

Бупренорфин – нов фармакологичен подход при лечение на хероинова зависимост

Д-р Даниела Алексиева

Управител на МЦ Хоризонт – АИСМП, ООД;
ръководител на програма за субституиращо и поддържащо лечение

Лечението на синдрома на зависимост към опиоиди с опиевни агонисти и агонист-антагонисти (предимно метадон и бупренорфин) се прилага във всички страни-членки на Европейския съюз и днес е налице значителен консенсус на европейско равнище, че това е един доказан подход в лечението на зависимите към опиоиди лица. Бупренорфинът се използва в лечението на синдрома на зависимост към опиоиди в продължение на над 30 години. Множество изследвания са доказали неговата сигурност и ефективност.

Включването на бупренорфин хидрохлорид в Наредба № 2 от 20.06.2012 г. за условията и реда за осъществяване на програми за лечение с агонисти и агонисти-антагонисти на лица, зависими към опиоиди,¹ е сериозна крачка напред в развитието на медикаментозно-асистираното лечение на синдрома на опиоидна зависимост в България.

Естествена следваща стъпка би била включването на медикамента в Наредба № 34 от 25 ноември 2005 г. за реда за заплащане от републиканския бюджет на лечението на българските граждани за заболявания, извън обхвата на задължителното здравно осигуряване.

Предимствата на бупренорфина са свързани с неговия уникален фармакологичен профил, който го прави атрактивен както за пациентите, зависими към опиоиди, така и за специалистите, водещи лечението.

Бупренорфинът е парциален агонист на мю-опиоидния рецептор и антагонист на капа-рецепторите. Той има много висок афинитет за свързване с мю-рецептора, което позволява изместването на другите опиоиди (хероин, метадон и др.). Именно характеристиките му на парциален агонист определят някои желани от клиницистите фармакологични свойства на бупренорфина – нисък потенциал за злоупотреба; по-

ниско ниво на физическа зависимост (по-слаб дискомфорт при абстинентни състояния); т. нар. ефект на тавана при по-високи дози и по-голяма сигурност при свръхдози в сравнение с пълните агонисти.

Въпреки че бупренорфинът има висок афинитет към мю-опиоидните рецептори, неговата вътрешна активност е слаба. Следователно, дозо-зависимите агонистични ефекти на бупренорфина достигат определен максимум, за разлика от същите ефекти, предизвикани от хероин или метадон, и не се увеличават пропорционално с увеличаването на дозата на веществото. Този ефект е известен като „ефект на тавана“.² Вследствие на този феномен е по-малко вероятно свръхдоза бупренорфин да предизвика фатална респираторна депресия, отколкото свръхдоза пълнен опиев агонист.

Бупренорфинът се дисоциира от опиевите рецептори с бавно темпо, което води до удължено потискане на опиевата абстиненция и блокада на екзогенните опиоиди. Това позволява по-рядкото му дозиране в сравнение с пълните агонисти.³ Бупренорфинът може да се назначава три пъти седмично,⁴ което би предотвратило неговото отклоняване към черния пазар.

Бупренорфинът е единственият опиев медикамент, разрешен за употреба при пациенти във възрастовия диапазон 16–18 години. Това го прави незаменим при случаи на тежка степен на зависимост към опиоиди, с множество усложнения: сърдечно-съдови възпалителни процеси; вирусни инфекции (хепатит В и С, HIV/СПИН) и др.

Бупренорфинът може да се използва за дългосрочно медикаментозно поддържане или за детоксификация. Лекарствените форми (таблетки от 0.4, от 2 и от 8 mg) го правят подходящ за титриране на дозата при нейното намаляване.

Множество клинични изпитвания са доказали ефективността на бупренорфина за поддържащо лечение на опиева зависимост. Те включват изследвания, сравняващи бупренорфин с плацебо,⁵ както и с метагон.⁶ Резултатите от тези изследвания показват, че бупренорфин в дозов интервал 8–16 mg дневно съответства по ефективност на 60 mg метагон.

Мета-анализът, сравняващ бупренорфин с метагон,⁷ стига до извода, че бупренорфинът е по-ефективен от 20–35 mg метагон. Това означава, че той може да се прилага като по-добра алтер-

натива при лечение с ниски дози метагон, което налага внимателен фармакоикономически анализ при преценката за неговото използване.

Литература

1. ДВ, бр. 49 от 29.06.2012 г.
2. Johnson, 2003.
3. Amass et al. 1994, 1998, 2000, 2001.
4. Amass et al. 2001; Perez de los Cobos et al. 2000; Shottenfeld et al. 2000.
5. Johnson et al. 1995; Ling et al. 1996; Fudala et al. 2003.
6. Johnson et al. 1992; Ling et al. 1996; Pani et al. 2000.
7. Barnett et al. 2001.

