهای خطرناک مانند کار با ماشین آلات یا رانندگی پرهیز کند.

در طول درمان با بوپرنورفین پیوسته رهش، پایش علائم می تواند پزشک را برای تعیین این امر که آیا دوز داروی دریافتی کافی بوده است یا خیر، راهنمایی کند. به طور کلی، هر گاه بیمار علائم محرومیت تجربه کرده و یا برای مصرف مواد اپیوئیدی غیرقانونی یا غیرمجاز، همچنان وسوسه دارد، نیاز به افزایش دوز بوپرنورفین وجود دارد. از سوی دیگر، هر گاه بیمار در طول روز آرام بخشی بیش از اندازه و طولانی را تجربه می کند، باید دوز بوپرنورفین دریافتی وی کاهش یابد. در پرونده شرایط بیمار در فرآیند درمان باید ثبت شود.^{۲۵} مواردی مانند علائم محرومیت، وسوسه، لغزش، نتایج آزمایشات ادرار، عوارض درمان، مشکلات روانپزشکی، مصرف داروهای همزمان، مصرف مواد همزمان مواردی هستند که در سیر درمان در پرونده درج می شوند.

فواصل تزریقها بر حسب نیاز بیمار و شرایط وی بین ۲۱ تا ۳۵ روز (۳ تا ۵ هفته) می تواند باشد. لیکن توصیه می شود برای دستیابی سریعتر به سطح خونی ثابت دارویی، و به حداقل رساندن نیاز بیمار به بوپرنورفین زیرزبانی اضافی برای کنترل علائم محرومیت و وسوسه، پس از تزریق اول، سه تزریق بعدی با فواصل ۲۱ روزه انجام شوند. بعد از آن، می توان فواصل تزریق "بوپرنورفین ای آر" را براساس علائم و نیاز بیمار به ۲۸ تا ۳۵ روز افزایش داد. به طور کلی، در ماههای اول، لازم است ۲۱ روز پس از هر تزریق، بیمار از نظر نیاز به دریافت دوز بعدی مورد بررسی قرار گیرد. در تزریق های بعدی هم تجربه فعلی نشان داده که فواصل تزریق از یک ماه بیشتر نشود. **شکل ۳** روش مطلوب تجویز "بوپرنورفین ای آر" را در هفته های اول درمان نشان می دهد.

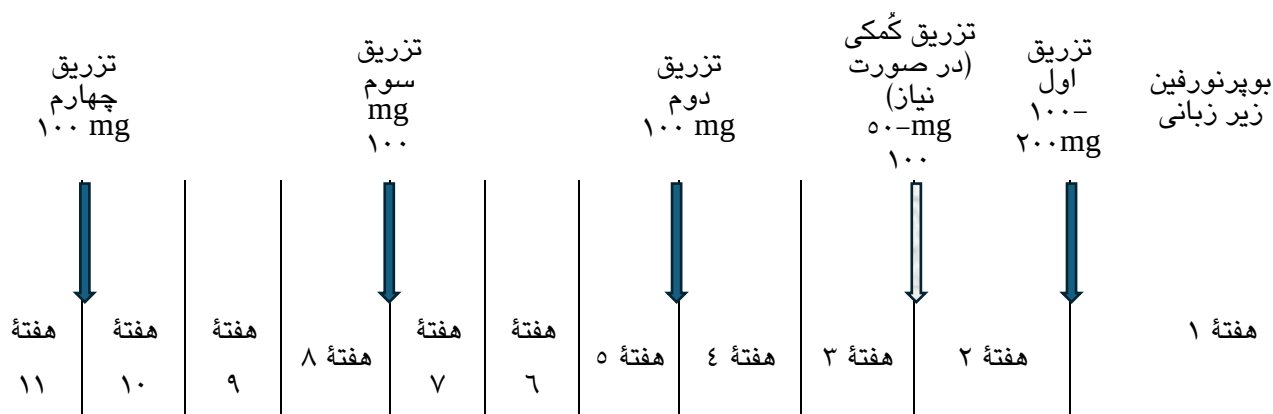
در هفته های اول درمان، توصیه می شود بیمار به بوپرنورفین زیرزبانی برای کنترل بهتر علائم محرومیت و وسوسه، دسترسی داشته باشد و در صورت نیاز مصرف کند. چنانچه دفعات استفاده از فرم زیرزبانی زیاد باشد، افزایش دوز تزریقی در ماه بعد یا کاهش فواصل بین تزریقها لازم است. بیمارانی که در فواصلی بیش از ۲۱ روز، تزریق

^{۲۴} Sedation

^{۲۵} Progress note

"بوپرنورفین ای آر" را دریافت می کنند و علائم محرومیت را تجربه کرده و یا به طور مکرر از بوپرنورفین زیرزبانی همزمان استفاده می کنند، احتمال بیشتری برای ترک درمان "بوپرنورفین ای آر" دارند.

در صورتی که بیمار در فواصل تزریق بوپرنورفین پیوسته رهش، لغزش داشته و ماده اپیوئیدی دیگری را مصرف کرده باشد، منعی برای دریافت تزریق بوپرنورفین پیوسته رهش در زمان تعیین شده وجود ندارد. در صورتی که تزریق "بوپرنورفین ای آر" فراموش شود، تا حداکثر ۴۲ روز (شش هفته) پس از آخرین تزریق، در اسرع وقت دارو باید تزریق گردد و اگر از آخرین تزریق، بیش از ۴۲ روز گذشته باشد، لازم است مجدداً بیمار از نظر علائم محرومیت ارزیابی شود و در صورت بازگشت به مصرف مواد اپیوئیدی، مجدداً مرحله القا با بوپرنورفین زیرزبانی انجام شود.



شکل ۳ - روش مطلوب تجویز "بوپرنورفین ای آر" در هفته های اول درمان

انتقال از درمان با بوپرنورفین زیرزبانی به بوپرنورفین پیوسته رهش

انتقال درمان از بوپرنورفین زیرزبانی به نوع پیوسته رهش، آسان است. برای بیمارانی که به مدتی بیش از دو هفته، روزانه ۶ تا ۱۶ میلی گرم بوپرنورفین دریافت می کنند می توان بعد از حدود ۲۴ ساعت از آخرین دوز دریافت شده، اولین تزریق با "بوپرنورفین ای آر" را انجام داد و مانند مبحث قبلی که مربوط به آغاز درمان با بوپرنورفین آهسته رهش است، تزریقهای بعدی را ادامه داد. بیمارانی که روزانه بیش از ۱۶ میلی گرم بوپرنورفین زیرزبانی دریافت می کنند، احتمالاً به شروع درمان با یک و نیم یا دو آمپول "بوپرنورفین ای آر"، یعنی ۱۵۰ تا ۲۰۰ میلی گرم از این آمپول نیاز دارند.

انتقال از متادون به بوپرنورفین پیوسته رهش

برای تصمیم گیری در مورد تغییر روش درمانی بیمار دچار وابستگی به مواد اپیوئیدی و انتقال از متادون به بوپرنورفین پیوسته رهش، می بایست توجه داشت که انتقال درمان از یک داروی آگونیست کامل به آگونیست نسبی با ریسک عود مصرف مواد، همراه است. به همین دلیل این انتقال درمان باید در افرادی صورت گیرد که یکی از اندیکاسیون های مصرف بوپرنورفین پیوسته رهش گفته شده در بالا، بطور جدی وجود داشته باشد. همچنین باید به نکات زیر توجه داشت:

۱- انتقال درمان مناسب کسانی است که سال ها روی درمان با متادون بوده، به پایداری رسیده اند و حال با مشورت با پزشک، قصد کاهش تدریجی دوز درمانی خود را دارند.

۲- انتقال درمان مناسب کسانی است که ادامه ی درمان آن ها با متادون با ریسک عود مصرف مواد بیشتری همراه است تا انتقال درمان به بوپرنورفین.

۳- بیمار باید اندیکاسیون یا به عبارتی تحمل پذیری کاهش دوز متادون تا ۳۰ میلی گرم را داشته باشد.

۴- بیمار باید مطابق پروتکل های درمان اختلالات مصرف مواد اپیوئیدی با داروهای آگونیست ابلاغ شده توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، اندیکاسیون درمان با بوپرنورفین را داشته باشد.

ابتدا باید ارزیابی کاملی از وضعیت بیمار انجام گیرد. این ارزیابی شامل میزان پایداری وضعیت بیمار در پرهیز از مواد اپیوئیدی غیرقانونی و غیرمجاز، تبعیت از درمان، کنترل وسوسه، دوز فعلی متادون دریافتی، مدت زمان درمان، سابقه اخیر تجربه علائم محرومیت، بیماری های همراه از جمله شرایط پزشکی و روانپزشکی، و انگیزه بیمار از تغییر درمان می باشد.

به طور کلی، برای انتقال از متادون به بوپرنورفین پیوسته رهش و یا برای درمان "وابستگی به متادون غیرقانونی"، ابتدا باید مطابق پروتکل های درمان اختلالات مصرف مواد اپیوئیدی با داروهای آگونیست ابلاغ شده توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، درمان بیمار به مصرف بوپرنورفین زیربانی منتقل شود. به این ترتیب که در بیمارانی که بیشتر از ۳۰ میلی گرم در روز متادون دریافت می کنند، باید به تدریج دوز متادون را کاهش داد. متادون را می توان هر هفته حداکثر ۵ میلی گرم کاهش داد تا به ۳۰ میلی گرم در روز یا کمتر برسد. در این روش، پزشک در ویزیت های مکرر، براساس شرایط هر بیمار تصمیم گیری می کند. دوز پایه، مدت درمان، بیماری های زمینه ای، تحمل پذیری و برآورد ریسک عود، مواردی هستند که براساس آن پزشک میتواند برای سرعت کاهش دوز هر بیمار تصمیم بگیرد. سپس بوپرنورفین زیربانی با دوز ۲ تا ۸ میلی گرم برای مدت حداقل هفت روز تجویز می شود. پس از تثبیت بیمار بر روی دوز زیربانی و بعد از حدود ۲۴ ساعت از آخرین دوز آن، "بوپرنورفین ای آر" آغاز می شود.

