



DERLEME/REVIEW

Opiooid Kullanım Bozukluğu ve Farmakolojik Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Opiooid Use Disorder and Drugs Used in Pharmacological Treatment

F. Peyman Ertuğ¹ , Serkan Ecemiş¹ 

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

ABSTRACT

Opiooid use disorder remains a significant source of morbidity and mortality worldwide. Pharmacotherapy plays an important role in the treatment of opiooid use disorder to alleviate opiooid withdrawal symptoms, reduce relapse and ensure long-term recovery. Treatments with methadone, buprenorphine, naloxone, naltrexone, clonidine have been shown to be effective in correcting opiooid use disorder, treating addiction and reducing deaths from overdose. This review provides information on the biological mechanisms of opiooid dependence, pharmacokinetics, pharmacodynamics, indications and side effects of pharmacologic agents used in the treatment of opiooid use disorder. **Keywords:** Opiooids, opiooid use disorder, pharmacotherapy, naloxone, buprenorphine, naltrexone, methadone, clonidine.

ÖZET

Opiooid kullanım bozukluğu dünyada önemli bir şekilde morbidite ve mortalite kaynağı olmaya devam etmektedir. Farmakoterapi, opiooid yoksunluk semptomlarını hafifletmek, nüksetmeyi azaltmak ve uzun vadeli iyileşmeyi sağlamak amacıyla opiooid kullanım bozukluğunun tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Metadon, buprenorfin, nalokson, naltrekson, klonidin ile yapılan tedavilerin, opiooid kullanım bozukluğunu düzeltmede, bağımlılığın tedavisinde ve aşırı dozdan ölümleri azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Bu derlemede, opiooid bağımlılığının biyolojik mekanizmaları, opiooid kullanım bozukluğunun tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanların farmakokinetiği, farmakodinamiği, endikasyonları ve yan etkileri hakkında bilgi verilmektedir.

Anahtar kelimeler: Opiooidler, opiooid kullanım bozukluğu, farmakoterapiler, nalokson, buprenorfin, naltrekson, metadon, klonidin.

Giriş

Opiooid bağımlılığı, madde kullanım bozukluğu ve tekrarlamaya ile karakterize edilen kronik bir hastalıktır. Madde kullanım bozuklukları, ruhsal bozuklukların tanılma ve istatistiksel el kitabı'na (DSM-5) göre tolerans gelişimi, yoksunluk, kontrolsüz artan alım ve bir maddeye duyulan özlemi içeren bir dizi semptom olarak tanımlanır. Yapılan bir çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri'nde nüfusun %17'sinin tütün ürünleri kullandığı, yetişkinlerin %25'inin aşırı düzeyde alkol tükettiği ve %7'sine alkol kullanım bozuklukları tanısı koyulduğu gösterilmiştir¹. Bu çalışmada opiooid bağımlılığının biyolojik mekanizmaları, opiooid tedavisinde kullanılan ilaçların farmakolojik özellikleri, endikasyonları ve yan etkileri vurgulanmaktadır.

Opiooid Kullanım Bozukluğu ve Mevcut Salgın

Afyon, afyon haşhaşı papaver somniferum'dan elde edilen, morfin, kodein, tebain, papaverin gibi çeşitli biyoaktif opiooid alkaloidleri içeren bir maddedir. Ağrının ve diğer çeşitli tıbbi rahatsızlıkların hafifletilmesi için afyonun kullanımının kayıtlı geçmişi altı bin yıldan daha eskiye dayanmaktadır. 19. yüzyılın ikinci yarısında, morfinin afyondan kimyasal izolasyonu, asetik anhidritte kaynatılarak diasetilmorfine (erooin) dönüştürülmesinin keşfedilmesi ve hipodermik şırınganın icadı, topluca intravenöz opiooid kullanımının yaygınlaşmasına neden olmuş ve bunun sonucunda da bu bileşiklerin yüksek dozda kötüye kullanımı bağımlılığın ortaya çıkmasına neden olmuştur. Geçtiğimiz 40 yılda, küresel ölçekte, opiooid kullanım bozukluğu nedeniyle tedavi arayışında olan kişilerin sayısında ve opiooidle ilişkili aşırı doz vakalarının sayısında



istikrarlı bir artış olmuştur. Opioid bağımlılığının artış nedenleri arasında 1. sırada yeşil yada kırmızı reçeteye temin edilebilen narkotik analjeziklerin gereğinden fazla kullanılması, bu ilaçların aşırı sayıda reçete edilmesi, 2. sırada opioidlere bağımlı hale gelmiş ve ilacı sürekli tedarik edemeyenlerin yaygın ve ucuz olarak bulunan eroini kullanmaya başlaması, 3. sırada ise sentetik fentanilin yasa dışı üretilen analoglarının uyuşturucu ağına sızması, aynı zamanda yasa dışı opioid analjeziklerin, benzodiyepinlerin, esrar, halisonojenler ve psikostimülanlar gibi eğlence amaçlı kullanılan maddelerin kullanılması gelmektedir. Yapılan bir araştırmada, opioidlerin kokain ve metamfetamin gibi psikostimülanlarla birlikte kullanımı ile karakterize edilen ve opioid kaynaklı sedasyona karşı koymak ve/veya her iki uyuşturucu türünün öforijenik etkilerini artırmak için kullanılan dördüncü bir opioid salgını dalgasının ortaya çıktığı belirtilmiştir².

