



جمهوری اسلامی ایران
سازمان پزشکی
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت سلامت

دفتر سلامت روانی - اجتماعی و مدارس

ضمیمه پروتکل درمان وابستگی به مواد افیونی با داروهای آگونیست (درمان با بوپرنورفین)

اداره پیشگیری و درمان سوءمصرف مواد

بهار 1385

فصل اول - خواص فارماکولوژیک بوپرنورفین

بوپرنورفین مشتق نیمه صناعی تباثین¹ است، و تباثین یکی از آلکالوئیدهای فنانترن² طبیعی، مشتق گیاه خشخاش بوده و در اپیوم هم وجود دارد. بوپرنورفین، آگونیست نسبی گیرنده³ مو³ و آنتاگونیست قوی گیرنده⁴ کاپا⁴ می‌باشد. آگونیست‌های نسبی گیرنده⁴ مو، به گیرنده⁴ مو متصل شده و آن را فعال می‌کنند، اما این فعال کردن کمتر از آگونیست‌های کامل صورت می‌پذیرد. به این معنا که با وجود اپیوئید بودن و داشتن عوارض خاص اپیوئیدها همچون سرخوشی و تضعیف سیستم تنفسی، حداکثر اثر آن کمتر از آگونیست‌های کامل اپیوئید مانند هروئین و متادون است. به دلیل میل ترکیبی⁵ زیاد به گیرنده⁵ مو، با اپیوئیدهای دیگر رقابت می‌کند و اثرات آنها را بلاک می‌کند، و موجب جدا شدن مورفین، متادون، و اپیوئیدهای دیگر از گیرنده می‌گردد. به همین دلیل در بیماری که در بدنش مورفین وجود دارد، ایجاد علائم ترک می‌کند. دیگر آگونیست‌های گیرنده⁵ مو نمی‌توانند بوپرنورفین را از گیرنده جدا کنند، و بنابراین نمی‌توانند اثر آگونیستی اپیوئید روی گیرنده⁵ ای داشته باشند که قبلاً توسط بوپرنورفین اشغال شده است. این مسئله در مورد آنتاگونیست‌های گیرنده⁵ مو نیز صادق است، یعنی نالوکسان و دیگر آنتاگونیست‌های گیرنده⁵ مو نمی‌توانند بوپرنورفین را از گیرنده جدا کرده و ایجاد علائم ترک کنند. سرعت آهسته جدا شدن بوپرنورفین از گیرنده⁵ مو مسئول مدت اثر طولانی آن، ایمن بودن در مصرف مقادیر زیاد و وابستگی فیزیکی کم است. به همین جهت می‌توان آن را یک بار در روز، یک روز در میان یا با فاصله‌ای طولانی‌تر تجویز نمود. بوپرنورفین در دوزهای پایین به اندازه کافی اثرات آگونیستی اپیوئید دارد و بنابراین موجب از بین رفتن علائم ترک می‌گردد. (در عمل این دارو در دوزهای پایین چندین برابر از مورفین قوی تر است). با افزایش دوز دارو، اثرات آگونیستی آن به صورت خطی افزایش می‌یابد تا جایی که به سطح ثابت⁶ می‌رسد و پس از آن افزایش دوز دارو با افزایش اثرات آن همراه نیست. این پدیده را ”اثر سقف⁷“ می‌نامند. به همین دلیل در مقایسه با آگونیست‌های کامل اپیوئید خطر کمتری از نظر سوءمصرف، وابستگی و عوارض جانبی دارد. بوپرنورفین در دوزهای بالاتر، مانند یک آنتاگونیست عمل می‌کند، یعنی گیرنده‌ها را اشغال می‌کند، ولی آنها را فعال نمی‌کند، و هم‌زمان آگونیست‌های کامل را از گیرنده‌های خود جدا می‌کند یا آنها را بلاک می‌کند. بیشترین تاثیر درمانی بوپرنورفین در محدوده⁸ 16 تا 32 میلی گرم می‌باشد.

از بوپرنورفین برای درمان دردهای حاد و مزمن نیز استفاده می‌شود. اگرچه بهتر است برای درمان درد از داروهای معمول ضد درد استفاده گردد، اما در صورت لزوم دوز مورد نیاز برای درمان درد (3/ تا 6/ میلی گرم) بسیار کمتر از دوز لازم برای درمان سم‌زدایی یا نگهدارنده⁹ وابستگی به مواد اپیوئیدی می‌باشد. نیز در درمان درد دوز بوپرنورفین به صورت منقسم تجویز می‌شود، چرا که اثر ضد درد بوپرنورفین برای 6 تا 9 ساعت دوام دارد.

فرم‌های دارویی بوپرنورفین با نام‌های تجاری subutex (فقط بوپرنورفین) و suboxone (ترکیب بوپرنورفین و نالوکسان به نسبت 4 به 1) در سال 2002 توسط FDA جهت درمان وابستگی به مواد افیونی مورد تایید قرار گرفتند. هر دوی این قرص‌ها به شکل‌های 2 و 8 میلی گرمی وجود دارند. اضافه شدن نالوکسان به بوپرنورفین احتمال سوءمصرف بوپرنورفین را کاهش می‌دهد، به این معنی که اگر این ترکیب به صورت وریدی استفاده شود، به دلیل جذب قابل ملاحظه¹⁰ نالوکسان علائم ترک ایجاد می‌گردد. لازم به ذکر است که در مصرف زیر زبانی تنها 10% از نالوکسان جذب می‌شود، بنابراین موجب ایجاد علائم ترک در بیمار نمی‌گردد. اما در مصرف تزریقی به دلیل جذب بالای نالوکسان، احتمال ایجاد علائم ترک در بیمار بالاست. نالوکسان روی جذب بوپرنورفین اثری ندارد. بوپرنورفین به میزان 96% اتصال پروتئینی دارد. متابولیسم آن کبدی و از طریق آنزیم CYP450A4 است، و متابولیت آن به نام نوربوپرنورفین فعال می‌باشد.

¹ thebaine

² phenanthrene

³ μ

⁴ κ

⁵ affinity

⁶ plateau

⁷ ceiling effect

Route of Administration	Buprenorphine Bioavailability Relative to Intravenous Route of Administration	Buprenorphine Bioavailability Relative to Intramuscular Route of Administration	Buprenorphine Bioavailability Relative to Sublingual Solution Route of Administration
Intravenous	100%	—	—
Intramuscular	70%	100%	—
Sublingual Solution	49%	70%	100%
Sublingual Tablet	29%	42%	50–70 %

زیست دستیابی⁸ آن در مصرف خوراکی به دلیل وسیع بودن متابولیسم روده‌ای، و نیز اثر عبور اول کبدی⁹ کم است. اما در مصرف زیر زبانی زیست دستیابی متفاوتی دارد. در مصرف زیرزبانی پس از 30 تا 60 دقیقه میزان آن در سرم به اوج می‌رسد. نمودار دفع آن دو مرحله‌ای و اولین قله آن در 3 تا 5 ساعت اول و قله دوم پس از 24 ساعت است. نیمه عمر آن 24 تا 60 ساعت و به طور متوسط 37 ساعت می‌باشد در دوز کم (2 تا 4 میلی گرم) اثرات تا 12 ساعت باقی می‌ماند ولی در دوز بالا (16 تا 32 میلی گرم) اثرات 48 تا 72 ساعت باقی می‌ماند. دفع آن به میزان 30% در ادرار و 70% در مدفوع اتفاق می‌افتد. به دلیل جدا شدن کند بوپرنورفین از گیرنده‌های اپیویدی مغز، می‌توان آن را به صورت درمان یک روز در میان یا سه بار در هفته داد.

طبق مطالعات، بوپرنورفین با دوزهای متوسط متادون و LAAM¹⁰ در درمان نگهدارنده اپیوئید برابری می‌کند. اما در کسانی که میزان بالاتری از وابستگی جسمی داشته و نیاز به دوزهای بالاتر متادون دارند، درمان انتخابی نمی‌باشد. از طرفی از آنجا که بوپرنورفین در مقایسه با متادون سندرم ترک ملایم‌تری ایجاد می‌کند، برای ترک اپیوئید انتخاب بهتری است. مطابق با مطالعات انجام شده، تجویز بوپرنورفین صرف‌نظر از دوز آن میزان ولع برای مصرف مواد مخدر را در عرض 4 هفته کاهش می‌دهد.