انتقال از بوپرنورفین پیوسته رهش به بوپرنورفین زیرزبانی

در صورتی که به دلایلی مانند نیاز به جراحی، یا بروز عوارض مربوط به تزریق بوپرنورفین، لازم باشد داروی بیمار از فرمولاسیون پیوسته رهش به فرمولاسیون زیرزبانی تغییر یابد، از روش زیر باید استفاده شود:

ابتدا باید نوبت تزریق بعدی بوپرنورفین پیوسته رهش فرا برسد. دوز معادل "بوپرنورفین ای آر" ۱۰۰ میلی گرمی را می توان معادل ۶ تا ۸ میلی گرم بوپرنورفین زیرزبانی روزانه در نظر گرفت و با این دوز، بوپرنورفین زیر زبانی را شروع کرد. سپس بر اساس شدت علائم محرومیت یا آرام بخشی، دوز بوپرنورفین زیرزبانی را برای بیمار تنظیم کرد.

انتقال از بوپرنورفین پیوسته رهش به متادون

در صورتی که به دلایلی مانند لغزشهای مکرر و عدم کنترل وسوسه حتی با دوزهای بالاتر بوپرنورفین پیوسته رهش، لازم بود بیمار به درمان با متادون انتقال یابد، از روش زیر باید استفاده شود:

ابتدا باید نوبت تزریق بعدی بوپرنورفین پیوسته رهش فرا برسد. دوز معادل "بوپرنورفین ای آر" ۱۰۰ میلی گرمی را می توان معادل ۲۰ میلی گرم متادون روزانه در نظر گرفت و با این دوز، متادون را شروع کرد. سپس مانند پروتکل های درمان اختلالات مصرف مواد اپیوئیدی با داروهای آگونیست ابلاغ شده توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، برای آغاز درمان با متادون، دارو را برای بیمار تنظیم کرد.

قطع درمان بوپرنورفین پیوسته رهش

پس از دوره ای از درمان طولانی و موفق و اطمینان از بهبودی طولانی مدت، می توان داروی بوپرنورفین پیوسته رهش را قطع کرد و نیاز به سم زدایی نیست. روشهای مختلفی برای قطع درمان، آزمایش و توصیه شده است. لیکن هنوز اطلاعات دقیقی در مورد روش مطلوب تر در دست نیست. روشهای توصیه شده عبارتند از:

- **قطع ناگهانی:** با توجه به اینکه بوپرنورفین آهسته رهش، به طور تدریجی از بدن دفع می شود، اثراش نیز به طور آهسته کاهش می یابد و اکثر بیماران، پس از قطع ناگهانی، علائم محرومیت قابل توجهی را تجربه نمی کنند. لیکن برخی از بیماران، ممکن است روزها یا هفته ها اضطراب و مشکل در به خواب رفتن داشته باشند.
- **کاهش دوز:** در یکی دو تزریق آخر می توان به جای دوز ۱۰۰ میلی گرمی "بوپرنورفین ای آر"، نصف آمپول یعنی ۵۰ میلی گرم از دارو را تزریق کرد و هم چنین، در صورتی که فواصل معمول تزریق دارو کوتاهتر از ۳۵ روز است، فواصل را می توان به ۳۵ روز افزایش داد و سپس آن را به کلی قطع کرد.

هنگام قطع بوپرنورفین پیوسته رهش، برای کاهش علائم محرومیت می توان از مدیریت علامتی با داروهای غیراپیوئیدی استفاده کرد.

مداخلات روانی اجتماعی همراه

مداخلات روانی، اجتماعی باید یکی از اجزای برنامه مراقبت گسترده تر بیماران دریافت کننده درمان با بوپرنورفین پیوسته رهش باشد. یک جنبه مهم مداخلات روانی، اجتماعی همراه با این نوع درمان، آموزش بیمار و خانواده درباره منافع و عوارض احتمالی و کمک به فرد برای انتخاب آگاهانه این روش درمانی است.

افراد مبتلا به وابستگی به مواد اپیوئیدی اغلب با چالش های متعددی در زندگی مواجه هستند که شامل مصرف مواد اپیوئیدی و رفتارهای پرخطر، خطر بیش مصرفی مواد، مواجهه با تروما، مشکلات سلامت روان، مشکلات خانوادگی، اقتصادی، اشتغال و اسکان می باشد. مداخلات روانی، اجتماعی در ترکیب با درمان دارویی می تواند نقش مهمی در کمک به مراجع برای مقابله و مدیریت این مشکلات داشته باشد. این مداخلات در پروتکل های درمان اختلالات مصرف مواد اپیوئیدی با داروهای آگونیست ابلاغ شده توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، توصیف شده اند و می توانند به صورت مناسبی توسط روان شناسان و مددکاران آموزش دیده مراکز، ارائه شوند.

مشکل پایبندی به مصرف دارو در درمان با بوپرنورفین پیوسته رهش، یک چالش روزانه برای بیماران محسوب نمی شود. با این حال مداخلات روانی، اجتماعی معطوف به افزایش پایبندی از طریق شناسایی و رفع نگرانی های بیماران و ایجاد تعهد به درمان طولانی مدت، اهمیت بالایی دارد. قطع درمان نگهدارنده با داروهای آگونیست با افزایش خطر مرگ ناشی از بیش مصرفی مواد اپیوئیدی، همراه است و آموزش های کاهش خطر، شامل آموزش پیشگیری از بیش مصرفی باید در مداخلات روانی، اجتماعی این بیماران گنجانده شود. مصاحبه انگیزشی و درمان های شناختی- رفتاری در افزایش میزان مشارکت و ماندگاری در درمان از یک سو و پیشگیری از عود از سوی دیگر مؤثر هستند. مداخلات روانی، اجتماعی می توانند به صورت فردی یا گروهی ارائه شوند.

علاوه بر مداخلات روان شناختی معطوف به اختلالات مصرف مواد، مشاوره ها و مداخلات روان شناختی اختصاصی می توانند به فرد، برای درمان مشکلات سلامت روان همبود، همچون افسردگی، اضطراب، اختلال استرس پس از سانحه و مشکلات خواب کمک کنند. این مشکلات در ابتدا یا در فرایند درمان، باید شناسایی شوند و در صورت نیاز، بیماران برای درمان خدمات تخصصی مورد نیاز ارجاع داده شوند.

گروه های خودیاری (گروه های کمک متقابل)، نظیر معتادین گمنام منبع ارزشمندی برای دریافت حمایت گروه همتا در جریان درمان با داروهای آگونیست محسوب می شوند. این برنامه ها بسیار حمایت کننده هستند، اما برخی از آنها ممکن است بیماران را برای قطع داروی آگونیست خود، تحت فشار قرار دهند؛ زیرا روش های درمان با آگونیست را به رسمیت

نمی شناسند. ارجاع بیماران به گروه‌های خودیاری که بیماران تحت درمان دارویی را می‌پذیرند و به آنها اجازه می‌دهند مستقل از موضوع درمان دارویی، بر برنامه بهبودی خود متمرکز شوند، می‌تواند منجر به تقویت پیامدهای درمان بیمار گردد. برای اطلاعات بیشتر در این زمینه به بخش «ارجاع به گروه های کمک متقابل» در پروتکل های درمان اختلالات مصرف مواد اپیوئیدی با داروهای آگونیست ابلاغ شده توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی مراجعه شود.

اعمال جراحی یا مدیریت درد حاد

چنانچه بیماران در جریان درمان با بوپرنورفین تزریقی پیوسته رهش، نیاز به اعمال جراحی یا مدیریت درد حاد پیدا کنند، به دلیل تمایل بیشتر بوپرنورفین به گیرنده های اپیوئیدی μ در مقایسه با سایر اپیوئیدها، انسداد گیرنده های اپیوئیدی ایجاد شده در جریان درمان با بوپرنورفین، می تواند مدیریت درد در این بیماران را دشوار نماید. با این وجود، رویکردهایی برای مدیریت درد حاد در بیماران، در جریان درمان نگهدارنده با بوپرنورفین وجود دارد که در ادامه به آنها پرداخته می شود. تیم جراحی یا تیم مدیریت درد بیمار باید از مصرف بوپرنورفین پیوسته رهش توسط بیمار آگاهی داشته باشد تا با اطلاعات فارماکولوژیک کافی در مورد دارو و نحوه اثرگذاری آن، برنامه ریزی کند.

برای مدیریت درد حاد خفیف، مسکنهای غیراپیوئیدی (برای مثال داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی و استامینوفن) و درمان های فیزیکی (برای مثال طب سوزنی، تحریک فراپوستی الکتریکی عصب^{۲۶}) توصیه می شود.

برای مدیریت درد متوسط یا شدید (برای مثال در وضعیت های حاد/اورژانسی همچون تروما یا سنگ کلیه) استفاده از مسکنهای اپیوئیدی، ممکن است ضرورت پیدا کند. در این موارد، ممکن است برای دستیابی به بی دردی مؤثر به دوزهای بالایی از اپیوئیدها نیاز باشد، زیرا:

- بوپرنورفین تمایل بالایی به گیرنده اپیوئیدی μ داشته و اثر بیشتر آگونیست های اپیوئیدی کامل را کاهش می دهد.
- بیماران با وابستگی به مواد اپیوئیدی طولانی مدت ممکن است هیپرآلژزیا^{۲۷} داشته باشند که آنها را نسبت به محرک های دردناک، حساس تر می کند.
- بیماران درمان شده با بوپرنورفین ممکن است تحمل^{۲۸} به مواد اپیوئیدی داشته باشند که باعث می شود به دوزهای بالاتری از اپیوئیدها برای دستیابی به بی دردی مطلوب، نیاز داشته باشند.

²⁶ TENS: Transcutaneous electrical nerve stimulation

²⁷ Hyperalgesia

²⁸ Tolerance

برای مدیریت درد حین عمل^{۲۹} در بیماران تحت درمان با بوپرنورفین زیرزبانی، موارد زیر توصیه می شود:

- تداوم درمان با بوپرنورفین، چه با دوز کامل یا با دوز کاهش یافته (مثلاً ۸ میلی گرم در روز)
- افزودن آگونیست های کامل و افزایش تدریجی دوز تا دستیابی به اثر بالینی
- افزودن راهبردهای ضددرد مختلف، برای مثال استفاده از سایر داروها (مانند کتامین، کلونیدین، استامینوفن و مسکنهای ضد التهابی غیراستروئیدی) و درمان های جسمی و روان شناختی
- هماهنگی با ارایه دهندگان درمان اعتیاد در جامعه به منظور تداوم مراقبت و مدیریت درد پس از ترخیص

با توجه به دشواری قطع ناگهانی بوپرنورفین در بیماران تحت درمان با بوپرنورفین تزریقی پیوسته رهش، رویکرد مشابهی برای مدیریت درد متوسط تا شدید در آنها توصیه می شود. خارج کردن جراحی بوپرنورفین تزریق شده معمولاً توصیه نمی شود. در موقعیت های بالینی استثنایی که نیاز به قطع بوپرنورفین دارند، این مهم است که اطمینان حاصل کنیم که بیمار دچار محرومیت و متعاقب آن، تشدید درد نمی شود.