Opioid Kullanım Bozukluğunun Fizyolojik ve Farmakolojik Özellikleri

Opioid agonistleri, locus coeruleus'taki noradrenerjik nöronlar üzerindeki μ -opioid reseptörüne bağlandıklarında, norepinefrin düzeyinin azalmasına, bu durumda sedasyon, hipotansiyon ve azalmış solunum hızına neden olur³. Ancak opioidlerin kronik olarak alınması durumunda norepinefrin üzerindeki bu etkisine karşı tolerans gelişebilir. Opioid kullanımı bırakılırsa, noradrenerjik aktiviteyi artırmaya yönelik mekanizmalar devreye girer. Ancak opioidlerin locus coeruleus üzerindeki baskılayıcı etkisine karşı tolerans gelişmesi; hızlı kalp atışı, sistolik kan basıncında artış, göz bebeği genişlemesi ve iç huzursuzluk gibi opioid yoksunluk sendromunun tipik semptomlarıyla birlikte geçici bir sempatik hiperaktiviteye ("norepinefrin fırtınası") neden olur. Yoksunluğun devam etmesiyle noradrenerjik aktivite normalleşir ve yoksunluk belirtileri azalır. Opioid bağımlılığında yoksunluk sendromunun yoğunluğu bireyler arasında farklılıklar gösterebilir. Yoğun yoksunluk sendromunun, opioid kullanımına yeniden başlama nedenleri arasında yer aldığı belirtilmiştir⁴. Genetik mutant farelerde yapılan bir çalışmada, opioid reseptörlerinin kronik aktivasyonunun cAMP yolağını harekete geçirdiği ve bunun CREB(cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein)'in sürekli aktivasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. CREB'in aktivasyonu, AC8 ekspresyonunu artırarak cAMP yolağını ve CREB aktivitesini daha da güçlendirmektedir. Bu sürecin, locus coeruleustaki nöronlarda hiperaktiviteye neden olduğu belirtilmiştir⁵. Opioid kullanım bozukluk belirtilerinin diğer bir yolağı ise hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenidir. Vücudumuz stresli durumlarla karşılaştığında kortizol üretir. Stres tepkisi, kalp atış hızı, kan basıncı, enerji metabolizmasını artırırken, mide-bağırsak hareketinin ve bağışıklık sisteminin baskılanmasını içeren, savaş ya da kaç tepkisiyle ilişkilendirdiğimiz durumları içerir. Opioidler hastaya uygulandığında bu sistem baskılanır. Uygulama sonlandırıldığında, bu sistem daha aktif hale gelir. Bu tepkinin tekrar tekrar dalgalanmasıyla, sistem hiperaktif hale gelir ve birey üzerinde ciddi bir strese neden olur. Ortaya çıkan stresin, iştahı tetikleyebileceği de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir⁶⁻⁷.

Opioid Kullanım Bozukluğu Risk Faktörleri

Kronik ağrı koşullarının, opioid bağımlılığı riskini büyük ölçüde artırdığı görülmektedir⁸. Yetişkin erkek ve kadınlarda cinsel istismar ve saldırı şeklindeki travmanın reçeteli ve reçetesiz opioid kullanımını arttırdığı görülmüştür⁹. Akut ağrı tedavisi için başlatılan opioid kullanımının suistimali, opioid kullanım bozukluğu açısından önemli bir risk faktörüdür. Bağımlılığın, uzun süreli opioid kullanımına paralel olarak arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir¹⁰⁻¹¹⁻¹². Reçete yazılacak olan hastanın madde bağımlılığı geçmişi sorgulanmalıdır. Aksi halde bu durum, gelecekteki opioid doz aşımı riskini artırabilir¹³. Opioid kullanım bozukluğu risk faktörleri arasında; sosyodemografik faktörler, psikososyal faktörler, genetik, çevre, ağrı, ilaç ve alkol kullanımına bağlı faktörler yer almaktadır. Ancak bu faktörlerin hiçbiri tek başına bireyde opioidlerin kötüye kullanım riskini artırmaya yeterli değildir. Psikososyal faktörler (genç yaş, çoklu ağrı şikayetleri, madde kullanım bozuklukları), madde kullanımı ilgili faktörler (uyuşturucu ve alkol kötüye kullanımı öyküsü) ve genetik faktörler (PENK: preproenkefalin geni, MC2R: melanokortin geni)' in aynı bireyde bulunması durumunda reçeteli ilaç suistimali riskinin en yüksek olduğu öne sürülmektedir. Psikososyal komorbiditelerin ve genetik yatkınlığın olmadığı durumlarda, kontrollü bir ortamda stabil dozlarda opioid kullanan ağrı hastalarının opioidleri kötüye kullanımı veya bağımlı hale gelmeleri olası değildir. Öte yandan, kişisel veya ailesel madde kötüye kullanım öyküsü ve psikososyal komorbiditesi olan hastaların, opioidlerle tedavi programları dikkatli ve kontrollü planlanmalıdır. Aksi halde bu durumun opioidlerin kötüye kullanım riskini artırdığı gösterilmiştir¹⁴.

