

راهنمای انتقال درمان از بوپرنورفین به متادون

براساس گزارش معاونت دارو و غذای وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی از اواخر شهریور ۱۳۸۷ عرضه داروی بوپرنورفین با مشکل مواجه شده است و این مشکل احتمالاً تا هفته سوم مهر ماه تداوم خواهد داشت. علت کمبود عرضه داروی بوپرنورفین اشکال در تامین ماده اولیه بوپرنورفین توسط کارخانه تولید کننده است.

با توجه به این موضوع نیاز به تدوین و عرضه راهنمای استاندارد تغییر درمان بیماران تحت درمان بوپرنورفین به متادون احساس می‌شود. در موارد زیر لازم است درمان دارویی بیماران از بوپرنورفین به متادون تغییر داده شود.

۱- در مواردی که تداوم درمان با بوپرنورفین امکان‌پذیر نباشد

دسترسی به داروی بوپرنورفین در مقایسه با متادون کمتر است. بعنوان مثال در حال حاضر درمان با بوپرنورفین در زندان‌های کشور در دسترس نیست، بنابراین در صورت ورود بیمار تحت درمان بوپرنورفین به زندان باید بیمار به درمان با متادون منتقل شود. مورد دیگر اشکال در توزیع بوپرنورفین در برخی مقاطع زمانی نظیر شرایط پیش آمده در وضعیت فعلی در کشور است. در این وضعیت‌ها بیمار باید به درمان با متادون منتقل شود. در چنین مواردی برای تسهیل بازگشت بعدی بیمار به درمان با بوپرنورفین باید از پایین‌ترین دوز موثر متادون استفاده نمود.

۲- عوارض غیرقابل تحمل

۳- پاسخ ناکافی به درمان با بوپرنورفین

اگر درمان با بوپرنورفین با کاهش قابل توجه در مصرف مواد، رفتار تزریق یا سایر برآیندهای پیش‌بینی شده در برنامه مراقبت توافق شده میان درمان‌گر و بیمار همراه نباشد، انتقال به یک روش درمانی دیگر باید در نظر گرفته شود.

۴- تداخل درمان با بوپرنورفین با آنتاگونیست‌ها و ضددردها

درمان با بوپرنورفین باعث می‌شود در صورت نیاز تجویز نالوکسان تاثیر لازم را نداشته باشد. به همین دلیل بیماران تحت درمان با بوپرنورفین که مکرراً دچار بیش‌مصرف (اوردوز) می‌شوند، باید از این روش درمانی خارج یا درمان آن‌ها به متادون تغییر داده شود. برای بیمارانی که برای درمان درد حاد یا مزمن نیاز به دریافت مکرر داروهای ضددرد هستند درمان با داروهای آگونیست کامل نظیر متادون مناسب‌تر است.

روش تغییر درمان از بوپرنورفین به متادون

انتقال بیمار از بوپرنورفین به متادون کمتر از انتقال بیمار از متادون به بوپرنورفین عارضه‌دار است.

برای انتقال درمان بیمار از بوپرنورفین به متادون کفایت ۲۴ ساعت بعد از آخرین دوز بوپرنورفین متادون با حداکثر دوز ۴۰ میلی‌گرم روزانه شروع شود.

برای بیمارانی که تحت درمان با دوزهای پایین تر بوپرنورفین (۴ میلیگرم یا کم تر) هستند باید متادون با دوز کم تر (برای مثال ۲۰ میلیگرم یا کم تر) شروع شود. پس از آن باید دوز متادون متناسب با وضعیت بیمار تنظیم شود. افزایش دوز متادون پس از انتقال از بوپرنورفین باید به آهستگی انجام شود، زیرا بوپرنورفین تا چند روز اثرات متادون را کاهش می دهد (اثر بلوک^۱) و باید پیش از افزایش قابل توجه دوز متادون زمان کافی برای پاک شدن^۲ بوپرنورفین وجود داشته باشد.

برای تسهیل بازگشت بعدی بیمار به درمان با بوپرنورفین باید از پایین ترین دوز موثر متادون استفاده نمود.

انتقال مجدد بیماران به درمان با بوپرنورفین دشوارتر است. در ادامه راهنمای انتقال بیماران تحت درمان با متادون به بوپرنورفین آورده شده است.