عوارض دارویی و احتیاطات لازم

عوارض شایع بوپرنورفین پیوسته رهش، مانند فرمولاسیون زیرزبانی است و عبارتند از: سردرد، یبوست، حالت تهوع، استفراغ، و بی خوابی. عوارض با شیوع کمتر عبارتند از: خستگی، اضطراب، سندرم محرومیت، افت فشار خون وضعیتی (ارتواستاتیک)، اسهال، عفونت دستگاه تنفسی فوقانی، نازوفارنژیت، و افزایش کراتین فسفوکیناز خون.

افزایش آنزیم های کبدی (AST, ALT, GGT) با مصرف بوپرنورفین ممکن است رخ دهد، ولی آسیب جدی به کبد نادر است. بیمارانی که در حین درمان با بوپرنورفین پیوسته رهش دچار اختلال کبدی متوسط تا شدید می شوند، باید برای چند ماه از نظر علائم و نشانه های سمیت یا مصرف بیش از حد ناشی از افزایش سطح بوپرنورفین تحت نظر باشند.

واکنش های محل تزریق: فرمولاسیون پیوسته رهش که به صورت تزریق زیرجلدی استفاده می شود، ممکن است واکنش های محل تزریق شامل درد، خارش و تورم، اریتم، سفتی، کبودی، و سلولیت ایجاد نمایند که بیشتر در تزریق اول ایجاد می شود و شیوع آن در تزریق های بعدی کاهش می یابد. اکثر بیماران، سوزش یا گزش موضعی مختصری را پس از هر تزریق، احساس می کنند و عموماً تا ۲ ساعت بعد از تزریق فروکش می کند.

خطرات تزریق: تزریق داخل وریدی خطر قابل توجهی از آسیب جدی یا مرگ را به همراه دارد. این دارو نباید به صورت داخل وریدی، عضلانی یا داخل جلدی تجویز شود.

²⁹ Perioperative pain management

اختلال در توانایی رانندگی یا کار با ماشین‌آلات: بوپرنورفین پیوسته رهش ممکن است توانایی‌های ذهنی یا جسمی مورد نیاز برای انجام وظایف بالقوه خطرناک، مانند رانندگی یا کار با ماشین‌آلات را به ویژه در چند روز اول پس از درمان و تنظیم دوز مختل کند. سطح پلاسمایی بوپرنورفین در طول سه ماه اول تجمع می‌یابد و به حالت پایدار می‌رسد. به بیماران در مورد رانندگی یا کار با ماشین‌آلات خطرناک هشدار داد تا زمانی که مطمئن شوند بوپرنورفین پیوسته رهش بر توانایی آنها در انجام چنین فعالیت‌هایی تأثیر منفی نمی‌گذارد.

مصرف در دوران بارداری: بوپرنورفین در رده C برای مصرف در بارداری قرار دارد. بوپرنورفین به راحتی از سد جفت عبور می‌کند. در طول سه ماه آخر بارداری، مصرف مزمن بوپرنورفین ممکن است موجب سندرم محرومیت در نوزادان (مانند هیپرتونی، لرزش نوزادی، آشفتگی نوزادی، میوکلونوس یا تشنج) بشود. با بوپرنورفین زیربانی این سندرم معمولاً ۲۴ تا ۷۲ ساعت بعد از تولد شروع می‌شود. داده‌های مربوط به استفاده از بوپرنورفین پیوسته رهش، در دوران بارداری و تأثیر آن بر مادر و جنین محدود است. به طور کلی توصیه می‌شود اگر مادر قبل از بارداری بوپرنورفین پیوسته رهش دریافت می‌کند و شرایط با ثباتی دارد، این دارو در طول بارداری هم ادامه یابد. پیش بینی می‌شود که خطر سندرم محرومیت نوزادان کمتر از نوع زیربانی باشد و ۲۴ تا ۴۸ ساعت دیرتر علائم آن شروع شود. بنابراین لازم است که نوزادان طولانی تر تحت نظر قرار گیرند.

مصرف در دوران شیردهی: بوپرنورفین به شیر مادر منتقل می‌شود. مزایای رشد و سلامتی با شیردهی باید همراه با نیاز بالینی مادر به بوپرنورفین و هرگونه عوارض جانبی بالقوه بر کودک شیرخوار باید مورد بررسی قرار گیرد. لیکن در صورتی که مادر قبل از بارداری، بوپرنورفین پیوسته رهش دریافت می‌کند و شرایط با ثباتی دارد، توصیه می‌کند در دوران شیردهی نیز درمان ادامه یابد.

تداخلات دارویی

تداخلات دارویی با بوپرنورفین پیوسته رهش، عیناً مانند تداخلات دارویی با بوپرنورفین زیر زبانی است. به طور خلاصه، چندین تداخل دارویی مهم وجود دارد که شامل موارد زیر است:

مصرف همزمان با سایر مواد اپیوئیدی: مصرف بوپرنورفین با سایر مواد اپیوئیدی می‌تواند موجب بلوک گیرنده های اپیوئیدی و محرومیت پیش افتاده شود.

افزایش خطر بیش مصرفی (اور دوز): در صورت مصرف هم زمان با الکل، سایر مواد اپیوئیدی، بنزودیازپین ها، ضدافسردگی های سه حلقه ای، پرگابالین و گاباپنتین، آنتی سایکوتیک های خواب آور و آنتی هیستامین ها، خطر بیش مصرفی و مسمومیت با این مواد افزایش می‌یابد. کاهش دوز به کمترین میزان موثر دارو، استفاده از داروهای جایگزین یا درمان های غیر دارویی در این شرایط می‌تواند به بیمار خطر بیش مصرفی را کاهش دهد.

تداخل با داروهایی که متابولیسم کبدی را تغییر می دهند: بوپرنورفین ابتدا توسط یکی از آنزیم های کبدی سیتوکروم P450 یعنی CYP3A4 متابولیزه می شود. این آنزیم می تواند تحت تأثیر مصرف داروهای دیگر قرار گیرد. داروهای القاءکننده CYP3A4 باعث افزایش متابولیسم بوپرنورفین و کاهش سطح پلاسمایی آن، و داروهای مهارکننده CYP3A4 باعث کاهش متابولیسم و افزایش سطح پلاسمایی بوپرنورفین می شوند. تفاوت های ژنتیکی افراد باعث می شود پیش بینی اثر بالینی این تداخل دشوار باشد. با در نظر گرفتن این موضوع، در صورت مصرف هم زمان این داروها با بوپرنورفین، وضعیت بیمار باید از نزدیک پایش شود. با ارزیابی علائم مسمومیت یا محرومیت بیمار، کافی بودن سطح پلاسمایی دارو قابل تشخیص است و در صورت بروز چنین علائمی، تبدیل داروی بیمار از بوپرنورفین پیوسته رهش به فورمولاسیون هایی از بوپرنورفین که امکان تنظیم دوز در مدت کوتاه تر را فراهم می آورد، ممکن است لازم باشد.

تداخلات با داروهایی که می تواند منجر به شروع سندرم سروتونرژیک شود - مهمترین آنها مهارکننده های مونوآمین اکسیداز (MAOIs): مصرف بوپرنورفین می تواند در ترکیب با سایر داروهای افزایش دهنده خطر سندرم سروتونرژیک، خطر وقوع این سندرم را افزایش دهد. در صورت لزوم مصرف همزمان این داروها، بیمار باید از نظر بروز علائم سندرم سروتونرژیک مورد ارزیابی قرار گیرد.

به طور کلی، پیش بینی این تداخلات، دشوار بوده و معمولاً نیاز به پایش بالینی و تصحیح دوز دارد. لیکن، طولانی مدت بودن اثر فورمولاسیون های بوپرنورفین تزریقی پیوسته رهش، قطع ناگهانی بوپرنورفین و/یا تیتراسیون دوز را دشوار می کند. در صورت وجود نگرانی های جدی و مهم درباره اثر بالینی تداخلات دارویی، انتقال بیمار از بوپرنورفین تزریقی پیوسته رهش به بوپرنورفین زیرزبانی به منظور امکان تصحیح ظرفیت تر دوز، توصیه می شود. اطلاعات تفصیلی تداخلات دارویی مهم و توصیه های لازم برای برخورد با آن در پیوست ج آورده شده است.

سم شناسی

مصرف بوپرنورفین با «اثر سقفی» همراه است؛ به این معنا که در دوزهای بالاتر، اثرات آن در سرکوب تنفسی، افزایش چشمگیری پیدا نمی کند. به طور کلی، خطر مسمومیت با بوپرنورفین، بسیار کمتر از خطر مسمومیت با مواد اپیوئیدی غیرقانونی است. در کسانی که دچار وابستگی به مواد اپیوئیدی هستند و به این مواد تحمل دارند، مسمومیت با بوپرنورفین در حین درمان، به ندرت اتفاق می افتد. بوپرنورفین آهسته رهش نیز به طور معمول، در مقایسه با بوپرنورفین زیرزبانی، سطح پلاسمایی بالاتری ایجاد نمی کند. بنابراین، انتظار نمی رود مسمومیت با "بوپرنورفین ای آر" شایعتر از نوع زیرزبانی باشد.

دوز توکسیک بوپرنورفین

بیماران وابسته به مواد اپیوئیدی ممکن است به ۶ تا ۳۲ میلی گرم در روز بوپرنورفین زیربانی نیاز داشته باشند. خطر مسمومیت با تجویز بیش از ۳۲ میلی گرم بوپرنورفین در روز افزایش می یابد، ولی خطر مسمومیت از فردی به فرد دیگر متفاوت است. در مورد دوز توکسیک یا کشنده فرمولاسیونهای پیوسته رهش بوپرنورفین اطلاعی در دست نیست.

