

Zbigniew Zylicz¹, Małgorzata Krajnik²¹Dove House Hospice, Hull, HU8 8DH, Wielka Brytania²Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Buprenorfina w leczeniu bólu

Streszczenie

Buprenorfina jest jednym z leków opioidowych. Lek ten łączy się silnie z receptorami opioidowymi, ale ich pobudzenie jest słabsze niż przy zastosowaniu morfiny. Buprenorfinę podaje się w leczeniu bólu. Interesującym preparatem buprenorfiny jest plaster do stosowania przezskórnego. Wydaje się, że lek jest skuteczny w różnych rodzajach bólu, nawet w przypadkach, w których inne leki okazały się nieskuteczne. Tak więc buprenorfina jest godnym uwagi lekiem z grupy środków analgetycznych.

Słowa kluczowe: buprenorfina, farmakokinetyka, analgezja

Wstęp

Buprenorfina jest pochodną tebainy, naturalnego składnika opium. Jest to lek silnie lipofilny o wyraźnym działaniu analgetycznym. Jest dostępna na rynku od lat 80. ubiegłego wieku w postaci tabletek podjęzykowych, a niedawno wprowadzono do użytku plastry buprenorfiny do wchłaniania przezskórnego. Na temat tego leku powstało wiele prac; jest on przedmiotem wielu dyskusji. W niniejszym artykule podsumowano te dyskusje. Autorzy przeanalizują też rolę buprenorfiny w leczeniu bólu zarówno nowotworowego, jak i nienowotworowego.

Wiązanie leku z receptorami opioidowymi

Buprenorfina po podaniu pozajelitowym działa 25–40-krotnie silniej niż morfina [1, 2]. Lek wiąże się silnie z receptorami opioidowymi, ale ich pobudzenie jest słabsze niż w przypadku zastosowania morfiny. Działanie to nazywa się częściowym agonizmem. Efekty przeciwbólne buprenorfiny zależą od interakcji z receptorami mu [3]. Lek łączy się także z receptorami kappa i wykazuje wobec nich działanie antagonistyczne [4]. Poza tym potencjalnie ważną rolę, choć jeszcze

mało poznaną, odgrywa interakcja z receptorem orfaninowym ORL-1 [5]. Receptor ten, należący do rodziny receptorów opioidowych, wiąże nocyceptynę, która po pobudzeniu tych receptorów antagonizuje działanie przeciwbólne opioidów [5]. Dysocjacja buprenorfiny z receptora mu zachodzi bardzo wolno, co wyjaśnia dość długi czas działania przeciwbólowego, a także dłuższy okres potrzebny do osiągnięcia równowagi farmakologicznej.

Wchłanianie i dostępność biologiczna

Po podaniu doustnym buprenorfina wchłania się słabo z jelit. Jej dostępność biologiczna wynosi zaledwie 3–6% [6]. O wiele lepiej wchłania się po podaniu podjęzykowym. Jej dostępność biologiczna sięga wtedy 30–50% [7, 8]. Z powodu silnej lipofilności lek bardzo dobrze wchłania się po podaniu przezśluzówkowym (dostępność biologiczna około 50%) [9] i przezskórnym (także około 50%) [10].

Szlak metaboliczny

Po wchłonięciu buprenorfina wiąże się w dużym stopniu z białkami krwi (96%), co może wpływać na

Adres do korespondencji: dr med. Małgorzata Krajnik
Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej CM UMK
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz
e-mail: kizoppal@cm.umk.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2007, 1, 1, 30–34
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

jej farmakokinetykę i działanie u chorych wyniszczonych z hipoproteinemią. W wątrobie lek jest metabolizowany głównie przez oksydazę CYP3A4. Najważniejszym metabolitem jest aktywna biologicznie norbuprenorfina [11]. Metabolit ten jest wydalany z żółcią jako glukuronian, absorbowany częściowo z jelita cienkiego i wydalany przez nerki. Jedynie 1% podanej dawki jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej. Dwie trzecie dawki w postaci glukuronianów jest wydalane z kałem, a 1/3 z moczem. Ostatnio odkryto inne, pomniejsze metabolity buprenorfiny [12]. Ich znaczenie biologiczne jest nieznanne.

