

# BUPRENORFİN VE BENZODİAZEPİN BERABER KULLANIMI İLE ORTAYA ÇIKAN SOLUNUM DEPRESYONU

Hasan Kaya<sup>1</sup>, Özlem Bolat Kaya<sup>2</sup>, Salih Cihat Paltun<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği

<sup>2</sup> Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği

<sup>3</sup> Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği

**Yazışma adresi/Correspondence:** Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği Sıhhiye /Ankara

dr.kaya.hasan@gmail.com

## ABSTRACT

### Respiratory Depression caused by Buprenorphine and Benzodiazepine Use

Buprenorphine is a semi-synthetic opioid derived from thebaine. It is used for analgesic effect and opioid substitution therapy. In Turkey, buprenorphine and naloxone combination (Suboxone®) has been used in opioid substitution therapy since 2010. In this paper respiratory depression arising after buprenorphine use together with benzodiazepine will be told and possible mechanisms of this interaction will be discussed.

**Keywords:** Buprenorphine, benzodiazepine, respiratory depression

## ÖZET

### Buprenorfin ve Benzodiazepin Beraber Kullanımı İle Ortaya Çıkan Solunum Depresyonu

Buprenorfin tebainden elde edilen yarı sentetik bir opioiddir. Analjezik etki sağlamada ve opioid yerine koyma tedavisinde kullanılmaktadır. Türkiye’de 2010 yılından beri opioid yerine koyma tedavisi (OYT) amacıyla naloksonu da içeren preparatlar halinde bulunmaktadır (Suboxone®). Bu yazıda benzodiazepin ve buprenorfin beraber kullanımı ile gelişen solunum depresyonu olgusu anlatılacak ve bu etkileşimin olası mekanizmaları tartışılacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Buprenorfin, benzodiazepin, solunum depresyonu

## GİRİŞ

Eroin bağımlılığı dünya çapında önemini korumaya ve çeşitli sebeplerle ölümcül sonuçlara yol açmaya devam etmektedir. Eroin bağımlılığının tedavisi, sürdürüm tedavileri (metadon ve buprenorfin) ile önemli bir gelişim göstermiştir. Bu yerine koyma programlarının primer amacı damar içi madde kullanımına bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır. Bu tedaviler ile opioid kullanımını tıbbi olarak kontrol altında tutmak ve yasa dışı madde teminini azaltmak hedeflenmektedir.

Farklı ülkelerin opioid bağımlılığı için detoksifikasyon ve sürdürüm tedavi stratejileri farklı olabilmektedir. Çeşitli opioid türevleri kullanılmakta ve farklı tedavi izlem sistemleri organize edilmektedir. 2002 yılında buprenorfin ABD’de Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından opioid bağımlılığı tedavisinde onaylanmıştır. Ülkemizde ise buprenorfin, onayı bulunan tek opioid agonistidir. Dünyada tek başına buprenorfin preparatları bulunurken ülkemizde buprenorfin/nalokson oranı 4/1 olacak şekilde 2/0.5 mg ve 8/2 mg’lık kombine preparatları bulunmaktadır.

Günümüzde buprenorfinin opioid yerine koyma tedavisinde (OYT) faydaları gösterilmiştir. Güvenlik profili diğer OYT’lerle karşılaştırıldığında daha avantajlı konumda olsa da özellikle diğer psikoaktif maddeler ile beraber kullanımında toksik etkiler raporlanmaktadır (1, 2).

Santral sinir sistemi (SSS) depresanları olarak benzodiazepinlerin opioidler ile sinerji halinde çalışarak respiratuar fonksiyonları azalttığı (3) ve böylece birlikte ölümcül olan ya da olmayan doz aşımı riskini arttırdığı bilinmektedir. Buprenorfin gibi parsiyel opioid agonistleri ile ilgili veri daha azdır. Respiratuar fonksiyon ile ilişkili olarak buprenorfin tavan etkisi (bir ilacın doz artışının belli bir dozdan sonra etki artışına neden olmaması) sadece diğer psikoaktif ilaçların yokluğunda gözlenir (4). Örneğin buprenorfin ve benzodiazepinlerin perioperatif dönemde birlikte kullanılmasının (özellikle “opioid-naive” kişilerde; daha önce hiç opioid türevi kullanmamış) ciddi respiratuar depresyona neden olduğu raporlanmıştır. Buprenorfin ve benzodiazepin kombinasyonunun potansiyel ölümcül etkisi ile ilgili bir seri rapor da mevcuttur (5-8). Hayvan çalışmalarında buprenorfinin metadona göre daha az respiratuar depresyona yol açtığı, bununla birlikte benzodiazepin ile kombine edildiğinde respiratuar depresyon üzerindeki tavan etkisinin ortadan kalktığı gösterilmiştir (9). Bu bağlamda buprenorfinin OYT olarak kullanımında bu hastaların diğer ilaçları potansiyel kullanımı göz önünde bulundurmalı ve güvenlik profili açısından daha dikkatli olunmalıdır.

