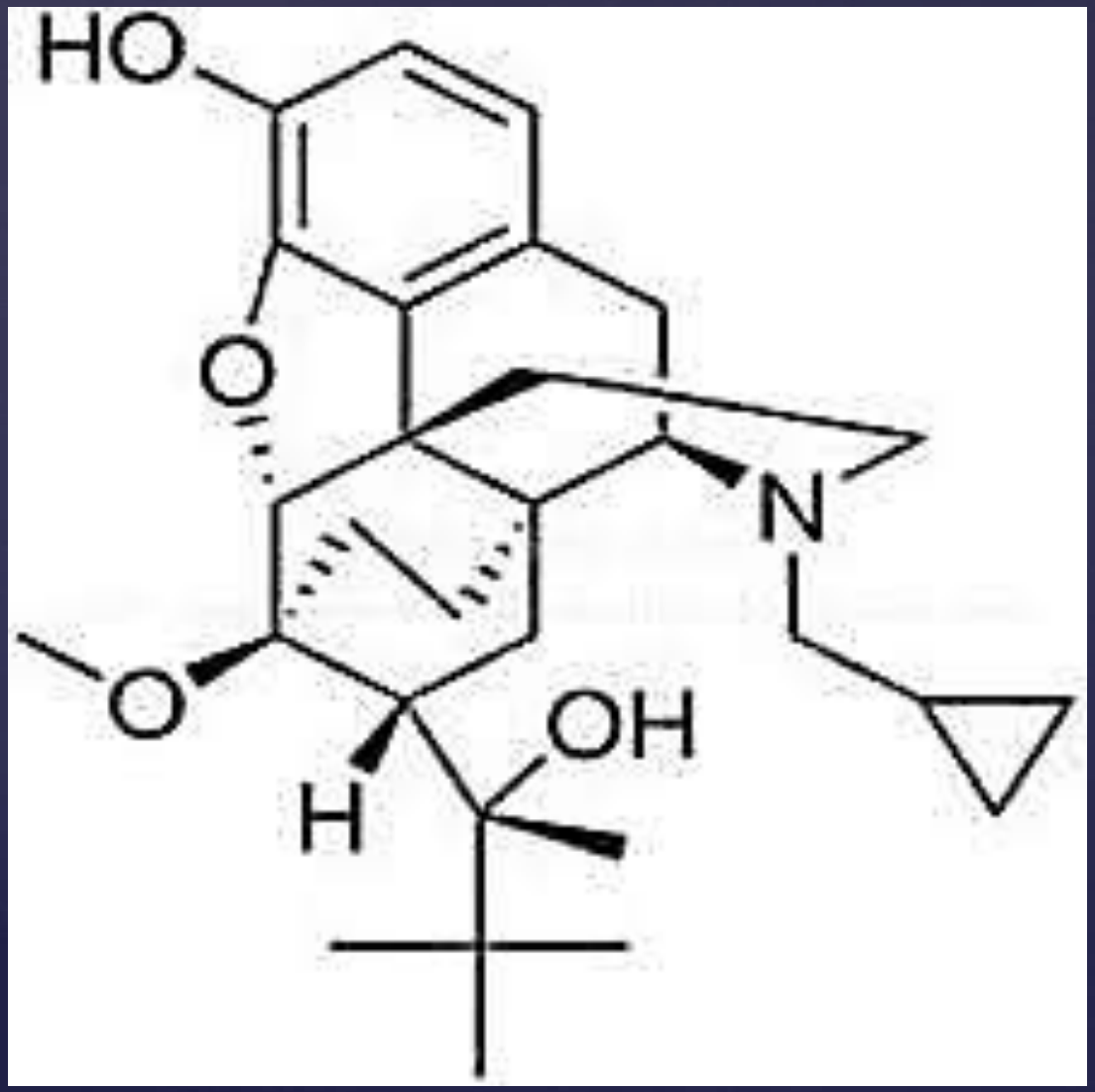
به نام خدا

۱۰۰ عدد قرص زیر زبانی
بوپرنورفین ۲
سجاد دارو شرق

بوپرنورفین

یه مشتق نیمه صناعی از الکالوئید اپیوید ،تبائین است.

فرمول شیمیایی:



بوپرنورفین اولین بار در سال ۱۹۷۰ توسط ریکیت و کالمن به عنوان داروی ضد درد ارائه شد.