علائم مسمومیت

علائم مسمومیت از بوپرنورفین عبارتند از: خواب آلودگی یا گیجی، تعریق شدید، تهوع و استفراغ، افت فشار خون، میوز، برادی کاردی، سرکوب تنفسی.

برای اطلاعات بیشتر به بخش "درمان با بوپرنورفین زیربانی" در پروتکل های درمان اختلالات مصرف مواد اپیوئیدی با داروهای آگونیست ابلاغ شده توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی مراجعه کنید.

کسانی که مستعد مسمومیت هستند

گرچه مسمومیت با بوپرنورفین در افراد دچار وابستگی به مواد اپیوئیدی نادر است، لیکن افرادی خاصی بیشتر مستعد به مسمومیت با بوپرنورفین زیربانی و فرمولاسیون پیوسته رهش آن هستند. این افراد عبارتند از: کسانی که وابستگی به مواد اپیوئیدی ندارند، افرادی که علاوه بر بوپرنورفین، از الکل و بنزودیازپینها هم استفاده می کنند، افراد بالاتر از ۶۵ سال، و افرادی که دچار اختلال کبدی متوسط تا شدید هستند.

- کسانی که وابستگی به مواد اپیوئیدی ندارند: بوپرنورفین زیربانی و نوع پیوسته رهش برای استفاده در بیماران بدون سابقه مصرف مواد اپیوئیدی مناسب نیستند. حتی گزارشهایی مبنی بر مرگ افراد بدون سابقه مصرف مواد اپیوئیدی که دوز ۲ میلی گرم بوپرنورفین را به صورت قرص زیربانی دریافت کرده اند، وجود دارد.
- مسمومیت با بوپرنورفین می تواند در صورت مصرف همزمان چند دارو، به ویژه مصرف سایر داروهای آرام بخش مانند الکل، بنزودیازپینها، داروهای ضد روان پریشی آرام بخش و داروهای ضد افسردگی رخ دهد.
- در بیماران سالمند، با توجه به احتمال کاهش عملکرد کبد، کلیه یا قلب و بیماری همزمان یا مصرف سایر داروها، این بیماران باید از نظر علائم و نشانه های مسمومیت یا مصرف بیش از حد، تحت نظر قرار گیرند.
- بیمارانی که از قبل از شروع درمان، دچار اختلال کبدی بوده اند و یا در حین درمان با بوپرنورفین، دچار اختلال کبدی متوسط تا شدید می شوند، باید از نظر علائم و نشانه های سمیت یا مصرف بیش از حد ناشی از افزایش سطح بوپرنورفین، تحت نظر باشند. اگر علائم و نشانه های سمیت یا مصرف بیش از حد، در طول دو

هفته پس از تجویز "بوپرنورفین ای آر" رخ دهد، ممکن است نیاز به جراحی و برداشتن مخزن ژلی داروی تزریق شده^{۳۰} باشد.

اقدامات لازم برای مسمومیت

پس از تزریق "بوپرنورفین ای آر" تنها آن را با جراحی می توان از بدن خارج کرد. در طول دو هفته پس از هر نوبت تزریق بوپرنورفین پیوسته رهش، اگر علائم و نشانه های مسمومیت یا مصرف بیش از حد بوپرنورفین رخ دهد، ممکن است لازم باشد که مخزن ژلی داروی تزریق شده از بدن خارج شود و درمان بیمار با فرمولاسیون زیرزبانی بوپرنورفین که امکان تنظیم دوز را فراهم می کند، ادامه یابد.

در درمان اورژانس مسمومیت با این دارو نیز مانند بوپرنورفین زیرزبانی، مراقبت های حمایتی (اکسیژن درمانی، تنفس کمکی و وضعیت ریکاوری) و استفاده از نالوکسان مورد نیاز است. اگر بیمار دچار سرکوب تنفسی شود، فوراً نیاز به مراقبت های ویژه دارد. بوپرنورفین یک آگونیست کامل مواد اپیوئیدی نیست؛ به همین دلیل، آنتاگونیست های مواد اپیوئیدی (مانند نالوکسان) در درمان علائم تنفسی مسمومیت با بوپرنورفین، اثر متوسطی دارند. با وجود این، درمان با نالوکسان، در مسمومیت با بوپرنورفین پیوسته رهش، نیز مانند مسمومیت بوپرنورفین زیرزبانی توصیه می شود و عموماً بیماران به دوزهای معمول نالوکسان (به عنوان مثال ۱ تا ۲ میلی گرم عضلانی/وریدی) پاسخ می دهند. بوپرنورفین به خودی خود یک داروی طولانی الاثر است؛ آزاد شدن آهسته فرمولاسیون بوپرنورفین پیوسته رهش نیز باعث می شود که این دارو، سطح پلاسمایی طولانی تری نسبت به نوع زیرزبانی داشته باشد. این امر باعث می شود که مدت درمان مورد نیاز برای مسمومیت، طولانی تر از نوع زیرزبانی باشد. به همین جهت، درمان مسمومیت با بوپرنورفین پیوسته رهش مستلزم آن است که بیمار برای مدت زمان طولانی، تا زمانی که از نظر بالینی بهبود یابد، تحت نظر بالینی قرار گیرد و در صورت نیاز، حمایت تنفسی ادامه یابد. ممکن است نیاز به تکرار دوز یا تزریق طولانی مدت نالوکسان از طریق انفوزیون در بیمارستان وجود داشته باشد.

اقدامات پیشگیرانه

اقداماتی که برای پیشگیری از مسمومیت با بوپرنورفین پیوسته رهش انجام می شود، مانند اقدامات پیشگیرانه برای سایر داروهای اپیوئیدی، از جمله مانند بوپرنورفین زیرزبانی است. بیماران و خانواده آنها باید در مورد نحوه تشخیص علائم و نشانه های مصرف بیش از حد و مسمومیت ناشی از مواد اپیوئیدی، و سرکوب تنفسی، آموزش داده شوند. هم چنین به بیماران و مراقبان، باید اطلاع داد که در صورت استفاده همزمان از بوپرنورفین پیوسته رهش به همراه

بنزودیازپین‌ها یا سایر داروهای مهارکننده سیستم عصبی مرکزی، از جمله الکل، ممکن است اثرات افزایشی بالقوه کشنده‌ای رخ دهد. به بیماران توصیه شود که چنین داروهایی نباید همزمان استفاده شوند، مگر اینکه توسط پزشک، تحت نظارت باشند.

در صورت بروز علائم مسمومیت، بیمار یا خانواده باید با اورژانس تماس بگیرند و نام داروی مصرفی را اطلاع دهند. بیمار و خانواده اش باید به نالوکسان برای درمان اورژانس مصرف بیش از حد مواد اپیوئیدی دسترسی داشته باشند و اهمیت و نحوه مصرف آن را بدانند. علاوه بر این، بیمارانی که به دلیل اختلال مصرف مواد اپیوئیدی تحت درمان هستند، در معرض خطر عود مصرف مواد اپیوئیدی غیرقانونی یا غیرمجاز قرار دارند که می‌تواند با مسمومیت با مواد اپیوئیدی همراه باشد. همچنین، در صورتی که اعضای خانواده (از جمله کودکان) یا سایر افراد نزدیک، در معرض خطر بلع تصادفی یا مصرف بیش از حد مواد اپیوئیدی یا بوپرنورفین زیربانی هستند، دسترسی به نالوکسان اهمیت دارد. به بیماران و خانواده آنها باید توضیح داده شود که اثرات نالوکسان موقتی است و آنها باید در تمام موارد مصرف بیش از حد مواد اپیوئیدی شناخته شده یا مشکوک، حتی اگر نالوکسان تجویز شده باشد، با اورژانس تماس بگیرند. تجویز مجدد نالوکسان ممکن است ضروری باشد.

منابع

- Azmi NF, Greenwald MK, Vince B, et al. (2016) Sustained-release buprenorphine (RBP-6000) blocks the effects of opioid challenge with hydromorphone in subjects with opioid use disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 36(1): 18-26.
- Azmi NF, Heidbreder C, Gomeni R, et al. (2014) A population pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling approach to support the clinical development of RBP-6000, a new, subcutaneously injectable, long-acting, sustained-release formulation of buprenorphine, for the treatment of opioid dependence. *Clinical Pharmacokinetics* 53(9): 813-824.

- Barnett A, Savic M, Lintzeris N, et al. (2021) Tracing the affordances of long-acting injectable depot buprenorphine: a qualitative study of patients' experiences in Australia. *Drug and Alcohol Dependence* 227: 108959.
- CADTH Common drug reviews. (2019) *Clinical review report: Buprenorphine extended-release injection (Sublocade): (Indivior Canada, Ltd.): Indication: For the management of moderate-to-severe opioid use disorder in adult patients who have been inducted and clinically stabilized on a transmucosal buprenorphine-containing product.* Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
- Camurus Pty Ltd (2019) Buvidal® Weekly Australian Product Information. Sydney.
- Coe MA, Lofwall MR and Walsh SL (2019) Buprenorphine pharmacology review: update on transmucosal and long-acting formulations. *Journal of Addiction Medicine* 13(2): 93-103.
- Dunlop AJ, White B, Roberts J, et al. (2022) Treatment of opioid dependence with depot buprenorphine (CAM2038) in custodial settings. *Addiction* 117(2): 382-391.
- Fareed A, Eilender P, Ketchen B, et al. (2014) Factors affecting noncompliance with buprenorphine maintenance treatment. *Journal of Addiction Medicine* 8(5): 345-350.
- Farrell M, Shahbazi J, Byrne M, et al. (2022) Outcomes of a single-arm implementation trial of extended-release subcutaneous buprenorphine depot injections in people with opioid dependence. *International Journal of Drug Policy* 100: 103492.
- FDA Center for Drug Evaluation and Research. (2017) *Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review: RBP-6000 (buprenorphine extended-release injection).* U.S. Food and Drug Administration. Accessed May 13, 2026.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209777Orig1s000ClinPharmR.pdf.
- Fish R, Mateus C, Maiden H, et al. (2025) Long acting injectable buprenorphine: Perspectives from service-users, staff and stakeholders. *Drug and Alcohol Dependence Reports* 15: 100328.
- Godersky ME, Saxon AJ, Merrill JO, et al. (2019) Provider and patient perspectives on barriers to buprenorphine adherence and the acceptability of video directly observed therapy to enhance adherence. *Addiction Science & Clinical Practice* 14(1): 11.
- Grande LA, Cundiff D, Greenwald MK, et al. (2023) Evidence on buprenorphine dose limits: a review. *Journal of Addiction Medicine* 17(5): 509-516.
- Greenwald M, Johanson C-E, Bueller J, et al. (2007) Buprenorphine duration of action: mu-opioid receptor availability and pharmacokinetic and behavioral indices. *Biological Psychiatry* 61(1): 101-110.
- Greenwald MK, Comer SD and Fiellin DA (2014) Buprenorphine maintenance and mu-opioid receptor availability in the treatment of opioid use disorder: implications for clinical use and policy. *Drug and Alcohol Dependence* 144: 1-11.
- Haight BR, Learned SM, Laffont CM, et al. (2019) Efficacy and safety of a monthly buprenorphine depot injection for opioid use disorder: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 393(10173): 778-790.