Aşağıdaki olguda “opioid-naive” bir hastanın tedavi için kullandığı benzodiazepine ek olarak buprenorfin kullanması ile ortaya çıkan solunum depresyonu ve klinik tablo anlatılacaktır.

## Olgu Sunumu

36 yaşında erkek hasta, alkol kullanım bozukluğu ve madde kullanım bozukluğu (kannabis ve ekstazi) ile AMATEM servisinde takip edilmekteydi. Hasta yoğun alkol yoksunluk bulgularına yönelik detoksifikasyona alındı. Parenteral tedavinin ardından oral 30 mg/gün diazepam ve B vitamini (vitamin B1 250 mg, vitamin B6 250 mg, vitamin B12 1 mg; Apikobal®) 2x1 tedavisi altındayken yatışının 8. gününde bilinçsiz bir şekilde yatağında bulundu. Fizik muayenesinde bilinç kapalı, pupiller miyotik, solunum hırıltılıydı. Solunum sayısı azalmış (8/dakika) ve her iki akciğer yüzeyel olarak solunuma katılıyordu. Kan basıncı 80/50 mmHg, kalp ritmi 136/dakika, perkütanöz oksijen saturasyonu %45 ve Glasgow koma skoru 8 olarak tespit edildi. Hasta ivedilikle yoğun bakım ünitesine transfer edildi. Gönderilen idrar toksikoloji analizinde idrar buprenorfin seviyesi: 60 ng/ml (<10 ng/ml negatif) ve diazepam seviyesi: 2300 ng/ml (<200 ng/ml negatif) olarak görüldü. Hasta yoğun bakım destek tedavisinin ardından kısa süre içerisinde vital bulguların normale dönmesiyle ekstübe edilerek dördüncü gününde yoğun bakımdan taburcu edildi. Ayaktan poliklinik kontrollerinde, serviste yattığı dönemde başka bir hastadan rahatlama amacıyla aldığı ve ismini bilmediği iki tane dil altı ilaç kullanımı olduğunu beyan etti. Hastanın solunum depresyonu, komatöz durumu, miyozisin varlığı ve idrar madde analizleri sonucunda klinik durumu potansiyel buprenorfin ve diazepam kullanımına bağlı intoksikasyon olarak değerlendirildi.

## Farmakolojik Özellikler

Buprenorfin tebainden elde edilen yarı sentetik yüksek lipofilik özellik gösteren bir opioiddir. Analjezi ve OYT amacıyla kullanılmaktadır. Analjezik özellikleri göz önünde bulundurulduğunda morfinden 25-50 kat daha potent gibi görünmektedir (10). Parsiyel mü reseptör agonisti ve zayıf kappa reseptör antagonistidir. Her iki reseptör için de yüksek afiniteye sahiptir (morfinden 1000 kat fazla). Bu nedenle yavaş disosiyasyon gösterir ve etki süresi uzundur (11). Delta reseptörleri için düşük afiniteye sahiptir. Mü reseptörlerinden disosiyasyon yarı ömrü 166 dakikadır (fentanilde 7 dakika) (12). Bu özellikler yavaş etki başlangıcı ve uzun etki süresini açıklamaktadır. Naloksona benzer şekilde buprenorfin de fentanil ile indüklenen respiratuar depresyonu antagonize edebilir (13). Diğer opioidlerle benzer şekilde yan etkileri içerisinde sedasyon, bulantı, kusma, sersemlik, terleme ve baş ağrısı bulunmaktadır. Kesildiğinde tipik morfin benzeri yoksunluk sendromu geç başlangıçlı (2-15 gün) olarak ortaya çıkar (14). Buprenorfinin farmakokinetik özellikleri önemli etkilerini açıklamaya yardımcı eder. Yüksek doz buprenorfin yoğun bir şekilde hepatik ilk geçiş metabolizmasına uğradığından sublingual yolla uygulanır. Doku dağılımı konsantrasyonu ve opioid bağımlılığı tedavisindeki yanıt arasındaki ilişki henüz çalışılmamıştır. Tepe plazma konsantrasyonuna 90 dakikada ulaşır. Yarı

