

Zbigniew Zylicz

Hildegard Hospice, Basel, Szwajcaria

Buprenorfina w plastrach. Szereg odpowiedzi na dręczące pytania

Streszczenie

Buprenorfina jest silnym lekiem opioidowym stosowanym w leczeniu bólu o średnim i dużym natężeniu i w zwalczaniu uzależnienia od opioidów. Mechanizm jej działania jest skomplikowany i stwierdzenie, że jest częściowym agonistą receptorów opioidowych nie w pełni charakteryzuje ten lek. Buprenorfina działa często tam, gdzie inne opioidy zawodzą. Najbardziej nowoczesną formą farmaceutyczną tego leku są plastry do podawania leku przezskórnie. Działanie leku w przypadku bólów towarzyszących chorobie nowotworowej jest dobrze udokumentowane. Działania uboczne leku są podobne do innych leków opioidowych. W przeszłości obawiano się działania leku na kanały sodowe i zaburzenia rytmu serca. Badania wykonane w Europie wykazały, że lek jest bezpieczny nawet przy wysokich dawkach. Odczyny skórne, obserwowane zaraz po wprowadzeniu leku na rynek, należą teraz do rzadkości. Buprenorfina jest wartościowym lekiem przeciwbólowym o wielu ciekawych właściwościach.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2012; 6, 2: 46–53

Słowa kluczowe: buprenorfina, plastry z buprenorfiną, ból w przebiegu choroby nowotworowej, zamiana opioidów, neurotoksyczność opioidów

Wstęp

Buprenorfina jest półsyntetycznym lekiem opioidowym stosowanym jako wartościowy analgetyk, a także, w niektórych krajach, jest stosowany, jako wymieniony lek w leczeniu uzależnienia od opioidów. Lek ten został zsyntetyzowany w Wielkiej Brytanii ponad pół wieku temu, ale niemal od początku otaczało go wiele niepewności i zagadek. Jako tabletkowa, lek nie zrobił wielkiej kariery w medycynie bólu. Ta sytuacja uległa zmianie dopiero po wprowadzeniu na rynek leku w postaci plastrów do podawania przezskórnego (Transtec®). Pomimo kilkuletniej obecności leku na rynku i dostępności wielu danych o zastosowaniu leku, wielu lekarzy cały czas uważa buprenorfinę w plastrach, jako lek o wątpliwej wartości, najczęściej powołując się na to, czego nauczyli się dziesiątki lat wcześniej, a co jeszcze pokutuje w wielu książkach poświęconych farmakologii bólu.

Autor wygłaszał w Polsce szereg wykładów na temat buprenorfiny w plastrach. Po tych wykładach dochodziło niemal zawsze do burzliwych dyskusji. Artykuł jest odpowiedzią na stawiane autorowi pytania. Tylko w ten sposób będzie można leczenie przeciwbólowe lepiej zrozumieć, działania oprzeć na faktach, co może i powinno przyczynić się do lepszego zwalczania bólu u pacjentów. Autor stosuje buprenorfinę w plastrach do zwalczania bólu u chorych w stanach terminalnych (i nie tylko) od kilku lat.

W jaki sposób buprenorfina działa przeciwbólowo?

Buprenorfina jest klasyfikowana jako lek oddziałujący na receptory opioidowe uczestniczące w transmisji bólu. Lek wiąże się silnie, między innymi, z najważniejszym receptorem z tej grupy, receptorem μ , ale pobudza ten receptor słabiej niż na przykład morfina. Zasada ta nazywa się w farmakologii

Adres do korespondencji: Zbigniew Zylicz, MD, PhD

Hildegard Hospice, Basel, Szwajcaria

e-mail: ben.zylicz@hildegard-hospiz.ch

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2012; 6, 2, 46–53
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678



częściowym agonizmem. Jak więc się dzieje, że lek, który pobudza najważniejszy ze znanych receptorów opioidowych słabiej niż morfina, działa 40 razy silniej niż morfina? Na to pytanie, stawiane przez wielu lekarzy, nie jest łatwo odpowiedzieć. Tak naprawdę wiemy na ten temat niewiele. Jakie są fakty? Buprenorfina działa nie tylko na receptory μ , ale także na receptory κ (antagonistycznie) i na stosunkowo niedawno odkryty receptor dla nocyceptyny (NOP) [1–5]. Receptor dla nocyceptyny, także znany jako receptor orfaninowy (FQ) lub receptor κ -3 ma jeszcze mało znane, chociaż bardzo ważne działanie w modulacji bólu [6]. Nocyceptyna uważana jest za endogenne antagonistę transportu dopaminy. Ponieważ buprenorfina łączy się bardzo silnie ze wszystkimi receptorami opioidowymi, może oddziaływać jako antagonistą wobec silnych endogennych substancji, które po prostu nie mogą połączyć się z receptorem. Być może buprenorfina działa w ten sposób, modyfikując działanie endogennych substancji. Ponadto buprenorfina bardzo silnie hamuje desensytyzację receptorów opioidowych, co także może, w sposób znaczący, wpływać na silne i przedłużone działanie przeciwbólowe tego leku [7]. Tradycyjna więc klasyfikacja leku jako częściowego agonisty powstała w czasach, kiedy nie wiele wiadano o receptorach opioidowych i receptor μ był jedynym i najważniejszym receptorem bólowym. Z powyższego wynika, że działanie przeciwbólowe buprenorfiny zależy od zdecydowanie większej ilości czynników niż interakcja z receptorem μ . W związku z tym klasyfikacja tego leku nie jest jeszcze w pełni możliwa, a stwierdzenie, że buprenorfina jest „tylko” częściowym agonistą receptora μ jest tylko niewielką częścią skomplikowanej całości.

