

Opiooid Bağımlılığının Tedavisinde Buprenorfin: Metadonla Karşılaştırma Çalışmaları

Dr. E. Cüneyt Evren, Dr. Defne Tamar, Dr. Bilge Babayağmur, Dr. Duran Çakmak¹

ÖZET:

OPIOİD BAĞIMLILIĞININ TEDAVİSİNDE BUPRENORFİN:
METADONLA KARŞILAŞTIRMA ÇALIŞMALARI

Birçok ülkede opiooid bağımlılığında en yaygın olarak tedavisinde kullanılan farmakolojik tedavi yaklaşımı, metadon idame tedavisidir. Tam agonist olan metadonun kullanımıyla birlikte sağlanan birçok avantaja rağmen, özellikle metadon tedavisine katılmak istemeyen ve metadon tedavisinin yetersiz kaldığı hastaların sayısının yüksek olması; metadona alternatif farmakolojik tedavi arayışı içine girilmesine neden olmuştur. mü-opiooid reseptörlerine parsiyel agonist etkili buprenorfin, opiooid bağımlılığı tedavisinde, tam agonist idame tedavisine alternatif olarak ileri sürülmüştür. Bu çalışmada opiooid bağımlılığı tedavisinde buprenorfini metadonla karşılaştıran klinik çalışmalar gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: buprenorfin, metadon, opiooid bağımlılığı

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000;10:205-212

SUMMARY:

BUPRENORPHINE IN OPIOID ADDICTION TEREATMENT:
STUDIES WITH METHADONE COMPARISON

Methadone maintenance treatment is the most widely used pharmacological treatment approach for opiooid addiction in many countries. In spite of many benefits that was gained after the usage of full agonist methadone, especially high numbers of patients who reject to join methadone treatment or who didn't have positive outcomes despite adequate dosing caused an urge to develop an alternative pharmacological treatment. Buprenorphine is a partial agonist at the m-opiooid receptor that has been proposed as an alternative to traditional full agonist maintenance therapy for the treatment of opiooid addiction. In this article the studies that compared buprenorphine with methadone in the treatment of opiooid addiction is reviewed.

Key words: buprenorphine, methadone, opiooid addiction

Bull Clin Psychopharmacol 2000;10:205-212

Bir çok ülkede opiooid bağımlılığı tedavisinde temel farmakolojik yaklaşım, opiooid agonistlerinin kullanıldığı idame tedavisi şeklindedir (1). Bu amaçla ilk kullanılan ilaç ise opiooid agonisti olan metadon'dur. Opiooid bağımlılığında ilk kez Dole ve Nyswander tarafından bildirilen ve sentetik bir opiooid olan metadon, en yaygın kullanılan farmakolojik ajandır (2). ABD'nde 115 bin eroïn bağımlısının 40 eyaletteki 750 programda metadon kullandığı belirlenmiştir. Avrupa'da 17 ülkede toplam 119 bin kişide metadon kullanımı olduğu ve Avrupa'da eroïn bağımlılarının %12'sinin metadon kullandıkları bildirilmiştir (3). Metadon idame modeli, yasadışı opiooid kullanımında belirgin azalma, tedavide kalmayı arttırma ve psikososyal işlevlerde düzelmeyi net bir şekilde ortaya koymuştur (4,5). Ayrıca opiooid bağımlılığında metadon idame tedavisi, suça yönelik davranışlarda, ölüm oranında, HIV yayılımında dramatik bir azalmaya, bedensel sağlıklarında iyileşmeye ve iş edinme oranında yükselmeye neden olmuştur (6,7).

Tüm bu yararlarına rağmen metadon tedavisi

önemli sayıda bağımlı hasta tarafından istenmeyen ilaç tedavisi olarak değerlendirilmektedir (1). Opiooid bağımlılarının metadona karşı olan algılamaları ve söylentileri; bağımlıların metadon tedavisine katılmamlarını olumsuz bir şekilde etkileyebilir. Ayrıca uygun dozda kullanıma rağmen metadon tedavisiyle, istenilen olumlu seyri gösteremeyen vakalar bulunmaktadır (2). Bu sebeplerden dolayı opiooid idame tedavisinde alternatif ilaçların bulunması, tedavi olmamış opiooid bağımlılarının idame tedavisine katılımı için çekici olabilir (1).