- Heidbreder C, Fudala PJ and Greenwald MK (2023) History of the discovery, development, and FDA-approval of buprenorphine medications for the treatment of opioid use disorder. *Drug and Alcohol Dependence Reports* 6: 100133.
- Hooker SA, Starkey C, Bart G, et al. (2024) Predicting buprenorphine adherence among patients with opioid use disorder in primary care settings. *BMC Primary Care* 25(1): 361.
- Indivior Inc (2025) Sublocade® Prescribing Information (Approved by FDA). Virginia.
- Jones AK, Ngaimisi E, Gopalakrishnan M, et al. (2021) Population pharmacokinetics of a monthly buprenorphine depot injection for the treatment of opioid use disorder: a combined analysis of phase II and phase III trials. *Clinical Pharmacokinetics* 60(4): 527-540.
- Lancaster K, Gendera S, Treloar C, et al. (2023) The social, material, and temporal effects of monthly extended-release buprenorphine depot treatment for opioid dependence: an australian qualitative study. *Contemporary Drug Problems* 50(1): 105-120.
- Ling W, Nadipelli VR, Solem CT, et al. (2020) Effects of monthly buprenorphine extended-release injections on patient-centered outcomes: a long-term study. *Journal of Substance Abuse Treatment* 110: 1-8.
- Lintzeris N DA, Schulz M. (2024) Long-acting injectable buprenorphine (LAIB) for opioid dependence treatment: Practice Guide (2nd Ed). *NSW Ministry of Health: Sydney (AU)*.
- Lintzeris N, Dunlop A and Masters D (2019) *Brief clinical guidelines for use of depot buprenorphine (buvidal and sublocade) in the treatment of opioid dependence*. NSW Ministry of Health.
- Lintzeris N, Dunlop A and Schulz M (2024) Long-acting injectable buprenorphine (LAIB) for opioid dependence treatment: practice guide. *NSW Ministry of Health*.
- Lintzeris N and Dunlop AJ (2025) Buvidal/Brixadi—a long-acting injectable buprenorphine formulation for the treatment of opioid dependence. *Pain Management* 15(12): 897-910.
- Lintzeris N, Dunlop AJ, Haber PS, et al. (2021) Patient-reported outcomes of treatment of opioid dependence with weekly and monthly subcutaneous depot vs daily sublingual buprenorphine: a randomized clinical trial. *JAMA Network Open* 4(5): e219041-e219041.
- Lofwall MR, Walsh SL, Nunes EV, et al. (2018) Weekly and monthly subcutaneous buprenorphine depot formulations vs daily sublingual buprenorphine with naloxone for treatment of opioid use disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine* 178(6): 764-773.
- Marsden J, Kelleher M, Gilvarry E, et al. (2023) Superiority and cost-effectiveness of monthly extended-release buprenorphine versus daily standard of care medication: a pragmatic, parallel-group, open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *EClinicalMedicine* 66: 102311.
- Martin E, Maher H, McKeon G, et al. (2022) Long-acting injectable buprenorphine for opioid use disorder: A systematic review of impact of use on social determinants of health. *Journal of Substance Abuse Treatment* 139: 108776.
- Mattick RP, Breen C, Kimber J and Davoli M (2014) Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2) DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002207.pub4>.

- Mehta D, Thomas V, Johnson J, et al. (2020) Continuation of buprenorphine to facilitate postoperative pain management for patients on buprenorphine opioid agonist therapy. *Pain Physician* 23(2): E163.
- National Institute for Health and Care Excellence (2019) Opioid dependence: buprenorphine prolonged-release injection (Buvidal). NICE.
- Neale J, Cassidy J, Cosgrove S and Strang J (2025) Patient satisfaction with long-acting injectable buprenorphine: What needs to be measured from the patient's perspective? *Drugs: Education, Prevention and Policy*. DOI: <https://doi.org/10.1080/09687637.2025.2506415>. 1-10.
- Neale J and Strang J (2024) Long-acting injectable buprenorphine for opioid use disorder: A qualitative analysis of patients' interpersonal relationships during the first year of treatment. *Substance Use & Misuse* 59(14): 2064-2072.
- Nordgren J, Monwell B, Johnson B, et al. (2024) Healthcare staff's perspectives on long-acting injectable buprenorphine treatment: a qualitative interview study. *Addiction Science & Clinical Practice* 19(1): 25.
- Quaye AN-A and Zhang Y (2019) Perioperative management of buprenorphine: solving the conundrum. *Pain Medicine* 20(7): 1395-1408.
- Reimer J, Wright N, Somaini L, et al. (2016) The impact of misuse and diversion of opioid substitution treatment medicines: evidence review and expert consensus. *European Addiction Research* 22(2): 99-106.
- Santo T, Clark B, Hickman M, et al. (2021) Association of opioid agonist treatment with all-cause mortality and specific causes of death among people with opioid dependence: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 78(9): 979-993.
- Titan Pharmaceuticals (2018) Probuphine [package insert]. South San Francisco.
- Treloar C, Lancaster K, Gendera S, et al. (2022) Can a new formulation of opiate agonist treatment alter stigma?: Place, time and things in the experience of extended-release buprenorphine depot. *International Journal of Drug Policy* 107: 103788.
- Varian Pharmed. *Buprenorphine 100, 300 mg*. Available at: <https://www.varianpharmed.com/product/buprenorphine-er/>
- Walsh SL, Comer SD, Lofwall MR, et al. (2017) Effect of buprenorphine weekly depot (CAM2038) and hydromorphone blockade in individuals with opioid use disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 74(9): 89.۹۰۲-۴
- Walsh SL, Comer SD, Zdovc JA, et al. (2024) Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of drug liking blockade by buprenorphine subcutaneous depot (CAM2038) in participants with opioid use disorder. *Neuropsychopharmacology* 49(6): 1050-1057.
- WHO. (2026) *WHO updates guidelines on opioid dependence treatment and overdose prevention*. World Health Organization. Accessed May 13, 2026. <https://www.who.int/news/item/02-04-2026-who-updates-guidelines-on-opioid-dependence-treatment-and-overdose-prevention>

رحیمی موقر آ، ملکی فر پ، جعفری س، محبی زنگنه ع، برزویی ب، بینازاده م، صالحی م، مربی م ج، نادری ش، چرخگرد ن. (۱۴۰۵) بررسی اثربخشی بوپرنورفین پیوسته رهش (Buprenorphine ER) در درمان بیماران

مبتلا به وابستگی به مواد اپیوئیدی: گزارش سری موارد، مرکز ملی مطالعات اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران.

پیوست‌ها

ساب لوکاید از سیستم انتقال داروی آتریژل استفاده می‌کند که از یک پلیمر تجزیه پذیر زیستی و محلول در یک حلال زیست سازگار تشکیل می‌شود. این دارو به صورت مایع تزریق می‌شود و با جذب مایع بین بافتی، یک دپوی جامد حاوی بوپرنورفین ایجاد می‌کند. دپوی تشکیل شده تدریجاً به صورت زیستی تجزیه شده و بوپرنورفین از آن، پس از تخریب پلیمر، از طریق انتشار آزاد می‌شود. ساب لوکاید که ماهانه با تزریق زیرجلدی تجویز می‌شود و سطح پلاسمایی پایداری از دارو را در طول فاصله دوز ماهانه فراهم می‌کند، در دو دوز موجود است: ۱۰۰ میلی‌گرم/۰٫۵ میلی‌لیتر و ۳۰۰ میلی‌گرم/۱٫۵ میلی‌لیتر که در یک سرنگ از پیش پر شده ارائه می‌شود.