*در سال ۱۹۷۸ به فرم تزریقی و در سال ۱۹۸۱ به صورت زیرزبانی به بازار آمریکا ارائه شد.

در سال ۱۹۷۰ دونالد جاسینسکی و همکاران متوجه شدند بوپرنورفین می تواند علائم ترک اپیوئید را در زمانیکه علایم خفیف باشد ساپرس کند.

در مطالعات بالینی بعدی بوپرنورفین :

-به عنوان ضد درد تزریقی

-بعنوان یک داروی چشمگیر برای ابیوز وریدی در نیوزیلند،اروپا استرالیا و .....مورد استفاده قرار گرفت.

بوپرنورفین و ترکیب بوپرنورفین و نالوکسان در سال ۲۰۰۲ به

عنوان درمان نگهدارنده اپیوم توسط FDA تایید شد.

*فقط فرم زیرزبانی و فرم بوکال تاییدیه گرفتند.

NDC 12496-1208-1
1 sublingual film
8 mg/2 mg
Suboxone
(buprenorphine and naloxone) sublingual film
8 mg/2 mg
Rx only
suboxone.com

*در سال ۲۰۱۶ فرم ایمپلنت زیرجلدی دارو هم برای بیمارانیکه در دوز ۸میلی گرم یا کمترزیرزبانی حداقل برای ۹۰ روز تثبیت شده اند،مورد تایید قرار گرفت.

اثربخشی برای حدود ۶ماه دارد و به طریقه جراحی تعبیه می شود.

بوپرنورفین:

*اولین بار به عنوان داروی آنالجزیک معرفی شد.

*جذب خوراکی ضعیف

*جذب بالا در مصارف وریدی،زیرزبانی،بوکال،ترنس درمال

*متابولیسم کبدی

در مصرف وریدی:

-به سرعت در بافتها منتشر می شود

حذف دو مرحله ای دارد:

*یک فاز انتشار سریع و نیمه عمر ۲دقیقه

*فاز کندتر حدود۵-۳دقیقه ای

*فراهم زیستی ۵۵%

*۵-۳ دقیقه طول می کشد تا در دسترس بافت قرار بگیرد

در مصرف خوراکی:

*فراهم زیستی بالاتر در همراهی با نالوکسان

*نیمه عمر متغیر اما واضحا طولانی حدود ۴۴-۳ ساعت

*بعد از ۴روز به سطح ثابت خونی می رسد.

*دفع بیشتر در مدفوع و بمقدار کمتر از طریق کلیه ها ست.

*بوپرنورفین از سد خونی مغزی عبور می کند.

*همچنین از جفت عبور می کند و در شیر ترشح می شود.

***از آنجایی که فراهم زیستی خوراکی بوپرنورفین پایین است با توجه به فواید شیر مادر توصیه به شیردهی در این بیماران شده است.

متابولسیم :

-از طریق کبدی

-بوسیله Cyp3A4

-آب گریپ فروت،فلوکستین ،فلووکسامین،ژنتیک می تواند متابولسیم بوپرنورفین را کاهش دهد.

داروهای مهارکننده سیتوکروم Cyp3A4
مثل اتازاناویر و ریتوناویر می توانند باعث افزایش عوارض و خواب آلودگی شوند.

*القا کننده ها مثل ریفامپین باعث ایجاد علائم ترک می شوند.

*تداخلات دارویی با بوپرنورفین به مراتب کمتر از متادون است.
*هیچ شاهدی مبنی بر افزایش QT اینتروال گزارش نشده است.

*دوز بی خطر بعنوان درمان نگهدارنده ۴۲-۲ میلی گرم

*اثربخشی برابر با دوز متوسط متادون (۶۰-۵۰ میلی گرم)

*در دوزهای بالاتر اثربخشی متادون بیشتر است.