Opiooid Bağımlılığının Farmakolojik Tedavisi

Opiooid bağımlılığı tedavisi, opiooid yoksunluk semptomlarını azaltmayı, nüksetmeyi önlemeyi ve aşırı dozun ortaya çıkardığı olumsuz etkileri düzeltmeyi amaçlamaktadır¹⁵. Madde kullanım bozukluklarının tedavisine yönelik ilaçlar tam agonist (reseptörlere bağlanarak reseptörleri aktive eden, dolayısıyla reseptöre kenetli süreçleri başlatarak biyolojik bir yanıtı yol açan maddelere agonist, o reseptörün bilinen agonistleri içinde en yüksek efikasiteye sahip olanlarına da tam agonist denir), parsiyel agonist (Tek başına tam agonistten daha az agonist etki gösteren, bir agonistle birlikte kullanıldığında antagonistik etki gösteren maddeler) ve antagonistler (reseptöre bağlandığında etki oluşturmayan, agonistin bağlanmasını ve yanıtını engelleyen maddeler) olmak üzere üç grupta sınıflandırılabilirler¹⁶. Metadon, μ opiooid reseptörlerini hedefleyen bir tam agonisttir. Yapılan çalışmalarda, metadon'un buprenorfine göre hem opiooid hemde kokain bağımlısı olan bireylerin tedavisinde daha etkili olduğu gösterilmiştir¹⁷. Uyuşukluk, analjezi, öfori ve solunum depresyonu gibi etkilerinin doza bağlı olarak artabileceği belirtilmiştir¹⁸⁻¹⁹. Ayrıca metadon'un, klinikte günlük dozajına bağlı olarak kullanım bozukluğu ve uyum riski olduğu gösterilmiştir²⁰. Buprenorfin gibi kısmi agonistler metadona alternatif olarak geliştirilmiştir. Buprenorfin, μ reseptörlerini tam agonistlerle aynı derecede uyaramaz; dolayısıyla, metadonla karşılaştırıldığında buprenorfin kullanan hastalarda solunum depresyonu ve öfori görülme olasılığı daha düşüktür²¹. Nalokson, seçici olmayan kompetitif opiooid reseptör antagonistidir ve akut opiooid zehirlenmesinin tedavisinde kullanılır. Naltrekson da opiooid reseptör antagonistidir. Uzun etkili enjekte edilebilir naltreksonun, opiooid reseptörlerini bloke ettiği, nüksü ve opiooid aşırı doz riskini azalttığı gösterilmiştir²². Opiooid yoksunluğu semptomları ve tedavisi için kullanılan ilaçlar, (anksiyete ve huzursuzluk için benzodiazepinler, uykusuzluk için antidepresanlar, mide şikayetleri için antiemetikler ve yoksunluğa bağlı ağrılar için nonsteroidal antiinflatuarlar) da yine bağımlılık tedavi programları arasında yer almaktadır²³.

Opiooid Kullanım Bozukluğunun Tedavisinde Kullanılan Farmakolojik Ajanlar:

Metadon

Uzun etkili sentetik, μ , delta ve kappa-opiooid reseptör agonisti olan, ağrı ve opiooid kullanım bozukluğunun tedavisinde kullanılan metadon, aynı zamanda bir N metil-D-aspartat reseptör (NMDAR) antagonist ve merkezi sinir sisteminde serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörüdür²⁴. Metadon'un opiooid kullanım bozukluğunu ve ölümcül aşırı doz riskini azaltabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir²⁵. Detoksifikasyonun, metadon dozajlarının 10-28 günlük periyotlar boyunca kademeli olarak azaltılmasıyla gerçekleştirilebileceği ve metadonun yoksunluğun başlangıcında eroinin yerini alabileceği²⁶⁻²⁷, yoksunluk belirtilerini ve yan etkilerini düzeltebilmek için, başlangıç dozunun 30 mg, günlük dozunun da 80-100mg arasında yeterli olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir²⁸. Metadon; oral, nazal, bukkal, topikal, nöroaksiyel ve intravenöz yollardan uygulanabilir. Metadon'un analjezik etkisinin tekrarlanan uygulamalarla 8 ila 12 saat devam edebildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir²⁹. Metadon öncelikle CYP2B6 enzimi aracılığıyla metabolizasyona uğrar ve inaktif metaboliti olan 2-etil-1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidin (EDDP)'e dönüşür. Metadon; CYP3A4, CYP2C9 ve CYP2C19 enzimleri aracılığıyla da metabolize edilebilir³⁰. Oral yoldan alınan metadon'un biyoyararlanımı %80'dir³¹. Metadonun bildirilen yan etkileri arasında kabızlık, uyuşukluk, solunum depresyonu, QT uzaması yer alır³². Metadonun özellikle yüksek doz almında bireylerde kalp ritm bozukluğu olan tarsades de pointese neden olabileceği gösterilmiştir³³. Ağrı kontrolü için metadon alan kanser hastalarında hipoglisemi gelişebileceği gözlenmiştir³⁴. Metadon kullanımının merkezi sinir sisteminde ve bazal gangliyonlarda geniş çaplı hasara yol açabileceği belirtilmiştir³⁵. Yüksek doz metadon maruziyetinin böbrek yetmezliği, rabdomiyoliz ve kalıcı iştme kaybına sebep olabileceği gösterilmiştir³⁶.