راهنمای انتقال درمان از متادون به بوپرنورفین

بوپرنورفین در مقایسه با متادون تمایل^۳ بیشتری به گیرنده های مو^۴ دارد، اما اثر (فعالیت درونی^۵) ضعیف تری روی این گیرنده ها دارد. بنابراین اگر بیماران تحت درمان با متادون یک دوز بوپرنورفین دریافت کنند، متادون از گیرنده های مو جدا شده و جای خود را به بوپرنورفین می دهد. بیماران تحت درمان با دوزهای پایین متادون (زیر ۳۰ میلیگرم) عموماً انتقال به درمان با بوپرنورفین را بدون ناراحتی قابل توجهی تحمل می کنند، اما در بیماران تحت درمان با دوزهای بالاتر متادون انتقال به بوپرنورفین باعث القاء علائم بازگیری^۶ گذرا^۷ می شود.

با در نظر گرفتن این موضوع، برای به حداقل رساندن علائم بازگیری هنگام انتقال بیمار از متادون به بوپرنورفین باید دوز متادون کاهش داده شود و روی حداقل دوز ممکن تثبیت شود. دوزهای بسیار اندک بوپرنورفین (۲ میلیگرم) عموماً برای جایگزینی با متادون کافی نیست، در حالی که دوزهای بالاتر (۸ میلیگرم یا بیش تر) علائم بازگیری را با احتمال بالاتری القاء می کنند.

بوپرنورفین نباید در طول ۲۴ ساعت بعد از آخرین دوز متادون تجویز شود. اولین دوز بوپرنورفین باید تا زمانی که ممکن است و به صورت ایده آل تا زمان شروع نشانه های^۸ محرومیت (اشک ریزش، آب ریزش بینی و سیخ شدن موهای بدن) به تاخیر انداخته شود. افزایش فاصله میان آخرین دوز متادون و اولین دوز بوپرنورفین بروز و شدت محرومیت القاء شده را کاهش می دهد. لازم است علت به تاخیر انداختن تجویز دوز بوپرنورفین برای بیمار توضیح داده شود. در صورتی که بیمار در طول این

¹ blockade effect

² wash out

³ affinity

⁴ mu

⁵ intrinsic activity

⁶ withdrawal

⁷ transient

⁸ signs

مدت مواد یا داروهایی مثل کدیین مصرف کند متعاقب مصرف بوپرنورفین علائم بازگیری بیش‌تری تجربه خواهد کرد. جدول زیر عوامل کلیدی تاثیرگذار بر روی القاء بازگیری را توصیف می‌نماید.

عوامل کلیدی تاثیرگذار بر القاء بازگیری

عامل	توضیحات	اقدام توصیه شده
دوز متادون	دوز متادون بیش از ۳۰ میلیگرم با القاء علائم بازگیری همراه است. هر چه دوز متادون بالاتر باشد علائم بازگیری تجربه شده شدیدتر است.	باید بیماران از دوز پایین متادون (در صورت امکان کم‌تر ۴۰ میلیگرم) به بوپرنورفین انتقال داده شوند. بیماران روی دوز بالاتر از ۶۰ میلیگرم متادون نباید به درمان بوپرنورفین انتقال داده شوند.
فاصله زمانی آخرین دوز متادون و اولین دوز بوپرنورفین	بوپرنورفین نباید کم‌تر از ۲۴ ساعت از آخرین دوز متادون تجویز شود. افزایش فاصله زمانی میان آخرین دوز متادون و اولین دوز بوپرنورفین بروز و شدت علائم بازگیری القاء شده را کاهش می‌دهد.	متادون را قطع کنید و اولین دوز بوپرنورفین را زمانی به بیمار بدهید که در حال تجربه نشانه‌های بازگیری از متادون است.
دوز بوپرنورفین	دوزهای بسیار پایین بوپرنورفین (برای مثال ۲ میلیگرم) عموماً برای جایگزینی متادون ناکافی هستند (مگر آن که دوز قبلی متادون بیمار بسیار پایین باشد). دوزهای بالاتر (برای مثال ۸ میلیگرم و بیش‌تر) با احتمال بالاتری علائم بازگیری را القاء می‌نماید زیرا باعث جدا شدن بیش‌تر متادون از گیرنده‌ها می‌شود.	دوز اول بوپرنورفین عموماً باید ۴ میلیگرم باشد. ۲-۴ ساعت بعد از تجویز دوز اول یا اول وقت روز بعد بیمار مجدداً باید ویزیت شود.
آمادگی بیمار	بیمارانی که از قبل برای مواجهه با علائم بازگیری آماده نیستند، دچار ناراحتی بیش‌تری می‌شوند که به صورت بالقوه با پیامدهای منفی (ریزش ^۹ از درمان، سوءمصرف مواد یا سایر داروها) همراه است.	بیماران (و در صورت لزوم همراهان) را کاملاً آماده نمایید. برای علائم شدید یک برنامه مدیریت مشروط ^{۱۰} آماده نمایید.
مصرف سایر داروها	درمان علامتی (برای مثال کلونیدین) در تسکین علائم بازگیری می‌تواند مفید باشد.	همه‌هنگ با برنامه مدیریت بیمار تجویز نمایید.