طبق جدول کنوانسیون مواد مخدر سال 1971 که در سال 1988 مورد بازبینی مجدد قرار گرفته است، بوپرنورفین جزء دسته سوم داروهای مخدر می‌باشد. یعنی تولید، تجارت و توزیع آن می‌بایست با مجوز و تحت کنترل بوده و تنها به مقاصد درمانی یا پژوهشی مورد استفاده قرار گیرد.

1-1 اثرات بر فرد مصرف‌کننده

در افرادی که وابسته به مواد اپیویدی نیستند، مصرف بوپرنورفین به صورت زیر زبانی موجب اثرات آگونیستی اپیوئید می‌شود. هر چند این علائم از آگونیست خالص اپیوئیدی کمتر است. این اثرات با دوزهای بالاتر بوپرنورفین، بیشتر بوده و مدت طولانی‌تری باقی می‌ماند. اما در

⁸ bioavailability

⁹ first pass effect

¹⁰ levo – alpha – acetyl - methadol

دوزهای درمانی تفاوت قابل ملاحظه‌ای از نظر آماری با پلاسیبو از جهت تأثیر بر فشار خون، ضربان قلب، تعداد تنفس، اشباع اکسیژنی، و دمای بدن نداشته است.

در افراد با وابستگی بالا به اپیوئیدها، مصرف بوپرنورفین ایجاد علائم ترک می‌کند. در مطالعه‌های انجام شده، مصرف بوپرنورفین در فردی که روزی 60 میلی‌گرم متادون مصرف می‌کند، موجب ایجاد علائم ترک می‌شود. اما در فردی با مصرف کمتر از 30 میلی‌گرم متادون، بوپرنورفین می‌تواند اثرات آگونیستی اپیوئیدی داشته باشد، بنابراین احتمال سوءمصرف آن وجود دارد. البته در صورتی که بوپرنورفین در فاصله زمانی کمی از مصرف اپیوئید استفاده شود، مثلاً کمتر از 2 ساعت، حتی در بیمار با مصرف کم مواد اپیوئیدی، می‌تواند ایجاد علائم ترک کند.

تجویز مکرر بوپرنورفین، در فرد ایجاد وابستگی می‌کند، اما به دلیل نسبی بودن خاصیت آگونیستی، میزان این وابستگی بسیار کمتر از آگونیست‌های کامل اپیوئیدها است. همچنین سندرم ترک بوپرنورفین، نسبت به آگونیست‌های کامل، شدت کمتر و شروع کندتری دارد.

بوپرنورفین نسبت به مورفین و هروئین، سرخوشی، رخوت و افت تنفسی کمتری ایجاد می‌کند. تضعیف تنفسی ناشی از بیش مصرف بوپرنورفین (یا بوپرنورفین/نالوکسان) نیز از سایر اپیوئیدها کمتر است. حتی دوزهای بالا، تا 100 برابر دوزی که آنالژزی می‌دهد، ایجاد اثرات خطرناک تنفسی نمی‌کند.

در استفاده طولانی مدت از بوپرنورفین شواهدی از صدمه به اندام‌ها وجود ندارد. هرچند گاهی افزایش **خفیف** در آنزیم‌های کبدی دیده شده است. نیز اختلالی در عملکرد شناختی یا روانی - حرکتی با درمان نگهدارنده با بوپرنورفین وجود ندارد.

1-2 احتیاط‌های لازم

خطر بیش مصرف با بوپرنورفین کمتر از متادون و LAAM است، با این حال می‌تواند باعث ضعف تنفسی گردد. در مصرف همزمان بوپرنورفین و بنزودیازپین مواردی از مرگ گزارش شده است.

به دلیل اثرات آگونیستی اپیوئید، قابلیت سوءمصرف وجود دارد، به خصوص توسط افرادی که وابستگی فیزیکی به اپیوئیدها ندارند. اضافه شدن نالوکسان به بوپرنورفین در فرم دارویی suboxone احتمال سوءمصرف و خروج غیرقانونی دارو از درمانگاه را کاهش می‌دهد.

باید به بیمار توضیح داده شود که در شرایط بیماری‌های اورژانسی، پزشک درمانگر می‌بایست از مصرف بوپرنورفین توسط بیمار اطلاع حاصل کند. نیز در مورد خطر جدی بیش مصرف، در صورت استفاده همزمان بنزودیازپین‌ها، داروهای ضد افسردگی، الکل و داروهای آرام‌بخش و خواب‌آور باید به بیمار هشدار داد.

از آنجایی که بوپرنورفین می‌تواند بر توانایی‌های جسمی و ذهنی مورد نیاز برای انجام اعمالی همچون رانندگی، به خصوص در دوره القا اثر بگذارد، باید به بیمار توضیح داده شود که تا زمانی که از عدم تأثیر بوپرنورفین بر عملکرد خود مطمئن نشده است، از رانندگی و کار با وسایل خطرناک خودداری کند. نیز در مورد احتمال افت ارتوستاتیک فشار خون باید به بیمار توضیح داد.

- **باید توجه داشت که اثرات خواب‌آوری بوپرنورفین کمتر از متادون است (این نکته هم مثبت و هم منفی است)**

1-3 عوارض جانبی

عوارض جانبی بوپرنورفین، که بیشتر در اوایل درمان اتفاق می‌افتند، به شرح ذیل می‌باشند؛

- ضعف تنفسی¹¹: ضعف تنفسی تهدید کننده حیات به مراتب کمتر از زمانی است که یک آگونیست خالص گیرنده μ مانند هروئین یا متادون مصرف شود. با این حال این عارضه به خصوص در مصرف وریدی دارو برجسته می‌باشد. تعدادی از مرگ و میرهای گزارش شده در مورد بیمارانی بوده است که دارو را به صورت وریدی، به خصوص همراه با بنزودیازپین‌ها مورد سوءمصرف قرار داده‌اند. نیز در مصرف همزمان با دیگر تضعیف‌کننده‌های تنفسی مانند الکل و دیگر مواد مخدر این خطر افزایش می‌یابد. مصرف این دارو در بیماران مبتلا به اختلالات ریوی مانند بیماری انسدادی مزمن ریوی¹² و هیپوکسی باید با احتیاط بیشتری صورت پذیرد. باید توجه داشت که به دلیل اشغال طولانی گیرنده‌های μ توسط بوپرنورفین، نالوکسان تضعیف تنفسی ناشی از آن را برطرف نمی‌کند.

¹¹ respiratory depression

¹² chronic obstructive pulmonary disease

- ضعف سیستم مرکزی عصبی¹³: این عارضه نیز در صورت مصرف همزمان بنزودیازپین‌ها، فنوتیازین‌ها، داروهای آرام‌بخش و خواب‌آور، الکل و دیگر تضعیف‌کننده‌های سیستم مرکزی عصبی با احتمال بیشتری اتفاق می‌افتد.
 - وابستگی¹⁴: تجویز مزمن دارو موجب وابستگی به دارو، از نوع وابستگی به مواد اپیوئیدی می‌شود، و در نتیجه قطع ناگهانی دارو علائم ترک ایجاد می‌گردد. سندرم ترک نسبت به سندرم ترک مواد مخدر، خفیف‌تر است و ممکن است دیرتر ظاهر شود.
 - هیپاتیت و مشکلات کبدی: در مطالعات، هیپاتیت و زردی در بعضی از بیماران مبتلا به سوءمصرف مواد که تحت درمان با بوپرنورفین قرار می‌گیرند، گزارش شده است. اما ثابت نشده است که این مشکلات ربطی به مصرف بوپرنورفین داشته باشد. به نظر می‌رسد بین مصرف تزریقی بوپرنورفین و افزایش آنزیم‌های کبدی ارتباطی وجود داشته باشد. علائم کبدی، از افزایش موقتی و بدون علامت ترانس‌آمینازها تا نارسایی کبدی، نکروز، سندرم هیپاتورنال و انسفالوپاتی کبدی گزارش شده است. در بسیاری از موارد وجود آنرمالیهای قلبی در آنزیم‌های کبدی، عفونت با ویروس هیپاتیت B و C، استفاده همزمان از داروهای با خاصیت سمیت کبدی، و ادامه مصرف مواد غیرقانونی تزریقی ممکن است نقش کمک کننده‌ای در بروز مشکلات کبدی داشته باشند. بهتر است قبل از شروع درمان، تست‌های کبدی انجام شده و در طول درمان نیز به طور دوره‌ای چک گردد.
 - واکنش‌های آلرژیک: شایع‌ترین علائم می‌تواند به صورت بروز بثورات¹⁵ پوستی، کهیر، و خارش باشد. مواردی از برونکواسپاسم، ادم آنژیونوروتیک، و شوک آنافیلاکتیک گزارش شده است.
 - بوپرنورفین در آزمایشگاه فاصله QT را طولانی کرده، ولی از نظر بالینی بی‌نظمی‌های قلبی یا طولانی شدن فاصله QT گزارش نشده است. به همین جهت در حال حاضر توصیه‌ای برای مانیتور نوار قلبی نمی‌شود.
- احساس مزه تلخ در دهان که اغلب موارد مشکلی ایجاد نمی‌کند ولی گاهی بعث تحریک حالت تهوع در دسر ساز است**
- احساس روشنی ذهن (clear mind) در اغلب بیماران دیده می‌شود بعضی از این احساس راضی هستند (احتمالاً گروه‌های که دارای مشاغل ذهنی هستند و یا افراد افسرده و...) و بعضی از این احساس شاکی هستند (احتمالاً افراد دارای اضطراب) هر چند در این باره باید پژوهش‌های کامل‌تری انجام شود ولی باید اذعان کرد که این نکته در پذیرش درمان نقش مهمی دارد**