Buprenorfin

Buprenorfin, μ , δ ve κ opiooid reseptörlerinde yüksek afiniteye ve nosiseptin opiooid (NOP) reseptörlerinde orta derecede afiniteye sahip güçlü bir analjeziktir³⁷. Buprenorfin ve buprenorfin/nalokson ABD'de 2002 yılından bu yana opiooid bağımlılığının tedavisinde yer almaktadır³⁸. Bazı çalışmaların sonuçları, acil serviste buprenorfin/nalokson tedavisinin, yasadışı opiooid kullanımını azaltabileceği ve bağımlılık tedavi programlarına katılımı artırabileceğini göstermiştir³⁹⁻⁴⁰. Buprenorfin, opiooid yoksunluğunun tedavisinde

klonidin veya lofeksidinden daha etkilidir⁴¹. Opiyat/Benzodiazepin bağımlısı hastaların, buprenorfin ile tedavisinin metadon tedavisine göre daha az şiddette yoksunluğa neden olduğunu ve yine buprenorfin ile tedavinin detoksifikasyonun tamamlanmasında daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur⁴². Klinikte 10-18 mg doz aralığında kullanılmaktadır⁴³. Klinik araştırmaların sonuçları, buprenorfinin 32 mg/gün dozunda daha etkili olabildiğini göstermektedir⁴⁴. Genel olarak ilk buprenorfin dozunun, kısa etkili bir opiyatın son kullanımından en geç 12 saat sonra ve uzun etkili bir opiattan 24 saat sonra verilmesi tavsiye edilir⁴⁵. Buprenorfin ilk geçiş eliminasyonuna uğrar ve bu nedenle oral biyoyararlanımı çok düşüktür⁴⁶. Sitokrom P450 enzimleri arasında yer alan CYP 3A4 enzimi, buprenorfinin N-dealkilasyonuna aracılık ederek bu bölgede sadece zayıf intrinsik aktiviteye sahip bir μ -opiooid agonisti olan norbuprenorfin'e dönüşmesini sağlar⁴⁷. Kronik opioid kullanımı olan bireylerde, 2 ng/ml veya daha yüksek doz plazma konsantrasyonlarında buprenorfinin, yüksek doz fentanil'e karşı koruyucu bir etki sağladığı belirtilmiştir⁴⁸. Buprenorfin/nalokson'un yan etkileri arasında baş ağrısı, kabızlık, uykusuzluk, karın ağrısı, bulantı, terleme, anksiyete, kas ağrısı ve iştahta değişiklikler⁴⁹, buprenorfinin yan etkileri arasında ise sedasyon, öfori, diğer opioidlere göre daha az solunum depresyonu⁵⁰, serotonin sendromu ve adrenal yetmezlik yer almaktadır⁵¹.

Naltrekson

Naltrekson, alkol ve opioid bağımlılığını tedavi etmek amacıyla kullanılan bir μ -opiooid reseptör antagonistidir. Aynı zamanda kappa ve delta-opiooid reseptörlerindeki zayıf bir şekilde bloke eder. Opioid zehirlenmesi ve opioid kullanıcılarındaki fizyolojik bağımlılığın tedavisinde kullanılabilir⁵². Naltrekson aynı zamanda mikrogliada bulunan opioid olmayan reseptörler (Toll benzeri reseptör 4 veya TLR4) üzerinde de antagonist etkiye sahiptir⁵³. Tipik günlük dozajları 50 ile 100 mg arasında değişebilen bir ilaçtır⁵⁴. Opioid kullanım bozukluğu olan hastalarda, günde 50 mg oral-naltrekson veya her 4 haftada bir kas içine verilen 380 mg'lık bir idame dozu ve detoksifikasyondan sonra 7 ile 10 gün arasında opiyatsız bir süreye ihtiyaç vardır⁵⁵. Metamfetamin kullanım bozukluğu olan kişilerde, 12 haftalık bir süre boyunca uzatılmış salınımlı enjektelerde edilebilir naltrekson ve günlük oral uzatılmış salınımlı bupropion kombinasyonu ile tedavinin, plaseboya göre daha yüksek etkili olduğu gösterilmiştir⁵⁶. Naltrekson'un oral biyoyararlanımı %5 ile %40 arasında değişir. Naltrekson sitokrom aracılı olmayan dehidrojenaz yoluyla aktif bir metabolit olan 6- β -naltreksol ve diğer iki minör metabolit olan 2-hidroksi-3-metoksi-6- β -naltreksol ve 2-hidroksi-3-metilnaltrekson'a metabolize edilir. Naltrekson ve metabolitleri en fazla böbrekler yoluyla atılır, dışkı yolu ise ikincil bir eliminasyon yolu olarak kabul edilir. 6- β -naltreksol'un ortalama eliminasyon yarılanma ömrü daha uzun olup 13 saat, naltrekson'un ortalama eliminasyon yarılanma ömrü ise 4 saattir⁵⁷. En sık bildirilen yan etkileri arasında bulantı ve kusma yer almaktadır. Baş ağrıları, deri döküntüleri, zihinsel keskinliğin azalması, depresyon, anksiyete ve enerji kaybı gibi yan etkiler naltrekson'un hafif yoksunluk sendromuna neden olmasına bağlı olarak, opioid kullanmamış kişilerde ve opioid yoksunluğu sırasında görülebilecek yan etkiler arasında yer alır⁵⁸. Ayrıca naltreksonun ürtikeryal döküntü ve anjiyoödem gibi yan etkileri de gösterilmiştir⁵⁹.