Jak wygląda problem przyzwyczajania i tolerancji na buprenorfinę?

Buprenorfinę stosuje się od wielu lat w leczeniu bólów przewlekłych nienowotworowych. W tych badaniach buprenorfina wykazała dużą stabilność dawki, co świadczy o tym, iż rozwój tolerancji na buprenorfinę odbywa się bardzo powoli. W badaniach porównawczych [8, 9] wykazano, że wzrost dawki buprenorfiny w trakcie leczenia był znacznie niższy w porównaniu do wzrostu dawki fentanyle.

W własnym badaniu dotyczącym w większości chorych na nowotwory [10] autorzy stwierdzili, że jeżeli raz wymiareczkuje się skuteczną dawkę leku, dawka ta pozostaje u wielu chorych niezmienną do końca ich życia. Zawsze uważano, że wzrost dawki opioidów u chorych z postępującą chorobą no-

wotworową spowodowany jest wzrostem guza i za tym idącej nocycepcji. W tej chwili wydaje się, że to stwierdzenie jest oparte tylko na pośrednich dowodach, a może nawet życzeniach. W latach 70. i 80. XX wieku wydawało się bardzo ważne, żeby zwiększyć zużycie opioidów. Wielu chorych cierpiało z powodu bólu niepotrzebnie, bo lekarze byli uprzedzeni do stosowania opioidów. Wiele problemów związanych z opioidami po prostu tłumaczono w powyższy sposób bez podawania bezpośrednich dowodów.

Czy buprenorfina wykazuje działanie przeciwbólowe w bólach neuropatycznych?

Zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak i klinicznych wykazano, że buprenorfina w przeciwieństwie do innych opioidów, w tym fentanyle wykazuje silny efekt antyhiperalgetyczny [11, 12]. Buprenorfina zmniejsza centralną sensytyzację i powoduje zwiększenie liczby receptorów opioidowych μ , co może tłumaczyć obserwowaną skuteczność leku u chorych z bólem neuropatycznym. Właściwości buprenorfiny potwierdzono w badaniach porównawczych z fentanylem, dla którego nie wykazano efektu antyhiperalgetycznego [13]. Tak więc buprenorfina działa nie tylko skutecznie przeciwbólowo, ale również hamuje hiperalgezę. Hiperalgeza jest ważnym mechanizmem potęgującym neuropatyczne objawy bólowe. Stąd logiczne jest przypuszczenie, że buprenorfina będzie skuteczna w bólach pochodzenia neuropatycznego [14]. Dobre działanie przeciwbólowe w przypadku bólów neuropatycznych stwierdzono w szeregu badań klinicznych [15–18]. Brak jest jednak nadal badań randomizowanych i porównawczych, stąd nakazana jest ostrożność w wysuwaniu podobnych wniosków.

W jaki sposób zapobiegać miejscowym odczynom po buprenorfinie w plastrach?

Miejscowe odczyny spowodowane naklejeniem plastra są prawdopodobnie spowodowane nie samą buprenorfiną, ale klejem, w którym został ten lek rozpuszczony. Po pojawieniu się odczynu można zatrzymać naklejanie plastrów i bez problemu przejść do podawania tabletek buprenorfiny podjęzykowo (obserwacje własne). Występowanie miejscowych odczynów było często zgłaszane przez badaczy klinicznych [19]. Częstość ich występowania waha się pomiędzy 5–10%. W tym miejscu należy nadmienić, że plastry z buprenorfiną przyklejają się do skó-

ry o wiele lepiej niż plastry z fentanylem. Klej, który używa się do produkcji plastrów, zawiera lotne związki. Te związki mogą być czynnikiem odpowiedzialnym za odczyny miejscowe. Stąd wydaje się zasadne „wietrzenie” plastra przez co najmniej 30 sekund po odklejeniu osłonki, zanim plaster naklei się na skórę. Zastosowanie tego bardzo prostego zabiegu spowodowało w ostatnim roku na oddziale całkowity brak miejscowych odczynów skórnych.

Wydaje się, że dawka maksymalna buprenorfiny w plastrach zarejestrowana w Polsce (140 µg/godz.) nie odnosi się do tak zwanego „efektu pułapowego” (patrz dalej), ale właśnie do odczynów miejscowych. Duża powierzchnia skóry zaklejona plastrami powoduje, że potencjalne miejsca, gdzie można nakleić plaster będą używane częściej i prawdopodobieństwo niepożądanych reakcji skórnych będzie wzrastać. W naszym hospicjum stosujemy zasadę, że jedno miejsce na skórze może być ponownie użyte do naklejenia plastra dopiero po 8. tygodniach. Można to odnotowywać w odpowiednich dzienniczkach.