Бупренорфин Актавис

Вирепорphine сублинзвални таблетки 0.4 mg; 2 mg и 8 mg

Всяка сублинзвална таблетка Бупренорфин Актавис съдържа 0.4 mg/2 mg/8 mg бупренорфин (по формата на бупренорфинов хидрохлорид).

Помощни вещества: 175.6 mg лактоза монохидрат и 0.76 mg сънсет жълто (E110).

Терапевтични показания: Субституиращо лечение при опиоидна наркотична зависимост в рамките на медицинско, социално и психологично лечение.

Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се провежда под контрола на лекар с опит в лечението на опиоидна зависимост/пристрастяване.

Бупренорфин сублинзвални таблетки е предназначен за употреба при възрастни и юноши на възраст над 15 години, които са изразили съгласие да бъдат лекувани за пристрастяване.

При започване на лечение с бупренорфин, лекарят трябва да има предвид частичния агонистичен профил на бупренорфин и това, че прилагането му може да отключи симптоми на абстиненция при опиоидно-зависими пациенти. Бупренорфин се свързва с μ - (мю) и κ - (капа) рецепторите на опиата.

Приложението е сублинзвално. Лекарят трябва да предупреди пациентите си, че сублинзвалият път на приложение е единственият ефикасен и безопасен път на приложение на този лекарствен продукт. Бупренорфин Актавис сублинзвални таблетки трябва да се поставят под езика до пълното им разтваряне. Таблетката не трябва да се поглъща, чупи или дъвче.

Възрастни

Преди започване на лечението се препоръчва да се определят изходните стойности на показателите на чернодробната функция и да се документира

статуса по отношение на вирусни хепатити. Пациентите с вирусни хепатити, на съпътстващо лечение с лекарствени продукти и/или пациентите с нарушена чернодробна функция са с риск за по-бърза прогресия на чернодробното увреждане. Препоръчва се редовен контрол на чернодробната функция.

Индукция

Преди започване на лечението трябва да се прецени типа опиоидна зависимост (т.е. към дългодействащ или към краткодействащ опиат), периода от време от последната доза опиат и степента на опиоидна зависимост. За да се избегне развитие на абстиненция, при наличие на явни и обективни белези на абстиненция трябва да се започне индукционно лечение с бупренорфин или таблетки бупренорфин.

Начално лечение

Препоръчаната начална доза е до 4 mg бупренорфин като единична дневна доза. В зависимост от индивидуалните нужди на пациента, през деня може да се назначи допълнително доза от 2 до 4 mg бупренорфин.

Пациенти с опиоидна зависимост, които не са имали прояви на абстиненция

При започване на лечението, първата доза Бупренорфин Актавис трябва да се приеме при поява на симптоми на абстиненция, но не по-рано от 6 часа след приема на последната доза опиат (напр. хероин; краткодействащи опиоиди).

Пациенти на лечение с метагон

Преди започване на лечение с бупренорфин, дозата на метагон трябва да се намали до максимум 30 mg/дневно. Първата доза Бупренорфин Актавис трябва да се приема при поява на белези на абсти-

ненция, но не по-рано от 24 часа след последната доза метадон. Бупренорфин може да предизвика появата на симптоми на абстиненция при пациенти, зависими от приема на метадон.

Адаптиране на дозата и поддържащо лечение

Дозата на бупренорфин трябва да се повишава прогресивно в зависимост от клиничния ефект при всеки отделен пациент. Средната поддържаща доза е 8 мг. По-голямата част от пациентите не се нуждаят от дози над 16 мг дневно; ефикасността и безопасността на бупренорфин таблетки обаче е тествана при клинични проучвания в дози до 24 мг на ден.

Дозата се титрира в зависимост от преоценката на клиничния статус и цялостната стратегия при лечението на пациента. Незадоволително стабилизиране при доза от 16 мг на ден може да бъде свързано с потенциална злоупотреба или съпътстващи психиатрични заболявания. В този случай трябва да бъдат взети под внимание алтернативни възможности за лечение.

При започване на лечението се препоръчва дозата бупренорфин да се отпуска ден за ден. След като се постигне стабилизиране, при надеждни пациенти може да се отпуска в количество, достатъчно за неколкодневно лечение. Препоръчва се количеството Бупренорфин Актавис сублингвални таблетки да е за максимум 7 дни или в зависимост от локалните изисквания.

Неежедневен прием

След постигане на задоволително стабилизиране, приемът на бупренорфин може да се намали до прием през ден, при доза, равна на два пъти индивидуално титрираната дневна доза. Например при пациент, стабилизирани на дневна доза 8 мг, може да се премине към лечение с доза от 16 мг през ден, като в междинните дни лекарственият продукт не трябва да се приема. Дневната доза не трябва да надвишава 24 мг. След постигане на задоволително стабилизиране, при някои пациенти приемът на бупренорфин може да се редуцира до 3 пъти седмично (например в понеделник, сряда и петък). В понеделник и сряда дозата трябва да е равна на два пъти индивидуално титрираната дневна доза, а в петък – на три пъти индивидуално титрираната дневна доза, като в междинните дни лекарственият продукт не трябва да се приема. Дневната доза не трябва да надвишава 24 мг. Този режим може да не е подходящ за пациенти, при които се налага титрирана дневна доза >8 мг дневно.