Opiooid bağımlılığı tedavisi için araştırılan bu alternatif ajanlar arasında kısmi opiooid agonisti olan buprenorfin dikkate değer bir ilgi görmüştür (1,2). Opiooid bağımlılığı tedavisinde buprenorfinin potansiyel değeri, Jasinski ve arkadaşlarının (1978) yaptığı buprenorfinle ilgili başlangıç çalışması sayılabilecek, günlük 8 mg dil altı dozunun, sonradan alınan morfinin etkisini bloke ettiği ve belirgin bir fiziksel bağımlılık oluşturmadığını gözledikleri çalışmayla belirlemiştir (8). Benzer sonuçlar Bickel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ortaya

¹Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, AMATEM Servisi Bakırköy - İstanbul

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Uzm. Dr. Cüneyt Evren, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bakırköy - İstanbul
Tel: +90 (212) 543 6565

konmuştur (9). Mello ve Mendelson'un hayvanlar ve klinik laboratuvarında yaptıkları kapsamlı çalışmalar ise, buprenorfinin opioid bağımlısı primatlarda ve insanlarda eroïn alınımını engellediğini göstermiştir (10,11,12).

Buprenorfinin bir çok klinik avantajının var olduğu görülmektedir (1). Buprenorfin, metadon idame tedavisini istemeyen ya da metadon idame tedavisi için uygun olmayan bazı eroïn kullanan kişiler için tedavi yöntemi olabilir (13). Buprenorfin birkaç farmakolojik özelliğinden dolayı, opioid bağımlılığı tedavisinde güvenli ve etkin bir tedavi olarak görülmektedir (14). Buprenorfinin parsiyel mü reseptör agonist etkisine bağlı olarak, diğer tam agonistik etkili ilaçlara göre sınırlı bir solunum depresyonu yaptığı gösterilmiştir (15,16). Uzun plazma yarılanma ömrü ve reseptörden yavaş ayrılmasına bağlı olarak, uzun süreli etkilidir (17,18). Böylece günde bir kez ya da alternatif günler şeklinde uygulanabilir (19,20). Her ne kadar buprenorfinin, analjezik olarak bulunduğu ülkelerde eroïn bağımlıları tarafından damar yoluyla kullanımı olsa da (21), metadon ya da eroïn gibi tam agonistlere göre kötüye kullanım potansiyeli daha düşük olarak görünmektedir (1). Ayrıca klinik çalışmalar buprenorfin tabletlerine 2:1 ve 4:1 oranında nalokson eklenmesiyle oluşturulan kombinasyonun, kontrollü koşullarda enjekte edilmesinin buprenorfinin etkisini azalttığını göstermiştir (22,23). Kişi tabletleri eriterek enjekte etmeyi denediğinde ya yoksunluk ya da azalmış buprenorfin etkisi yaşayacaktır. Böylece özellikle yasadışı ya da yasal opiat ürünleriyle kıyaslandığında, buprenorfinin naloksonla kombinasyonunun yasadışı kullanımı tercih edilmeyecektir.

Buprenorfinle ilgili klinik çalışmalar üç grup altında toplanabilir; buprenorfini plasebo ile kıyaslayan çalışmalar, buprenorfinin değişik dozlarının etkinlik açısından kıyaslanması ve buprenorfini metadon ile kıyaslayan çalışmalar. Bunların dışında hergün ve alternatif günlerde buprenorfin uygulanmasını değerlendiren ve buprenorfinin nalokson ile kombine edildiğinde etkinliğini değerlendiren çalışmalar da bulunmaktadır. Buprenorfini plasebo, ya da buprenorfinin değişik dozlarıyla kıyaslayan geniş kapsamlı ve kontrollü çalışmalar buprenorfinin güvenilirliğini ve özellikle 8 mg buprenorfin dozunun diğer düşük buprenorfin dozlarına ve plaseboya göre etkin olduğunu göstermektedir (24,25,26).

Bu derlemede opioid bağımlılığı tedavisinde buprenorfini metadonla karşılaştıran klinik çalışmalar gözden geçirilmiştir.

Opioid bağımlılığı tedavisinde buprenorfinle metadonun etkinliğinin karşılaştırılması

Buprenorfini metadonla karşılaştıran çalışmalar, sabit doz uygulanan, esnek doz uygulanan, hem opioid hem de kokain bağımlılarında yapılan ve metadon idamesinden buprenorfine geçiş ile ilgili çalışmalar şeklinde incelenebilir.

Sabit doz uygulanan araştırmalar

Yapılan ilk çalışmalardan biri olan, Bickel ve arkadaşlarının (1988) 45 eroïn bağımlısının ayaktan detoksifikasyonunu kapsayan, rasgele, çift kör koşullardaki çalışmalarında, hastalara 3 hafta süreyle 2 mg buprenorfin veya 30 mg metadon uygulanmış, ardından 4 hafta boyunca doz azaltma dönemi sonrası 6 hafta boyunca plasebo uygulanmıştır. Tedavide kalma, madde kullanımı veya bildirilen semptomlar açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Araştırmacılar bu çalışmanın sonuçlarının, eroïn bağımlılarının detoksifikasyon tedavisinde buprenorfinin metadon kadar hastalar için kabul edilebilir ve etkin olduğunu gösterdiğini bildirmişlerdir (27).

