BUPRENORFIN – LÉK NEBO DROGA?

Buprenorphine: medicine or drug?

IX: 1 - 211, 2007
ISSN 1212-4117**Petr Procházka**

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra radiologie a toxikologie

Summary

The work presented here summarizes available information on buprenorphine. The main purpose is to indicate the danger and risks resulting from the use of this medicine. The substance is currently being used as a replacement medicine in the treatment of the dependence on heroin. Like methadone, buprenorphine is also able to displace opiates from receptors. Buprenorphine belongs to so called opioid analgesics. It is an agonist of μ -receptors and antagonist of κ -receptors. If administered at high doses after pure opioid-agonists, such as heroin, antagonist effects can originate. Therefore, the agonist effect is diminished or abolished. It is thus a very effective medicinal substance. However, its administration is also associated with side and undesirable effects. These are respiratory depression, hepatic impairment, and a high probability of addiction. The addiction is the main cause of the interest in buprenorphine. It is comprised as a medicinal substance in medicinal products with proprietary names Subutex and Temgesic. These two medicinal products can be misused. Subutex and Temgesic were very rapidly introduced to the black market and they are being sold illegally. Together with this, the number of persons dependent on buprenorphine increases. Studies also demonstrated increases in the number of registered applications for the treatment of this dependence. Thus, the ever growing tendency to the misuse of buprenorphine is obvious. There is an experience that medicines belong to the most easily available and most frequently misused drugs. Buprenorphine effects are intensified by the action of alcohol or benzodiazepines. Similarly as benzodiazepines, barbiturates or tricyclic antidepressants, buprenorphine also indicates that a medicine can easily become a drug and come into the circulation through the mediation of the black market.

Key words: Buprenorphine – replacement therapy – Subutex – misuse of medicinal products – drug addiction

Souhrn

Tato práce shrnuje dostupné informace o buprenorfinu. Hlavním cílem je poukázat na nebezpečnost a rizika vyplývající z užívání tohoto léku. V současnosti je tato látka používána jako substituční lék na heroinovou závislost. Stejně jako metadon má i buprenorfin schopnost svými účinky „vytěsnit“ z receptorů opiáty. Buprenorfin patří mezi tzv. opioidní analgetika. Je agonista μ receptorů a antagonist na κ receptorech. Je-li podáván ve vysokých dávkách po čistých opioidagonistech jako heroinu, může vzniknout antagonistický účinek. Účinek agonistů je tím oslaben nebo zrušen. Je tedy velmi účinným lékem. Jeho podávání má však i vedlejší a nežádoucí účinky. Těmi jsou respirační deprese, poškození jater a vysoká pravděpodobnost vzniku návyku. Ten je hlavním předmětem zájmu o buprenorfin. Jako účinná látka je obsažen v preparátech s firemním názvem Subutex a Temgesic. Tato dvě léčiva mohou být zneužívána. Jak se ukázalo, Subutex a Temgesic se velmi rychle dostaly na černý trh a ilegálně se prodávají. Také společně s tím roste i počet závislých na buprenorfinu. Jak ukázaly studie, roste i počet zaevidovaných žádostí o léčbu této závislosti. Je tedy zřejmé, že trend zneužívání buprenorfinu má stále rostoucí tendenci. Jak ukazují zkušenosti, léky jsou jedny z nejlépe dostupných a zneužívaných drog. V kombinaci s alkoholem nebo benzodiazepiny dochází

k potencování účinků buprenorfinu. Stejně jako benzodiazepiny, barbituráty nebo tricyklická antidepresiva i buprenorfin dokazuje, jak snadno se může lék stát drogou a dostat se tak do oběhu prostřednictvím černého trhu.

Klíčová slova: Buprenorfin – substituční léčba – Subutex – zneužívání léků – drogová závislost

ÚVOD

V minulosti se jako substituční lék na heroinovou závislost požíval metadon. V dnešní době nabývají stále na významu léky obsahující buprenorfin jako účinnou látku. V ČR jsou distribuovány pod firemními názvy Subutex, Temgesic, Buprenex a Suboxene. Mechanismem účinku je antagonistická vazba na opioidní receptory a tím vyvážení agonistických opiátů, jako je heroin. Jsou tedy velmi účinným nástrojem léčby odvykacích syndromů po heroinu (Nešpor, 1997, s. 223-224). Jejich snadná dostupnost však způsobila průnik na černý trh a tím spustila i ilegální zneužívání. Velice problematická je i kombinace s alkoholem a jinými léky, kdy může dojít i k zástavě dýchání a smrti.