Редукция на дозата и спиране на лечението

След постигане на задоволително стабилизиране, при съгласие от страна на пациента, дозата може постепенно да се редуцира до по-ниска поддържаща доза; в някои случаи лечението може да се спре. Наличието на сублингвални таблетки от 0.4 мг, 2 мг и 8 мг позволява низходящо титриране на дозата. След спиране на лечението, пациентите трябва да бъдат наблюдавани поради опасност от рецидив.

Няма данни при пациенти в старческа възраст.

Не се препоръчва употребата на бупренорфин при деца под 15 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Противопоказания

- ✦ свръхчувствителност към бупренорфин или някое от помощните вещества
- ✦ тежка дихателна недостатъчност
- ✦ тежка чернодробна недостатъчност
- ✦ остър алкохолизъм или *делириум тременс*.

Бупренорфин сублингвални таблетки се препоръчва само за лечение на опиоидна наркотична зависимост.

Поради липсата на данни при юноши (на възраст 15–18 години), в тази възрастова група бупренорфин трябва да се прилага с повишено внимание.

По време на периода на преминаване от метадон към бупренорфин, пациентите трябва да бъдат под строг контрол, поради наличие на съобщения за симптоми на абстиненция.

Лекарят трябва да прецени риска от злоупотреба и неправилна употреба (напр. интравенозно приложение), особено в началото на лечението.

Рискът от развитие на сериозни нежелани реакции, като например предозиране или отказ от лечение е по-голям, ако пациентът е лекуван с бупренорфин и продължава със самолечение на симптомите на абстиненция, като приема опиати, алкохол или седативни и сънотворни лекарства (особено бензодиазепини).

Бупренорфин е парциален агонист на μ -опиоидните рецептори и продължителният му прием води до развитие на зависимост от опиоиден тип.

Предизвикване на прояви на абстиненция

Когато се започва лечение с бупренорфин, лекарят трябва да има предвид, че поради неговия парциален

агонистичен профил, бупренорфин може да предизвика развитие на абстиненция при пациенти с опиоидна зависимост, особено ако се прилага по-рано от 6 часа след последния прием на хероин или друг краткостроен опиат или по-рано от 24 часа след последната доза метадон. От друга страна, симптомите на абстиненция може да се дължат и на субоптимална дозировка.

Бупренорфин може да причини сънливост, която може да се засили, ако се приема с други вещества, действащи върху централната нервна система, като например алкохол, транквилизатори, седативни или сънотворни лекарства.

Спирането на лечението може да доведе до развитие на симптоми на абстиненция, които могат да се проявят и след продължителен период от време.

Бупренорфин може да предизвика ортостатична хипотония. Бупренорфин е опиат и може да прикрие болката като симптом на заболяване.

Употреба при деца

Няма налични данни при деца на възраст под 15 години, следователно, бупренорфин не трябва да се използва при деца под 15-годишна възраст.

Предпазни мерки при употреба

Този продукт трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с: астма или дихателна недостатъчност (докладвани са случаи на респираторна депресия с бупренорфин; бъбречна недостатъчност (30% от приложената доза се елиминира чрез бъбреците, като по този начин, бъбречното елиминирание може да бъде удължено); чернодробна недостатъчност (чернодробният метаболизъм на бупренорфин може да бъде променен; наранявания

на главата; повишено вътречерепно налягане; хипотония; хипертрофия на простатата; стеноза на уретрата.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми, като непоносимост към галактоза, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Бупренорфин не трябва да се приема едновременно с алкохолни напитки или лекарства, съдържащи алкохол, понеже алкохолът потенцира седативния ефект на бупренорфин.

Трябва да се подхожда с повишено внимание при едновременно приложение на бупренорфин със:

- ✦ Бензодиазепини
- ✦ Други лекарства с депресивно действие върху централната нервна система: други опиоидни производни (аналгетици и противокашлични (напр. метадон, декстропропоксифен, кодеин, декстрометорфан и носкапин), определени антидепресанти, H₁-рецепторни антагонисти със седативен ефект, барбитурати, други анксиолитици освен бензодиазепините, невротиптици, клонидин и други сходни лекарствени продукти. Тези комбинации повишават риска от депресивно действие върху ЦНС и могат да въздействат върху способността за шофиране и работа с машини
- ✦ Инхибитори на моноаминоксидазата (MAO-инхибитори)

До този момент не е наблюдавано забележимо взаимодействие с кокаин.