Czy buprenorfinę można stosować w niewydolności nerek?

Buprenorfina jest metabolizowana w wątrobie do buprenorfino-3-glukuronianu i do nor-buprenorfiny. Metabolity te wprawdzie wydalane są przez nerki i w przypadku niewydolności nerek dochodzi do ich akumulacji, ale związki te są nieaktywne [20]. Stąd też stosowanie buprenorfiny w niewydolności nerek wydaje się być bezpieczne. Choć niektórzy klinicyści nie są w 100-procentach pewni co się dalej dzieje z metabolitami buprenorfiny [21], to w szeregu badań klinicznych nie wykazano żadnych dodatkowych działań ubocznych leku w niewydolności nerek [22]. Wiadomo, że farmakokinetyka samej buprenorfiny nie ulega zmianie w niewydolności nerek, a także, że leku nie można usunąć z systemu przez dializę, co znaczy, że chorzy dializowani są odpowiednio zabezpieczeni przeciwbólowo w czasie tego zabiegu.

Czy buprenorfina wykazuje, podobne jak morfina i inne opioidy, działanie na system endokryny?

Większość opioidów powoduje zahamowanie czynności przysadki, a w szczególności zahamowanie wydzielania gonadotropin przysadkowych [23]. Działanie to powoduje u wielu chorych hipogonadyzm po-opioidowy. W chwili obecnej nie jesteśmy w stanie do końca określić, czy ten hipogonadyzm spowodowany jest tylko przez opioidy, czy też przez postępującą chorobę. Wydaje się jednak, że bupre-

norfina, jako jedyny lek opioidowy, nie powoduje zahamowania przysadki [24, 25]. Stąd też organizm w trakcie leczenia może dysponować normalnymi ilościami testosteronu i innych hormonów płciowych. Może się także zdarzyć, że u młodej kobiety leczonej innymi opioidami po zamianie na buprenorfinę zaczną znowu występować miesiączki. Czy to wszystko jest ważne? Tego jeszcze dokładnie nie wiemy. Testosteron jest niezmiernie ważny dla utrzymania fizjologicznych czynności organizmu (zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet). Hormon ten ma także duże znaczenie w odczuwaniu bólu, chociaż próby podawania testosteronu u chorych leczonych opioidami wykazały tylko niewielkie korzyści analgetyczne testosteronu, za to u większości badanych poprawiły się znacznie parametry mierzące jakość życia chorych [26]. Kolejne badania są w toku.

Czy w przypadku buprenorfiny dochodzi do działania pułapowego?

Zasada częściowego agonizmu (patrz wyżej) implikuje, że przy stałym wzroście dawki może w końcu dojść do nasycenia (efekt pułapowy) i dalsze podwyższenie dawki nie spowoduje lepszej analgezji. Efekt pułapowy stwierdzano u zwierząt laboratoryjnych, ale nie u ludzi i to przy bardzo wysokich dawkach. W praktyce klinicznej buprenorfina zachowuje się jak pełny agonista i w przedziale dawek najczęściej stosowanych zależność pomiędzy dawką a efektem jest liniowa. W jednym z badań dawki buprenorfiny o wysokości 16 mg/dzień dalej wykazywały tę liniową zależność [27]. Tutaj trzeba dodać, że dawka ta jest niemal 5-krotnie wyższa od zarejestrowanej dawki maksymalnej (patrz wyżej).

Czy buprenorfina jest lekiem bezpiecznym i czy jej działanie jest odwracalne za pomocą naloksonu?

Działanie buprenorfiny może być antagonizowane naloksonem, chociaż trzeba tutaj dodać, że dawki naloksonu potrzebne do neutralizacji działania buprenorfiny są znamienne wyższe niż w przypadku innych pełnych agonistów [28]. Ciekawe jest jednak zjawisko występowania efektu pułapowego nie wobec analgezji (patrz wyżej), ale wobec interakcji z ośrodkiem oddechowym [29] i euforii [30]. Tak więc buprenorfina wydaje się być lekiem bardzo bezpiecznym. Autor z własnego doświadczenia dodaje, że zbyt szybkie podwyższenie dawki u osób starszych może doprowadzić do senności, a nawet okresowej śpiączki. Stąd zalecenie, żeby leczenie buprenorfiną rozpoczynać od małych dawek i daw-

ki podwyższać nie częściej jak raz na tydzień. U jednej pacjentki po kilku dniach leczenia doszło do spektakularnego zniesienia bólu. Dopiero po tygodniu okazało się, że lek powoduje także silne zaparcie. Tak więc działania uboczne mogą być opóźnione w czasie. Spowodowane to jest długim czasem półtrwania leku i długim czasem do osiągnięcia stanu równowagi (*steady state*).

Jakie są oficjalne i nieoficjalne wskazania do stosowania buprenorfiny?