Johnson ve arkadaşları (1992), 17 haftalık idame ve bunu takiben 8 haftalık detoksifikasyon fazından oluşan rasgele, çift kör ve paralel grup çalışmalarında, 8 mg/gün buprenorfini, 20 mg ve 60 mg/gün metadonla karşılaştırmışlardır. 162 tedavi arayışı içindeki gönüllü opioid bağımlısı bu çalışmaya alınmış ve zorunlu olmamakla beraber, nüksden koruyucu modeldeki danışmanlık sağlanmıştır. İdame tedavisi boyunca tedavide kalma oranı buprenorfin alan grupta, 20 mg/gün metadon alan gruba göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. İdrarda negatif opioid örneği oranı ise buprenorfin ve 60 mg/gün metadon alan gruplarda 20 mg/gün metadon alan gruba göre anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır. Detoksifikasyon süresinde opioid için negatif idrar örneği açısından gruplar arasında fark saptanmazken, tüm 25 hafta boyunca tedavide kalma oranları buprenorfin ve 60 mg/gün metadon alan gruplarda 20 mg/gün metadon alan gruba göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Tüm tedavilerin iyi tolere edildiği ve

olguların kendi bildirimleriyle belirlenen yan etkilerin benzer profil çizdiği gözlenmiştir. Danışmanlık alma oranları grupla arasında farklılık göstermemiştir. Bu çalışmada buprenorfinin 60 mg/gün metadon kadar etkili olduğu ve her ikisinin yasadışı opioid kullanımı açısından ve 25 hafta boyunca hastaları tedavide tutmada 20 mg/gün metadondan üstün olduğu sonucuna varılmıştır (28).

Diğer bir çalışmada 125 opioid bağımlısı hasta, 24 hafta süreyle 2 mg ve 6 mg/gün buprenorfin, 35 mg ve 65 mg/gün metadon tedavisine alınmıştır. Kosten ve arkadaşlarının (1993) bu çalışmalarında yasadışı opioid kullanımını engelleme açısından 6 mg buprenorfin 2mg'a göre üstünlük gösterirken, yüksek doz uygulama tedavide kalmayı arttırmamıştır. Tedavide kalma metadon kullanan hastalarda buprenorfin kullananlara göre anlamlı derecede daha iyiyken, idrar opioid testlerinde negatiflik oranı da anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçların buprenorfinin metadon kadar etkili olacağı hipotezini desteklemediği sonucuna varılmıştır (29).

Hem kokain hem de opioid bağımlısı olan 120 hastanın çalışma kapsamına alındığı çalışmalarında Schottenfeld ve arkadaşları (1994), hastaları rasgele olarak 12mg/gün buprenorfin, 65mg/gün metadon, 4mg/gün buprenorfin ve 20mg/gün metadon şeklinde 4 gruba ayırmışlardır. 26 hafta süreyle tedavide kalma oranları 12mg/gün buprenorfin (%58) ve 65mg/gün metadon (%62) kullanan gruplarda diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. Opioid negatif idrar örneklerinin oranı en yüksek 65mg/gün metadon (%59.6) alan grupta, daha sonra ise 12mg/gün buprenorfin (%42.6) alan grupta gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarından buprenorfin (12mg/gün) ve metadonun (65mg/gün) yüksek dozlarının, buprenorfin (4mg/gün) ve metadonun (20mg/gün) düşük dozlarına göre üstün olduğu bulunmuştur (30).

Ling ve arkadaşlarının (1996) çift kör, rasgele çalışmalarında tedavi arayışındaki 46'sı kadın, 179'u erkek olmak üzere toplam 225 opioid bağımlısı 1 yıl süreyle 8 mg/gün buprenorfin, 30 mg/gün metadon ya da 80 mg/gün metadon idame tedavisine alınmıştır. Etkinlikle ilgili objektif ve subjektif ölçümler (idrara toksikolojisi, tedavide kalma, opioid kullanma arzusu ve yoksunluk bulguları) çalışmanın ortasında ve sonunda değerlendirilmiş, güvenlikle ilgili veriler tüm 52 haftalık çalışma süresince toplanmıştır. Yüksek doz metadonla idame tedavisin-

deki hastalar, tedavide kalma, opioid kullanımı ve opioid kullanma arzusu için 26'ncı ve 52'inci haftalarda buprenorfin ve düşük doz metadon alan gruplara göre anlamlı derecede daha iyi sonuç göstermişlerdir. Buprenorfinin ciddi bir yan etkisi gözlenmemiştir. Araştırmacılara göre bu sonuçlar 8 mg/günlük buprenorfin etkinliğinin ortalama etkinliğin altında olduğunu göstermektedir (1).