نحوه اثر بوپرنورفین:

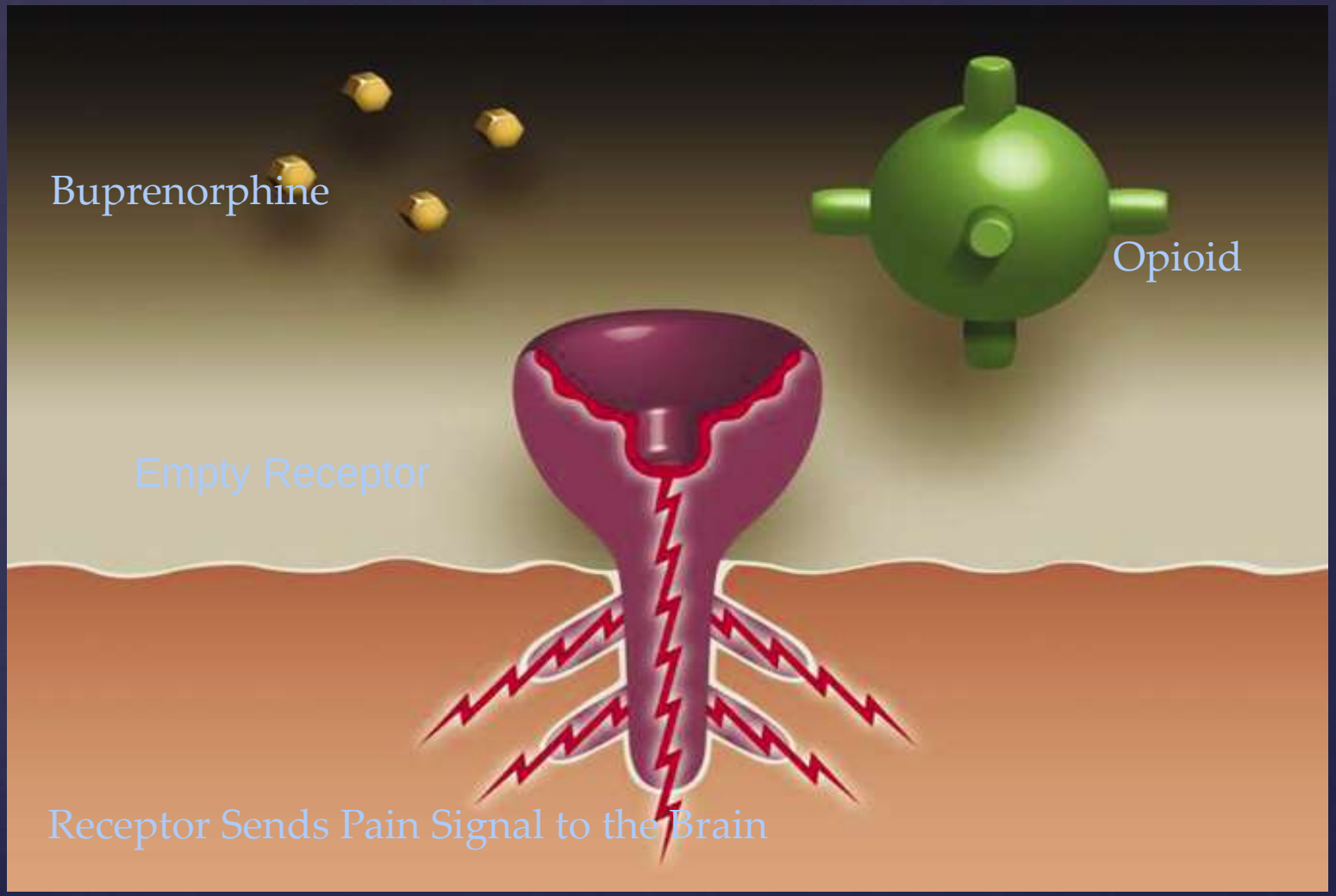
*اگونیست گیرنده μ

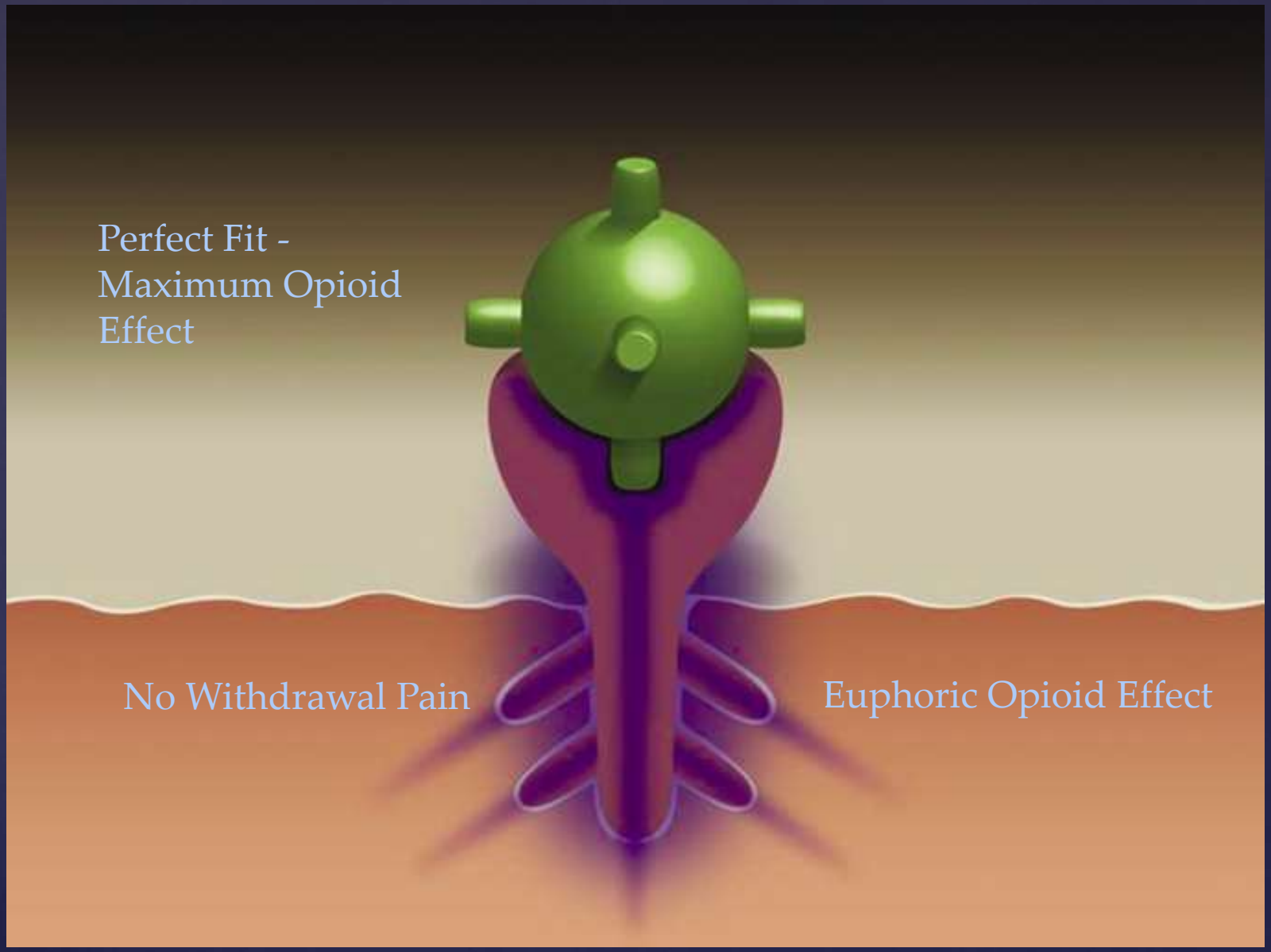
*اگونیست نسبی κ

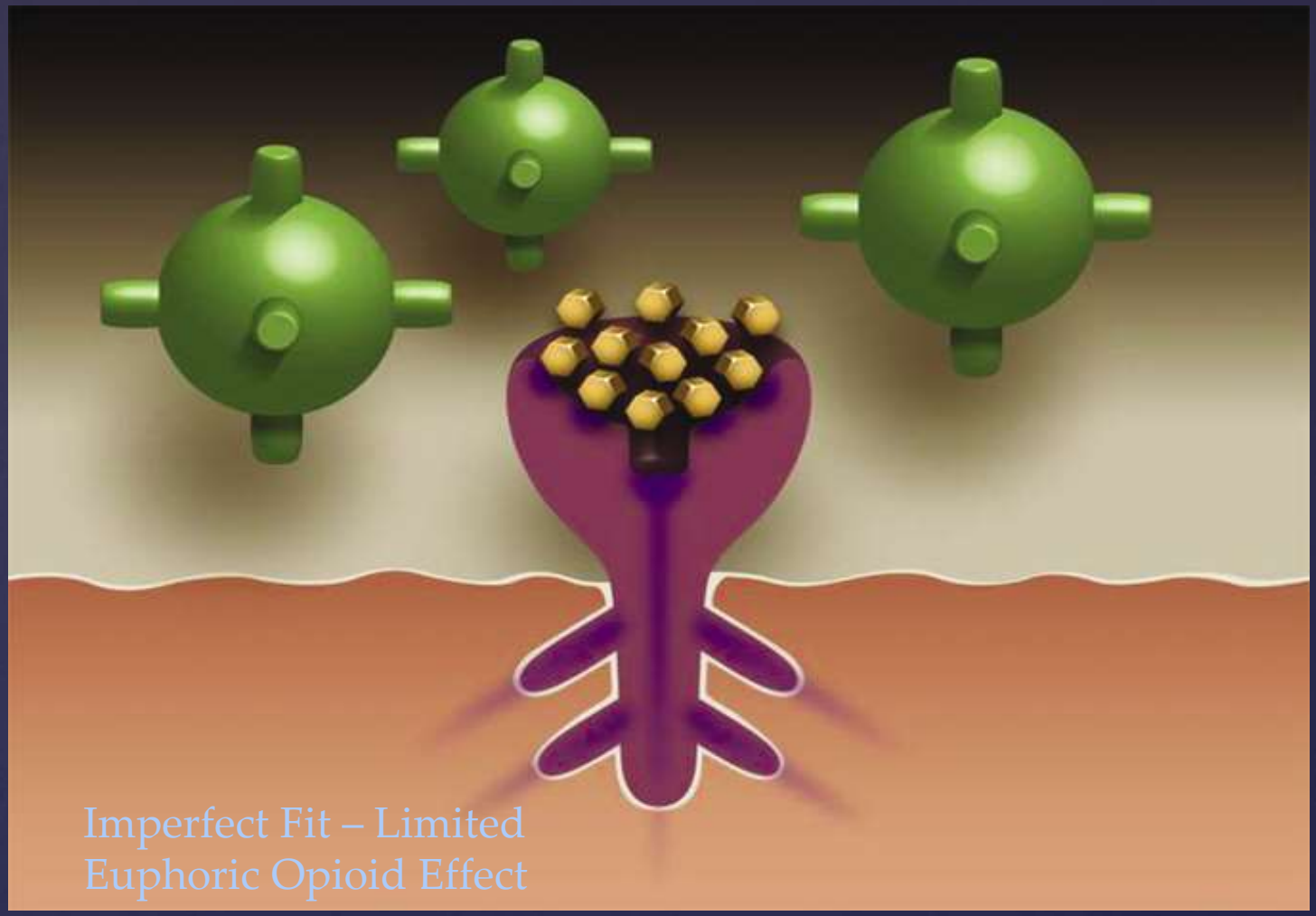
*انتاگونیست ضعیف κ

*علایم کمتر ترک

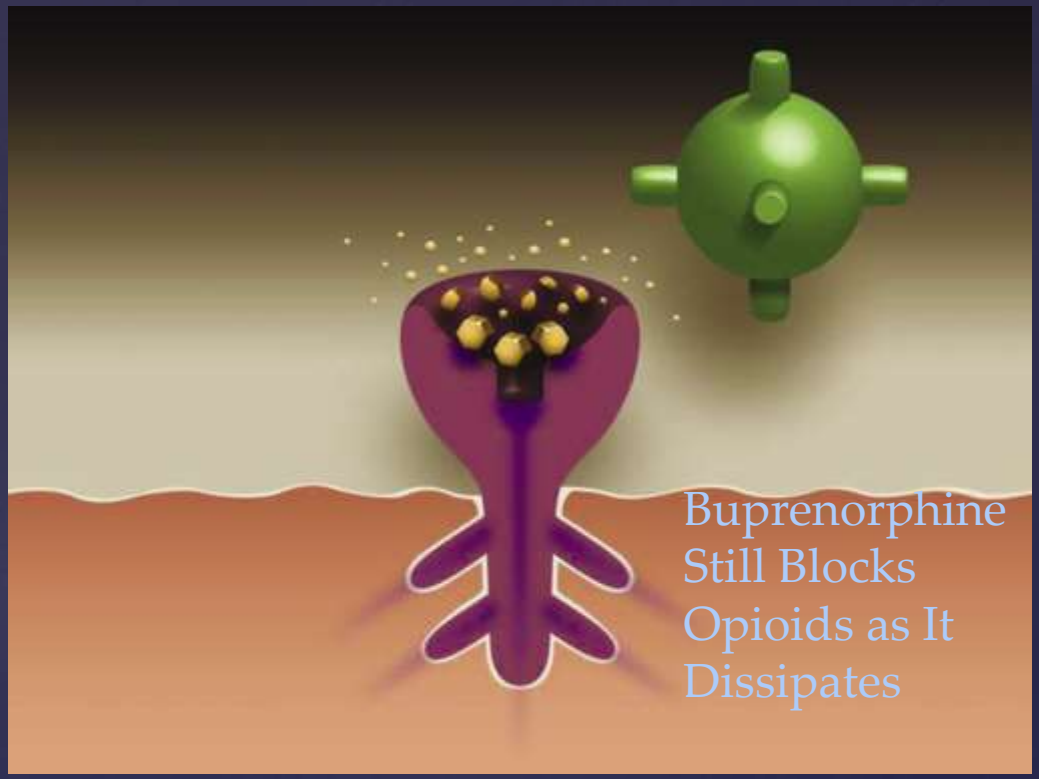
*محدوده بی خطرتر نسبت اگونیستهای کامل μ


Buprenorphine
Opioid
Empty Receptor
Receptor Sends Pain Signal to the Brain


Perfect Fit -
Maximum Opioid
Effect
No Withdrawal Pain
Euphoric Opioid Effect



Opioids replaced and blocked by Buprenorphine. Opioids cannot get to the neuro receptor while occupied by Buprenorphine. The