Buprenorfina wskazana jest w leczeniu bólu o średnim i dużym nasileniu, zarówno spowodowanego chorobami nowotworowymi, jak i nienowotworowymi. Ciekawe jest to, że buprenorfina działa w wielu przypadkach tam, gdzie inne opioidy zawodzą. Ponadto buprenorfinę stosuje się w niektórych krajach w leczeniu zastępczym uzależnienia od opioidów. Istnieje jeszcze kilka innych wskazań do stosowania buprenorfiny. Wskazania te są jednak wskazaniami *off-label*, ponieważ zarejestrowanie takich wskazań jest technicznie niemożliwe. Do takich wskazań należy świąd [31–35] i depresja psychiczna (*patrz* poniżej). Inne opioidy wskazane są czasem w leczeniu biegunki. Buprenorfina ma słabsze działanie zapierające i do takiego leczenia prawdopodobnie się nie nadaje.

W Stanach Zjednoczonych maksymalna dawka buprenorfiny dopuszczona do leczenia przeciwbólowego to 20 µg/godzinę. W Polsce najmniejszy plaster z buprenorfiną uwalnia 35 µg/godzinę. Co to znaczy i skąd takie rozbieżności?

W Stanach Zjednoczonych buprenorfina w plastrach zarejestrowana jest jako Butrans®, czyli plaster, który zmienia się raz na tydzień. Zarejestrowane są plastry 5, 10 i 20 µg/godzinę. Dawka maksymalna ustalona jest na 20 µg/godzinę. Argumentem ograniczającym dawkę jest wydłużenie czasu QTc w elektrokardiogramie i niebezpieczeństwo powstania niebezpiecznych dla życia arytmii. Po alarmujących wczesnych doniesieniach dotyczących przedłużenia czasu QTc w elektrokardiogramie badania europejskie wykazały, że: wśród 200 pacjentów leczonych z powodu uzależnienia metadonem lub buprenorfiną 4,6% chorych leczonych metadonem ($n = 8/173$) miało QTc > 500 mies., natomiast żaden z pacjentów leczonych buprenorfiną ($n = 27$) nie wykazał takiego wydłużenia [36]. Podobne wyniki otrzymali Gordon i wsp. [37] i wielu innych

autorów. Z analizy tych danych można wywnioskować, że amerykańska agencja rejestrująca leki (FDA, *Food and Drug Administration*) kierowała się, podejmując swoją decyzję, głównie wczesnymi doniesieniami. Nieoficjalnie trzeba dodać, że opiofobia na kontynencie amerykańskim jest o wiele silniejsza niż w Europie i agencje rejestrujące nowe leki, a szczególnie opioidy, są niezmiernie (nadmiernie?) ostrożne. Europejskie agencje rejestrujące leki miały do dyspozycji już późniejsze dane wykazujące, że niebezpieczeństwo wystąpienia arytmii podczas leczenia buprenorfiną jest znikome i nie jest większe niż w przypadku wielu innych znajdujących się na rynku leków. Na przykład, metadon ma prawdopodobnie o wiele silniejsze działanie pro-arytmogenne. Ponieważ metadon i buprenorfinę stosuje się w leczeniu uzależnień od opioidów, buprenorfina wydaje się o wiele bezpieczniejszą alternatywą od metadonu.

Stąd w Europie, w niektórych krajach, (np. w Polsce), gdzie zarejestrowany jest tylko jeden preparat buprenorfiny w plastrach (Transtec®) dawkowanie zaczyna się od 35 µg/godzinę. W badaniu własnym [10], wykonanym w Wielkiej Brytanii, wykazano, że dawka medialna buprenorfiny u pacjentów wynosiła około 20 µg/godzinę. Co znaczy, że wielu pacjentów (2/3) mogło być skutecznie leczonych dawkami buprenorfiny niższymi niż najniższa dawka dostępna w Polsce. Tu należy postawić sobie trudne pytanie, czy plastry z buprenorfiną można dzielić na połówki (17,5 µg/godz.) lub na ćwiartki (8,75 µg/godz.). Firma Grünenthal, która zarejestrowała lek w Polsce nie ma licencji na plastry dzielone (takiej licencji nie wydaje się nigdy!) i stąd doradzanie lekarzom, żeby plastry dzielili jest im prawnie zabronione. Nie znaczy to jednak, że jesteśmy jako lekarze zmuszeni do zastosowania się do tych ograniczeń. Takie przepisy zabraniające dzielenia plastrów są w Wielkiej Brytanii, ale nie w Polsce. Dlatego w Wielkiej Brytanii zarejestrowane są dwa różne preparaty o dwóch różnych długościach działania (Transtec® = 4 dni i Butrans® = 7 dni). W Wielkiej Brytanii dochodzi do wielu pomyłek (na szczęście niegroźnych), gdzie na przykład Transtec® utrzymuje się przyklejony przez 7 dni. Stąd istnienie na rynku jednego preparatu i dzielenie go tam, gdzie to nie jest zabronione, na połówki i ćwiartki, wydaje się logicznie lepszym i bezpieczniejszym rozwiązaniem.

Czy fentanyl można zamienić na buprenorfinę? W jakiej proporcji i w jaki sposób?