24 haftalık, rasgele, çift kör klinik çalışmalarında Schottenfeld ve arkadaşları (1997) toplam 116 olguyu yüksek veya düşük günlük dil altı buprenorfin dozu (12 veya 4 mg) veya metadon (65 veya 20 mg) şeklinde 4 idame grubundan birine almışlardır. Ölçümler tedavide kalma ve yasal olmayan opioid veya kokain kullanımı idrar toksikoloji testleri ve kişinin kendi bildiri ile yapılmıştır. Opioid pozitif toksikoloji testi oranları 65 mg metadonla en az (%45) daha sonra sırasıyla 12 mg buprenorfin (%58), 20 mg metadon (%72) ve 4 mg buprenorfin (%77) şeklinde bulunmuştur. 65 mg metadon ve 12 mg buprenorfinle her iki düşük doz arasında anlamlı fark saptanmıştır. Bu sonuçlar yüksek günlük doz buprenorfin ve metadon dozunun düşük dozlara göre, yasal olmayan opioid kullanımını azaltmada üstün olduğunu desteklemiştir. Kokain kullanımını azaltmada ise buprenorfinin metadona göre üstün olduğunu kanıtlamamıştır (31).

Schottenfeld ve arkadaşlarının (1998) bir önceki çalışmalarının devamı niteliğindeki diğer bir çalışmada, 80 erkek ve 36 kadın hasta rasgele olarak dil altı buprenorfin (4 veya 12 mg) veya metadon (20 veya 65 mg) tedavisine alınmıştır. İdame tedavisi alkol veya benzodiazepin kullanımı açısından anlamlı farklılık göstermemiştir. 4 mg buprenorfin alan kadınlarda yasadışı opioid kullanmama oranı yüksek bulunmuştur. Kadınlarda tedavide kalma, düşük opioid pozitif idrar örneği ve yasadışı opioid kullanmama oranı yüksek olarak saptanmıştır. Yaşam boyu sedatif bağımlılığının daha iyi tedavide kalmayla anlamlı şekilde ilişkili olduğu gözlenmiştir. Metadon grubunda değil ama buprenorfin grubunda, azalmış kokain pozitif idrar örneği oranı ve artmış kokain kullanmama oranları, yasadışı opioid kullanmama oranının artmasıyla ilişkili bulunmuştur (32).

Esnek doz uygulanan araştırmalar

Walsh ve arkadaşlarının, biri paralel grup kullanılarak (1994) diğeri çapraz (1993) dizaynda yaptıkları ve buprenorfin dozunun 32 mg'a kadar çıktığı iki

çalışmada buprenorfin metadonla karşılaştırılmıştır(16, 28). Her iki çalışmada da buprenorfinin etkilerinde, etkilerin değerlendirildiği çeşitli parametreler arasında farklılık görülmeyle beraber, genellikle 8 ila 32 mg doz aralığında tavan etkisi olduğu ve bu dozların etkisinin 60 mg metadonla oluşan etkiyle benzer olduğu gözlenmiştir. Ayrıca buprenorfinin etkisinin metadona göre daha hızlı başladığı bulunmuştur. Paralel grup çalışmasında yüksek doz buprenorfin (8-32mg) ilaç alımından 48 saat sonrasına kadar belirgin olan uzun süreli etki göstermiştir (16). Çapraz çalışmada buprenorfin (8-32mg) ve metadon (60mg), ilaç alımından 24 saat sonra alınan opioid agonistinin (Hydromorphone) etkisine blokaj oluşturmuşlardır (33).

26 haftalık tedavi programına başvuran 164 opioid bağımlısı, Strain ve arkadaşları (1994a) tarafından rasgele ve çift kör şeklinde 50 mg metadon veya 8 mg buprenorfin tedavisine alınmış ve ilk 16 hafta boyunca muhtemel doz değişiklikleri yapılmıştır. İdrar örnekleri haftada 3 kez alınmış ve haftada bir görüşme sağlanmıştır. Buprenorfin (ortalama doz=8.9 mg/gün) ve metadonun (ortalama doz=54 mg/gün), tedavide kalma, tedaviye ve görüşmelere uyum açısından eşit derecede etkin olduğu bulunmuştur. İdrarda opioid pozitiflik oranı buprenorfin için %55, metadon için %47 iken, kokain için bu oranlar sırasıyla %70 ve %58 olarak bulunmuştur. Bulgular doz arttırılan vakalarda, doz arttırmanın opioid kullanımını azalttığı ancak kokain kullanımını azaltmadığını göstermiştir. Çalışmanın sonuçları klinik olarak esnek doz uygulandığında, opioid bağımlılığı tedavisinde buprenorfinin metadonla eşdeğer etkinlik gösterdiğine daha ileri bir destek göstermektedir (2).