1-4- تداخل‌های دارویی

- با داروهایی که متابولیسم آنها توسط سیستم سیتوکروم کبدی CYP3A4 است، تداخل‌های مهم دارد.
- داروهایی که منع‌کننده سیستم سیتوکروم کبدی CYP3A4 هستند، موجب افزایش سطح سرمی بوپرنورفین می‌شوند. بعضی از این داروها عبارتند از: کتوکونازول، فلوکونازول، آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی مانند اریترومايسين، نفازودون، گریپ فرویت، فلووکسامین، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای، آمیودارون، فلوکستین و SSRIهای دیگر، مترونیدازول، امپرازول، وراپامیل.
 - داروهایی که باعث القای این سیستم آنزیمی می‌شوند، موجب می‌گردند سطح بوپرنورفین در خون کاهش یابد. نمونه این داروها فنوباربیتال، فنی‌توئین، کاربامازپین، دکزامتازون، و ریفامپیسین هستند.
 - تضعیف‌کننده‌های دیگر سیستم عصبی مرکزی: در صورت استفاده همزمان از داروهایی مانند ضد دردهای اپیوئیدی، بنزودیازپین‌ها، فنوتیازین‌ها، داروهای آرام‌بخش و خواب‌آور، الکل، MAOI و TRICYCLIC... باید دوز دارو را کاهش داد، حتی در بعضی از متون، به دلیل گزارش چند مورد مرگ در افراد سوءمصرف کننده بنزودیازپین، که تحت درمان با بوپرنورفین بودند، مصرف داروهای آرام‌بخش و خواب‌آور به عنوان منع نسبی برای درمان با بوپرنورفین عنوان شده است.
 - مصرف آنتاگونیست‌های سیستم اپیوئیدی با بوپرنورفین ممنوع است (مانند نالترکسون، نالوکسان)

¹³ CNS depression

¹⁴ dependence

¹⁵ rash

Substrates Inhibitors (potentially increasing τ ---- $p\tau$ blood levels of buprenorphine)

Amiodarone	Nefazadone
Clarithromycin	Nelfinavir
Delavirdine	Nicardipine
Erythromycin	Norfloxacin
Fluconazole	Omeprozol
Fluoxetine	Paroxetine
Fluvoxamine	Ritonavir
Grapefruit Juice	Saquinavir
Indinavir	Sertraline
Itraconazole	Verapamil
Ketoconazole	Zafirlukast
Metronidazole	Zileuton
Miconazole	

τ ---- $p\tau$

Substrates

Alprazolam	Diltiazem	Lidocaine
Amlodipine	Disopyramide	Loratadine
Astemizole	Doxorubicin	Losartan
Atorvastatin	Erythromycin	Lovastatin
Carbamazepine	Estrogens	Miconazole
Cisapride	Etoposide	Midazolam
Clindamycin	Felodipine	Navelbine
Clonazepam	Fentanyl	Nefazadone
Cyclobenzaprine	Fexofenadine	Nelfinavir
Cyclosporine	Glyburide	Nicardipine
Dapsone	Ifosfamide	Nifedipine
Delavirdine	Indinavir	Nimodipine
Dexamethasone	Ketoconazole	Ondansetron
Diazepam	Lansoprazole	

Inducers (potentially decreasing blood levels of buprenorphine)

Carbamazepine
Dexamethasone
Efavirenz
Ethosuximide
Nevirapine
Phenobarbital
Phenytoin
Primadone
Rifampin

۲-p-----۳

1-5 موارد منع مصرف

کسانی که به دارو حساسیت دارند، نباید آن را مورد استفاده قرار دهند. در افراد مسن، سابقه بیماری کبدی و ریوی، هیپوتیروئیدی، نارسایی غده آدرنال (بیماری آدیسون)، ضعف سیستم عصبی مرکزی یا کوما، هیپرتروفی غده پروستات یا تنگی پیشابراه، الکلیسم حاد، دلیریوم ترمنس¹⁶، باید با احتیاط مصرف شود.

1-6 استفاده از دارو در موارد خاص

- ضربه به سر و افزایش فشار داخل مغزی: بوپرنورفین مانند دیگر آگونیست‌های اپیوئیدی می‌تواند موجب افزایش فشار مایع مغزی نخاعی شود و بنابراین در کسانی که ضربه مغزی، ضایعات داخل مغزی، و دیگر مشکلاتی با احتمال افزایش فشار داخل مغزی دارند، باید با احتیاط مصرف شود. باید به این نکته توجه داشت که بوپرنورفین می‌تواند موجب تنگی مردمک و تغییر سطح هوشیاری شود که در بررسی بیمار ایجاد تداخل می‌کند.
- در کسانی که به دلیل بیماری صرع، تحت درمان هستند، می‌بایست بوپرنورفین با احتیاط استفاده شود، و به تداخل‌های دارویی بین بوپرنورفین و داروی مورد مصرف توجه شود.
- **باید توجه داشت که تداخل بوپره نورفین با این داروها کمتر از متادون است**
- بیماری کبدی: در بیماری کبدی متوسط و شدید، غلظت پلاسمایی بوپرنورفین بالا می‌رود. بنابراین دوز باید تنظیم شده و بیمار از نظر علائم ترک پیگیری گردد.
- **باید توجه داشت که تداخل بوپره نورفین با داروهای کاهنده آنزیم های کبدی کمتر از متادون است**
- بیماری کلیوی: در بیماری کلیوی غلظت بوپرنورفین تفاوتی نمی‌کند. بنابراین توصیه خاصی به بیمار لازم نیست.

¹⁶ delirium tremens

- حاملگی: بوپرنورفین مانند سایر اپیوئیدها از جفت رد می‌شود و بنابراین ممکن است با مصرف طولانی مدت در حاملگی، در نوزاد سندرم ترک ایجاد شود. اما به نظر می‌رسد سندرم ترک آن شدت کمتری نسبت به بقیه مواد اپیوئیدی دارد. بنابراین امنیت آن در حاملگی هنوز قطعی نیست. ضمن این که در گزارش‌های محدودی که وجود دارد، مشکل خاصی جهت استفاده از بوپرنورفین در حاملگی وجود نداشته است. FDA بوپرنورفین را جزء گروه C در حاملگی طبقه‌بندی نموده است. بهتر است در خانم‌های حامله از متادون استفاده شود، و در صورت استفاده از بوپرنورفین، از suboxone استفاده نشود.
- درد: ممکن است حالاتی پیش آید که در آن لازم به تجویز آگونیست‌های افیونی برای کاهش یا کنترل درد باشد. با توجه به خاصیت آنتاگونیستی بوپرنورفین، در این حالت لازم است بوپرنورفین قطع شود. هنگامی که درد بیمار کنترل شده و دیگر نیازی به تجویز داروهای آگونیست اپیوئیدی نباشد، می‌توان مجدداً بوپرنورفین را شروع کرد. باید توجه داشت که درمان با آگونیست‌های کامل مو برای تخفیف درد، مقاومت به اپیوئید را افزایش داده و میزان بالاتری از وابستگی جسمی ایجاد می‌کند.