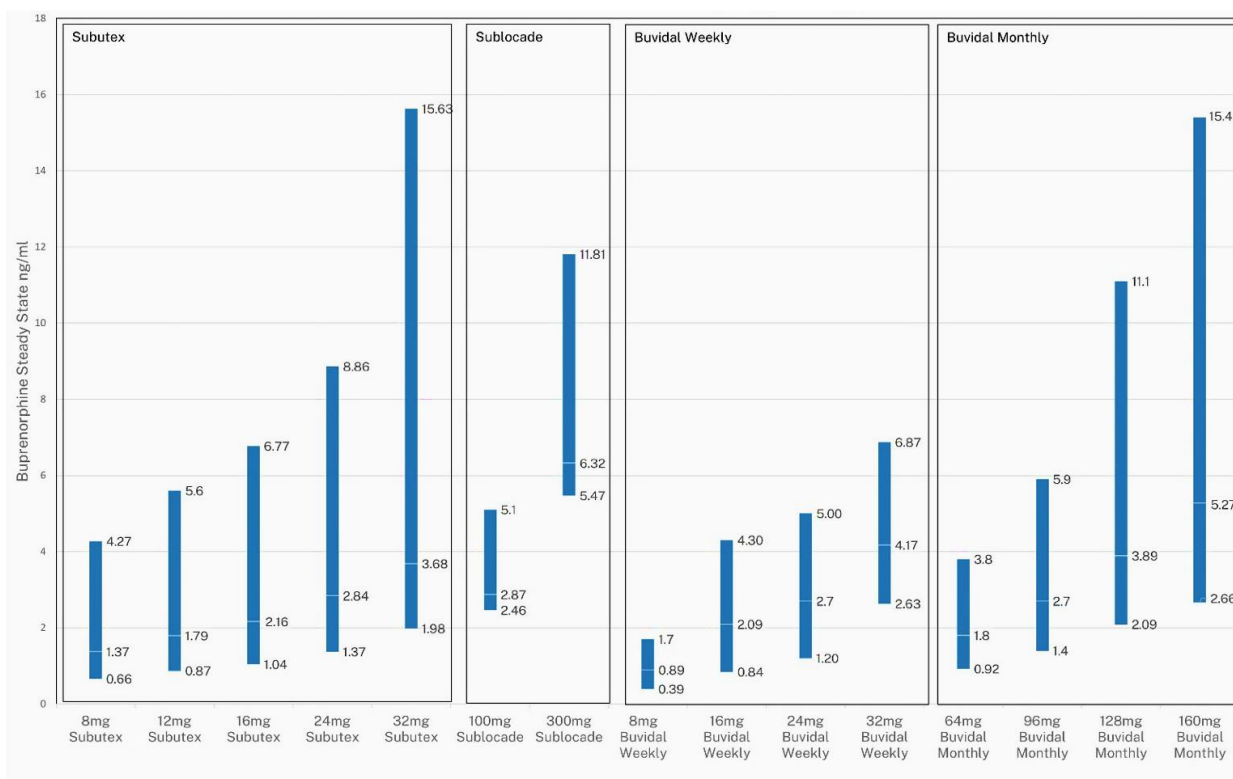
بوویدال در بازار برخی کشورها با نام بریکسادی^۱ شناخته می‌شود، برای تزریق زیرجلدی هفتگی یا ماهانه طراحی شده است. این فرمولاسیون، هنگام تزریق به بافت زیرجلدی، مایع بین بافتی بدن را جذب کرده و از مایع به فاز کریستال مایع بسیار چسبناک یا ژل مانند در محل تبدیل می‌شود. سپس بوپرنورفین به صورت آهسته و مداوم از این ژل آزاد می‌شود که بسته به ترکیب، می‌تواند برای یک هفته یا یک ماه کنترل شود. تا انتهای سال ۱۴۰۳، ترکیبات بوویدال مورد استفاده در سایر کشورهای جهان، شامل موارد زیر است:

- بوویدال هفتگی در چهار دوز مختلف شامل ۸ میلی‌گرم/۰٫۱۶ میلی‌لیتر، ۱۶ میلی‌گرم/۰٫۳۲ میلی‌لیتر، ۲۴ میلی‌گرم/۰٫۴۸ میلی‌لیتر و ۳۲ میلی‌گرم/۰٫۶۴ میلی‌لیتر در سرنگ های از پیش پر شده؛
- بوویدال ماهانه در چهار دوز مختلف ۶۴ میلی‌گرم/۰٫۱۸ میلی‌لیتر، ۹۶ میلی‌گرم/۰٫۲۷ میلی‌لیتر و ۱۲۸ میلی‌گرم/۰٫۳۶ میلی‌لیتر و ۱۶۰ میلی‌گرم/۰٫۴۵ میلی‌لیتر در سرنگ های از پیش پر شده.

۱۶۰ میلی‌گرم بوویدال یا ۳۰۰ میلی‌گرم سابلوکاید می‌توانند معادل ۲۶ تا ۳۲ میلی‌گرم بوپرنورفین زیرزبانی عمل کنند. مصرف دوز مکرر بوپرنورفین تزریقی پیوسته رهش بعد از تقریباً سه تا شش دوز هفتگی یا ماهانه، منجر به تجمع دارو در طول زمان و وضعیت تعادلی می‌شود. در شکل ۱ غلظت های پلاسمایی میانگین، اوج و نشیب بوپرنورفین در حالت پایدار (بعد از ۴ دوز) با مصرف فرمولاسیون های مختلف بوپرنورفین زیرزبانی و تزریقی پیوسته رهش، نشان داده شده است. مقادیر نشان داده در شکل، چارچوبی برای مقایسه اثرات دوزهای مختلف فرمولاسیون های متفاوت را فراهم می‌کند. افزایش وابسته به دوز سطوح پلاسمایی با همه فرمولاسیون های زیرزبانی، تزریق هفتگی و تزریق

¹ Brixadi

ماهانه دیده می شود. گرچه، تغییرپذیری قابل ملاحظه ای در سطوح پلاسمایی بوپرنورفین بین افراد وجود دارد و این مقادیر صرفاً باید به عنوان یک راهنمایی کلی در نظر گرفته شود.



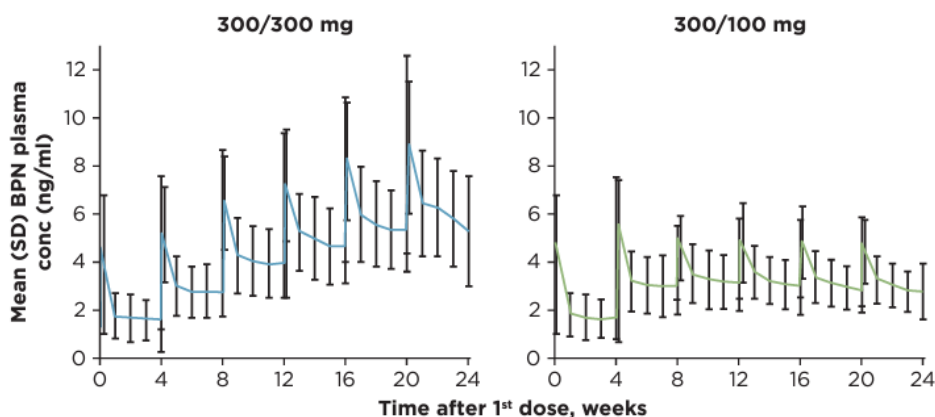
شکل ۱- پارامترهای فارماکوکینتیک در تعادل سطح پایدار- غلظت های پلاسمایی حداقل، حداکثر و میانگین با دوزهای مختلف بوپرنورفین زیربانی (سابوتکس) و فرمولاسیون های تزریقی پیوسته رهش (بوویدال و ساب لوکید)

پس از تزریق زیرجلدی، اثرات بوپرنورفین در عرض یک تا ۲ ساعت شروع می شود و یک اوج غلظت بوپرنورفین بعد از ۶ تا ۱۰ ساعت از تزریقی بوویدال ماهانه و ۲۴ ساعت بعد از تزریق بوویدال هفتگی، ساب لوکید دیده می شود. پس از اوج اولیه، سطوح پلاسمایی دارو تدریجاً کاهش می یابد تا زمانی که دوز بعدی تجویز شود.

رهایش آهسته بوپرنورفین از فرمولاسیون های تزریقی پیوسته رهش، منجر به مدت اثر طولانی آنها می شود. نیمه عمر، به میزان رهایش بوپرنورفین از فرم دپو در انواع محصولات تزریقی، بستگی دارد. نیمه عمر دوزهای منفرد این فرمولاسیون ها، به شرح زیر است:

- بوویدال هفتگی: ۳ تا ۵ روز
- بوویدال ماهانه: ۱۹ تا ۲۵ روز
- ساب لوکاید: ۴۳ تا ۶۰ روز

با دریافت دوزهای مکرر، بوپرنورفین در پلاسما تجمع پیدا نموده و بعد از ۴ تا ۶ نیمه عمر به سطح ثابت تعادلی می رسد. این موضوع باید هنگام تنظیم دوز در طول چند هفته یا چند ماه اول درمان باید در نظر گرفته شود. این موضوع برای بوویدال بعد از چهار دوز و برای ساب لوکاید با دوز ۳۰۰/۳۰۰ بعد از چهار تا شش دوز به دست می آید، اما با ساب لوکاید با دوز ۱۰۰/۳۰۰ بعد از سه دوز به دست می آید، زیرا دوز ۳۰۰ میلی گرم ماهانه اولیه به مثابه دوز بارگذاری عمل نموده و سطوح پلاسمایی بعد از اولین دوز ۱۰۰ میلی گرم ماهانه به سطح پایدار می رسد (شکل ۲).

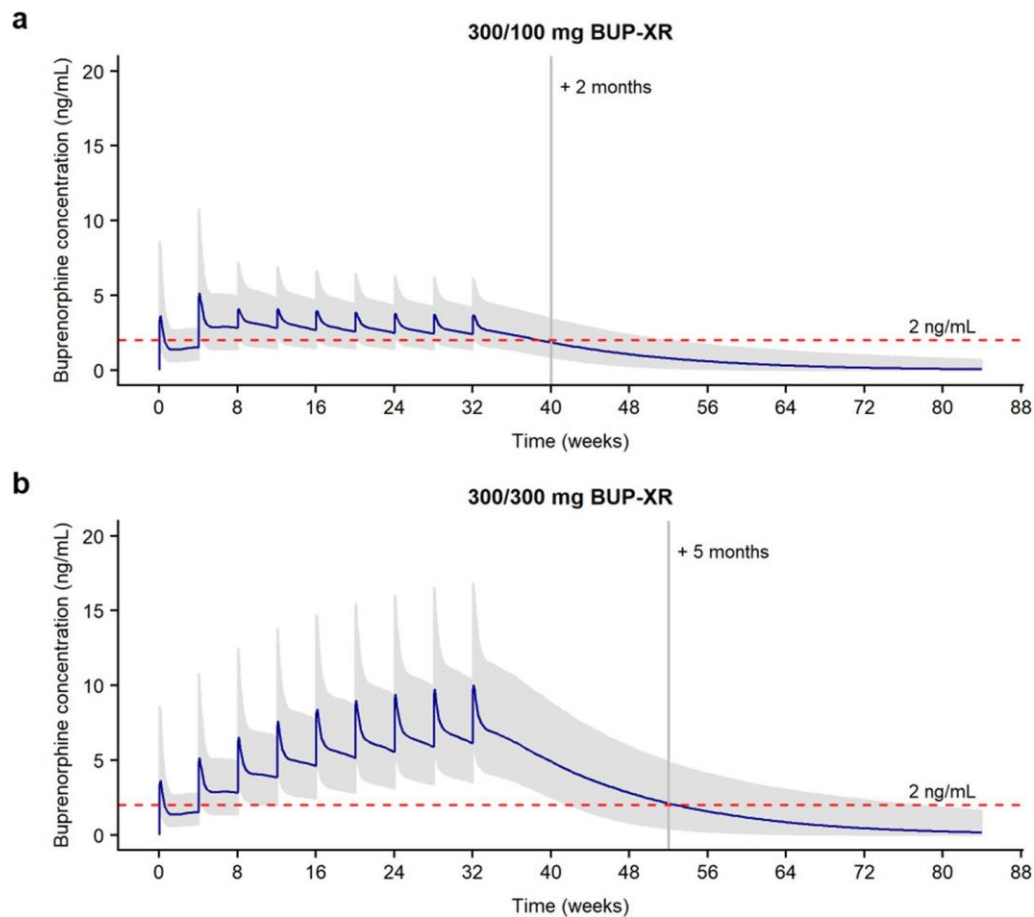


شکل ۲- سطح پلاسمایی بوپرنورفین با رژیم سابلوکاید ۳۰۰/۳۰۰ و ۱۰۰/۳۰۰

برگرفته از نتایج کارآزمایی فاز ۳ نشان دهنده پروفایل فارماکوکینتیک، در جریان تزریق های چهار هفته ای ساب لوکاید