Strain ve arkadaşlarının (1994b) diğer bir çalışmasında, hem opioid hem de kokain kullanımı olan 51 hastada, 26 haftalık tedavi programında rasgele, çift kör olarak, ya 8 mg dilaltı buprenorfin ya da 50 mg oral metadonla tedaviye başlanmış ve yasadışı opioid ya da kokain kullanımına göre 16 hafta boyunca doz artırımına gidilmiştir. Çalışmada buprenorfin için en yüksek doz 16mg/gün, ortalama doz 11.2mg/gün iken, metadon için en yüksek doz 90mg/gün ve ortalama doz ise 66.6mg/gün olmuştur. Buprenorfin ve metadonun tedavide kalma, opioid negatif idrar sonuçları ve tedaviye ve danışmanlığa uyum açısından eşit derecede etkin olduğu, her iki tedavinin kokain kullanımını azaltmada seçici etki göstermediği bulunmuştur.

Araştırmacılara göre bu sonuçlar buprenorfin ve metadonun opioid bağımlılığı tedavisinde eşit derecede etkili olduğuna destek göstermektedir (34).

Başka bir çift kör klinik çalışmalarında Strain ve arkadaşları (1996), opioid bağımlılarının ayaktan tedavisinde buprenorfinle (n=43; ortalama doz=9.0mg/gün dil altı) metadonu (n=43; ortalama doz=54mg/gün oral yolla) kıyaslamışlardır. İlaç tedavisine ek olarak 16 haftalık idame fazı boyunca bireysel görüşmeler, haftalık grup terapileri ve tıbbi yardım sağlanmıştır. Her iki gruptaki hastalar zaman içinde Bağımlılık Şiddet İndeksiyle (Addiction Severity Index) değerlendirilen psikososyal fonksiyon görmede, idrar testlerinde opioid için pozitif olma oranlarında ve kendi bildirimleriyle yoksunluk semptomlarında, yasa dışı opioid ve kokain kullanımında anlamlı ve anlamlılığa yakın düzelme göstermiştir. Zaman içinde opioid pozitif idrarlarda devam eden düzelme eğilimi buprenorfinde gözlenirken, metadonda gözlenmemiştir. Araştırmacılar bu sonuçların, buprenorfinin opioid bağımlılığı tedavisindeki etkinliğine destek sağladığı görüşünü bildirmişlerdir (35).

Eder ve arkadaşlarının (1998) doz uygulamasının serbest olduğu ve buprenorfin için 8 mg şeklinde bir üst seviye belirlenirken metadon için böyle bir üst sınırın belirlenmediği 24 haftalık bir çalışmada, 34 opioid bağımlısının 16'sı buprenorfin ve 18'i metadon almıştır. Çoğul madde bağımlılığı, somatik hastalık ve/veya enfeksiyonu olan olguların çalışma dışı kaldığı bu çalışmada, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, buprenorfin alanlarda özellikle kokain için olmak üzere idrar sonuçlarında negatiflik oranı metadon alanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Tedavide kalma buprenorfin alan grupta metadon alan gruba göre daha düşük olarak saptanmıştır. Bu bulgular araştırmacılar tarafından, 8 mg buprenorfinin dozunun bağımlılık şiddeti yüksek olan olgularda düşük doz olabileceği, bununla beraber buprenorfinin daha motive olan olgularda etkin olduğu şeklinde yorumlanmıştır (36).

Tedavi arayışı içinde olan ve DSM-IV tanı kriterlerine göre opioid bağımlılığı tanısı alan 60 olgunun (19 kadın ve 41 erkek) çalışma kapsamına alındığı açık bir çalışmada Fischer ve arkadaşları (1999), 24 hafta süreyle dil altı en yüksek günlük doz 8 mg olmak üzere buprenorfin veya oral en yüksek günlük doz 80 mg olmak üzere metadon uygulamışlardır. Metadon alan grupta tedavide kalma oranı anlamlı derecede daha yüksek olarak bulunmuştur. Ancak yasadışı opioid alma oranının tedaviyi tamamlayan

buprenorfin grubunda anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Araştırmacılara göre bu sonuçlar tedavide kalmada metadonun üstün olduğunu desteklerken, buprenorfinin opioid bağımlılığının idame tedavisinde alternatif olduğu şeklindeki daha önceki yayınları desteklemekte ve özel alt grupların buprenorfinden faydalanabileceğini düşündürmektedir (37).

Hem opioid hemde kokain bağımlılığı bulunan olgularla ilgili çalışmalar

Hem opioid hem de kokain bağımlılığının bir arada bulunduğu vakalarla yapılan çalışmalardan üçünde kokain kullanımını azaltmada buprenorfin metadona göre üstünlük sağlamamıştır (31, 32, 34). Bir çalışmada buprenorfin grubunda azalmış kokain pozitif idrar örneği oranları ve artmış kokain kullanmama oranları, yasadışı opioid kullanmama oranlarının artmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (35). Başka bir çalışmada ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, buprenorfin alanlarda kokain için idrar sonuçlarında negatiflik oranı metadon alanlara göre daha yüksek bulunmuştur (36).