1-7 فرم‌های دارویی

بوپرنورفین به فرم قرص‌های زیربانی (0/2 و 0/4 میلی‌گرمی و 2 و 8 میلی‌گرمی) و آمپول 3/ میلی‌گرم در میلی‌لیتر موجود است. به دلیل گزارش‌هایی مبنی بر سوءمصرف بوپرنورفین، به صورت حل کردن و تزریق عضلانی آن، فرم ترکیبی بوپرنورفین با نالوکسان به نام Suboxone (ترکیب بوپرنورفین و نالوکسان به نسبت 4 به 1) به شکل‌های 2 و 8 میلی‌گرمی ساخته شد که هر یک به ترتیب حاوی 0/5 و 2 میلی‌گرم نالوکسان می‌باشد. جذب زیربانی نالوکسان کم بوده، و در مصرف زیربانی، بیمار عمدتاً اثرات بوپرنورفین را تجربه می‌کند. اما در صورتی که این ترکیب حل شده، و به صورت وریدی مورد استفاده قرار گیرد، اثرات آنتاگونیستی نالوکسان غلبه کرده، و بیمار دچار علائم ترک می‌گردد. بنابراین احتمال سوءمصرف تا حد زیادی کاهش می‌یابد. لازم به ذکر است که مصرف این ترکیب دارویی در خانم‌های حامله توصیه نمی‌شود.

فصل دوم – درمان با بوپرنورفین

2-1 اندیکاسیون‌های درمان با بوپرنورفین

- تشخیص وابستگی به مواد افیونی مطابق با معیارهای DSM-IV-TR
- تمایل بیمار به درمان با بوپرنورفین
- عدم وجود موارد منع درمانی (مثل حساسیت به بوپرنورفین)

2-2 موارد احتیاط در درمان با بوپرنورفین

- بهتر است در بیماران حامله درمان با بوپرنورفین انجام نگیرد. درمان با متادون، انتخاب بهتری در این بیماران است.
- **افراد زیر 16 سال (مگر در موارد خاص)**
- **درمان با بوپرنورفین در زنان شیر ده هنوز تایید نشده است بنابراین بهتر است که استفاده نشود.**
- در بیمارانی که بیماری روان‌پزشکی درمان نشده، همراه با علائم حاد دارند، بهتر است درمان با بوپرنورفین انجام نشود. نمونه این بیماران، افرادی هستند که افکار خودکشی یا دیگرکشی دارند. از طرف دیگر، هنوز مطالعه‌ای در مورد درمان با بوپرنورفین در بیمارانی که تحت درمان با داروهای آنتی‌سایکوتیک یا تثبیت‌کننده خلق (مانند لیتیم) هستند، انجام نشده است.

- در بیماری‌هایی که به طور همزمان، الکلی، داروهای خواب‌آور و آرام‌بخش‌هایی مانند بنزودیازپین‌ها را مورد سوءمصرف قرار می‌دهند، درمان سرپایی با بوپرنورفین انتخاب خوبی نیست، و احتمال بیش‌مصرف و مرگ وجود دارد.
- **بیماران دارای سابقه ضربه اخیر به سر، بالا رفتن فشار درون جمجمه، آسم بارز یا بیماری با مشکل مرکز تنفسی، کولیت اولسروز حاد یا بیماری کرون فعال، اسپاسم و مشکلات بارز مجاری کلیوی و کبدی**
- در بیماری که سابقه حساسیت به بوپرنورفین داشته است، مصرف بوپرنورفین ممنوع است. نمونه علائم حساسیت عبارت هستند از: راش، کهیر، خارش، برونکواسپاسم، شوک آنافیلاکتیک، و ادم آنژیونوروتیک. سابقه حساسیت به نالوکسون نیز، از موارد منع مصرف داروی subuxone است.

2-3 روش‌های مختلف درمان با بوپرنورفین

- سم‌زدایی وابستگی به مواد افیونی
- درمان نگهدارنده وابستگی به مواد افیونی (متادون داروی انتخابی درمان نگهدارنده است، اما در بیماری‌هایی که از متادون نتیجه دلخواه نگرفته‌اند، یا با متادون دچار عوارض جانبی شدید یا غیر قابل کنترل شده‌اند، یا به متادون حساسیت دارند، بوپرنورفین داروی جایگزین است)
- تسکین درد: در مجموع بهتر است برای درمان درد از داروهای استاندارد استفاده شود. دوزهای لازم برای تسکین درد تقریباً 5 تا 10 برابر کمتر از دوز لازم برای درمان نگهدارنده است. نیز در درمان نگهدارنده، دوز به صورت دوز منفرد و در درمان درد به شکل دوزهای منقسم تجویز می‌گردد.
- باید توجه داشت که در بیماری که تحت درمان سم‌زدایی یا نگهدارنده با بوپرنورفین است، برای کاهش درد نباید بوپرنورفین او را افزایش داد، چون بوپرنورفین می‌تواند آگونیست‌های اپیوئید را از گیرنده‌هایش جدا کرده یا آن را بلاک کند و در نتیجه ایجاد علائم ترک کند. بنابراین می‌بایست از ضد دردهای غیر اپیوئیدی استفاده کرد.

2-4 بررسی بیمار قبل از شروع درمان:

- به فصل 2-3، 3-3، و 3-4 پروتکل درمان وابستگی به مواد افیونی با داروهای آگونیست مراجعه کنید.
- پس از ارزیابی کامل بیمار می‌بایست نکاتی را به بیمار یادآور شد:
- Ø لازم است قبل از مصرف بوپرنورفین برای 6 تا 12 ساعت از مصرف مواد اپیوئیدی خودداری گردد.
 - Ø رضایت‌نامه کتبی جهت شروع درمان اخذ گردد.

2-5 چک‌لیست درمان با بوپرنورفین:

1. آیا تشخیص بیمار، وابستگی به مواد مخدر است؟
2. آیا در حال حاضر علائم بیش‌مصرف یا ترک وجود دارد؟ آیا خطر ترک شدید وجود دارد؟
3. آیا بیمار علاقمند به درمان با بوپرنورفین می‌باشد؟
4. آیا بیمار خطرات و منافع درمان با بوپرنورفین را می‌داند؟
5. آیا انتظار می‌رود که بیمار همکاری خوبی در طی درمان داشته باشد؟
6. آیا بیمار انواع مختلف درمان را می‌شناسد، و با این وجود موافق با درمان با بوپرنورفین است؟
7. آیا بیمار از لحاظ روانی، وضعیت تثبیت‌شده‌ای دارد؟
8. آیا بیمار حامله است؟
9. آیا بیمار در حال حاضر به الکلی وابسته است، یا آن را مورد سوءمصرف قرار می‌دهد؟
10. آیا بیمار در حال حاضر به بنزودیازپین‌ها، باربیتورات‌ها، یا داروهای دیگر آرام‌بخش و خواب‌آور وابسته است؟
11. آیا بیمار سابقه ترک‌های متعدد، و عودهای به دنبال آن دارد (در این صورت برای درمان نگهدارنده مناسب است، و درمان سم‌زدایی با بوپرنورفین درمان مناسبی برای او نیست)؟

12. آیا بیمار قبلاً با بوپرنورفین دچار عوارض جانبی شده است؟
13. آیا بیمار داروهای دیگری مصرف می‌کند، که ممکن است با بوپرنورفین تداخل داشته باشد؟
14. آیا بیمار دچار بیماری‌های جسمی و طبعی است که ممکن است موارد منع یا احتیاط درمانی با بوپرنورفین باشند؟
15. آیا وضعیت اجتماعی بیمار مناسب است؟ به عبارت دیگر، آیا برای بیمار حمایت روانی اجتماعی وجود دارد؟

2-6 سم‌زدایی با بوپرنورفین:

پس از بررسی‌های اولیه و تصمیم‌گیری برای درمان سم‌زدایی با بوپرنورفین، بسته به وضعیت سلامتی بیمار و خواسته او می‌توان درمان را به صورت سرپایی یا بستری انجام داد.