Farmakokinetyka

Buprenorfina ma długi czas półtrwania ($t_{1/2}$). W badaniach nad jedną dawką $t_{1/2}$ beta buprenorfiny wynosił 25–27 godzin. Przy wielokrotnym podawaniu czas półtrwania wydłużał się do 32–36 godzin [13]. Tak więc równowagę farmakologiczną osiąga się dopiero po tygodniu. Nie powinno się zmieniać zbyt często dawek leku, gdyż grozi to kumulacją i zatruciem.

Interakcje z innymi lekami

Z powodu metabolizmu przez CYP 3A4 leki, które hamują lub indukują ten system, są w stanie zmienić także farmakokinetykę buprenorfiny. Na przykład inhibitory monoaminooksydazy (MAO), inne opioidy, anestetyki, leki nasenne, uspokajające, leki przeciwdepresyjne i neuroleptyki mogą wzmacniać hamujące działanie buprenorfiny na ośrodkowy układ nerwowy. Alkohol, ale także nifedypina i ketokonazol mogą nasilać toksyczność leku [14, 15]. Buprenorfina nie należy stosować razem z lekami przeciw-wirusowymi u chorych na AIDS [16].

Farmakodynamika

U zwierząt krzywa zależności pomiędzy dawką leku i działaniem, prawdopodobnie z powodu częściowego agonizmu leku, może wykazywać efekt pułapowy [17]. To znaczy, że zwiększanie dawki nie zawsze powoduje nasilenie działania przeciwbólowego leku. Zależności te, zaobserwowane już dawno w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach, dały podstawę do wielu dyskusji i niechęci do stosowania buprenorfiny. Obecnie uważa się, że u ludzi zjawisko to występuje tylko przy używaniu bardzo dużych, klinicznie niemających znaczenia dawek [18–20]. Co ciekawsze, w klinicznym zastosowaniu buprenorfiny obserwuje się efekt pułapowy dla depresji

ośrodka oddechowego, a nie dla analgezji [19], co sugeruje, że właśnie buprenorfina jest bezpieczniejsza niż inne opioidy. Ponieważ duża część metabolitów jest wydalana z kałem, lek można podawać w przypadku niewydolności nerek [21].

Działania niepożądane buprenorfiny

Jak już wspomniano, buprenorfina w zakresie dawek stosowanych klinicznie hamuje ośrodek oddechowy, ale w stosunkowo mniejszym stopniu niż inne opioidy [19, 22, 23]. Depresję oddechową spowodowaną buprenorfiną można odwrócić, stosując nalokson, ale dawki tego leku muszą być odpowiednio dobrane, a podawanie leku należy przedłużyć z powodu powolnej dysocjacji buprenorfiny z receptora [24]. Inne działania niepożądane są bardzo podobne do występujących przy stosowaniu innych opioidów [25, 26].