Nalokson

Nalokson, 1960 lı yılların başında bir opioid antagonisti olarak geliştirilmiştir⁶⁰. Düşük dozlarda uygulandığında nalokson, analjezik etkiyi sürdürürken, solunum depresyonu, sedasyon ve hipotansiyon gibi opioid yan etkilerini ortadan kaldırabilir. Ancak yüksek dozlarda nalokson, opioidlerin analjezik etkilerini bloke ederek opioid yoksunluğunun hızlanmasına neden olabilir⁶¹. Ameliyat sonrası opioid kaynaklı solunum depresyonunu önlemek için 0,04mg-2 mg doz aralığında parenteral yoldan nalokson kullanıldığı belirtilmiştir. 1 mg intravenöz (IV) yoldan nalokson uygulamasının etki süresinin 2 saat olduğu ifade edilmektedir. Nalokson'nun karaciğer ve kanda oluşan metabolitlerinin nalokson-3-glukuronidin, EN-3169 ve EN-2265 olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir⁶². Nalokson UGT2B7 enzimi tarafından metabolizasyona uğrar⁶³. Intravenöz, intramüsküler, subkutan ve intranasal yollardan uygulanabilir⁶⁴⁻⁶⁵. Nalokson, karaciğerde glukuronidasyon yoluyla ilk geçiş eliminasyonuna uğrar ve bu nedenle oral biyoyararlanımı çok düşüktür⁶⁶. Opioid kullanım bozukluğu olan bireylerde, nalokson'un yoksunluk belirtilerini (taşikardi, hafif ajitasyon veya anksiyete, hipertansiyon, karın ağrısı, halsizlik ve uykusuzluk) ortaya çıkardığı görülmüştür. Opioid kaynaklı solunum depresyonunun nalokson tarafından tersine

çevrilmesinin ardından nöbetler, pulmoner ödem, kardiyak aritmiler, hipertansiyon ve kalp durması gibi yan etkilerin olabileceği gösterilmiştir⁶⁷.

Klonidin

α_2 -adrenerjik reseptör agonisti bir ilaç olan klonidin, 25 yılı aşkın süredir hem yatan hasta hem de ayakta tedavi ortamlarında opioid yoksunluğunun tedavisinde kullanılmaktadır. Locus ceruleustaki α_2 otoreseptörlerine bağlanarak ve yoksunluğun neden olduğu hiperaktiviteyi baskılayarak etkisini gösterir. Yapılan bir çalışmada 0,4 mg/gün veya daha yüksek doz klonidinin, opioid yoksunluk sendromunun semptomlarını azalttığı gösterilmiştir⁶⁸. Klonidin, hipertansiyon, çocuklarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun tedavisi, tourette sendromunda görülen tiklerin yönetimi, kansere bağlı ağrının giderilmesi ve yenidoğan opioid yoksunluk sendromunda yardımcı tedavi olarak kullanılır. Ayrıca klonidinin, opioid, benzodiazepin ve alkole bağlı yoksunluk semptomlarını düzeltmek, anksiyete, uykusuzluk ve travma sonrası stres bozukluğunu (PTSD) tedavi etmek gibi çok sayıda endikasyon dışı kullanımı bulunmaktadır⁶⁹. Klonidin, %100'lük bir biyoyararlanımla ağızdan hızlı ve iyi bir şekilde absorbe olur. Yağda çözünürlüğü yüksektir. Merkezi sinir sistemine geçebilir. Plazmada %20 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Dağılım hacmi 1,7-2,5 l kg⁻¹'dir. Karaciğerde inaktif metabolitlerine dönüşür. Dozun %65'i değişmeden idrarla, %20'si ise dışkıyla atılır. Klerensi 1,9-4,3 ml kg⁻¹ dk⁻¹'dir ve eliminasyon yarılanma ömrü 6-23 saattir (ortalama 7,7 saat). Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması gerekir. İntravenöz uygulamadan sonra maksimum etkisi 10 dakikada görülebilir ve 3-7 saat devam edebilir. Oral uygulamada 60-90 dakika içerisinde maksimum plazma düzeyine ulaşabilir. Ağız kuruluğu, doza bağlı sedasyon, depresyon, sıvı tutulumu ve kabızlık yan etkileri arasında yer alır. İlacın hızla kesilmesi yaşamı tehdit eden rebound hipertansiyon ve taşikardiye yol açabilir. Tremens tedavisinde yüksek doz klonidin infüzyonunun bir komplikasyonu olarak Kolonik Psödoobstrüksiyon (ogilvie sendromu) görülebilir⁷⁰. Ayrıca doz aşımına bağlı sistolik kalp yetmezliği ve koroner vazospazma neden olabileceği gösterilmiştir⁷¹.