مصرف بوپره نورفین می‌تواند علائم ترک را تشدید کند این تشدید علائم در موارد زیر شدید تر است:

- 1- شدت وابستگی بالا
- 2- عدم رعایت فاصله زمانی از آخرین مصرف (توصیه میشود یا بیمار تا ظهور علائم اولیه ترک صبر کند یا فاصله زمانی برای هر نوبت 8 تا 6 ساعت برای تریاک 12 تا 8 ساعت و برای شیر و متادون 36 تا 24 ساعت رعایت شود).
- 3- استفاده از دوز بالای بوپره نورفین در روز اول

2-7 درمان سرپایی سم‌زدایی با بوپرنورفین:

می‌بایست به بیمار آموزش داده شود که برای حداقل 6 ساعت اخیر اپیوئید مصرف نشده باشد، بنابراین انتظار می‌رود که در هنگام مراجعه، بیمار علائم ترک خفیفی داشته باشد. در صورتی که هیچگونه علائم ترک وجود ندارد، می‌بایست مجدداً بیمار را از لحاظ آخرین زمان مصرف ارزیابی نمود. بهتر است در صورت امکان مدتی صبر نمود تا علائم ترک ظاهر گردد، یا شروع درمان به روز دیگری موکول گردد.

سم‌زدایی دارای دو فاز است: 1- القا، 2- کاهش دوز

فاز القا

در بیمارانی که به اپیوئیدهای کوتاه‌اثر وابسته هستند، می‌توان مستقیماً ماده را تبدیل به بوپرنورفین کرد. البته باید علائم اولیه ترک در بیمار ظاهر شده باشد. پس از ظاهر شدن علائم ترک، به میزان 2 تا 4 میلی‌گرم بوپرنورفین زیرزبانی تجویز می‌گردد و بیمار یک ساعت بعد مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. در صورت وجود علائم ترک دوز تکرار می‌گردد. باید توجه داشت که حداکثر بوپرنورفین تجویزی در روز اول 8 میلی‌گرم می‌باشد. در صورتی که علائم ترک وجود نداشته باشد، میزان دارو برای روز اول کافی است. البته در روز اول احتمال دارد بیمار کمی علائم ترک را تجربه کند که به نیمه عمر ماده مصرفی ارتباط دارد، در صورتی که علائم ترک وجود داشته باشد، باید از داروهای کمکی سود جست.

البته باید به این نکته توجه داشت که تا حدی می‌توان از قبل مقدار داروی مورد نیاز را حدس زد (روش دوز معادل) هر چند تعیین دوز معادل بعلت عدم وجود یک ارتباط خطی مشکل است ولی در دوز پایین (زیر 12 تا 16 میلی‌گرم) این امر است (12 تا 16 میلی‌گرم بوپرنورفین به روش زیر زبانی معادل 50 تا 80 میلی‌گرم متادون می‌باشد)

در روز دوم، دوز بوپرنورفین را تا 12 تا 16 میلی‌گرم می‌توان افزایش داد. هدف این است که با سرعت هر چه بیشتر، بیمار تثبیت شود، علائم ترک به حداقل برسد، و مصرف مواد مخدر کاهش یابد. تنها زمانی که مصرف مواد مخدر توسط بیمار قطع شود، می‌توان مرحله کاهش دوز را شروع کرد.

فاز کاهش دوز

می‌توان این فاز را از 3 روز تا چند هفته ادامه داد. در کسانی که به دلایل مختلف (مانند مسافرت، مسائل شغلی،...) نیاز به سم‌زدایی با سرعت بیشتر دارند، در عرض 3 روز می‌توان دوز را به سرعت کاهش داده، و دارو را قطع کرد. در روش سریع هر روز 2 میلی‌گرم و در روش معمولی هر 2 تا 3 روز 2 میلی‌گرم کاهش داده شود اگر چه در مورد بوپرنورفین مطالعه نشده، اما مطالعه در مورد روش‌های دیگر سم‌زدایی

سریع نشان می‌دهد که احتمال عود بیماران در درازمدت بیشتر می‌باشد. بنابراین استفاده از بوپرنورفین، به صورت سم‌زدایی تدریجی ارجحیت دارد.

در بیمارانی که نیاز به سم‌زدایی سریع ندارند، یک دوره 10 تا 14 روزه معمولاً مناسب است. به عنوان مثال، در دوره 8 روزه سم جدول تجویز دوز به شرح زیر است:

روز درمان	دوز دارو	دامنه دارو
روز اول	6 میلی گرم	4 تا 8 میلی گرم
روز دوم	8 میلی گرم	4 تا 12 میلی گرم
روز سوم	10 میلی گرم	4 تا 16 میلی گرم
روز چهارم	8 میلی گرم	2 تا 12 میلی گرم
روز پنجم	4 میلی گرم	0 تا 8 میلی گرم
روز ششم	0 میلی گرم	0 تا 4 میلی گرم
روز هفتم	0 میلی گرم	0 تا 2 میلی گرم
روز هشتم	0 میلی گرم	0 تا 1 میلی گرم

۱ به خون یا
دیواره‌ها برسد

*

تجربیات نشان داده است که اگر دوز دارو سریعاً افزایش یافته و بعد با سرعت کمتری کاهش یابد نتیجه بهتر است. معمولاً بیشتر مشکل در زمان تبدیل به دوز 1mg اتفاق می‌افتد.

*تعیین دوز معادل هم تا حدی توصیه می‌شود:

20 تا 30 میلی گرم متادون 4 میلی گرم روز اول 6 تا 8 میلیگرم

10 تا 20 میلی گرم متادون 4 میلی گرم روز اول 4 تا 6 میلیگرم

زیر 10 میلی گرم متادون 2 میلی گرم روز اول 2 تا 6 میلیگرم

برای مثال برای یک مثقال تریاک به روش سیخ و سنگ

روز درمان	دوز دارو	دامنه دارو
روز اول	6 میلی گرم	4 تا 8 میلی گرم
روز دوم	4 میلی گرم	4 تا 6 میلی گرم
روز سوم	2 میلی گرم	4 تا 6 میلی گرم
روز چهارم	2 میلی گرم	2 تا 6 میلی گرم
روز پنجم	2 میلی گرم	0 تا 4 میلی گرم
روز ششم	1 میلی گرم	0 تا 2 میلی گرم
روز هفتم	1 میلی گرم	0 تا 2 میلی گرم
روز هشتم	1 میلی گرم	0 تا 1 میلی گرم

در صورتی که در حین این هشت روز (بجز روز اول) علائم ترک بدتر شد، باید دوز دارو را افزایش داد. ضمن این که برای بعضی از علائم نیاز به تجویز داروهای دیگر است، مثلاً برای اختلال خواب بنزودیازپین تجویز می‌شود.

پس از پایان این دوره می‌بایست نالترکسون را شروع کرد. توصیه می‌شود که اولین دوز نالترکسون 3 تا 5 روز پس از آخرین دوز بوپرنورفین شروع شود.

2-8 درمان بستری با بوپرنورفین:

دوره درمان بستری نیز 8 روز در نظر گرفته می‌شود. بهتر است اولین دوز بوپرنورفین زمانی داده شود که علائم ترک ظاهر شود. معمولاً حداقل 6 ساعت پس از آخرین دوز هروئین زمان مناسبی برای شروع بوپرنورفین است. دوز مناسب 4 میلی‌گرم بوپرنورفین است که به صورت زیربانی ارائه می‌شود. پس از چند ساعت بیمار از نظر علائم ترک ارزیابی می‌گردد. در صورتی که علائمی وجود نداشته یا علائم خفیف باشد، دوز دیگری برای روز اول تجویز نمی‌شود. در صورت وجود علائم متوسط ترک، 2 میلی‌گرم و در صورت وجود علائم شدید، 4 میلی‌گرم دیگر بوپرنورفین تجویز شود.

روز دوم، 4 میلی‌گرم بوپرنورفین صبح تجویز می‌شود. بعدازظهر مجدداً بیمار از لحاظ علائم ترک ارزیابی شده و در صورت وجود علائم ترک به همان ترتیب ذکر شده (علائم خفیف یا عدم وجود علائم: 0 میلی‌گرم، علائم متوسط: 2 میلی‌گرم، و علائم شدید: 4 میلی‌گرم بوپرنورفین) عمل خواهد شد.

روز سوم، مجدداً 4 میلی‌گرم بوپرنورفین برای صبح تجویز شده و بعدازظهر در صورتی که علامت ترک وجود نداشته یا علائم خفیف باشد، بوپرنورفین تجویز نمی‌گردد، و در صورت وجود علائم متوسط یا شدید 2 میلی‌گرم بوپرنورفین تجویز می‌گردد.

روز چهارم، 2 میلی‌گرم بوپرنورفین به عنوان دوز صبح تجویز می‌شود و برای بعدازظهر همانند روز سوم عمل می‌گردد.