Tento článek je teoretickým souhrnem poznatků o buprenorfinu, jeho farmakokinetice, možnosti zneužití a vytvoření závislosti. Nezabývá se však hlouběji principy substitučních programů a sociálních aspektů pronikání této látky na černý trh. Tato problematika je velice složitá, a proto se článek omezuje pouze na fakta spojená s okruhy uvedenými výše.

CHARAKTERISTIKA

Buprenorfin je polosyntetický opiát. Základní strukturu tvoří morfin, ale na dusíku má připojenou cyklopropylmethylovou skupinu. Patří mezi opioidní analgetika, jelikož vykazuje analgetické účinky stejně jako morfin či metadon (Lüllmann et al., 2002). Je však také používán při substituční léčbě heroinové závislosti (Kahan, 2006, s. 1081-1087). Podává-li se totiž po čistých opioidagonistech, jako jsou diamorfin (heroin), kodein, metadon a morfin, může při velkých dávkách vzniknout antagonistický účinek čili účinek agonistů může být oslaben nebo zrušen a nahrazen účinkem buprenorfinu. Buprenorfin tedy může vytěsnit agonisty z receptorů. V České republice je buprenorfin obsažen v lécích Subutex a Temgesic. Subutex obsahuje látku ve formě buprenorphini hydrochloridum a je distribuován ve formě sublingválních tablet. Temgesic je injekční roztok téže látky jako v preparátu Subutex. Buprenorfin je také obsažen v preparátech s firemním názvem Buprenex a Suboxene.

Obr. 1 Chemická struktura Buprenorfinu

MECHANIZMUS ÚČINKŮ A FARMAKOKINETIKA

Buprenorfin je silné analgetikum vykazující silně narkotické agonistické a antagonistické účinky. Je to parciální μ agonista a antagonistista na κ receptoru. Je přibližně 30krát účinnější než morfin (Lejčko, 2006, s. 141-43).

Buprenorfin je možné podávat intravenózně, intramuskulárně i perorálně. Obvykle je po podání velmi rychle absorbován. Během několika minut po intramuskulárním podání dosahují plazmatické koncentrace maxima. Po 10 minutách se již významně neliší od koncentrací dosahovaných po podání téže dávky intravenózně. Při podání pod jazyk dosahují plazmatické koncentrace maxima během 90 minut. Vysoká afinita buprenorfinu k tukům a afinita k opioidním receptorům způsobuje relativně dlouhodobou účinnost (6-8 hodin). Mimoto tlumí kašel a působí depresoricky na dýchání. Analgetický účinek nastupuje během 10-30 minut, maxima dosahuje za 60-120 minut a přetrvává 6-8 hodin.

Buprenorfin je odbouráván v játrech a tenkým střevě N-dealkylací a glukurokonjugací. Je vyloučen stolicí v průběhu 7 dnů. Toto pomalé odbourávání je způsobeno průchodem enterohepatálním systémem. Takto se vyloučí asi 80 % metabolitů. Zbytek je vyloučen ve stejné podobě močí.

KOMPLIKACE

Podávání buprenorfinu je doprovázeno celou řadou nežádoucích účinků. Mimo vysoké pravděpodobnosti vzniku návyku je to např. respirační deprese. Zejména v kombinaci s užíváním benzodiazepinů nebo v souvislosti s nesprávným užíváním. Vlivem respirační deprese může dojít i ke smrti.

Další komplikací může být akutní poškození jater, pokud není lék užíván tak, jak je předepsáno. K takovému poškození dochází zejména při vysokých dávkách (hlavně intravenózně) a může být způsobeno mitochondriální toxicitou. Již existující nebo získané mitochondriální poškození (genetické nemoci, virové infekce, chronická hepatitis typu C, nadměrné užívání alkoholu, anorexie, přidružené mitochondriální toxiny jako aspirin, valproát, izoniazid apod.) může výskyt akutního poškození jater podpořit.