اثرات بالینی قطع درمان با بوپرنورفین تزریقی پیوسته رهش، بستگی به نوع فرمولاسیون مورد استفاده (هفتگی یا ماهانه)، دوز (مدت بیشتر با دوزهای بالاتر) و طول مدت درمان (دستیابی یا عدم دستیابی به حالت پایدار بعد از دریافت دوزهای مکرر) دارد. شبیه سازی ریاضی و تجربه بالینی نشان می دهد که غلظت های پلاسمایی حالت پایدار

بوپرنورفین به تدریج پس از قطع آخرین تزریق، کاهش می یابد به طوری که سطوح کمتر پلاسمایی بوپرنورفین برای سه تا پنج نیمه عمر برای مثال ۱۶ تا ۳۰ هفته بعد از قطع ساب لوکاید در بدن باقی می ماند. شبیه سازی داده های فارماکوکینتیک کارآزمایی های فاز سه با رژیم های ۳۰۰/۳۰۰ و ۱۰۰/۳۰۰ ساب لوکاید نشان می دهد که غلظت های پلاسمایی بوپرنورفین بعد از قطع درمان به آهستگی کاهش می یابد و یک تأخیر موردی دو هفته ای در دوز دارو، بر کارآیی دارو اثری ندارد. این موضوع در بروشور دارو نیز ذکر شده است. **شکل ۳** پیش بینی کاهش غلظت های پلاسمایی بوپرنورفین پیوسته رهش را نشان می دهد.



شکل ۳- پیش بینی کاهش غلظت های پلاسمایی بوپرنورفین طولانی اثر

بالا (a) رژیم ۱۰۰/۳۰۰؛ پایین (b) رژیم ۳۰۰/۳۰۰

خطوط آبی توپر: میانه داده های شبیه سازی شده؛ مناطق مشخص شده با سایه خاکستری: ۹۰٪ فواصل پیش بینی

داده های شبیه سازی شده. مجموعاً ۹ تزریق زیرجلدی در ۵۰۰۰ آزمودنی شبیه سازی شده است.

خط چین قرمز افقی: ۲ نانوگرم/میلی لیتر، حداقل غلظت لازم برای انسداد اپیوئیدی را نشان می دهد.

فرم، قدرت و ظاهر دارو



در حال حاضر "بوپرنورفین ای آر" با فرمولاسیون پیوسته رهش ۱۰۰ میلی گرم / ۰.۵ میلی لیتر، در ایران در دسترس قرار دارد. هر جعبه دارو، حاوی یک سرنگ از پیش پر شده به همراه یک سوزن استریل با گیج ۲۰، یک عدد سیلیکاژل، دو عدد پد الکلی و یک بروشور می باشد. قبل از مصرف تجویز و مصرف دارو، لازم است بروشور دارو به دقت مطالعه شود.

نگهداری دارو و تامین زنجیره سرد

"بوپرنورفین ای آر" باید در یخچال (دمای ۲ تا ۸ درجه سانتیگراد) نگهداری و از یخ زدگی محافظت شود. انتقال دارو با حفظ زنجیره سرما و در یخدان یا پک کامل یخ و به سرعت انجام می شود. تاریخ انقضا روی جعبه دارو ذکر شده است. از مصرف داروی تاریخ گذشته باید خودداری شود. اگر رنگ فرمولاسیون، خارج از محدوده "بی رنگ تا زرد و یا کهربائی" باشد، باید از تزریق آن خودداری شود.

روش تزریق دارو

این دارو باید به صورت زیر جلدی^۱ در اطراف ناف در سطح شکم، تزریق شود. قبل از مصرف به مدت ۳۰ دقیقه جعبه باید در محیط قرار گیرد.

ابتدا باید پاکت آلومینیومی از محل مشخص شده، باز شده و محتوای آن از پاکت خارج شود.

^۱ Subcutaneous (SC) injection



سپس شفافیت مایع داخل سرنگ، بررسی شود و از اینکه دارو حاوی آلاینده یا ذرات معلق نیست و رنگ محصول خارج از محدوده‌ی "بی‌رنگ تا زرد و کهربایی" نمی باشد، اطمینان حاصل شود. سپس درب سرنگ برداشته شود.



سر سوزن استریل که درون جعبه دارو قرار دارد، از کیسه آن خارج شود. درب سرنگ به آرامی برداشته شده و سرسوزن با چرخانده شدن در جهت عقربه های ساعت به سر سرنگ متصل گردد.



به منظور خارج سازی هوای اضافی از محتوای سرنگ، سرنگ به سمت بالا گرفته شده و به آرامی و با دقت فشار داده شود تا هوای اضافی، بدون هدر رفت دارو از سرنگ، تخلیه شود. به دلیل ماهیت ویسکوز محلول، ممکن است خروج هوا به کندی صورت گیرد و حباب های بسیار ریزی باقی بماند. اگر دارو در نوک سوزن دیده می شود، پیستون کمی عقب کشیده شود تا از ریختن دارو جلوگیری گردد.

تزریق در ناحیه شکم در فواصل خطوط ترانس پیلوریک و ترانس توبرکولار، یعنی در اطراف ناف (با فاصله ۵ سانتیمتری از ناف) و در ناحیه‌ای عاری از ضایعات پوستی باید انجام شود. به هیچ وجه در ناحیه‌ای که پوست تحریک شده و یا قرمزی، کبودی، عفونت، زخم، پیگمانتاسیون، برآمدگی یا اسکار دارد، تزریق انجام نشود. توصیه می‌شود که بیمار در وضعیت خوابیده به پشت باشد. محل تزریق با پد الکلی به خوبی تمیز شود. برای جلوگیری از تحریک ناحیه تزریق قبلی، محل‌های تزریق عوض شود. محل تزریق یادداشت شود، که در زمان تزریق بعدی از محل دیگری روی شکم استفاده شود.



پوست اطراف محل تزریق، بین دو انگشت گرفته شود. پوست باید به اندازه کافی باشد تا اندازه سوزن را در خود جای دهد. برای جلوگیری از تزریق عضلانی تصادفی، بافت چربی را باید از عضله زیرین جدا کرده و بلند کرد.

این دارو باید به صورت زیرجلدی تزریق شود. زاویه تزریق، به میزان بافت چربی زیرپوستی انتخاب شده بستگی دارد. در افراد با میزان چربی زیرپوستی مناسب، توصیه می‌شود تزریق با زاویه ۹۰ درجه انجام شود. هر چقدر مقدار چربی زیربافت و اندازه پوست در بین دو انگشت کمتر باشد، زاویه بیشتری لازم است تا اطمینان حاصل شود که سوزن وارد عضله نخواهد شد. سپس تزریق دارو باید به صورت آهسته و پیوسته تا اتمام محتویات سرنگ، انجام شود. پس از تزریق، سرنگ به مدت ۱۰ ثانیه در همان وضعیت نگه داشته شود.

سپس سوزن باید با همان زاویه‌ای که وارد شده، بیرون کشیده شود؛ سپس پوست گرفته شده رها شود. پس از تزریق، محل تزریق فشار یا مالش داده نشود. ممکن است مقدار کمی خون یا مایع در محل تزریق وجود داشته باشد که می‌بایست با یک پنبه یا گاز استریل و با حداقل فشار پاک شود. سپس با یک گاز استریل محل تزریق پوشانده شود.

"بوپرنورفین ای آر" پس از تزریق، در زیر پوست به صورت جامد در می‌آید. سپس بوپرنورفین آن، به طور تدریجی و طی مدت یک ماه، از محل تزریق، آزاد می‌شود.

تداخلات دارویی بوپرنورفین پیوسته رهش، تاثیر بالینی آن‌ها و مداخلات لازم:

• داروهای تضعیف‌کننده سیستم عصبی مرکزی و شل‌کننده های عضلانی

مثال‌ها: الکل، بنزودیازپین‌ها و سایر داروهای آرام‌بخش/خواب‌آور، داروهای ضد اضطراب، آرام‌بخش‌ها، شل‌کننده‌های عضلانی، داروهای بیهوشی عمومی، داروهای ضد روان‌پریشی و سایر مواد اپیوئیدی.

تأثیر بالینی: به دلیل اثرات دارویی افزایشی، مصرف همزمان این داروها خطر سرکوب تنفسی، آرام‌بخشی عمیق، کما و مرگ را افزایش می‌دهد.

مداخله: در بیشتر موارد، بهتر است مصرف بنزودیازپین‌ها یا سایر داروهای سرکوب‌کننده سیستم عصبی مرکزی قطع شود. در برخی موارد، با نظارت و مراقبت، کاهش تدریجی و یا کاهش به کمترین دوز مؤثر، ممکن است مناسب‌تر باشد. قبل از تجویز همزمان بنزودیازپین‌ها برای اضطراب یا بی‌خوابی، باید اطمینان حاصل شود که بیماران به درستی تشخیص داده شده‌اند و تا حد امکان، از داروهای جایگزین و درمان‌های غیر دارویی به کار گرفته شوند. در صورت لزوم مصرف همزمان، نالوکسان برای درمان اورژانس مصرف بیش از حد مواد اپیوئیدی، همانطور که برای همه بیماران تحت درمان اختلال مصرف مواد اپیوئیدی توصیه می‌شود، باید در دسترس بیمار و نزدیکانش قرار گیرد.