روز پنجم، 2 میلی‌گرم بوپرنورفین برای صبح تجویز می‌شود و برای بعدازظهر دوزی در نظر گرفته نمی‌شود.

از روز ششم تا هشتم، بوپرنورفین تجویز نمی‌شود و بیمار به صورت علامتی درمان می‌گردد. بهتر است بین قطع بوپرنورفین و شروع نالترکسون حداقل 5 روز فاصله باشد.

2-9 درمان نگهدارنده با بوپرنورفین:

در تعدادی از مطالعات بالینی، تاثیر بوپرنورفین به عنوان درمان نگهدارنده به اثبات رسیده است. در بعضی از این مطالعات، بوپرنورفین با داروهای پلاسیبو مقایسه شده، و در مطالعات دیگر، با متادون، یا با لووالفا استیل متادول¹⁷ مورد مقایسه قرار گرفته است. مطابق با این مطالعات، از نظر بالینی دوز روزانه 8 تا 16 میلی‌گرم بوپرنورفین به اندازه 60 میلی‌گرم متادون روزانه موثر می‌باشد. اندیکاسیون‌های درمان نگهدارنده با بوپرنورفین را می‌توان بدین شرح در نظر گرفت:

- بیمارانی که معیارهای معمول درمان نگهدارنده با متادون را ندارند.
- بیمارانی که امکان حضور هر روزه در درمانگاه را ندارند و به همین دلیل برای درمان نگهدارنده با متادون مناسب نیستند. (لازم به ذکر است که در شدت مساوی باید بیمار تحت BMT بی‌گیری شدید تری نسبت به بیماران تحت درمان با MMT داشته باشد)
- بیمارانی که از درمان نگهدارنده با متادون نتیجه مطلوب نگرفته‌اند.
- الف) بعلت ساختار پروتکل درمانی
- ب) بیمارانی که ترجیح می‌دهند دوز کم متادون را ادامه دهند تا بتوانند هم زمان مواد هم مصرف کنند)
- بیمارانی که عوارض جانبی شدید یا غیر قابل کنترل با متادون دارند.
- بیمارانی که سابقه شکست‌های متعدد درمانی دارند و درمان نگه دارنده برای آنان مناسب است ولی معیارهای معمول درمان نگهدارنده با متادون را ندارند.
- (آن دسته از بیماران وابسته به مواد مخدر که آسیب‌های کمتری دارند).
- بیمارانی که می‌خواهند درمان نگه دارنده متادون را پایان دهند و در حال taper کردن داروها می‌باشند

¹⁷ Levo-alpha-acetyl-methadol (LAAM)

- مصرف‌کنندگان تزریقی (به خصوص مصرف تزریقی بوپرنورفین)
- بیماران تحت درمان نگه دارنده آگونستی که به هر علت می‌خواهند ناگهان درمان را قطع کنند (مثل مسافرت، زندانی شدن و...)

درمان نگهدارنده با بوپرنورفین، دارای سه فاز (دوره) است: فاز القا، فاز تثبیت، و فاز نگهدارنده.

تعریف مصرف تحت نظارت:

تظارت درمانگر یا پرسنل یا خانواده بر مصرف دارو بصورت زیر زبانی برای مدت حداقل 5 دقیقه تا حل کامل دارو

دوره القا:

در این مرحله، هدف یافتن حداقل دوز بوپرنورفین است که در آن بیمار مصرف اپیوئیدها را کاهش داده یا قطع کند، عوارض جانبی کمی داشته باشد، و وسوسه‌ای برای مصرف مواد نداشته باشد، یا این مصرف در حداقل میزان خود باشد. بر خلاف درمان نگهدارنده با متادون، مرحله القای درمان با بوپرنورفین اگر سریع انجام شود، راحت‌تر است. در القای تدریجی، احتمال بیشتری وجود دارد که بیمار از درمان خارج شود. همچنین بهتر است در فاز القا از قرص‌های خالص بوپرنورفین (و نه ترکیب با نالوکسان) استفاده شود، اگر چه منع مطلقاً برای استفاده از قرص‌های ترکیبی وجود ندارد.

روز اول:

بیماران وابسته به هروئین یا اپیوئیدهای کوتاه‌اثر (مانند اکسی‌کدون و هیدروکدون):

بهتر است اولین دوز بوپرنورفین حداقل 6 ساعت و ترجیحاً 12 تا 24 ساعت پس از آخرین دوز هروئین داده شود. علائم ترک را در بیمار در نظر گرفته و در صورتی که علائم خفیف بود یا علامتی وجود نداشت، با 2 میلی‌گرم بوپرنورفین شروع می‌کنیم. در صورت وجود علائم متوسط تا شدید، به بیمار 4 میلی‌گرم بوپرنورفین می‌دهیم. 4 ساعت بعد مجدداً بیمار را ویزیت می‌کنیم و در صورتی که علائم ترک وجود داشت، 2 تا 4 میلی‌گرم دیگر بوپرنورفین تجویز می‌کنیم. بیشترین میزان بوپرنورفین در روز اول 8 میلی‌گرم می‌باشد. نکته مهم، دقت در تمایز علائم ترک ناشی از قطع مواد و علائم تشدید شده حاصل از اثر آنتاگونیستی دارو می‌باشد.

بیماران وابسته به متادون یا اپیوئیدهای طولانی‌اثر:

در این مورد تنها اگر عارضه جانبی شدید یا غیرقابل کنترل با متادون یا حساسیت به متادون باشد، باید بوپرنورفین داد. اگر دوز متادون بیشتر از 30 تا 40 میلی‌گرم باشد، یا در صورت تجویز بوپرنورفین به مدت کوتاهی پس از آخرین دوز متادون، احتمال ایجاد علائم ترک زیاد است. بنابراین بهتر است ابتدا دوز متادون (یا داروی طولانی اثر) به 30 میلی‌گرم یا کمتر برسد و حداقل یک هفته در این دوز بماند. همیشه توجه داشته باشید در این دوز دارو (زیر 30 میلی‌گرم) معمولاً علائم ترک بین دوزهای مصرفی ظاهر می‌شود (پس اگر بیمار آماده نباشد معمولاً نتیجه چندانی حاصل نمی‌شود) بعضی از بیماران، تحمل کاهش دوز را ندارند، و شروع درمان با بوپرنورفین با دوزهای بالاتر متادون در این بیماران، بسته به تصمیم پزشک و توجه به علائم ذهنی¹⁸ و عینی¹⁹ بیمار دارد. در این موارد بهتر است فاصله زمانی از آخرین مصرف طولانی تر شود 24 ساعت پس از آخرین دوز، دوز القای بوپرنورفین با 2 میلی‌گرم شروع، و پس از 4 ساعت در صورت لزوم تکرار می‌شود (اینجا هم بهتر است که بیش از 2 میلی‌گرم داده نشود). در این مورد نیز حداکثر دوز در 24 ساعت اول نباید از 8 میلی‌گرم بیشتر باشد.

می‌توان از کلونیدین هم سود جست

روز دوم:

¹⁸ subjective

¹⁹ objective

اگر در روز اول هیچ عارضه جدی وجود نداشته باشد، و بیمار دچار علائم ترک نشده باشد، دوز روز اول ادامه می‌یابد. در صورتی که تا حدی علائم ترک وجود داشته باشد، دوز 1 تا 4 میلی‌گرم افزایش می‌یابد. در روزهای بعد هم بر اساس وجود علائم ترک می‌توان دوز را 1 تا 4 میلی‌گرم افزایش داد. دوز مناسب که در هفته اول به دست می‌آید 12 تا 16 میلی‌گرم است، مگر در صورتی که عوارض جانبی اتفاق بیفتد. در این حالت افزایش دوز صورت نمی‌گیرد، یا دوز تا زمان از بین رفتن عوارض کاهش می‌یابد. **اگر علائم ترک بعد از مصرف تشدید شود بهتر است دارو افزایش نیابد. البته بدیهی است که باید تلاش شود که در اسرع وقت دوز نگهدارنده تامین شود تا از ایجاد عوارض ترک و مصرف مجدد مواد جلوگیری شود، در غیر این صورت احتمال خروج بیمار از درمان زیاد است. در این موارد بهتر است خدمات روانشناختی قویتر شود.**

در کل باید دقت داشت که سطح خونی مناسب بعد از 5 تا 8 روز حاصل می‌شود

دوره تثبیت²⁰:

در پایان فاز القا انتظار می‌رود که بیمار مصرف مواد غیرقانونی را کم یا قطع کرده باشد، هیچ علامت ترکی را تجربه نکند، عوارض جانبی کم داشته باشد یا اصلاً نداشته باشد، و وسوسه مصرف مواد نداشته باشد. در این دوره هم احتمال تغییر دوز وجود دارد. ممکن است هر هفته 2 تا 4 میلی‌گرم دوز افزایش یابد. اکثر بیماران در دوز 12 تا 16 میلی‌گرم تثبیت می‌گردند، اما ممکن است دوز را تا 32 میلی‌گرم نیز افزایش داد. بهتر است تا پایان این دوره، بیمار را حداقل هفته‌ای یک بار ویزیت کرد، تا هم پذیرش²¹ بیمار افزایش یابد، و هم احتمال لزوم افزایش دوز بررسی شود.