Další komplikací může však být i jeho analgetický účinek, který potlačí bolest jako symptom nemoci. Opatrnost je nutná zejména

u pacientů s poraněním hlavy a zvýšeným kranioálním tlakem, hypertrofií postavy, uretrální steatózou a hypotenzí. Buprenorfin může způsobit ortostatickou hypotenzi. Se zvýšenou opatrností by měli buprenorfin užívat zejména pacienti s astmatem nebo respirační insuficiencí (v souvislosti s respirační depresí), dále pacienti s renální (zhruba 20 % dávky je vylučováno močí) a jaterní insuficiencí (může být změněn metabolismus buprenorfinu v játrech).

Další komplikace může nastat u těhotných žen. V prvním trimestru těhotenství pravděpodobně neexistuje zvýšené riziko vzniku malformací po buprenorfinu. Nicméně chronické užívání této látky v posledních třech měsících těhotenství může způsobit vznik abstinčního syndromu u novorozence. Vysoké dávky na konci těhotenství mohou mít za následek vznik respirační deprese u novorozenců. Během kojení by se měla pacientka vyhnout podávání buprenorfinu, jelikož tato látka, ale i její metabolity přecházejí do mateřského mléka.

Účinek buprenorfinu je také ovlivněn některými látkami, kterých by se pacient v době léčby měl vyvarovat. Takovou látkou je např. alkohol, jenž zvyšuje sedativní účinek buprenorfinu. Dále jsou to benzodiazepiny, které mohou potencovat respirační depresi centrálního původu, což může vést k úmrtí pacienta. Samozřejmě i užívání dalších léků s tlumícím účinkem na centrální nervový systém by mělo být zváženo. Takovými léky jsou analgetika a antitusika opioidního původu, antidepresiva, neuroleptika, barbituráty apod. Také užívání inhibitorů monoaminooxidázy (MAOI) mohou pravděpodobně způsobit komplikace. Na základě zkušenosti s morfinem existuje pravděpodobně možnost potencování účinků buprenorfinu.

PRŮKAZ BUPRENORFINU

Nejjednodušší metodou záchytu je použití imunochemických screeningových testů. Ty jsou založeny na reakci antigenu (buprenorfin) a protilátky za vzniku komplexu. Vyhodnocení pak může probíhat různými způsoby (buď vytvořením barevné reakce, nebo naopak jejím nevytvořením). Problém u imunochemických screeningových metod je ve falešně pozitivní, nebo falešně negativní reakci. Tyto reakce jsou zapříčiněny např. přítomností jiných látek podobné struktury, jako je látka analyzovaná. Potom vyhodnocení ruší. Další použitelnou technikou je

tzv. One-step ELISA test s možností detekce buprenorfinu z různých biologických materiálů, jako jsou krev, moč, sliny a vlasy (De Giovanni et al., 2005, s. 1377-1379, Drummer 2006, s. 147-159).

Jako konfirmační metoda jsou používány tandemové systémy s hmotnostní detekcí jako HPLC/MS – vysokoúčinná kapalinová chromatografie nebo LC/MS – kapalinová chromatografie (Fox et al. 2006, s. 238-244). Kapalinová chromatografie však nabízí i jiné možnosti detekce, např. elektrochemickou detekcí (García-Fernandez et al., 2001, s. 704-708).

MOŽNOST ZNEUŽITÍ

Buprenorfin je vzhledem ke své dostupnosti stále více zneužívanou látkou. Jelikož je předepisován jako substituční lék závislosti na opiátech, vykazuje pro abuzéry opiátů atraktivní účinky. Jak ukazují studie, v roce 2004 se oproti roku 2003 zvýšil počet léčených uživatelů buprenorfinu (Studničková et al., 2005). Buprenorfin se stává zneužívaným lékem. Pro svou relativně snadnou dostupnost se dostává na černý trh. Vzhledem k tomu, že je Subutex možné dostat na předpis od praktických lékařů, stává se tím stále dostupnějším.

Studničková et al. uvádějí, že ze všech klientů, kteří v roce 2004 požádali o léčbu, uvedlo 145 osob Subutex jako základní drogu. Za první pololetí roku 2005 bylo zaevidováno již 138 žádostí o léčbu závislosti na Subutexu jako základní droze (Studničková et al., 2005).