Fentanyl jest silnym lekiem opioidowym o wybiórczym działaniu na receptory μ . Wadą fentanylu

jest jego skłonność do hiperalgezji opioidowej [11] i rozwoju tolerancji, przez co dawki tego leku u części pacjentów szybko rosną (*patrz* wyżej). W takich przypadkach należy zamienić lek na inny i logicznym wydaje się zamiana na buprenorfinę, która ma silne działanie anty-hiperalgetyczne [13]. Na początku wyliczono, że buprenorfina jest o połowę słabsza od fentanylu (stosunek dawek 2:1). To wyliczenie zrobiono na zasadzie założenia, że częściowy agonista musi być słabszy od pełnego agonisty i inaczej być nie może. Potem stosunek ten skorygowano 1:1 [38]. Według własnych obserwacji [10] popartych obserwacjami innych [39, 40] wydaje się, że dawki buprenorfiny potrzebne dla tego samego działania przeciwbólowego są mniejsze od dawek fentanylu (0,6–0,8). Wydaje się też, że im wyższe są dawki fentanylu, tym więcej może być hiperalgezji po opioidowej i tym niższa powinna być dawka buprenorfiny. Na potwierdzenie jednak tego spostrzeżenia potrzebne są badania kontrolowane. Dla bezpieczeństwa użytko protokołu, w którym początkowe dawki buprenorfiny wynoszą 0,5 dawki fentanylu. Chocemy trzeba jednak zlecić podawanie innych, krótko działających opioidów (np. morfinę) w razie potrzeby. Dawki buprenorfiny koryguje się w odstępach tygodniowych, obserwując, ile pacjent używa dodatkowej morfiny.

Czy buprenorfinę można kojarzyć z innymi opioidami?

Dawniej uważano, że buprenorfiny nie powinno się stosować razem z innymi opioidami. Powinowactwo do receptorów miało być tak duże, że „słabsza” buprenorfina mogła wyprzeć z receptora silniejszą morfinę czy fentanyl. Te czysto teoretyczne rozważania, które przerodziły się w rodzaj przekonań religijnych znowu były oparte na niewystarczającej znajomości receptorów opioidowych. W chwili obecnej wiadomo, że istnieje wiele wariantów receptorów opioidowych z różnymi powinowactwami do różnych opioidów [41]. Tak więc istnieją leki o bardzo wąskim spektrum działania (działające na jeden podtyp receptora, np. fentanyl, a także leki działające szerzej, na więcej podtypów). Buprenorfina działa prawdopodobnie na szereg podtypów receptorów, ale na inne podtypy niż na przykład morfina. Tak więc, kojarząc buprenorfinę z morfiną, można uzyskać dobre wyniki, bez cienia antagonizmu pomiędzy lekami [42]. Podobnie jest z fentanylem czy oksykodonem. Po za tym (*patrz* wyżej) buprenorfina zwiększa dostępność receptorów opioidowych do leczenia z lekami opioidowymi. Stąd klinicznie obserwuje się zwiększenie wrażliwości, na przykład na morfinę po rozpoczęciu leczenia buprenorfiną.

Czy profil działań ubocznych buprenorfiny jest inny niż innych opioidów?

Wydaje się, że buprenorfina ma mniej działań neurotoksycznych niż inne opioidy. Myślę tutaj o hiperalgezji opioidowej, delirium, zaburzeniach snu itp. Buprenorfina ma mniejsze działanie zapierające i wielu chorych leczonych niskimi dawkami nie potrzebuje środków przeczyszczających. Z kolei buprenorfina powoduje czasem objawy duszności. Dlaczego tak jest, nie wiemy. Możliwe, że buprenorfina ma u niektórych chorych wpływ na zwiększenie napięcia mięśni klatki piersiowej, co powoduje trudności w oddychaniu.

Jak silne są dowody, że buprenorfina wykazuje korzystne działanie przeciwbólowe w chorobach nowotworowych?

W chwili obecnej dysponujemy szeregiem badań potwierdzających skuteczność buprenorfiny w leczeniu bólu u chorych na nowotwory. Część z nich pochodzi jeszcze z okresu buprenorfiny podawanej podjęzykowo [43–46], ale po wprowadzeniu buprenorfiny w plastrach wykonano szereg wartościowych badań i obserwacji potwierdzających skuteczność leku [19, 38, 47–52]. W Polsce przeprowadzono duże badania nad skutecznością buprenorfiny [53]. Badanie to, podobnie jak wiele innych, wykazało niezbicie wysoką skuteczność tej substancji czynnej w leczeniu bólu u chorych na nowotwory.

Czy buprenorfina ma działanie antydepresyjne?

W 1995 roku opublikowano prace stwierdzającą, że wielu chorych z depresją niereagujących na leki przeciwdepresyjne, może być z powodzeniem leczonych buprenorfiną [54]. Podobne obserwacje zanotowali także inni autorzy. Pomimo tego depresja nie jest nigdzie oficjalnym wskazaniem do leczenia buprenorfiną. Dla wielu jednak lekarzy takie działanie niepożądane leku jest argumentem za jego wdrożeniem. Depresja często potęguje cierpienie z powodu bólu i jej leczenie wydaje się korzystne dla wyników leczenia przeciwbólowego. Wydaje się, że wszystkie leki opioidowe powodują uwalnianie w mózgu serotoniny i dopaminy, co jest bezpośrednio związane z powstawaniem depresji. Wprawdzie buprenorfina także uwalnia te neurotransmitery, jednak efekt ten jest słabszy, przez co działanie prodepresyjne buprenorfiny jest mniej nasilone w po-

równaniu do innych opioidów. Różnice te mogą być znamienne szczególnie u chorych, u których zaburzenia psychiczne były rozpoznane już wcześniej. Dodatkowo na uwagę zasługuje fakt, że hipogonadyzm (*patrz* wcześniej) związany jest z częstszym występowaniem depresji [55–58]. W związku z powyższym, skoro buprenorfina nie powoduje hipogonadyzmu po-opioidowego, to może to się objawiać także jako działanie antydepresyjne.