Zastosowania buprenorfiny

Buprenorfinę stosuje się w leczeniu bólu (patrz dalsza część artykułu). Wiele doświadczenia zdobyto w leczeniu bólu pooperacyjnego, a także bólu przewlekłego w przebiegu choroby nowotworowej [27–31]. W leczeniu przeciwbólowym podkreśla się rzadko występujące uzależnienie od leku [32], co jest przyczyną zainteresowania osób zajmujących się leczeniem bólów nienowotworowych [32]. Poza działaniem przeciwbólowym buprenorfinę stosuje się na dużą skalę w leczeniu uzależnienia od leków opioidowych [32, 33]. Pod tym względem jest ona porównywalna z metadonem [34]. Buprenorfina ma działanie przeciwdepresyjne [35, 36], chociaż jako taka nie jest stosowana w praktyce klinicznej. Polepszenie samopoczucia chorych jest jednak zjawiskiem interesującym i wartym dalszych badań. Ponadto silne wiązanie buprenorfiny z receptorem może zapobiec dostępowi do tego receptora innym, endogennym opioidom, które odpowiadają za takie zjawiska kliniczne jak świąd w cholestazie. W badaniach klinicznych obejmujących niewielką liczbę chorych stwierdzono działanie przeciwświądowe buprenorfiny, któremu jednak towarzyszyły nasilone działania niepożądane [37]. Prawdopodobnie przy zastosowaniu plastrów uda się wyeliminować przynajmniej część tych działań. Osobiste doświadczenia autorów dotyczące tego problemu są zachęcające. Buprenorfina może mieć także znaczenie w zwalczaniu świądu spowodowanego dokanałowym podawaniem morfiny [38].

Buprenorfina w odróżnieniu od innych opioidów ma duży potencjał antyhiperalgetyczny [39].

Prawdopodobnie jest to przyczyną, dla której lek ten w mniejszym stopniu powoduje uzależnienie. Może też wyjaśniać, dlaczego buprenorfinę stosuje się jako „odtrutkę” przy uzależnieniu oraz dlaczego może działać przeciwbólowo w przypadkach, w których inne opioidy przestają być skuteczne. Badania na ten temat zostały dopiero rozpoczęte.

Buprenorfina w plastrach jako lek przeciwbólowy

Buprenorfina jako lek wysoce lipofilny z łatwością penetruje przez niezmienną skórę i, jak już wspomniano, jej dostępność biologiczna przy podaniu przezskórnym wynosi około 50%. Na rynku zachodnim dostępne są plastry typu Transtec® (35, 52,5, 70 $\mu\text{g/h}$), a także typu Butrans® (5, 10 i 20 $\mu\text{g/h}$); w Polsce — na razie tylko plastry typu Transtec®. Pierwszy typ plastra zmienia się co 3 dni, podczas gdy plastry typu Butrans® zmienia się co 7 dni.

Doświadczenia kliniczne z plastrami buprenorfiny

W dwóch badaniach kontrolowanych [40, 41] wykazano, że około 1/3 chorych leczonych za pomocą plastrów zareagowała na podanie buprenorfiny. Co ciekawe, na ten lek zareagowali chorzy, u których nie udało się uzyskać zadowalającego złagodzenia bólu po zastosowaniu innych opioidów. Działanie przeciwbólowe buprenorfiny było znacznie lepsze niż placebo. Na uwagę zasługuje też fakt, że najsilniejsze działanie przeciwbólowe obserwowano po zastosowaniu plastrów o dawce 35 i 52,5 $\mu\text{g/h}$. Przy największej dawce 70 $\mu\text{g/h}$ działanie przeciwbólowe nie było lepsze niż przy mniejszych dawkach.

W niedawno opublikowanym badaniu obejmującym dużą liczbę chorych ($n = 1188$) podzielonych na trzy grupy wiekowe stwierdzono dobre lub bardzo dobre działanie przeciwbólowe u 64–67% pacjentów. Polepszenie jakości snu zaobserwowano u 60–65% badanych, co wiązało się ze znamiennej poprawą jakości życia u tych chorych. Działania niepożądane odnotowano u 32–40% badanych. Warto uwagi jest to, że 287 najstarszych chorych (> 75 lat) odczuwało stosunkowo częściej dobry lub bardzo dobry efekt przeciwbólowy przy mniejszej częstotliwości działań niepożądanych [42].

W innym badaniu kontrolowanym wykazano lepsze działanie przeciwbólowe buprenorfiny w plastrach w porównaniu z morfiną podawaną doustnie [43].