Je tedy zřejmé, že možnost zneužití buprenorfinu je v současné době velká. Stejně jako tento lék existují i další skupiny, jako jsou benzodiazepiny, barbituráty apod., které jsou z hlediska zneužití nebezpečné a poměrně snadno dostupné.

ZÁVĚR

Stejně jako metadon je také buprenorfin lékem závislosti na opiátech, zejména heroinu. Ale také stejně jako metadon je zneužíván. Stal se relativně dostupným na černém trhu a levnějším než heroin. Trend abúzu této látky má za posledních pár let stoupající tendenci. Je zaevidován stále větší počet žádostí o léčbu závislosti na buprenorfinu jako základní droze. Tato látka je velmi často kombinována např. s alkoholem nebo benzodiazepiny, které její účinky potencují.

Substituční léky nejsou však jedinou skupinou léků, které jsou velmi často zneužívané. Dalšími rizikovými skupinami jsou např. benzodiazepiny, barbituráty, antihypertenziva, tricyklická antidepresiva nebo anestetika (mesokain, ketamin). Ty jsou relativně dobře dostupné, levné a účinné. Vzhledem k jejich častému zneužívání by měl být pohyb těchto léčiv více kontrolován a mělo by být pečlivě zváženo jejich použití. Zejména benzodiazepiny, které jsou dostupné na předpis praktického lékaře, jsou často zneužívanou skupinou (Diazepam, Lexaurin).

Se závislostí na buprenorfinu se v praxi setkávají sociální pracovníci v centrech prevence závislosti i lékaři v protidrogových léčebnách. Také studenti Zdravotně sociální fakulty by měli být seznámeni s touto problematikou, a to obzvláště studenti oborů zabývajících se psychosociální péčí a prevencí drogových závislostí.

LITERATURA

- BALÍKOVÁ, M.: *Forenzní a klinická toxikologie*. Praha: Galén, 2004.
- BOOTHBY L., A., DOERING., P., L.: Buprenorphine for the treatment of opioid dependence. *Am J Health Syst Pharm*. 2007. Vol. 64, s. 266-272.
- DE GIOVANNI, N., FUCCI, N., SCARLATA, S., DONZELLI, G.: Buprenorphine detection in biological samples. *Clin Chem Lab Med*. 2005. Vol. 43, s. 1377-1379.
- DRUMMER, O., H.: Drug testing in biological fluids. *Clin Biochem Rev*. 2006. Vol. 27, s. 147-159.
- FOX, E., J., TETLOW, V., A., ALLEN, K., R.: Quantitative analysis of buprenorphine and norbuprenorphine in urine using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Anal Toxicol*. 2006. Vol. 30, s. 238-244.
- GARCÍA-FERNÁNDEZ., M., A., FERNÁNDEZ-ABEDUL M., T., COSTA-GARCÍA., A.: Determination of buprenorphine in biological samples by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Chromatographia*. 2001. Vol. 53, s. 704-708.
- KAHAN, M., et al.: Misuse of and dependence on opioids. *Can Fam Physician*. 2006. Vol. 52, s. 1081-1087.
- LEJČKO, J.: Silné opioidy v léčbě chronické bolesti. *Neurol pro praxi*. 2006. Vol. 3, s. 141-143.
- LÜLLMANN, H., MOHR, K.: *Farmakologie a toxikologie*. Praha: Grada, 2002.
- NEŠPOR K.: Zkušenosti s buprenorfinem (Temgesic) při léčbě odvykacích syndromů po heroinu. *Alkoholizmus a drogové závislosti*. 1997. Vol. 32, s. 223-224.
- STUDNIČKOVÁ, B. et al.: *Výroční zpráva ČR 2004*. Centrální pracoviště drogové epidemie, Hygienická stanice Hl. m. Prahy, 2005. s. 176.
- VÁCHA, P., LAVIČKOVÁ, V.: Užívání ilegálních drog mezi populací studentů Jihočeské univerzity. *Kontakt, České Budějovice: JU ZSF* 2006. Vol. 8, s. 305-315.

Petr Procházka
petr.prochazka2@gmail.com