ömrü 27 saattir (3-44 saat) (15). Lipofilik özelliklerinden dolayı serebral dağılımı önemlidir. Plazma proteinlerine, özellikle globulinlere, yüksek oranda bağlanır (%96). Karaciğerde inaktif konjuge metabolitlere dönüştürülür. Bununla birlikte N-dealkilasyonu sitokrom P450 (cyp 3A4) ile katalizlenerek aktif metaoliti olan norbuprenorfine metabolize olur (16).

Buprenorfin %70-90 oranında feçes ile atılırken N-dealkile ve konjuge metabolitleri idrar yolu ile atılır (15). Renal yetmezliği olan hastalarda buprenorfin doz ayarlaması gerekmez, bununla birlikte ciddi kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda CYP 3A4 aktivitesinin azalmasıyla buprenorfin metabolizmasında değişiklik olması muhtemeldir. Sublingual kullanımının önerilmesine rağmen kullanıcılar tarafından enjeksiyon yolu ile tercih edilebilmektedir ( %33) (17, 18). Bu nedenle buprenorfin ve nalokson içeren preparat üretilmiştir (Suboxone®). Gastrointestinal emilimi çok az olan nalokson damar içi kullanımda buprenorfinin etkisinin belirgin şekilde zayıflamasını sağlar ve akut opioid yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur (19).

### **Buprenorfine bağlı toksik ölümler**

Birçok Avrupa ülkesinde buprenorfin ile ilişkili ölümler raporlanmıştır (5-8, 20-23). Adli tıp raporlarına göre ölümcül neden çoğunlukla asfiksidir (7). Bu ölümler genellikle buprenorfinin damar içi kötüye kullanımı ya da beraberinde sedatif ilaçların (benzodiazepinler) kullanımı ile ilişkilidir. Bir olguda ölüm sebebi yüksek dozda oral alımla gerçekleşmiştir (7). Ölümlerde tespit edilen buprenorfin düzeyleri çoğunlukla toksik ya da ölümcül konsantrasyonda değildir, bu vakalarda yükselmiş ya da terapötik kan konsantrasyonları saptanmıştır (2-20 ng/ml) (5, 6, 21). Bu olgu serilerinin temel sınırlılığı retrospektif olarak verilerin toplanması, sistematik laboratuvar onaylı toksisitenin eksikliğidir ve prospektif gözlemsel çalışmaların gereğini işaret etmektedir. (14).

Birçok bağımlı sürdürüm tedavisi veya eroini, benzodiazepin türevi ilaçlarla birlikte düzenli veya düzensiz olarak kullanabilmektedir. Bu grupta toksik ve öldürücü etkilerin çok sık ortaya çıkmaması buprenorfin ve benzodiazepinler arası etkileşimi tartışmalı hale getirmektedir. Burada altı çizilmesi gereken durum beraberinde ek bir hastalığı bulunan veya opiyat-naive olan bireylerin bu toksik etkileşime daha açık gibi gözükmesidir.