Metadon idamesinden buprenorfine geçiş ile ilgili araştırmalar

Kosten ve arkadaşlarının (1992), 25 mg metadon idamesinde olan 14 hasta ve eroin kullanan 27 kişinin çalışma kapsamına alındığı çalışmalarında eroin bağımlılarının veya metadon idamesindeki hastaların kısmi agonist buprenorfine 1 aylık ayaktan tedavi programında yüksek tedavide kalma oranı, minimal yoksunluk semptomları ve yasadışı opioid ve kokain kullanımında azalma ile geçilebileceğini göstermiştir (38).

30 (n=7) veya 60 (n=6) mg/gün oral metadon alırken buprenorfine geçilen hastalarda buprenorfinin etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda Walsh ve arkadaşları (1995) gönüllülere test dozu plasebo (dil altı ve oral), metadon (15, 30, ve 60 mg/gün oral) ve buprenorfin (2, 4 ve 8 mg/gün) uygulamışlardır. Test dozundan 6.5 saat sonra subjektif, fizyolojik, gözlemci değerlendirmesi ve kognitif/psikomotor ölçümler toplanmıştır. Buprenorfin değil ama metadon dozlarının uygulanmasıyla pupillalarda kontraksiyon ve ilacın opioid agonistik etkisini yansıtan subjektif değerlendirmelerde dozla ilişkili artış oluşmuştur. Metadonun ago-

nistik etkisinin 30 mg metadon kullananlarda, 60 mg metadon kullananlara göre daha belirgin olduğu saptanmıştır. Buprenorfin, 30 mg a göre 60 mg metadon idame tedavisinde daha belirgin olan opioid yoksunluk belirti ve bulgularına yol açmıştır. Bu bulgular araştırmacılar tarafından metadondan buprenorfine hızlı geçişlerde metadonun idame dozu ve buprenorfine geçiş dozuyla ilişkili olarak hastalarda rahatsızlık oluşabileceği şeklinde yorumlanmıştır (14).

Levin ve arkadaşlarının (1997) 1 ila 19 yıl süreyle metadon idame tedavisinde olan 18 gönüllü hastayı kapsayan çalışmalarında, 7 günlük ilaç değişiminden (60, 40, 30, 30, 0 mg metadon; 4, 8 mg buprenorfin) önce 10 güne kadar olgular 60 mg metadon dozunda tutulmuştur. Subjektif Opiyat Yoksunluk Skalası (Subjective Opiate Withdrawal Scale - SOWS) ile ölçülen ılımlı yoksunluk semptomları yaşayarak 15 olgu metadondan buprenorfine geçişi tamamlamışlardır. Yoksunluk semptomları buprenorfin alma zamanında günün ilk değerlendirmesinde en yüksek olarak bulunmuştur. SOWS değerleri değişimden 4 gün sonra bazal seviyeye inmiştir. Bu çalışma destekleyici yatan hasta ortamında yüksek metadon idame dozundan buprenorfine kabul edilebilir derecede tolerasyonla, hızla geçilebileceğini göstermektedir (39).

SONUÇ

Bir çok ülkede metadon kullanımı, opioid bağımlılığı tedavisine temel farmakolojik yaklaşımdır. Opioid bağımlısı hastalarda metadon ile idame modeli uygulanmasıyla bir çok avantaj sağlanmıştır. Ancak metadon tedavisini kabul etmeyen ve metadon ile istenilen seyiri göstermeyen hastalar için alternatif ilaç tedavilerinin geliştirilmesine gereksinim duyulmuştur. Kısmi opioid agonisti olan buprenorfin opioid bağımlılığı tedavisinde metadona alternatif olarak araştırılan ve uygulanan en önemli farmakolojik ajanlardan biridir.

Buprenorfini metadonla karşılaştıran çalışmaların sonuçları, opioid bağımlılığında yüksek doz ve özellikle esnek doz uygulamasında buprenorfinin en az metadon kadar etkili olduğu şeklindedir. Bununla beraber çalışma sonuçları hem opioid hem de kokain bağımlılarında buprenorfin için daha yüksek dozlar gerekebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmalar metadon tedavisinden buprenorfin tedavisine geçişin tolere edilebilir düzeyde yoksunluk semptomları ile

sağlanabildiğini göstermektedir.