Czy buprenorfina wykazuje interakcje z innymi lekami?

Zaburzenia czynności wątroby mogą spowodować zwiększoną toksyczność leku. Leki wpływające na CYP3A4, główny enzym odpowiedzialny za metabolizm buprenorfiny, mogą spowodować zahamowanie metabolizmu i większe działania uboczne. Chodzi tu o kombinacje z cimetydyną, fluoksetyną, fluvoxaminą, klarytromycyną, erytromycyną, ketokonazolem i lekami przeciwwirusowymi. Z kolei leki stymulujące CYP3A4 (karbamazepina, fenobarbital, fenytoina i rifampicyna) mogą teoretycznie spowodować utratę siły analgetycznej leku. Łączenie leku z innymi znanymi lekami hamującymi ośrodek oddechowy (np. benzodwuzepiny), powinno się robić z dużą ostrożnością.

Jaki jest wpływ buprenorfiny na układ immunologiczny?

Większość leków opioidowych powoduje supresję układu immunologicznego poprzez wpływ na czynność komórek NK i limfocytów T. Analiza publikacji dotyczących właściwości immunosupresyjnych buprenorfiny wskazuje na odmienne właściwości tego leku w porównaniu z morfiną i fentanylem. Badania eksperymentalne potwierdziły brak immunosupresyjnego działania buprenorfiny [59]. Ma to szczególnie znaczenie dla uzyskania większego marginesu bezpieczeństwa u chorego w odniesieniu do zakażeń i rozsiewu nowotworu.

Fentanyl w przeciwieństwie do buprenorfiny powoduje długotrwałą supresję cytotoxyczności komórkowej zależnej od przeciwciał, odgrywającej ważną rolę w rozwoju i powstawaniu przerzutów. Ryzyko to dla fentanylu zwiększa się w stopniu zależnym od dawki [60]. Po zastosowaniu fentanylu obserwowano znaczne pogorszenie głównych parametrów układu odpornościowego, między innymi proliferację limfocytów. Buprenorfina, nie wykazując działania immunosupresyjnego, oferuje duże korzyści szczególnie dla populacji osób starszych, cierpiących na chorobę nowotworową, leczonych

cytostatykami, chorych po operacji bądź po urazach oraz u pacjentów z AIDS [61].

Wnioski

Buprenorfina w plastrach jest nowym, silnym lekiem opioidowym o innym mechanizmie działania niż czysti agoniści opioidowi. Lek jest skuteczny tam, gdzie inne opioidy zawodzą. Lek ma inny profil działań ubocznych i jest o wiele mniej neurotoksyczny. Wiele uprzedzeń do tego leku ma swoje źródło w dawnych czasach, kiedy wiedziano bardzo niewiele o receptorach opioidowych. Farmakokinetyka buprenorfiny jest inna niż innych leków opioidowych, stąd jej stosowanie jest trochę trudniejsze niż innych opioidów. Lek charakteryzuje bardzo długi czas półtrwania i czas do osiągnięcia równowagi (*steady-state*) co powoduje, że miareczkowanie dawki powinno się odbywać powoli i bardzo ostrożnie. Doświadczenie z „wietrzeniem” plastra bezpośrednio przed jego aplikacją na skórę doprowadziło do niemal całkowitego zniknięcia problemu odczynów miejscowych.

Piśmiennictwo

1. Sadee W., Rosenbaum J.S., Herz A. Buprenorphine: differential interaction with opiate receptor subtypes in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1982; 223: 157–162.
2. Leander J.D. Buprenorphine has potent kappa opioid receptor antagonist activity. *Neuropharmacology* 1987; 26: 1445–1447.
3. Ginsburg R.S., Lippmann M. Buprenorphine: a kappa-receptor agonist? *Anesth Analg* 1991; 72: 718.
4. Kamei J., Saitoh A., Suzuki T., Misawa M., Nagase H., Kasuya Y. Buprenorphine exerts its antinociceptive activity via mu 1-opioid receptors. *Life Sci* 1995; 56: 285–290.
5. Romero D.V., Partilla J.S., Zheng Q.X. i wsp. Opioid peptide receptor studies. 12. Buprenorphine is a potent and selective mu/kappa antagonist in the. *Synapse* 1999; 34: 83–94.
6. Wnendt S., Kruger T., Janocha E., Hildebrandt D., Englberger W. Agonistic effect of buprenorphine in a nociceptin/OFQ receptor-triggered reporter gene assay. *Mol. Pharmacol.* 1999; 56: 334–338.
7. Virk M.S., Arttamangkul S., Birdsong W.T., Williams J.T. Buprenorphine is a weak partial agonist that inhibits opioid receptor desensitization. *J. Neurosci.* 2009; 29: 7341–7348.
8. Sittl R., Nuijten M., Nautrup B.P. Patterns of dosage changes with transdermal buprenorphine and transdermal fentanyl for the treatment of noncancer and cancer pain: a retrospective data analysis in Germany. *Clin. Ther.* 2006; 28: 1144–1154.
9. Sittl R., Nuijten M., Nautrup B.P. Changes in the prescribed daily doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine during treatment of patients with cancer and noncancer pain in Germany: results of a retrospective cohort study. *Clin. Ther.* 2005; 27:1022–1031.
10. Bourne F.M., Zylicz Z. Survey on the use of buprenorphine patches in the palliative care practice. *Adv. Pall. Med.* 2010; 9: 39–44.