person no longer feels sick (in withdrawal) and is unable to get high even if he/she uses other opioids. Buprenorphine produces a limited opioid effect, and cravings are reduced or eliminated.



Over time (24-72 hours) Buprenorphine dissipates, but still creates a small opioid effect (enough to prevent withdrawal) and still block opioids from attaching to the receptors. This means if someone were to take an opioid, they still would not get high.

بوپرنورفین دارای celing effect است و به همین دلیل با افزایش دوز:

-طول مدت اثر افزایش می یابد

-اما اثر اگونیستی آن افزایش نمی یابد

-احتمال دپرشن تنفسی هم افزایش نمی یابد و خطر عوارض کشنده کمتری دارد.

عوارض:

-یبوست

-منگی

-سردرد

-تعریق

-خواب آلودگی

-تهوع و استفراغ

بوپرنورفین بروی قلب ،کلیه، و ریه تاثیرات جانبی نداشته است.

*در مطالعات اولیه احتمال هپاتوتوکسیسیتی مطرح شد که در مطالعات بعدی این عارضه گزارش نشد.

تداخلات دارویی :

-با نالوکسان و نالتروکسان

-اپیوییدها

-داروهای خواب آور آرامبخش

-الکل

*مصرف بوپرنورفین در فردیکه مصرف اخیر اگونیست کامل اپیویید داشته می تواند علایم ترک ایجاد کند.

شروع بوپرنورفین:

-در کسانیکه مصرف اپیویید کوتاه اثر دارند:

* ۱۲-۲۴ساعت قبل باید مصرف قطع شود.

-در طولانی اثرها:

* ۲۴-۴۸ساعت قبل ،مصرف قطع شود.

****برای شروع بیمار باید علایم خفیف تا متوسط ترک را داشته باشد.

دوز اولیه ۴-۲میلی گرم می باشد.
در صورت ادامه علایم ترک هر ۲-۱ساعت دوز اضافی تجویز می شود.

حداکثر دوز مصرفی در روز اول ۱۶-۲میلی گرم است.

دوز موثر در مطالعات ۱۶-۶میلی گرم بوده است.
دوزهای بالای ۳۲ میلی گرم تاثیرات بیشتری نداشتند.

دوز معادل:

۴میلی گرم زیرزبانی از بوپرنورفین معادل ۴۰ میلی گرم متادون خوراکی است.

نکته مهم در درمان:

با توجه به نیمه عمر طولانی در مصرف خوراکی تجویز سه بار در هفته می تواند اثربخشی معادل مصرف روزانه داشته باشد.