Buprenorfinin kısmi agonistik etkisi solunum depresyonu ve kötüye kullanım açısından metadona göre avantaj sağlamakla beraber, buprenorfinin belli doz aralığında tavan etkisi göstermesi ve daha sonra antagonist etkisinin başlaması, tam agonist olan ve agonistik etkinin dozla orantılı olarak arttığı metadona göre dezavantaj olarak görülebilir.

Alternatif günlerde buprenorfin uygulanabilmesi metadona üstünlük sağlayabilir. Ancak buprenorfinin alternatif günlerde uygulandığı etkinlik ile ilgili çalışmalar bulunmakla beraber metadonla karşılaştıran çalışmalarda buprenorfinin alternatif günlerde uygulanmasına rastlanmamıştır. Benzer şekilde buprenorfinin naloksonla kombinasyonu da buprenorfini metadonla karşılaştıran klinik çalışmalarda kullanılmamıştır.

Sonuçlar, opioid bağımlılığında alternatif ilaç

tedavisi olarak buprenorfinin, metadon tedavisini kabul etmeyen opioid bağımlıların tedavi içine çekmek için faydalı olabileceğini, metadon tedavisi ile istenilen olumlu seyri göstermeyen hastalar için tedavi alternatifi sağlayabileceğini düşündürmektedir. Ancak çalışmalarda olgular genellikle rastgele seçilmiştir. Hangi özel alt grupların buprenorfinden faydalanabileceğini göstermemektedir. Hangi tedavi alternatifinin hangi hastaya uygulanabileceğini belirlemeye yönelik ve metadonun etkili olmadığı olgularda buprenorfinin etkinliğini değerlendirmeye yönelik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Opioid kullanımı, kullanan kişi, çevresi ve toplum için giderek artan bir şekilde sorun olmaya devam etmekte ve beraberinde birçok risk taşımaktadır. Bu kişiler için tedavinin çekiçi kılınması gerekmektedir. Tedavi seçeneklerinin artması hekimlere ve hastalara alternatif sağlayacaktır.

Kaynaklar:

- Ling W; Wesson DR; Charuvastra C; Klett CJ A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:401-7.
- Strain EC; Stitzer ML; Liebson IA; Bigelow GE Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1025-30.
- Türkcan A. Opiyat bağımlılığının uzun süreli tedavisinde antagonist ve agonist ilaçlar. *Klinik Psikofarmakolojide Yenilikler- IV, "Uluslararası Katılımlı Sempozyum"* (Ed) Çetin M, Ağargün MY, Ebrinç S. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi, 1998.
- Senay EC, Uchtenhagen A. Methadone in threatment of opioid dependence: a review of the world literature. In: Wester meyer J, Arif A, eds. *Methadone Maintenance in the Management of Opioid Dependence: An International Review*. New York, NY: Praeger Publishers, 1990:19-54.
- Uchtenhagen A. Policy and practice in methadone maintenance: an analysis of the worldwide experience. In: Wester meyer J, Arif A, eds. *Methadone Maintenance in the Management of Opioid Dependence: An International Review*. New York, NY: Praeger Publishers, 1990:55-74.
- Dole VP. Methadone treatment and the acquired immunodeficiency syndrome epidemic. *JAMA*. 1989;262:1681-1682.
- Swift R Treatment of addictive disorders. Kitap bölümü: *Manual of Therapeutics for Addictions*, Ed: Miller NS, Gold MS, Smith DE. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1997.
- Jasinski DR, Pevnick JS, Griffith JD. Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine: a potential agent for treating narcotic addiction. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:501-516.
- Bickel WK; Stitzer ML; Bigelow GE; Liebson IA; Jasinski DR; Johnson RE Buprenorphine: dose-related blockade of opioid challenge effects in opioid dependent humans. *J Pharmacol Exp Therapy* 1988; 247:47-53.
- Mello NK, Mendelson JH. Buprenorphine suppresses heroin use by heroin addicts. *Science* 1980;27:657-659.
- Mello NK, Mendelson JH, Kuehnie JC. Buprenorphine effects on human heroin self-administration: an operant analysis. *J Pharmacol Exp Therapy* 1982;223:30-39.
- Mello NK, Bree MP, Mendelson JH. Comparison of buprenorphine and methadone effects on opiate self-administration in primates. *J Pharmacol Exp Therapy* 1983;225:378-386.
- Resnick RB, Resnick E, Galanter M. Buprenorphine responders: a diagnostic subgroup of heroin addicts? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1991; 15:531-538.