11. Koppert W., Ihmsen H., Korber N. i wsp. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain* 2005; 118: 15–22.
12. Simonnet G. Opioids: from analgesia to anti-hyperalgesia? *Pain* 2005; 118: 8–9.
13. Andresen T., Staahl C., Oksche A., Mansikka H., Arendt-Nielsen L., Drewes A.M. Effect of transdermal opioids in experimentally induced superficial, deep and hyperalgesic pain. *British journal of pharmacology* 2011; 164: 934–945.
14. Sittl R. Transdermal buprenorphine in cancer pain and palliative care. *Palliat. Med.* 2006; 20 (supl. 1): 25–30.
15. Guetti C., Angeletti C., Marinangeli F. i wsp. Transdermal buprenorphine for central neuropathic pain: clinical reports. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 2011; 11: 446–452.
16. Induru R.R., Davis M.P. Buprenorphine for neuropathic pain-targeting hyperalgesia. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2009; 26: 470–473.
17. Hans G., Robert D. Transdermal buprenorphine — a critical appraisal of its role in pain management. *J. Pain Res.* 2009; 2: 117–134.
18. Likar R. Transdermal buprenorphine in the management of persistent pain - safety aspects. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2006; 2: 115–125.
19. Deandrea S., Corli O., Moschetti I., Apolone G. Managing severe cancer pain: the role of transdermal buprenorphine: a systematic review. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2009; 5: 707–718.
20. Hand C.W., Sear J.W., Uppington J., Ball M.J., McQuay H.J., Moore R.A. Buprenorphine disposition in patients with renal impairment: single and continuous dosing, with special reference to metabolites. *Br. J. Anaesth.* 1990; 64: 276–282.
21. Murtagh F.E., Addington-Hall J.M., Donohoe P., Higginson I.J. Symptom management in patients with established renal failure managed without dialysis. *EDTNA ERCA J* 2006; 32: 93–98.
22. Pergolizzi J., Boger R.H., Budd K. i wsp. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* 2008; 8: 287–313.
23. Reddy R.G., Aung T., Karavitaki N., Wass J.A. Opioid induced hypogonadism. *BMJ* 2010; 341: c4462.
24. Bliesener N., Albrecht S., Schwager A., Weckbecker K., Lichtermann D., Klingmuller D. Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 203–206.
25. Aurilio C., Ceccarelli I., Pota V. i wsp. Endocrine and behavioural effects of transdermal buprenorphine in pain-suffering women of different reproductive ages. *Endocrine Journal* 2011; 58: 1071–1708.
26. Aloisi A.M., Ceccarelli I., Carlucci M. i wsp. Hormone replacement therapy in morphine-induced hypogonadic male chronic pain patients. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2011; 9: 26.
27. Malinoff H.L., Barkin R.L., Wilson G. Sublingual buprenorphine is effective in the treatment of chronic pain syndrome. *Am. J. Ther.* 2005; 12: 379–384.
28. Ide S., Minami M., Satoh M., Uhl G.R., Sora I., Ikeda K. Buprenorphine antinociception is abolished, but naloxone-sensitive reward is retained, in mu-opioid receptor knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1656–1663.
29. Dahan A., Yassen A., Romberg R. i wsp. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *Br. J. Anaesth* 2006; 96: 627–632.
30. Budd K. Buprenorphine and the transdermal system: the ideal match in pain management. *Int. J. Clin. Pract.* 2003; supl.: 9–14; discussion 23–24.
31. Juby L.D., Wong V.S., Losowsky M.S. Buprenorphine and hepatic pruritus. *Br. J. Clin. Pract.* 1994; 48: 331.
32. Keaveny J.P., Harper N.J. Treatment of epidural morphine-induced pruritus with buprenorphine. *Anaesthesia* 1989; 44: 691.
33. Marinangeli F., Guetti C., Angeletti C. i wsp. Intravenous naloxone plus transdermal buprenorphine in cancer pain associated with intractable cholestatic pruritus. *J. Pain Symptom Manage* 2009; 38: e5–8.
34. Reddy L., Krajnik M., Zyllicz Z. Transdermal buprenorphine may be effective in the treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis. *J. Pain Symptom. Manage* 2007; 34: 455–456.
35. Krajnik M., Adamczyk A., Zyllicz Z. Transdermal buprenorphine ameliorated pruritus complicating advanced hepatocellular cancer. *Adv. Palliative Medicine* 2007; 6: 83–86.
36. Anchersen K., Clausen T., Gossop M., Hansteen V., Waal H. Prevalence and clinical relevance of corrected QT interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study. *Addiction* 2009; 104: 993–999.
37. Gordon A., Callaghan D., Spink D. i wsp. Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clinical therapeutics* 2010; 32: 844–860.
38. Sittl R., Likar R., Nautrup B.P. Equipotent doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine in patients with cancer and noncancer pain: results of a retrospective cohort study. *Clin. Ther.* 2005; 27: 225–237.
39. Mercadante S., Porzio G., Fulfaro F. i wsp. Switching from transdermal drugs: an observational „N of 1” study of fentanyl and buprenorphine. *J. Pain Symptom Manage* 2007; 34: 532–538.
40. Mercadante S., Casuccio A., Tirelli W., Giarratano A. Equipotent doses to switch from high doses of opioids to transdermal buprenorphine. *Support Care Cancer* 2009; 17: 715–718.
41. Pasternak G.W. Opioid Receptors in Pain Control. *Supp. Oncol.* 2007; 5: 61.
42. Mercadante S., Villari P., Ferrera P. i wsp. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic breakthrough pain in patients receiving transdermal buprenorphine. *J. Pain Symptom Manage* 2006; 32: 175–179.
43. Robbie D.S. A trial of sublingual buprenorphine in cancer pain. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1979; 7 (supl. 3): 315S–75S.
44. Kjaer M., Henriksen H., Knudsen E.J. [Intramuscular buprenorphine and morphine in the treatment of cancer pain. A controlled study]. *Ugeskr Laeger* 1982; 144: 1306–1309.
45. De Conno F., Ripamonti C., Sbanotto A. i wsp. A clinical study on the use of codeine, oxycodone, dextropropoxyphene, buprenorphine, and pentazocine in cancer pain. *J. Pain Symptom Manage* 1991; 6: 423–427.
46. Noda J., Umeda S., Arai T., Harima A., Mori K. Continuous subcutaneous infusion of buprenorphine for cancer pain control. *Clin. J. Pain* 1989; 5: 147–152.
47. Davis M.P. Buprenorphine in cancer pain. *Support Care Cancer* 2005; 13: 878–887.
48. Pace M.C., Passavanti M.B., Grella E. i wsp. Buprenorphine in long-term control of chronic pain in cancer patients. *Front Biosci* 2007; 12: 1291–1299.