Buprenorfinin akut toksisitesinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Respiratuar depresyon buprenorfin ile ilişkili ölümlerin etiolojisinde şüphelenilen mekanizmadır. Deneysel modellerde opioid türevlerinin çoğu doz bağımlı bir respiratuar depresyona yol açar (24). Sıçanlarda yapılan çalışmalarda morfin ve metadon ile hızlı başlangıçlı respiratuar asidoz ve hipoksi ortaya çıkar (25, 26). Buprenorfinde ise doz-etki ilişkisinin sınırlı

olduğu gösterilmiştir (27). Yüksek dozlarda antagonist özelliklerine bağlı olarak respiratuar etkileri bir plato oluşturur (28). Gönüllülerde yapılan bir çalışmada buprenorfinin doz artışı ile analjezik etkisinin arttığı ancak respiratuar etkilerin belli bir seviyede kaldığı gösterilmiştir (29). Buprenorfinin >3 mcg/kg dozlarda dakikadaki ventilasyon sayısında bazal seviyenin %50'si kadar bir azalmaya ve arteriyel CO2 seviyesinde orta düzeyde bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (30). Buprenorfinin insanlarda mental durumda hafif düzeyde değişiklik, hafif-minimal derecede respiratuar depresyon, küçük ama pinpoint olmayan pupiller, göreceli olarak normal vital bulgulara sebep olması bu "tavan etkisi" ile ilişkilendirilmiştir (31).

### **Benzodiazepinler ile etkileşimin mekanizmaları**

Hem hayvan hem de insan modellerinde benzodiazepin ve opioid türevlerinin etkileşimi respiratuar depresyon ile sonuçlanmıştır (25, 32, 33). Buprenorfin ve benzodiazepinlerin farmakodinamik veya farmakokinetik yolla olası etkileşim mekanizmaları halen keşfedilmeyi beklemektedir. Bu etkileşim farmakodinamik açıdan sinerjistik ya da en azından aditif özellikte hipnotik, analjezik ve solunum deprese edici etkilerle açıklanabilir. Buprenorfin-benzodiazepin kombinasyonunun respiratuar etkileri açısından farmakokinetik mekanizmalar da dışlanamamıştır. Kemirgenlerde; diazepam, metadon metabolizmasını inhibe ederken insanlarda bu etki gösterilememiştir (34, 35). Buprenorfinin, flunitrazepam metaboliti olan desmetilflunitrazepamın kinetiğini etkilediği bir laboratuvar çalışması yapılmıştır (14). İn vitro çalışmalarda ise buprenorfin ile flunitrazepam arasında herhangi bir anlamlı sitokrom p450 sistemi aracılı etkileşim ortaya konamamıştır (36, 37). Sıçanlara serebral mikrodializ uygulanan bir çalışmada, flunitrazepam uygulanması striatumda buprenorfin dağılım kinetiğini değiştirmemiştir (38). Bu nedenle buprenorfin ve benzodiazepin etkileşimi daha çok farmakodinamik temelli hipotezlere dayandırılmaktadır.

Respiratuar etkiler ile ilgili tanımlanan mekanizmalar şöyledir: (14)

1. Opioid ve benzodiazepinler birarada opioid ve GABA reseptörlerinin farklı alt üniteleri üzerinden etki gösterir. Bu reseptörler SSS'de ventilasyonu kontrol eden bölgede birlikte eksprese olur (39).
2. Hem GABA hem de opioid sistemler, ventilasyonu kontrol eden nöronların fazik ve tonik aktivitesinde önemli rol oynar (40).
3. Bu sistemler ortak intraselüler bilgi aktarım yollarını (Gi/O protein gibi) kullanır (41).

Benzodiazepinlerle ortaya çıkan koma; hava akımı kısıtlılığı ve obstrüktif apnenin eşlik ettiği horlama ile karakterizedir. Entübe olmayan hastalarda benzodiazepinler ile tetiklenmiş olan komatöz durumlarda