سم زدایی با بوپرنورفین:

-در بیماران بستری

-و تحت مانیتورینگ کامل به صورت بی خطر قابل انجام است.

-دوز اول زمانیکه علائم ترک را بصورت متوسط داشته باشد.

-دوز اول معمولا ۲میلی گرم است.

-سپس هر ۴-۲ساعت ۲میلی گرم داده می شود تا زمانیکه علایم ترک برطرف شود.

-معمولا ۱۲-۸میلی گرم دوز موثر در روز اول است.

-کاهش دوز بوپرنورفین از روز دوم آغاز می شود.

-معمولا کاهش ۲میلی گرم روزانه انجام می شود.

-در ۲روز آخر روزی ۱میلی گرم کم می کنیم.

-بطور معمول قطع تدریجی در طی ۷-۵ روز انجام می شود.

سم زدایی سرپایی :

-تقریبا شبیه سم زدایی با متادون است.

-اولین دوز برای جلوگیری از تشدید علائم ترک مرتبط با بوپرنورفین تحت نظارت پزشکی تجویز می شود.

-دوز اولیه ۲ میلی گرمی است و اگر علایم ترک تشدید نشد هر ۲ساعت ۲میلی تجویز می شود و دوز اضافی جهت مصرف در منزل تحویل بیمار می شود تا علائم ترک برطرف شود.

Buprenorphie precipitated withdrawal:

اگر علایم ترک در بیمار بدنبال مصرف اولین دوز تشدید شد:

-بهتر ۶-۴ساعت برای تجویز دوز بعدی صبر کرد.

-علائم را می توان به صورت علامتی مثلا با تجویز کلونیدین کنترل کرد.

-روزهای بعد می توان ۴-۲ میلی دوز را افزایش داد.

-زمانیکه دوز تثبیت و علایم کنترل شد برای قطع تدریجی اقدام می شود.

-بخاطر نیمه عمر طولانی کاهش دوز آهسته و بصورت هفتگی توصیه می شود.

-معمولا ۲میلی گرم در هربار

-کاهش دوز تدریجی آهسته بهتر تحمل می شود.

در ترک به کمک آنتاگونیستها :

-نالتروکسان با دوز آهسته تجویز می شود وعلایم ترک بصورت سیمپتوماتیک درمان می شود و تدریجا نالتروکسان افزایش می یابد.

-یک راه جایگزین استفاده از بوپرنورفین یک روز استفاده از بوپرنورفین ۸-۴ میلی گرم در جهت کاهش دادن علایم است.

بطور معمول از شکل ترکیبی دارو استفاده می شود بجز در:

*خانمهای باردار

*سابقه آنافیلاکسی به نالوکسان

که از نوع خالص بوپرنوفین استفاده می شود.

اشکال دارویی بوپرنورفین:

-چسب پوستی

-فرم وریدی طولانی اثر

-ایمپلنت زیرجلدی

-فرم خوراکی

-فرم زیرزبانی

کد ژنریک	نام شکل دارویی	پرخطر	دما	حیاتی	برچسب هشدار بالا
01414	BUPRENORPHINE 0.3MG/1ML AMP [[آمپول بوپرنورفین				
01983	BUPRENORPHINE 0.4MG SL TAB [[قرص زیر زبانی بوپرنورفین				
10102	BUPRENORPHINE 15MG TAB [[قرص بوپرنورفین				
03799	BUPRENORPHINE 2MG SL TAB [[قرص زیر زبانی بوپرنورفین				
03800	BUPRENORPHINE 8MG SL TAB [[قرص زیر زبانی بوپرنورفین				

فرم طولانی اثر:

نوع دپوی طولانی اثر با تزریق عضلانی

که سطح پلاسمایی چندهفته ایی ایجاد می کند.

در بیمارانیکه ادهرنس درمانی کمی دارند می تواند مفید باشد.