• مهارکننده‌های سیتوکروم P450 کبد (CYP3A4)

مثال‌ها: آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولید (مثلاً اریترومايسين)، داروهای ضد قارچ آزول (مثلاً کتوکونازول)، مهارکننده‌های پروتئاز (مثلاً ریتوناویر، ایندیناویر و ساکیناویر)

تأثیر بالینی: اثرات مهارکننده‌های CYP3A4 در افراد تحت درمان با بوپرنورفین پیوسته رهش، مورد مطالعه قرار نگرفته است و این اثرات ممکن است به نحوه مصرف بستگی داشته باشد. چنین تداخلاتی در مطالعاتی که از بوپرنورفین زیربانی استفاده کرده‌اند، مشاهده شده است. بوپرنورفین عمدتاً توسط CYP3A4 به نوربوپرنورفین متابولیزه می‌شود. مصرف همزمان بوپرنورفین زیربانی و مهارکننده‌های CYP3A4 (مانند کتوکونازول) می‌تواند غلظت پلاسمایی بوپرنورفین را افزایش دهد و منجر به افزایش یا طولانی شدن اثرات اپیوئیدی شود.

مداخله: بیمارانی که از رژیم بوپرنورفین زیربانی، همزمان با مصرف مهارکننده‌های CYP3A4، به درمان فرم پیوسته رهش منتقل می‌شوند، باید تحت نظر باشند تا اطمینان حاصل شود که علائم بالینی شان

حاکی از کافی بودن سطح بوپرنورفین پلاسما است. اگر بیمارانی که از قبل فرم پیوسته رهش مصرف می‌کنند، نیاز به درمان جدید با مهارکننده‌های CYP3A4 داشته باشند، باید از نظر علائم و نشانه‌های مصرف بیش از حد دارو تحت نظر قرار گیرند. در عرض ۲ هفته پس از تجویز فرم پیوسته رهش، اگر علائم و نشانه‌های سمیت یا مصرف بیش از حد بوپرنورفین رخ دهد، اما نتوان داروی همزمان را کاهش داد یا قطع کرد، ممکن است لازم باشد که داروی جایگزین در نظر گرفته شود و بیمار با فرمولاسیونی از بوپرنورفین که امکان تنظیم دوز را فراهم می‌کند، درمان شود. برعکس، اگر بیماری با مصرف بوپرنورفین پیوسته رهش در شرایط مصرف همزمان داروی مهارکننده CYP3A4 تثبیت شده باشد و داروی همزمان قطع شود، بیمار باید از نظر بروز علائم محرومیت تحت نظر باشد. اگر دوز پیوسته رهش در غیاب داروی همزمان کافی نباشد، آن بیمار باید به فرمولاسیونی از بوپرنورفین که امکان تنظیم دوز را فراهم می‌کند، بازگردانده شود.

• القاکنده‌های سیتوکروم P۴۵۰ کبد (CYP3A4)

مثال‌ها:

ریفامپین، کاربامازپین، فنی‌توئین، فنوباریتال

تأثیر بالینی:

اثرات القاکنده‌های CYP3A4 بر میزان مواجهه با بوپرنورفین در افراد تحت درمان با بوپرنورفین پیوسته رهش، مورد مطالعه قرار نگرفته است. بوپرنورفین عمدتاً توسط CYP3A4 به نوربوپرنورفین متابولیزه می‌شود؛ بنابراین، هنگامی که فرم پیوسته رهش همزمان با داروهایی که بر فعالیت CYP3A4 تأثیر می‌گذارند، تجویز شود، ممکن است باعث افزایش کلیرانس دارو شوند که می‌تواند منجر به کاهش غلظت پلاسمایی بوپرنورفین، کاهش اثربخشی یا ایجاد سندرم محرومیت شود.

مداخله:

بیمارانی که همزمان با مصرف القاکنده‌های CYP3A4، از رژیم بوپرنورفین زیرزبانی، به درمان بوپرنورفین پیوسته رهش منتقل می‌شوند، باید تحت نظر باشند تا از کافی بودن سطح بوپرنورفین پلاسما که توسط بوپرنورفین پیوسته رهش تأمین می‌شود، اطمینان حاصل شود. اگر بیمارانی که از قبل تحت درمان با فرم پیوسته رهش هستند، نیاز به درمان جدید با القاکنده‌های CYP3A4 داشته باشند، باید از نظر علائم محرومیت دارو، تحت نظر قرار گیرند. اگر دوز بوپرنورفین پیوسته رهش در غیاب داروی همزمان، کافی نباشد و داروی همزمان قابل کاهش یا قطع نباشد، آن بیمار باید به فرمولاسیونی از بوپرنورفین که امکان تنظیم دوز را فراهم می‌کند، بازگردانده شود. برعکس، اگر بیماری با مصرف همزمان داروی القاکنده CYP3A4، وضعیتش با فرم پیوسته رهش تثبیت شده باشد و داروی همزمان قطع شود، بیمار باید از نظر علائم و نشانه‌های بیش مصرفی بوپرنورفین، تحت نظر قرار گیرد. اگر ظرف ۲ هفته پس از تجویز بوپرنورفین پیوسته رهش، دوز مصرفی آن در غیاب القاکنده همزمان بیش از حد باشد، ممکن است لازم باشد بوپرنورفین پیوسته رهش حذف شده و بیمار با فرمولاسیونی از بوپرنورفین که امکان تنظیم دوز را فراهم می‌کند، درمان شود.

- داروهای ضد رتروویروسی مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس غیر نوکلئوزیدی (NNRTIs)

مثال‌ها: افویرنز، نیراپین، اترایرین، دلاویردین

تأثیر بالینی: مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس غیر نوکلئوزیدی (NNRTIs) عمدتاً توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شوند. افویرنز، نیراپین و اترایرین القاکننده‌های CYP3A4 هستند، در حالی که دلاویردین یک مهارکننده CYP3A4 است. تداخلات فارماکوکینتیکی قابل توجهی بین NNRTI ها (به عنوان مثال، افویرنز و دلاویردین) و بوپرنورفین زیربانی در مطالعات بالینی نشان داده شده است، اما این تداخلات فارماکوکینتیکی، منجر به اثر فارماکودینامیکی قابل توجهی نشده است.

مداخله: بیمارانی که تحت درمان طولانی با بوپرنورفین پیوسته رهش هستند، در صورت اضافه شدن NNRTI ها به رژیم درمانی‌شان، باید از نظر افزایش یا کاهش اثرات درمانی تحت نظر باشند.

- داروهای ضد رترو ویروسی مهارکننده پروتئاز^۲ (PIs)

مثال‌ها: آتازاناویر، ریتوناویر

تأثیر بالینی: برخی مهارکننده‌های پروتئاز ضد رتروویروسی (PI) با فعالیت مهار CYP3A4 (نلفیناویر، لوپیناویر/ ریتوناویر، ریتوناویر) تأثیر کمی بر فارماکوکینتیک بوپرنورفین دارند و اثر فارماکودینامیک قابل توجهی ندارند. سایر مهارکننده‌های پروتئاز با فعالیت مهار CYP3A4 (آتازاناویر و آتازاناویر/ریتوناویر) می‌توانند منجر به افزایش سطح بوپرنورفین و نوربوپرنورفین پس از تجویز زیربانی شوند.

مداخله: اگر لازم است برای بیماری که با بوپرنورفین پیوسته رهش می‌شود، درمان با آتازاناویر با و بدون ریتوناویر آغاز شود، بیمار باید از نظر علائم بیش مصرفی بوپرنورفین تحت نظر باشد. در صورت نیاز بیمار با بوپرنورفین زیربانی که امکان تنظیم سریع دوز را فراهم می‌کند، درمان شود.

- مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز^۳ (MAOIs)

^۱ Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors

^۲ Protease inhibitors

^۳ Monoamine Oxidase Inhibitors

مثال‌ها:

فنل‌زین، ترانیل سیپرومین، لینزولید

تأثیر بالینی: تداخلات MAOI با مواد اپیوئیدی ممکن است به صورت سندرم سروتونین یا مسمومیت ناشی از مواد اپیوئیدی (مثل سرکوب تنفسی و کما) تظاهر پیدا کند.

مداخله: استفاده از بوپرنورفین پیوسته رهش برای بیمارانی که MAOI مصرف می‌کنند یا در عرض ۱۴ روز پس از قطع چنین درمانی، توصیه نمی‌شود.

• سایر داروهای سروتونرژیک

مثال‌ها:

مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs)، مهارکننده‌های بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین (SNRIs)، داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای (TCAs)، تریپتان‌ها، آنتاگونیست‌های گیرنده ۵-HT₃، داروهایی که بر سیستم انتقال دهنده عصبی سروتونین تأثیر می‌گذارند (مانند میرتازاپین، ترازودون، ترامادول)، شل کننده‌های عضلانی خاص (مانند سیکلوبنزاپرین، متاکسالون).

تأثیر بالینی: مصرف همزمان مواد اپیوئیدی با سایر داروهایی که بر سیستم انتقال دهنده عصبی سروتونرژیک تأثیر می‌گذارند، می‌تواند منجر به سندرم سروتونین شود.

مداخله: در صورت لزوم مصرف همزمان، بیمار باید از نظر علائم و نشانه‌های سندرم سروتونین، به ویژه در شروع درمان و در طول تنظیم دوز داروی سروتونرژیک، به دقت تحت نظر باشد.

• داروهای آنتی کولینرژیک

تأثیر بالینی: مصرف همزمان داروهای آنتی کولینرژیک ممکن است خطر احتباس ادرار و/یا یبوست شدید را افزایش دهد که می‌تواند منجر به انسداد فلجی^۱ روده شود.

مداخله: در صورت مصرف همزمان بوپرنورفین پیوسته رهش با داروهای آنتی کولینرژیک، بیماران باید از نظر علائم احتباس ادرار یا کاهش حرکات روده ای تحت نظر باشند.

• داروهای دیورتیک

تأثیر بالینی: داروهای اپیوئیدی مانند بوپرنورفین می‌توانند با القای آزادسازی هورمون ضدادراری، اثربخشی داروهای ادرار آور را کاهش دهند.

^۱ Paralytic ileus

مداخله: بیماران باید از نظر علائم کاهش دیورز و/یا اثرات آن بر فشار خون تحت نظر باشند و در صورت نیاز دوز دیورتیک افزایش یابد.