Sonuç

Opioid kullanım bozukluğu, çoğu durumda farmakolojik tedavi yöntemleriyle iyileştirilebilen, nüksetmeye eğilimli kronik bir hastalıktır. Mevcut tedavi seçenekleri opioid kullanım bozukluğu olan her birey için başarılı olmasa da yoksunluk olasılığını ve nüksetme eğilimini azaltacak seçenekler mevcuttur. Bu derleme; opioid bağımlılığına sebep olabilecek risk faktörleri, opioid bağımlılığı etiyojisi, opioid bağımlılığında kullanılan mevcut farmakolojik tedaviler ve opioid bağımlılığı olan bireylerin tedavi sonuçlarının iyileştirilebilmesi konusunda fikir vermektedir.

Kaynaklar

1. Wang S. Historical Review: Opiate Addiction and Opioid Receptors. *Cell Transplant*. 2019 Mar;28(3):233-238. Epub 2018 13.
2. Leyrer-Jackson JM, Acuña AM, Olive MF. Current and emerging pharmacotherapies for opioid dependence treatments in adults: a comprehensive update. *Expert Opin Pharmacother*. 2022 ;23:1819-30.
3. Srivastava AB, Mariani JJ, Levin FR. New directions in the treatment of opioid withdrawal. *Lancet*. 2020 20;395:1938-48.
4. Scherbaum, N., Bonnet, U. Neurobiology of opioid addiction. *Anaesthesist*. 2019;68:179-90.
5. Cao JL, Vialou VF, Lobo MK, Robison AJ, Neve RL, Cooper DC, Nestler EJ, Han MH. Essential role of the cAMP-cAMP response-element binding protein pathway in opiate-induced homeostatic adaptations of locus coeruleus neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:17011-6.
6. Brown KG, Capili B. CE: Opioid Use Disorder: Pathophysiology, Assessment, and Effective Interventions. *Am J Nurs*. 2020;120:38-46.
7. Milivojevic V, Sinha R. Central and Peripheral Biomarkers of Stress Response for Addiction Risk and Relapse Vulnerability. *Trends Mol Med*. 2018;24:173-86.
8. Nadeau SE, Wu JK, Lawhern RA. Opioids and Chronic Pain: An Analytic Review of the Clinical Evidence. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2021;2:721357.
9. Austin AE, Short NA. Sexual Violence, Mental Health, and Prescription Opioid Use and Misuse. *Am J Prev Med*. 2020;59:818-27.
10. Thomas AT, Fields KG, Kaye AD, Urman RD. Factors Associated With Prescription Opioid Abuse and Dependence Among Those Reporting Prescription Opioid Misuse: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Pain Physician*. 2022;25:E669-E79.
11. Shah A, Hayes CJ, Martin BC. Characteristics of Initial Prescription Episodes and Likelihood of Long-Term Opioid Use - United States, 2006-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:265-69.