üst solunum yolu rezistansı ve nefes alma çabasında artış mevcuttur (42). Opioid uygulaması ile ortaya çıkan uykuda ; ventilasyon paterninde bozulma ve buna bağlı olarak hipoksi gelişir. Buprenorfin-benzodiazepin etkileşimi ile; buprenorfinin, benzodiazepin ile ortaya çıkan üst solunum yolu rezistansındaki artışa, beyin sapı solunum merkezi yanıtını bozduğu öngörülmektedir. Bu hipotezin uygun hayvan modelleri ve tekniklerle sınanarak yeni kanıtlar ortaya konmasına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak birçok farklı yasa dışı madde ve tedavi amaçlı psikotropun (özellikle benzodiazepin) birlikte kullanılabilirliğini unutmamak gerekmektedir. Netleştirilmesi gereken birçok farklı mekanizma ile ilişkili olarak özellikle eroin, alkol, OYT'ler ve benzodiazepinler arasında toksik ve öldürücü etkileşimler mevcuttur. Özellikle yenilik arayışı yüksek olan, alkol ve madde kullanım bozukluğu bulunan hasta grubunda mortalite ve morbiditeyi etkileyecek olası etkileşim açısından uyanık olmak gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Darke SG, Ross JE, Hall WD. Benzodiazepine use among injecting heroin users. *The Medical journal of Australia*. 1995;162(12):645-7.
2. Thirion X, Micallef J, Barrau K, Djeddar S, Sanmarco JL, Lagier G. Observation of psychoactive substance consumption: methods and results of the French OPPIDUM programme. *European addiction research*. 2001;7(1):32-6.
3. White JM, Irvine RJ. Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction*. 1999;94(7):961-72.
4. Nielsen S, Dietze P, Lee N, Dunlop A, Taylor D. Concurrent buprenorphine and benzodiazepines use and self-reported opioid toxicity in opioid substitution treatment. *Addiction*. 2007;102(4):616-22.
5. Kintz P. Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases. *Forensic Science International*. 2001;121(1):65-9.
6. Kintz P. A new series of 13 buprenorphine-related deaths. *Clinical biochemistry*. 2002;35(7):513-6.
7. Reynaud M, Petit G, Potard D, Courty P. Six deaths linked to concomitant use of buprenorphine and benzodiazepines. *Addiction*. 1998;93(9):1385-92.
8. Tracqui A, Kintz P, Ludes B. Buprenorphine-related deaths among drug addicts in France: a report on 20 fatalities. *Journal of Analytical Toxicology*. 1998;22(6):430-4.
9. Nielsen S, Taylor DA. The effect of buprenorphine and benzodiazepines on respiration in the rat. *Drug and alcohol dependence*. 2005;79(1):95-101.
10. Dietze P, Jolley D, Fry C, Bammer G. Transient changes in behaviour lead to heroin overdose: Results from a case-crossover study of non-fatal overdose. *Addiction*. 2005;100(5):636-42.
11. Zador D, Sunjic S. Deaths in methadone maintenance treatment in New South Wales, Australia 1990-1995. *Addiction*. 2000;95(1):77-84.
12. Caplehorn JR, Drummer OH. Fatal methadone toxicity: signs and circumstances, and the role of benzodiazepines. *Australian and New Zealand journal of public health*. 2002;26(4):358-62.
13. Faroqui M, Cole M, Curran J. Buprenorphine, benzodiazepines and respiratory depression. *Anaesthesia*. 1983;38(10):1002-3.
14. Mégarbane B, Hreiche R, Pirnay S, Marie N, Baud FJ. Does high-dose buprenorphine cause respiratory depression? *Toxicological reviews*. 2006;25(2):79-85.
15. Elkader A, Sproule B. Buprenorphine. *Clinical pharmacokinetics*. 2005;44(7):661-80.
16. Chang Y, Moody DE, McCance-Katz EF. Novel metabolites of buprenorphine detected in human liver microsomes and human urine. *Drug Metabolism and Disposition*. 2005.
17. Comer SD, Collins ED, Fischman MW. Intravenous buprenorphine self-administration by detoxified heroin abusers. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002;301(1):266-76.
18. Obadia Y, Perrin V, Feroni I, Vlahov D, Moatti JP. Injecting misuse of buprenorphine among French drug users. *Addiction*. 2001;96(2):267-72.
19. Robinson G, Dukes P, Robinson B, Cooke R, Mahoney G. The misuse of buprenorphine and a buprenorphine-naloxone combination in Wellington, New Zealand. *Drug and alcohol dependence*. 1993;33(1):81-6.
20. Gaulier J, Marquet P, Lacassie E, Dupuy J, Lachâtre G. Fatal intoxication following self-administration of a massive dose of buprenorphine. *Journal of Forensic Science*. 2000;45(1):226-8.
21. Pirnay S, Borron S, Giudicelli C, Tourneau J, Baud F, Ricordel I. A critical review of the causes of death among post-mortem toxicological investigations: analysis of 34 buprenorphine-associated and 35 methadone-associated deaths. *Addiction*. 2004;99(8):978-88.
22. Schifano F, Corkery J, Gilvarry E, Deluca P, Oyefeso A, Ghodse AH. Buprenorphine mortality, seizures and prescription data in the UK, 1980-2002. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2005;20(5):343-8.
23. Steentoft A, Teige B, Holmgren P, Vuori E, Kristinsson J, Hansen A, et al. Fatal poisoning in Nordic drug addicts in 2002. *Forensic science international*. 2006;160(2):148-