49. Apolone G., Corli O., Negri E. i wsp. Effects of transdermal buprenorphine on patients-reported outcomes in cancer patients: results from the Cancer Pain Outcome Research (CPOR) Study Group. *Clin. J. Pain* 2009; 25: 671–682.
50. Attina G., Ruggiero A., Maurizi P., Arlotta A., Chiaretti A., Riccardi R. Transdermal buprenorphine in children with cancer-related pain. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 125–127.
51. Mercadante S., Porzio G., Ferrera P. i wsp. Low doses of transdermal buprenorphine in opioid-naive patients with cancer pain: a 4-week, nonrandomized, open-label, uncontrolled observational study. *Clin. Ther* 2009; 31: 2134–218.
52. Pergolizzi J.V., Jr., Mercadante S., Echaburu A.V. i wsp. The role of transdermal buprenorphine in the treatment of cancer pain: an expert panel consensus. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 1517–1528.
53. Przeklasa-Muszynska A., Dobrogowski J. Transdermal buprenorphine in the treatment of cancer and non-cancer pain — the results of multicenter studies in Poland. *Pharmacological reports : PR* 2011; 63: 935–948.
54. Bodkin J.A., Zornberg G.L., Lukas S.E., Cole J.O. Buprenorphine treatment of refractory depression. *Journal of clinical psychopharmacology* 1995; 15: 49–57.
55. Grinspoon S., Corcoran C., Stanley T., Baaj A., Basgoz N., Klibanski A. Effects of hypogonadism and testosterone administration on depression indices in HIV-infected men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 60–65.
56. Kshirsagar A., Seftel A., Ross L., Mohamed M., Niederberger C. Predicting hypogonadism in men based upon age, presence of erectile dysfunction, and depression. *International journal of impotence research* 2006; 18: 47–51.
57. Seidman S.N. Normative hypogonadism and depression: Does «andropause» exist? *International journal of impotence research* 2006; 18: 415–422.
58. Makhoulouf A.A., Mohamed M.A., Seftel A.D., Niederberger C. Hypogonadism is associated with overt depression symptoms in men with erectile dysfunction. *International journal of impotence research* 2008; 20: 157–161.
59. Budd K., Shipton, E.A. Acute pain the immune system and opioimmunosuppression. *Acute Pain* 2004; 6: 123–135.
60. Shavit Y., Ben-Eliyahu S., Zeidel A., Beilin B. Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. Dose and timing study. *Neuroimmunomodulation* 2004; 11: 255–260.
61. Griessinger N., Sittl R., Likar R. Transdermal buprenorphine in clinical practice—a post-marketing surveillance study in 13,179 patients. *Current medical research and opinion* 2005; 21: 1147–1156.