12. Edlund MJ, Martin BC, Russo JE, DeVries A, Braden JB, Sullivan MD. The role of opioid prescription in incident opioid abuse and dependence among individuals with chronic noncancer pain: the role of opioid prescription. *Clin J Pain*. 2014;30:557-64.
13. Webster, Lynn R. MD. Risk Factors for Opioid-Use Disorder and Overdose. *Anesthesia & Analgesia*. 2017;125:1741-48.
14. Sehgal N, Manchikanti L, Smith HS. Prescription opioid abuse in chronic pain: a review of opioid abuse predictors and strategies to curb opioid abuse. *Pain Physician*. 2012;15:ES67-92.
15. Kosten TR, Baxter LE. Review article: Effective management of opioid withdrawal symptoms: A gateway to opioid dependence treatment. *Am J Addict*. 2019;28:55-62.
16. Douaihy AB, Kelly TM, Sullivan C. Medications for substance use disorders. *Soc Work Public Health*. 2013;28:264-78.
17. Bonhomme J, Shim RS, Gooden R, Tyus D, Rust G. Opioid addiction and abuse in primary care practice: a comparison of methadone and buprenorphine as treatment options. *J Natl Med Assoc*. 2012;104:342-50.
18. Bell J, Strang J. Medication Treatment of Opioid Use Disorder. *Biol Psychiatry*. 2020 ;87:82-88.
19. Buresh M, Stern R, Rastegar D. Treatment of opioid use disorder in primary care *BMJ* 2021;373:n784
20. Edinoff, A. N., Fahmy, O. H., Spillers, N. J. et al. Low-Dose Initiation of Buprenorphine: A Narrative Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2023;27:175–181
21. Whelan PJ, Remski K. Buprenorphine vs methadone treatment: A review of evidence in both developed and developing worlds. *J Neurosci Rural Pract*. 2012;3:45-50.
22. Wang SC, Chen YC, Lee CH, Cheng CM. Opioid Addiction, Genetic Susceptibility, and Medical Treatments: A Review. *Int J Mol Sci*. 2019;20:4294.
23. Sigmon SC, Bisaga A, Nunes EV, O'Connor PG, Kosten T, Woody G. Opioid detoxification and naltrexone induction strategies: recommendations for clinical practice. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2012 ;38:187-99.
24. Davis AM, Inturrisi CE. d-Methadone blocks morphine tolerance and N-methyl-D-aspartate-induced hyperalgesia. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289:1048-53.
25. Toce MS, Chai PR, Burns MM, Boyer EW. Pharmacologic Treatment of Opioid Use Disorder: a Review of Pharmacotherapy, Adjuncts, and Toxicity. *J Med Toxicol*. 2018 ;14:306-322.
26. Gossop M, Griffiths P, Bradley B, Strang J. Opiate withdrawal symptoms in response to 10-day and 21-day methadone withdrawal programmes. *Br J Psychiatry*. 1989;154:360–63.
27. Strang J, Gossop M. Comparison of linear versus inverse exponential methadone reduction curves in the detoxification of opiate addicts. *Addict Behav*. 1990;15:541-7.
28. Schuckit MA. Treatment of Opioid-Use Disorders. *N Engl J Med*. 2016;375:357-68.
29. Gloria Lai, Edwin N. Aroke, Sarah Jingying Zhang, Rediscovery of Methadone to Improve Outcomes in Pain Management, *Journal of PeriAnesthesia Nursing*. 2022;37:425-34.
30. Kharasch, E. D. and Stubbert, K. Role of Cytochrome P4502B6 in Methadone Metabolism and Clearance. *J Clin Pharmacol*. 2013;53:305-13.
31. Davis, M., Walsh, D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer*. 2001;9:73–83.
32. Verina Hanna, Helen Senderovich, Methadone in Pain Management: A Systematic Review, *The Journal of Pain*. 2021;22:233-45.
33. Krantz MJ, Lewkowicz L, Hays H, Woodroffe MA, Robertson AD, Mehler PS. Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. *Ann Intern Med*. 2002 17;137:501-4.
34. Malboosbaf R, Hatami N, Maghsoomi Z. Methadone-induced hypoglycemia: A case report. *J Diabetes Investig*. 2023;14:145-46.
35. Gasimova U, Afzal KM, Acharya AB. Neurological Manifestations of Chronic Methadone Maintenance Therapy: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2022 24;14:e29534.
36. Ghasemi S, Izadpanahi S, Yaghoubi MA, Brent J, Mehrpour O. Methadone associated long term hearing loss and nephrotoxicity; a case report and literature review. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2019;14:48.
37. Khroyan TV, Wu J, Polgar WE, Cami-Kobeci G, Fotaki N, Husbands SM, Toll L. BU08073 a buprenorphine analogue with partial agonist activity at μ -receptors in vitro but long-lasting opioid antagonist activity in vivo in mice. *Br J Pharmacol*. 2015;172:668-80.
38. Strain EC, Harrison JA, Bigelow GE. Induction of opioid-dependent individuals onto buprenorphine and buprenorphine/naloxone soluble-films. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89:443-9.
39. D'Onofrio G, Chawarski MC, O'Connor PG, Pantalon MV, Busch SH, Owens PH, Hawk K, Bernstein SL, Fiellin DA. Emergency Department-Initiated Buprenorphine for Opioid Dependence with Continuation in Primary Care: Outcomes During and After Intervention. *J Gen Intern Med*. 2017;32:660-66.
40. D'Onofrio G, O'Connor PG, Pantalon MV, Chawarski MC, Busch SH, Owens PH, Bernstein SL, Fiellin DA. Emergency department-initiated buprenorphine/naloxone treatment for opioid dependence: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1636-44.
41. Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD002025.
42. Reed LJ, Glasper A, de Wet CJ, Bearn J, Gossop M. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opiate withdrawal: possible advantages of buprenorphine for the treatment of opiate-benzodiazepine codependent patients? *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:188-92.
43. Rudolph KE, Williams NT, Goodwin ATS, Shulman M, Fishman M, Díaz I, Luo S, Rotrosen J, Nunes EV. Buprenorphine & methadone dosing strategies to reduce risk of relapse in the treatment of opioid use disorder. *Drug Alcohol Depend*. 2022;239:109609.