انتقال به بوپرنورفین از دوز متادون ۴۰ میلیگرم یا کم‌تر

در صورت امکان بیمار باید پیش از انتقال به متادون به مدت یک هفته روی دوز کم‌تر از ۴۰ میلیگرم (ترجیحاً ۳۰ میلیگرم یا کم‌تر) باشد. در واقع به‌تر است هنگام انتقال بیمار به بوپرنورفین بیمار در حال تجربه علائم خفیف محرومیت از متادون باشد. در برخی بیماران دوز بهینه متادون پیش از انتقال به بوپرنورفین ممکن است زیر ۳۰ میلیگرم باشد. برای تبدیل دوز متادون به بوپرنورفین می‌توان از جدول زیر استفاده نمود.

⁹ drop out

¹⁰ contingency management

آخرین دوز متادون خوراکی (میلیگرم)	دوز شروع بوپرنورفین (زیربانی، میلیگرم)	دوز بوپرنورفین روز دوم (زیربانی، میلیگرم)
۲۰-۴۰	۴	۶-۸
۱۰-۲۰	۴	۴-۸
۰-۱۰	۲	۲-۴

اولین دوز بوپرنورفین باید حداقل ۲۴ ساعت بعد از آخرین دوز متادون و حداقل ۶ ساعت بعد از آخرین دوز هرویین تجویز شود.

هر چقدر فاصله زمانی آخرین دوز متادون و اولین دوز بوپرنورفین افزایش داده شود، احتمال تجربه علائم بازگیری القاء شده کم تر می شود.

برای مثال: آخرین دوز متادون: اول وقت امروز، اولین دوز بوپرنورفین: آخر وقت روز بعد

خصوصیات بازگیری القاء شده پس از اولین دوز بوپرنورفین نوعاً خفیف تا متوسط است که می تواند برای بیمار ناآماده ناراحت کننده باشد. علائم ۴-۱ ساعت بعد از اولین دوز بوپرنورفین شروع و تا ۱۲ ساعت ادامه می یابد. بیمارانی که دچار علائم بازگیری ناراحت کننده می شوند می توانند به صورت علامتی (کلونیدین ۰/۱ میلیگرم هر ۳-۴ ساعت) درمان شوند. دوزهای بعدی بوپرنورفین در روزهای بعد با احتمال کمتری باعث ایجاد علائم بازگیری می شوند.

انتقال به بوپرنورفین از دوز متادون بالاتر از ۴۰ میلیگرم

اکثر بیماران تحت درمان متادون نیاز به دوزهای نگهدارنده بالاتر از ۴۰ میلیگرم برای پرهیز از ترکیبات افیونی غیرقانونی (نظیر هرویین و کراک) دارند و در صورت کاهش دوز متادون خود به زیر ۴۰ میلیگرم دچار ناراحتی قابل توجه یا عود مصرف مواد غیرقانونی می شوند. چون آوردن دوز متادون این بیماران به زیر ۴۰ میلیگرم پیش از انتقال به بوپرنورفین دشوار است، می توان این کار را در دوزهای بالاتر متادون در نظر گرفت. در این صورت خطرات ذاتی همراه با این کار باید کاملاً برای بیمار توضیح داده شود. انتقال به بوپرنورفین از دوزهای ۴۰-۶۰ میلیگرم متادون در بیمارانی که تصمیم به این کار گرفته اند، مکان پذیر است. اصل عمومی برای انتقال این است که باید دوز متادون قطع شود و شروع درمان بوپرنورفین تا زمان تجربه علائم قابل توجه و قابل مشاهده بازگیری ترکیبات افیونی به تاخیر انداخته شود. برای این کار لازم است اولین دوز بوپرنورفین ۹۶-۴۸ ساعت پس از آخرین دوز متادون تجویز شود. باید برای بیماران توضیح داده شود که مصرف هرویین یا کراک در این مرحله شروع بوپرنورفین را سخت تر می کند. درمان علامتی برای تسکین بازگیری از متادون می تواند تجویز شود، هر چند داروهایی مثل کلونیدین یا بنزودیازپین ها باید با دوز کم داده شود. باید از تجویز داروهای حاوی کدیین یا ترامادول اجتناب کرد.

بیمار را برای مواجهه با علائم بازگیری آماده نمایید.

باید برای بیماران علائم بازگیری و راه‌های مواجهه با آن توضیح داده شود. انتقال بیماران از دوز بالای متادون به بوپرنورفین باید زمانی انجام شود که بیمار بی‌کار است و درگیری قابل توجهی ندارد و پزشک برای ویزیت‌های مکرر بیمار در دسترس است.