Нарушения на имунната система	Много редки	Анафилактичен шок, ангионевротичен оток (оток на Квинке), бронхоспазъм
Психични нарушения	Чести	Тревожност, нервност
	Редки	Халюцинации
Нарушения на нервната система	Много чести	Безсъние
	Чести	Замаяност, сънливост, главоболие
Нарушения на очите	Чести	Нарушения на слъзообразуването
Сърдечни нарушения	Чести	ЕКГ аномалии (удължаване на QT-интервал)
Съдови нарушения	Чести	Синкоп, ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Ринорея
	Редки	Респираторна депресия
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Запек, диария, гагене, повръщане, болки в корема
Хепато-билиарни нарушения	Редки	Чернодробна некроза, хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Изпотпяване
Общи нарушения	Много чести	Астения, абстиненция
	Чести	Болки в гърба, втрисане

Бременност и кърмене

Бупренорфин трябва да се прилага по време на бременност, само ако ползите превишават възможния риск. В края на бременността, в случай че трябва да се дават високи дози или е необходимо непрекъснато приложение, следва да се обмисли неонатален мониторинг.

По време на лечението с бупренорфин кърменето трябва да се спре.

Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Бупренорфин повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране, работа с машини и извършване на други опасни дейности. Бупренорфин може да предизвика сънливост, замаяност или нарушено мислене, особено ако се приема заедно с алкохол или лекарства с депресивен ефект по отношение на ЦНС. Поради това, в тези случаи се препоръчва да се подхожда с повишено внимание.

Нежелани лекарствени реакции

Появата на нежелани лекарствени реакции зависи от границата на толерантност на пациента, която е по-висока при наркозависимите, отколкото в общата популация.

При оценка на нежеланите лекарствени реакции се използва следната условност за честота: много често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечесто ($\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$); рядко ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$); много рядко ($\leq 1/10\ 000$), с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни).

При пациенти с изразена наркотична зависимост началното приложение на бупренорфин може да предизвика антагонистичен ефект, подобен на този, свързан с налоксон.

В случаи на интравенозна злоупотреба има съобщения за усложнения на мястото на приложение, понякога септични, както и за потенциално тежки остри хепатити.

При новородени, чиито майки са приемали бупренорфин по време на бременността, има съобщения за абстинентен синдром. Синдромът може да бъде лек или по-протрахиран от този при краткочействащи μ -опиоидни агонисти. Характерът на синдрома може да варира в зависимост от употребяваните от майката наркотици.

Има съобщения за спонтанни аборти, свързани с приема на бупренорфин. Не е възможно да се определи дали има причинно-следствена връзка, понеже в тези случаи обикновено се установяват прием на наркотици или рискови фактори за спонтанен аборт.

Предозиране

В случай на предозиране се препоръчва поддържащо лечение и общи мероприятия, включително стриктен контрол на дихателната и сърдечната дейност на пациента. Основният симптом, налагащ интервенция, е респираторната депресия, която може да доведе до спиране на дишането и смърт. Ако пациентът повърне, трябва да се вземат мерки за предотвратяване на аспирация на повърнатите материали.

Фармакотерапевтична група:

Лекарства, употребявани при опиоидна зависимост, АТС код: N07B C01.

Механизъм на действие

Бупренорфин е парциален агонист/антагонист на опиоидните рецептори, които се свързва с μ - (μ) и κ - (κ) рецепторите в мозъка. Активността му при поддържащо опиоидно лечение се отдава на бавно обратимото му свързване с μ -рецепторите, което при продължителен период от време може да намали нуждата от наркотици при пристрастени пациенти.

Метаболизъм и елиминиране

Бупренорфин се метаболизира чрез 14-N-деалкилиране и глюкурониране на изходната молекула и деалкилиране на метаболита. Клиничните данни потвърждават, че за N-деалкилирането на бупренорфин е отговорен CYP3A4. N-деалкилбупренорфин е μ -опиоиден агонист с ниска вътрешна активност. Бупренорфин има среден плазмен полуживот 32 часа. Бупренорфин се елиминира главно с изпращенията чрез екскреция с жлъчния сок на глюкуронирани метаболити (70%), а останалата част се елиминира с урината.

Срок на годност: Блистерни опаковки (Al/Al и Al/PVDC): 2 години. Блистерни опаковки (Al/PVC/PVDC Perlux Tristar Ultra): 1 година. Опаковки за таблетку: 2 години.

Специални условия на съхранение

Блистерни опаковки: да се съхранява при температура под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Опаковки за таблетку: Да се съхранява при температура под 30°C. Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Видове опаковки: 7 сублингвални таблетку.

ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf., Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður, Исландия

НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА: 11-1483-7/15.08.2011

ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: Август 2011 г.