Inne badanie niekontrolowane, ale za to prowadzone przez dłuższy okres (średnio 7,5 miesiąca), objęło 239 chorych zarówno nowotworowych, jak i nienowotworowych [27]. Stwierdzono, że 90% chorych odczuwała zadowalające złagodzenie bólu, przy czym u 66% efekt ten udało się uzyskać przy zastosowaniu samego tylko plastra z buprenorfiną, natomiast u innych — połączenia tego leku z innymi opioidami. Działania niepożądane zanotowane w tym badaniu to nudności (9,2%), zawroty głowy (4,6%), wymioty (4,2%), zaparcia (3,8%), zmęczenie (2,9%). Około 10% chorych odczuwało miejscowe działania niepożądane w postaci zaczerwienienia skóry czy świądu. Szczegółowe omówienia badań klinicznych znajdują się w pracy Sittla [44].

Jaki preparat stosować w bólach przebijających?

W wielu badaniach przeprowadzonych wcześniej w leczeniu bólów przebijających stosowano buprenorfinę podjęzykowo [13, 41, 45]. W praktyce klinicznej rzadko wykorzystuje się tabletki podjęzykowe 0,2 mg, ponieważ dawka podjęzykowa często jest zbyt duża. W takich przypadkach można stosować morfinę doustnie lub parenteralnie [46]. Morfina i buprenorfina bardzo dobrze działają razem w zakresie dawek klinicznych i obawy dotyczące ich domniemanego antagonizmu okazały się bezpodstawne.

Podsumowanie

Na podstawie przedstawionych badań można uznać, że buprenorfina, zwłaszcza w plastrach, jest niezmiernie interesującym preparatem o działaniu przeciwbólowym. Jej profil działania jest inny niż pełnych agonistów opioidowych i dlatego buprenorfina może być skuteczna nawet w przypadku nieskuteczności tych pierwszych. Na uwagę jednak zasługuje fakt, że miejscowe oddziaływanie plastrów może spowodować zaczerwienienie i świąd. W badaniu porównawczym efekty te stwierdzono nieco częściej w przypadku zastosowania plastrów z buprenorfiną w porównaniu z plastrami z fentanylem [47]. Przyleganie plastrów z buprenorfiną jest lepsze niż plastrów z fentanylem, co z kolei może spowodować uszkodzenie skóry przy ich nieostrożnym usuwaniu. Profil tego nowego preparatu jest jednak bardzo interesujący i buprenorfina z pewnością będzie stanowić ważny lek w arsenale środków przeciwbólowych [48].