44. Grande LA, Cundiff D, Greenwald MK, Murray M, Wright TE, Martin SA. Evidence on Buprenorphine Dose Limits: A Review. *J Addict Med.* 2023;17:509-516. 5.
45. Kumar R, Viswanath O, Saadabadi A. Buprenorphine. [Updated 2023 Nov 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024.
46. Marquet, P. Pharmacology of High-Dose Buprenorphine. In: Kintz, P., Marquet, P. (eds) Buprenorphine Therapy of Opiate Addiction. Forensic Science and Medicine. Humana Press, Totowa, 2002.
47. Orman, J. S., Keating, G. M. Buprenorphine/Naloxone. *Drugs.* 2009;69:577–607.
48. Olofsen E, Algera MH, Moss L, Dobbins RL, Groeneveld GJ, van Velzen M et al. Modeling buprenorphine reduction of fentanyl-induced respiratory depression. *JCI Insight.* 2022;7:e156973.
49. Sema Baykara, Kübra Alban, The effects of buprenorphine/naloxone maintenance treatment on sexual dysfunction, sleep and weight in opioid use disorder patients, *Psychiatry Research.* 2019;272:450-53.
50. Urits I, Pham C, Swanson D, Berardino K, Bandi P, Amgalan A et al. The utilization of buprenorphine in chronic pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2020;34:355-68.
51. Shulman, M., Wai, JM & Nunes, Opioid Kullanım Bozukluğu için EV Buprenorfin Tedavisi: Genel Bakış. *CNS İlaçları.* 2019;33:567–80.
52. Singh D, Saadabadi A. Naltrexone. [Updated 2023 May 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024.
53. Zhang P, Yang M, Chen C, Liu L, Wei X, Zeng S. Toll-Like Receptor 4 (TLR4)/Opioid Receptor Pathway Crosstalk and Impact on Opioid Analgesia, Immune Function, and Gastrointestinal Motility. *Front Immunol.* 2020;8:1455.
54. Toljan K, Vrooman B. Low-Dose Naltrexone (LDN)-Review of Therapeutic Utilization. *Med Sci (Basel).* 2018;6:82.
55. Perez-Macia V, Martínez-Cortes M, Mesones J, Segura-Trepichio M, Garcia-Fernandez L. Monitoring and Improving Naltrexone Adherence in Patients with Substance Use Disorder. *Patient Prefer Adherence.* 2021;15:999-1015.
56. Trivedi MH, Walker R, Ling W, Dela Cruz A, Sharma G, Carmody T et al. Bupropion and Naltrexone in Methamphetamine Use Disorder. *N Engl J Med.* 2021;384:140-53.
57. Ornellas T, Chavez B. Naltrexone SR/Bupropion SR (Contrave): A New Approach to Weight Loss in Obese Adults. *P T.* 2011;36:255-62.
58. Gonzalez, JP, Brogden, RN Naltrexon. *Drugs.* 1988;35:192–213
59. Heck J, Burda K, Hillemaier T, Bleich S, Stichtenoth DO, Groh A. Naltrexone-induced drug eruption. *Clin Case Rep.* 2020;8:2049-50.
60. Sadove MS, Balagot RC, Hatano S, Jobgen EA. Study of a narcotic antagonist--N-allyl-noroxymorphone. *JAMA.* 1963;183:666-8.
61. Chen KY, Chen L, Mao J. Buprenorphine-naloxone therapy in pain management. *Anesthesiology.* 2014;120:1262-74.
62. Saari TI, Strang J, Dale O. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Naloxone. *Clin Pharmacokinet.* 2024;63:397-422. doi: 10.1007/s40262-024-01355-6. Epub 2024 Mar 14. PMID: 38485851; PMCID: PMC11052794.
63. Jarrar Y, Lee SJ. The Functionality of UDP-Glucuronosyltransferase Genetic Variants and their Association with Drug Responses and Human Diseases. *J Pers Med.* 2021;11:554.
64. Weber JM, Tataris KL, Hoffman JD, Aks SE, Mycyk MB. Can nebulized naloxone be used safely and effectively by emergency medical services for suspected opioid overdose? *Prehosp Emerg Care.* 2012;16:289-92.
65. Williams, K., Lang, E. S., Panchal, A. R., Gasper, J. J., Taillac, P., Gouda, J., Hedges, M. Evidence-Based Guidelines for EMS Administration of Naloxone. *Prehospital Emergency Care.* 2019;23:749–63.
66. Sivilotti ML. Flumazenil, naloxone and the 'coma cocktail'. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81:428-36.
67. Maarten van Lemmen, Jeffrey Florian, Zhihua Li, Monique van Velzen, Eveline van Dorp, Marieke Niesters et al. Opioid Overdose: Limitations in Naloxone Reversal of Respiratory Depression and Prevention of Cardiac Arrest. *Anesthesiology.* 2023;139:342–53.
68. Kleber, H. D. Pharmacologic treatments for opioid dependence: detoxification and maintenance options. *Dialogues in Clinical Neuroscience,* 2007;9:455–70.
69. Yasaei R, Saadabadi A. Clonidine. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459124/>.
70. Jamadarkhana S, Gopal S. Clonidine in adults as a sedative agent in the intensive care unit. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2010;26:439-45.
71. Bhullar J, Patel A, Chitithoti J, Venter F, Win T, Joolhar F. Clonidine Overdose as an Unusual Cause of Heart Failure. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2022 ;10:23247096221106856.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

F. Peyman Ertuğ
 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
 Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
 Adana, Türkiye
 e-mail: pertug@cu.edu.tr

Geliş tarihi/ Received: 29.05.2024

Kabul tarihi/Accepted: 18.11.2024