روش کنترل درد در بیماران تحت درمان با بوپرنورفین:

-افزایش دوز دارو و تجویز در دوز منقسم

-قطع کامل بوپرنورفین و شروع آگونیست کامل تا زمانیکه درد برطرف شود و سپس برگشت به بوپرونورفین

Table 11.9–4.
Pharmacological Properties of Different Opioids

Opioid	Equivalent Dose to 10 mg IM Morphine	Half-Life (hours)	Peak Effect (hours)	Duration (hours)	Detection Period in Urine
Morphine	10 mg IM	2–3	0.5–1	3–4	48–72 hours
	20–30 mg PO	2–3	1–2	3–6	
Controlled release morphine	20–30 mg PO	2–3	NA	8–12	
Hydromorphone	1.5 mg/IV/SQ	2–3	0.5–1	3–4	2–4 days
	7.5 PO	2–3	1–2	3–6	
Oxycodone	20–30 PO	2–3	1–2	3–6	2–4 days
Hydrocodone	30 PO	2–4	1–2	3–6	2–4 days
Fentanyl	50–100 ug IV/SQ	7–12	<10 minutes	1–2	48–72 hours
Codeine	150–200 mg PO	2–3	0.5–1	4–6	48 hours

Kaplan_and_Sadock's_Comprehensive

Methadone	VARIABLE See below	12–150	1–2	6–8	7 days
Heroin	2 mg IV	10 minutes	<1 minute	<30 minutes	48–72 hours as morphine
Buprenorphine	0.4 mg PO	20–70 hours	2–4 hours	Up to 72	72 hours

Oral Morphine-Equivalent Daily Dose (mg/day)	Methadone Dose Conversion Ratio
0–99	4:1
100–299	8:1
300–499	12:1
500–999	16:1
>1,000	20:1

Steps for conversion of opioid to methadone:

1. Convert to ORAL morphine equivalent (24-hour total dose)
2. Divide by ratio above
3. Divide by 50% to account for incomplete cross-tolerance
4. Divide by 3 for frequency (every 8-hour dosing)
5. Round down to the nearest tablet size—2.5-mg intervals

Table 11.9–2.
Clinical Opioid Withdrawal Scale (COWS)

Resting Pulse Rate: (record beats per minute)
Measured after patient is sitting or lying for 1 minute
0 pulse rate 80 or below
1 pulse rate 81–100
2 pulse rate 101–120
4 pulse rate greater than 120

Sweating: *Over past ½ hour not accounted for by room temperature or patient activity*
0 no report of chills or flushing
1 subjective report of chills or flushing
2 flushed or observable moistness on face
3 beads of sweat on brow or face
4 sweat streaming off face

Restlessness: *Observation during assessment*
0 able to sit still
1 reports difficulty sitting still, but is able to do so
3 frequent shifting or extraneous movements of legs/arms
5 Unable to sit still for more than a few seconds

Pupil size

0 pupils pinned or normal size for room light

1 pupils possibly larger than normal for room light

2 pupils moderately dilated

5 pupils so dilated that only the rim of the iris is visible

Bone or joint aches: *If patient was having pain previously, only the additional component attributed to opiates withdrawal is scored*

0 not present

1 mild diffuse discomfort

2 patient reports severe diffuse aching of joints/muscles

4 patient is rubbing joints or muscles and is unable to sit still because of discomfort

Runny nose or tearing: *Not accounted for by cold symptoms or allergies*

0 not present

1 nasal stuffiness or unusually moist eyes

2 nose running or tearing

4 nose constantly running or tears streaming down cheeks

GI Upset: *Over last ½ hour*

0 no GI symptoms

1 stomach cramps

2 nausea or loose stool

3 vomiting or diarrhea

5 Multiple episodes of diarrhea or vomiting

Tremor: *Observation of outstretched hands*

0 No tremor

1 tremor can be felt, but not observed

2 slight tremor observable

4 gross tremor or muscle twitching

Yawning: *Observation during assessment*

0 no yawning

1 yawning once or twice during assessment

2 yawning three or more times during assessment

4 yawning several times/minute

Anxiety or Irritability

0 none

1 patient reports increasing irritability or anxiousness

2 patient obviously irritable anxious

4 patient so irritable or anxious that participation in the assessment is difficult

Gooseflesh skin

0 skin is smooth

3 piloerection of skin can be felt or hairs standing up on arms

5 prominent piloerection

Score:

5–12 = mild;

13–24 = moderate;

25–36 = moderately severe;

more than 36 = severe withdrawal

From Wesson DR, Ling W. The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). *J Psychoactive Drugs*. 2003;35:253–259.

The End