14. Walsh SL; June HL; Schuh KJ; Preston KL; Bigelow GE; Stitzer ML Effects of buprenorphine and methadone-maintained subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;119:268-76.
15. Lewis JW Buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 1985;14:363-372.
16. Walsh SL; Preston KL; Stitzer ML; Cone EJ; Bigelow GE Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55:569-580.
17. Bullingham RES, McQuay HJ, Moore A, Bennett MRD Buprenorphine kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28:667-672.
18. Hambrook JM, Rance MJ The interaction of buprenorphine with the opiate receptor: lipophilicity as a determining factor in drug-receptor kinetics. In: Kosterlits HW (ed) *Opiates and endogenous opioid peptides*. Elsevier/North Holland; Biomedical Press, Amsterdam, 1976: 295-301.
19. Fudala PJ, Jaffe JH, Dax EM, Johnson RE Use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction. II. Physiologic and behavioral effects of daily and alternate-day administration and abrupt withdrawal. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 47:525-534.
20. Amass L, Bickel WK, Higgins ST, Badger G Alternate-day dosing during buprenorphine treatment of opioid dependence. *Life Sci* 1994; 17:1215-1228.
21. San L, Torrens M, Castillo C, Porta M, de la Torre R Consumption of buprenorphine and other drugs among heroin addicts under ambulatory treatment: results from cross-sectional studies in 1988 and 1990. *Addiction*. 1993;88:1341-1349.
22. Fudala PJ, Yu E, Macfadden W, Boardman C, Chiang CN Effects of buprenorphine and naloxone in morphine-stabilized opioid addicts. *Drug Alcohol Depend* 1998;50:1-8.
23. Mendelson J, Jones RT, Welm S, Baggott M, Fernandez I, Melby AK, Nath RP Buprenorphine and naloxone combinations: the effects of three dose ratios in morphine-stabilized, opiate-dependent volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;141:37-46.
24. Ling W J Substitution pharmacotherapies for opioid addiction: from methadone to LAMM and buprenorphine. *Psychoactive Drugs* 1994; 26:119-28.
25. Johnson RE Buprenorphine treatment of opioid dependence: clinical trial of daily versus alternate-day dosing. *Drug and Alcohol Depend* 1995; 40:17-25.
26. Ling W, Charuvastra C, Collins Jf, Batki S, Brown LS Jr, Kintaudi P, Wesson DR, McNicholas L, Tusel DJ, Malkermecker U, Renner JA Jr, Santos E, Casadonte P, Fye C, Stine S, Wang RI, Segal D Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial. *Addiction* 1998;93:475-86
27. Bickel WK; Stitzer ML; Bigelow GE; Liebson IA; Jasinski DR; Johnson RE A clinical trial of buprenorphine: comparison with methadone in the detoxification of heroin addicts. *Clin Pharmacol Ther* 1988b;43:72-78.
28. Johnson RE; Jaffe JH; Fundala PJ A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *JAMA*, 1992;267:2750-5.
29. Kosten TR; Schottenfeld R; Ziedonis D; Falcioni J Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:358-64.
30. Schottenfeld RS, Kosten TR, Pakes J, Ziedonis D, Oliveto A Buprenorphine vs. metadon maintenance for combined cocaine and opioid dependence. In: LS Harris (Ed) *Problems of Drug Dependence*, 1993. NIDA Research Monograph Series 1994;141:142.
31. Schottenfeld RS; Pakes JR; Oliveto A; Ziedonis D; Kosten TR Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(8):713-20.
32. Schottenfeld RS; Pakes JR; Kosten TR prognostic factors in Buprenorphine- versus methadone- maintained patients. *J Nerv Ment Dis* 1998;186:35-43.
33. Walsh SL, Preston KL, Stitzer M,L, Liebson IA Comparison....buprenorfin and metadon in non-dependent humans. In: LS Harris (Ed) *Problems of Drug Dependence*, 1992. NIDA Research Monograph Series 1993;132:333.
34. Strain EC; Stitzer ML; Liebson IA; Bigelow GE Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid-dependent cocaine users. *Psychopharmacology (Berl)* 1994;116:401-6.
35. Strain EC; Stitzer ML; Liebson IA; Bigelow GE Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:58-67.
36. Eder H; Fischer G; Gombas W; Jagsch R; Stuhlinger G; Kasper S Comparison of buprenorphine and methadone maintenance in opiate addiction. *Eur Addict Res* 1998;4(Suppl1):3-7.
37. Fischer G; Gombas W; Eder H; Jagsch R; Peternell A; Stuhlinger G; Pezawas L; Ashauer HN; Kasper S Buprenorphine versus methadone maintainance for the treatment of opioid dependence. *Addiction* 1999;94:1337-47.

38. Kosten TR, Morgan C, Kleber HD Phase II Clinical trials of buprenorphine: Detoxification and induction onto Naltrexone. In: JD Blaine (Ed) Buprenorphine: An alternative treatment for opioid dependence. NIDA Research Monograph Series 1992;121:101-119.
39. Levin FR; Fischerman MW; Connerney I; Foltin RW A protocol to switch high-dose, methadone-maintained subjects to buprenorphine. *Am J Addict* 1997;6:105-16.