- 56.
24. Cowan A, Doxey J, Harry E. The animal pharmacology of buprenorphine, an oripavine analgesic agent. *British journal of pharmacology*. 1977;60(4):547-54.
25. McCormick G, White WJ, Zagon I, Lang C. Effects of diazepam on arterial blood gas concentrations and pH of adult rats acutely and chronically exposed to methadone. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1984;230(2):353-9.
26. Verborgh C, De Coster R, D'HAESE J, Camu F, Meert TF. Effects of chlordiazepoxide on opioid-induced antinociception and respiratory depression in restrained rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1998;59(3):663-70.
27. Ohtani M, Kotaki H, Nishitaten K, Sawada Y, Iga T. Kinetics of respiratory depression in rats induced by buprenorphine and its metabolite, norbuprenorphine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1997;281(1):428-33.
28. Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, Cone EJ, Bigelow GE. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1994;55(5):569-80.
29. Dahan A, Romberg R, Yassen A, Olofsen E, Agternkamp C. Buprenorphine Causes Ceiling in Respiratory Depression but Not in Analgesic Effect. *Anesthesiology*. 2003;99:A1530.
30. Dahan A, Yassen A, Bijl H, Romberg R, Sarton E, Teppema L, et al. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *British journal of anaesthesia*. 2005;94(6):825-34.
31. Warner-Smith M, Darke S, Lynskey M, Hall W. Heroin overdose: Causes and consequences. *Addiction*. 2001;96(8):1113-25.
32. Borron S, Monier C, Risède P, Baud F. Flunitrazepam variably alters morphine, buprenorphine, and methadone lethality in the rat. *Human & experimental toxicology*. 2002;21(11):599-605.
33. Gueye PN, Borron SW, Risède P, Monier C, Buneaux F, Debray M, et al. Buprenorphine and midazolam act in combination to depress respiration in rats. *Toxicological Sciences*. 2002;65(1):107-14.
34. Pond SM, Tong TG, Benowitz NL, Jacob P, Rigod J. Lack of effect of diazepam on methadone metabolism in methadone-maintained addicts. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1982;31(2):139-43.
35. Shah N, Patel V, Donald A. Effect of diazepam, desmethylimipramine, and SKF 525-A on the disposition of levo-methadone in mice after single or double injection. *Drug Metabolism and Disposition*. 1979;7(4):241-2.
36. Ibrahim RB, Wilson JG, Thorsby ME, Edwards DJ. Effect of buprenorphine on CYP3A activity in rat and human liver microsomes. *Life sciences*. 2000;66(14):1293-8.
37. Kilicarslan T, Sellers EM. Lack of interaction of buprenorphine with flunitrazepam metabolism. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(7):1164-6.
38. Megarbane B, Pirnay S, Borron SW, Trout H, Monier C, Risède P, et al. Flunitrazepam does not alter cerebral distribution of buprenorphine in the rat. *Toxicology letters*. 2005;157(3):211-9.
39. Kalyuzhny AE, Dooyema J, Wessendorf MW. Opioid- and GABAA-receptors are co-expressed by neurons in rat brain. *Neuroreport*. 2000;11(12):2625-8.
40. Yamada KA, Norman WP, Hamosh P, Gillis RA. Medullary ventral surface GABA receptors affect respiratory and cardiovascular function. *Brain research*. 1982;248(1):71-8.
41. Dan'ura T, Kurokawa T, Yamashita A, Yanagiuchi H, Ishibashi S. Inhibition of rat brain adenylate cyclase activity by benzodiazepine through the effects on Gi and catalytic proteins. *Life sciences*. 1988;42(4):469-75.
42. Gueye PN, Lofaso F, Borron SW, Mellerio F, Vicaut E, Harf A, et al. Mechanism of respiratory insufficiency in pure or mixed drug-induced coma involving benzodiazepines. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 2002;40(1):35-47