بیماران باید قبل از تجویز اولین دوز بوپرنورفین توسط پزشک ویزیت شوند تا اطمینان حاصل شود که در حال تجربه علائم و نشانه‌های بازگیری هستند.

اولین دوز بوپرنورفین باید ۴ میلی‌گرم باشد.

پس از اولین دوز (تقریباً ۳-۴ ساعت پس از تجویز اولین دوز بوپرنورفین): ویزیت مجدد توسط پزشک

- اگر هیچ افزایشی در علائم ذهنی یا عینی بازگیری دیده نشد، ۲-۴ میلی‌گرم دیگر بوپرنورفین تجویز شود.
- اگر علائم رو به بدتر شدن باشد، در این روز بوپرنورفین دیگر تجویز نشود. درمان علامتی علائم بازگیری می‌تواند برای این روز لازم باشد (برای مثال کلونیدین ۰/۱ میلی‌گرم هر ۳-۴ ساعت)

بیش‌ترین ناراحتی ناشی از بازگیری در طول اولین روز درمان بوپرنورفین تجربه می‌شود.

روز دوم: بیمار باید قبل از تجویز دوز روز بعد توسط پزشک ویزیت شود. عموماً می‌توان دوز بوپرنورفین را به ۸-۶ میلی‌گرم افزایش داد.

روزهای بعد: متناسب با ویزیت‌های بعدی افزایش بیش‌تر دوز می‌تواند در نظر گرفته شود.

بیماران ممکن است در طول هفته اول ناراحت باشند. خلاصه رویه توصیه شده برای انتقال بیماران از دوزهای متوسط متادون (برای مثال ۶۰-۴۰ میلی‌گرم) به بوپرنورفین در جدول زیر آورده شده است.

خلاصه رویه‌های توصیه شده برای انتقال از دوز متوسط متادون (۴۰-۶۰ میلی‌گرم) به بوپرنورفین

- ۱- بیمار را آماده کنید. به او اطلاعات دهید. با کارکنان درمان‌گاه برای تامین حمایت، آموزش و مراقبت کافی هماهنگ کنید.
- ۲- متادون را کنید و تجویز اولین دوز بوپرنورفین را تا زمان تجربه علائم ناراحت‌کننده بازگیری (معمولاً ۹۶-۴۸ ساعت بعد از آخرین دوز متادون) به تاخیر اندازید. درمان علامتی (با دوز کم) ممکن است لازم باشد.
- ۳- اولین دوز بوپرنورفین را تجویز کنید.
- ۴- ۲-۴ ساعت بعد از اولین دوز بیمار را ویزیت کنید:
 - تشدید علائم بازگیری پس از اولین دوز ← درمان علامتی برای بقیه روز
 - کاهش یا عدم تغییر علائم بازگیری پس از اولین دوز ← چند ساعت بعد (۳-۴ ساعت) ۲-۴ میلی‌گرم دیگر بوپرنورفین تجویز کنید.
- ۵- پیش از تجویز دوز روز دوم بیمار را ویزیت کنید. متناسب با پاسخ روز قبل دوز بیمار را تا ۱۰-۶ میلی‌گرم افزایش دهید.
- ۶- بیمار را روزانه ویزیت کنید و تا زمان تثبیت وضعیت بیمار دوز را افزایش دهید. ممکن است بیماران ۲-۱ هفته بعد از انتقال به بوپرنورفین علائم ترک و/یا کج خلقی را تجربه نمایند.

References

- 1- Lintzeris N, Clark N, Muhleisen P, Ritter A, Ali R, Bell J, Gowing L, Hawkin L, Henry Edwards S, Mattick RP, Monheit B, Newton I, Quigley A, Whicker S, White J. Clinical guidelines and procedures for the use of buprenorphine in the treatment of heroin dependence. Canberra, Commonwealth of Australia, March 2001.
- 2- Lintzeris N, Clark N, Winstock A, Dunlop A, Muhleisen P, Gowing L, Ali R, Ritter A, Bell J, Quigley A, Mattick RP, Monheit B, White J. National Clinical Guidelines and Procedures for the Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Dependence. Canberra: Commonwealth of Australia, 2005.
- 3- Henry-Edwards S, Gowing L, White J, Ali R, Bell J, Brough R, Lintzeris N, Ritter A, Quigley A. Clinical Guidelines and Procedures for the Use of Methadone in the Maintenance Treatment of Opioid Dependence. Canberra, Commonwealth of Australia, 2003.
- 4- DH. Northern Ireland Guidelines on Substitution Treatment for Opiate Dependence. Department of Health, Social Services & Public Safety, February 2004