دوره نگهدارنده²²:

در این دوره دوز درمانی بیمار مشخص شده و می‌توان تجویز دارو را با فاصله‌های بیشتر انجام داد. **مثلاً یک روز در میان، سه بار در هفته، هر 3 روز، هر 4 روز.** به این معنی که دوز روزانه بیمار تعیین می‌شود و بعد از آن مثلاً دوز دو روز به یک باره توسط بیمار مصرف می‌شود. می‌توان دوز سه روز را هم یکجا خورد. نکته مهم اینکه:

1- دوز دارو نباید بالای 32 میلی‌گرم برسد

2- باید توجه داشت که حداقل 30% بیماران این دوز را تحمل نمی‌کنند

علائم عدم تحمل شامل:

الف: افزایش وسوسه

ب: وجود آمدن علائم تدک

در این موارد باید سریعاً به دوز روزانه بازگشت.

دوز منزل²³:

تجویز دوز منزل شرایطی توصیه می‌شود که شخص به ثبات رسیده باشد (ظرفیت لازم را برای باقی ماندن در درمان پیدا کرده باشد)

تجویز دوز منزل در مورد بوپرنورفین انعطاف بیشتری نسبت به متادون دارد.

During induction and early stabilization daily dosing is recommended.

در طول فاز القاء و ابتدای فاز تثبیت باید دار و بصورت روزانه تجویز شود

توصیه به این است که در صورت امکان و همکاری بیمار سیر ارائه داروی منزل در این روش هم مانند پروتکل MMT باشد

frequent contact with the patient increases the likelihood of compliance

فاکتور های موثر در ارائه سریعتر دوز منزل شامل:

1- میزان همکاری در درمان

²⁰ stabilization

²¹ compliance

²² maintenance

²³ take home

2- داشتن حمایت اجتماعی مناسب

به عنوان مثال در دوره القا هم می‌توان دوز منزل را شروع کرد. گفته می‌شود که در فاز القا دوز منزل نباید برای بیشتر از 7 روز و در فاز تثبیت بیشتر از 30 روز تجویز گردد. مناسب نیست که دوز منزل برای بیش از یک هفته تجویز گردد.

مسمومیت

احتمال کمتر است ولی وجود دارد. مصرف هم زمان الکل یا بنزو دیازپین ها خطر را افزایش می دهد. از آنجا که که بوپره نورفین به آسانی با آنتاگونیست نالوکسان جایگزین نمی شود باید از دوز های بالا (10 تا 30 برابر) استفاده شود و بهیچ عنوان نباید این مرحله درمان مسمومیت حذف گردد.

قطع بوپرنورفین:

در صورتی که به هر دلیلی (از جمله خواسته بیمار)، تصمیم به قطع بوپرنورفین گرفته شد، این کار باید به شکل تدریجی انجام بگیرد. اگرچه می‌توان قطع بوپرنورفین را به سرعت و در یک دوره سه روزه انجام داد (بهبتر است در شکل بستری صورت پذیرد)، اما بهتر است تنها در موارد اورژانسی چنین اقدامی نمود، و در بقیه موارد با توجه به علائم ترک، با سرعت کمتری بوپرنورفین را قطع کرد.

روش کاهش دوز در BMT

روش کاهش دوز	دوز بوپره نورفین
هر 1 تا 2 هفته 4mg	بالای 16 mg
هر 1 تا 2 هفته 2 تا 4	8-16mg
هر 1 تا 2 هفته 2	2-8 mg
هر 1 تا 2 هفته 0.4 تا 0.8	کمتر از 2mg

عدم مراجعه (دوز فراموش شده):

معمولا عدم مصرف بعد از 2 تا 3 روز با سندرم ترک خود را نشان می دهد.

1- اگر بیمار فقط یک رژ مصرف نکرده است باید بدون تغییر وبا همان دوز قبلی دارو تجویز شود و مصرف نشده نباید جایگزین شود

2- بالای سه روز باید از اول شروع کرد بخصوص اگر تست مثبت باشد

*بهبترین تصمیم در این مورد بخصوص در صورت تکرار روزانه کردن بیمار است

ادامه درمان:

تعداد ویزیت:

در طی دوره تثبیت، باید حداقل هفته‌ای یک بار بیمار توسط پزشک ویزیت شود. هدف این است که میزان وفاداری بیمار به درمان سنجیده شود، و مشکلات درمان همراه با بیمار بررسی گردد. پس از این که دوز بیمار تثبیت شد، و آزمایش‌های بیمار، مصرف مواد مخدر را نشان نداد، می‌توان تعداد ویزیت‌ها را کاهش داد (از دو هفته یک بار، تا حداکثر ماهی یک بار). در طی ویزیت‌ها نکات مهمی هم چون مصرف مواد در طی درمان، بیش مصرف، عوارض جانبی دارو و مسائل روانی و جسمی بیمار مورد بررسی قرار می‌گیرد.

آزمایش‌های ادراری؛

بهبتر است حداقل هفته‌ای یک بار بیمار را از نظر مصرف مواد مخدر مورد آزمایش قرار داد. معمول‌ترین راه، انجام تست ادراری مورفین است. در حال حاضر کیت‌های کاملی موجود است که مصرف انواع مواد مورد سوءمصرف را می‌سنجد. دقت کنید امکان زودتر دادن دوز منزل لزوما مساوی طولانی تر کردن آزمایشات نیست.

سایر آزمایش ها:

- 1- LFT پایه
- 2- LFT هر 6 ماه یکبار در بیماران معمولی و هر 3 ماه یکبار در بیماران HCV و مصرف کنندگان الکل

انتقال به درمان MMT

گاهی لازم است، شامل:

- 1- عدم تحمل دارو
- 2- پاسخ ناکافی به درمان BMT
- 3- عواض ناشی از تداخل با دیگر داروها (مثلا دردهای مکرر و نیاز به درمان با آگونیست های اپیویدی)

روش:

متادون باید بعد از 24 ساعت از آخرین مصرف بوپرنورفین شروع شود. حداکثر دوز 40 mg باشد البته بیمار در چند روز اول کمی شاکی خواهد بود و باید با پاسخ بیمار دوز دارو تنظیم شود جدول راهنما:

دوز متادون	دوز بوپرنورفین
40 mg	8 mg
20 mg	4 mg
10 mg	2 mg

فصل سوم - موارد خاص در درمان با بوپرنورفین

3-1: بیماری همراه طبی

میزان شیوع بیماری های عفونی، هم چون ایدز و هیپاتیت، در بیماران مبتلا به سوء مصرف مواد شایع تر از جمعیت عادی است. این امر به دلیل شیوع بیشتر رفتارهای پرخطر، هم چون رفتار تزریقی، و نیز اثرات مستقیم مواد می باشد. بیماری های دیگری هم چون اختلالات تشنجی، اندوکاردیت، لنفادم، نارسایی کلیه، ... نیز در این گروه شایع تر است. در هر مورد، باید توجهات خاص مربوط را مورد ملاحظه قرار داد. به عنوان مثال در بیماری که اندوکاردیت دارد، باید قبل از اقدامات دندان پزشکی، آنتی بیوتیک مناسب تجویز شود. در بیماری که هیپاتیت دارد، باید بیشتر از تواتر معمول، تست های کبدی انجام شود. در بیمارانی که به دلیل بیماری های مختلف دارو استفاده می کنند، باید از نظر تداخل های دارویی دقت لازم به عمل آید.

3-2: زنان حامله

درمان نگهدارنده با متادون، درمان انتخابی سوء مصرف مواد اپیوئیدی در زنان حامله است. اطمینان از امنیت بوپرنورفین برای درمان خانم حامله ثابت نشده، اگر چه در بعضی از مطالعات که بوپرنورفین با دوزهای مختلف (4 تا 24 میلی گرم در روز) تجویز شده، مشکل خاصی وجود نداشته است. در طبقه بندی FDA بوپرنورفین جزء گروه C طبقه بندی شده است. اگر بیماری حامله است، یا احتمال دارد که در

طول درمان حامله شود، می‌بایست پزشک تصمیم بگیرد که آیا ادامهٔ درمان با بوپرنورفین صحیح است یا نه. باید توجه داشت که تنها نوع خالص بوپرنورفین، و نه subuxone را در صورت اجبار برای درمان با بوپرنورفین در حاملگی، می‌توان مورد استفاده قرار داد.

3-3: نوزادان

در خون، ادرار، و مکنونیوم نوزادانی که از مادران تحت درمان نگهدارنده با بوپرنورفین به دنیا آمده‌اند، غلظت بالای بوپرنورفین و متابولیت‌های آن وجود دارد. در بعضی از مطالعات، تا نیمی از این نوزادان دچار علائم ترک شده و نیاز به درمان داشته‌اند. اما علائم ترک در این مورد، نسبت به نوزادانی که از مادران تحت درمان با متادون متولد شده‌اند، شدت کمتری داشته است. علائم ترک ناشی از بوپرنورفین، معمولاً در عرض 2 روز اول زندگی ظاهر می‌شود، در روز سوم تا چهارم به اوج خود می‌رسد، و 5 تا 7 روز طول می‌کشد. در موارد نادری علائم ترک 6 تا 10 هفته طول کشیده است. برای درمان علائم ترک، از شربت پارگوریک استفاده می‌شود، که در ایران موجود نیست. داروهای دیگری مانند کلروپرومازین، فنوباریتال، و بنزودیازپین‌ها برای تخفیف علائم ترک مورد استفاده قرار می‌گیرد.

3-4: شیردهی

بوپرنورفین در شیر مادر ترشح می‌شود، و به دلیل زیست‌دستیابی کم، نوزاد در معرض یک پنجم تا یک دهم دوز مصرفی مادر قرار می‌گیرد. در مطالعات محدودی که انجام شده است، میزان بوپرنورفین موجود در شیر مادر برای از بین بردن علائم ترک نوزادی کافی نیست. نیز قطع شیر مادر در این مطالعات، موجب ایجاد علائم ترک در نوزاد نشده است. با توجه به این مطالعات، به نظر می‌رسد مصرف بوپرنورفین در دوران شیردهی ممنوعیت نداشته باشد. با این حال، باید توجه داشت که مطالعات محدود است، و لازم است بررسی بیشتری انجام گیرد.

3-5: نوجوانان

استفاده از بوپرنورفین برای درمان اعتیاد به اپیوئید در نوجوانان مطالعه نشده است. با این حال، عده‌ای معتقدند که بوپرنورفین، درمان انتخابی وابستگی به اپیوئید در نوجوانان، که مدت وابستگی آنها کوتاه است، می‌باشد. به خصوص از این جهت که قطع آن ساده‌تر از متادون است، به نظر می‌رسد در این گروه بر متادون ترجیح داشته باشد. بنابراین، سم‌زدایی با بوپرنورفین، و ادامهٔ درمان با نالتراکسون می‌تواند درمان مناسبی در نوجوانان باشد. در صورت عود پس از سم‌زدایی، می‌توان درمان نگهدارنده با بوپرنورفین را مد نظر قرار داد.

3-6: بیماری روان‌پزشکی همراه

در پژوهش‌های مختلف، آمار مختلفی در مورد میزان همراهی بیماری‌های روان‌پزشکی با سوءمصرف مواد ارائه شده است. به عنوان مثال در مطالعه‌ای که بروئر²⁴ و همکاران در سال 1997 بر 716 بیمار وابسته به مواد اپیوئیدی انجام داده‌اند، 47% بیماران در طی زندگی خود دچار بیماری روان‌پزشکی بوده‌اند. در بسیاری از پژوهش‌های انجام شده، میزان افسردگی، اختلال شخصیت ضد اجتماعی، و وابستگی به الکل در بیماران وابسته به مواد اپیوئیدی بیشتر از جمعیت عادی بوده است. عدم درمان بیماری‌های روان‌پزشکی همراه، موجب اختلال در درمان موثر وابستگی به مواد افیونی می‌شود. به عنوان مثال، بیمارانی که دچار افسردگی هستند، احتمال بیشتری دارد که در طی دورهٔ درمان، مواد غیرقانونی را مورد سوءمصرف قرار دهند. بنابراین مهم است که تشخیص بدهیم که علائم موجود، علائم بیماری اولیهٔ روان-پزشکی هستند، یا ناشی از مصرف مواد مخدر می‌باشند. علائم بیماری اولیه با درمان با بوپرنورفین یا داروهای دیگر وابستگی به مواد افیونی، از بین نمی‌رود و نیاز به درمان جداگانه دارد. در ابتدا مهم است که علائم مهمی هم‌چون افکار خودکشی، دیگر کشی²⁵، و علائم حاد سایکوز را تشخیص دهیم. این بیماران را می‌بایست از نظر نیاز به بستری، برای حفاظت از خود بیمار یا اعضای خانواده مورد بررسی قرار داد. نباید

²⁴ Brooner

²⁵ homicidal

بوپرنورفین را در اختیار بیماری با افکار خودکشی قرار داد. در صورت عدم نیاز به بستری، باید هم‌زمان با بوپرنورفین، درمان اختلال روان-پزشکی شروع شود.

3-7: سوءمصرف چند ماده به طور هم‌زمان

در بیماران مبتلا به سوءمصرف مواد اپیوئیدی، مصرف هم‌زمان مواد دیگر شایع است. درمان با بوپرنورفین لزوماً باعث کاهش مصرف مواد دیگر نمی‌شود، و بهتر است مراقبت لازم از جهت درمان مواد دیگر انجام گیرد. ضمن این که در افرادی که الکل، و داروهای خواب‌آور و آرام‌بخش (مانند بنزودیازپین‌ها) را مورد سوءمصرف قرار می‌دهند، به دلیل خطر مسمومیت، بهتر است بوپرنورفین با احتیاط فراوان تجویز شود.

3-8: درمان درد همراه

بیمار مبتلا به سوءمصرف مواد که تحت درمان با بوپرنورفین قرار می‌گیرد، ممکن است به دلایل طبی یا جراحی دچار درد شود. اگرچه بوپرنورفین، خواص ضد درد قوی دارد، اما به شکلی که در درمان وابستگی مواد مورد استفاده قرار می‌گیرد، یعنی تجویز یک بار در روز، برای درد مناسب نیست. ضمن این که شروع اثر ضد درد بوپرنورفین، برای درمان دردهای حاد مناسب نمی‌باشد. بنابراین در بیمارانی که تحت درمان با بوپرنورفین هستند، برای تخفیف درد می‌بایست از داروهای ضد درد غیر اپیوئیدی استفاده شود. در صورتی که این داروها در تخفیف درد موثر نباشند، درمان‌های معمول تخفیف درد انجام می‌پذیرد. به عنوان مثال، در بیماری که تحت جراحی قرار گرفته، از مورفین استفاده می‌شود. ولی باید توجه داشت که در این بیماران لازم است درمان با بوپرنورفین قطع شود. از آنجا که مدتی طول می‌کشد تا بوپرنورفین به طور کامل از بدن خارج شود، احتمالاً در ابتدا مقادیر بالاتر داروهای ضد درد اپیوئیدی مورد نیاز خواهد بود، و به تدریج با خروج کامل بوپرنورفین از بدن، میزان نیاز به این داروها کاهش خواهد یافت. بیمارانی که به دلیل بیماری مزمن، نیاز به درمان طولانی مدت با داروهای اپیوئیدی دارند، کاندید مناسبی برای درمان با بوپرنورفین نیستند، و متادون نگهدارنده درمان انتخابی آنان می‌باشد.

بیماران وابسته ای که بوپره نورفین استفاده کرده اند:

- 1- دادن اطمینان به بیمار که علائم ترک در 3 تا 6 ساعت آینده کم می‌شود
- 2- درمان علامتی شروع شود (پروتکل کلونیدین)
- 3- اگر علائم خیلی شدید بود از روش‌های دیگر استفاد کنید
- 4- دوز دارو را بهیچ عنوان افزایش ندهید