Piśmiennictwo

1. Cowan A., Lewis J.W., Macfarlane I.R. Agonist and antagonist properties of buprenorphine, a new antinociceptive agent. *Br. J. Pharmacol.* 1977; 60: 537–545.
2. Lewis J.W. Buprenorphine. *Drug Alcohol Depend.* 1985; 14: 363–372.
3. Sadee W., Rosenbaum J.S., Herz A. Buprenorphine: differential interaction with opiate receptor subtypes *in vivo*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1982; 223: 157–162.
4. Negus S.S., Picker M.J., Dykstra L.A. Kappa antagonist properties of buprenorphine in non-tolerant and morphine-tolerant rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 1989; 98: 141–143.
5. Lutfy K., Eitan S., Bryant C.D. i wsp. Buprenorphine-induced antinociception is mediated by mu-opioid receptors and compromised by concomitant activation of opioid receptor-like receptors. *J. Neurosci.* 2003; 23: 10331–10337.
6. Garrett E.R., Chandran V.R. Pharmacokinetics of morphine and its surrogates. X: Analyses and pharmacokinetics of buprenorphine in dogs. *Biopharm. Drug Dispos.* 1990; 11: 311–350.
7. Mendelson J., Upton R.A., Everhart E.T., Jacob P. 3rd, Jones R.T. Bioavailability of sublingual buprenorphine. *J. Clin. Pharmacol.* 1997; 37: 31–37.
8. Nath R.P., Upton R.A., Everhart E.T. i wsp. Buprenorphine pharmacokinetics: relative bioavailability of sublingual tablet and liquid formulations. *J. Clin. Pharmacol.* 1999; 39: 619–623.
9. Eriksen J., Jensen N.H., Kamp-Jensen M., Bjarno H., Friis P., Brewster D. The systemic availability of buprenorphine administered by nasal spray. *J. Pharm. Pharmacol.* 1989; 41: 803–805.
10. Data on file Grunenthal 2003.
11. Huang P., Kehner G., Cowan A., Liu-Chen L.Y. Comparison of pharmacological activities of buprenorphine and norbuprenorphine: norbuprenorphine is a potent opioid agonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001; 297: 688–695.
12. Chang Y., Moody D.E., McCance-Katz E.F. Novel metabolites of buprenorphine detected in human liver microsomes and human urine. *Drug Metab. Dispos.* 2006; 34: 440–448.
13. Sittl R. Buprenorphine transdermal patch: clinical expert report. Germany. Grunenthal GmbH, Germany 2000.
14. Ibrahim R.B., Wilson J.G., Thorsby M.E., Edwards D.J. Effect of buprenorphine on CYP3A activity in rat and human liver microsomes. *Life Sci.* 2000; 66: 1293–1298.
15. Iribarne C., Picart D., Dreano Y., Bail J.P., Berthou F. Involvement of cytochrome P450 3A4 in N-dealkylation of buprenorphine in human liver microsomes. *Life Sci.* 1997; 60: 1953–1964.
16. Bruce R.D., McCance-Katz E., Kharasch E.D., Moody D.E., Morse G.D. Pharmacokinetic interactions between buprenorphine and antiretroviral medications. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43 (supl. 4): S216–S223.
17. Lizasoain I., Leza J.C., Lorenzo P. Buprenorphine: bell-shaped dose-response curve for its antagonist effects. *Gen. Pharmacol.* 1991; 22: 297–300.
18. Mercadante S., Ferrera P., Villari P. Is there a ceiling effect of transdermal buprenorphine? Preliminary data in cancer patients. *Support Care Cancer* 2007; 15: 441–444.
19. 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.
20. Johnson R.E., Fudala P.J., Payne R. Buprenorphine: considerations for pain management. *J. Pain Symptom. Manage* 2005; 29: 297–326.
21. Filitz J., Griessinger N., Sittl R., Likar R., Schuttler J., Koppert W. Effects of intermittent hemodialysis on buprenorphine and norbuprenorphine plasma concentrations in chronic pain patients treated with transdermal buprenorphine. *Eur. J. Pain* 2006; 10: 743–748.
22. Dahan A. Opioid-induced respiratory effects: new data on buprenorphine. *Palliat. Med.* 2006; 20 (supl. 1): 3–8.
23. Megarbane B., Marie N., Pirnay S. i wsp. Buprenorphine is protective against the depressive effects of norbuprenorphine on ventilation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2006; 212: 256–267.
24. van Dorp E., Yassen A., Sarton E. i wsp. Naloxone reversal of buprenorphine-induced respiratory depression. *Anesthesiology* 2006; 105: 51–57.
25. Ray R., Pal H., Kumar R., Maulick P., Mangla R. Post-marketing surveillance of buprenorphine. *Pharmacoevid. Drug Saf.* 2004; 13: 615–619.
26. Cowan A. Buprenorphine: new pharmacological aspects. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2003; 3–8: 23–24.
27. Likar R., Kayser H., Sittl R. Long-term management of chronic pain with transdermal buprenorphine: a multicenter, open-label, follow-up study in patients from three short-term clinical trials. *Clin. Ther.* 2006; 28: 943–952.
28. Davis M.P. Buprenorphine in cancer pain. *Support Care Cancer* 2005; 13: 878–887.
29. Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain. *Expert Rev. Neurother.* 2005; 5: 315–323.
30. Muriel C., Failde I., Mico J.A., Neira M., Sanchez-Magro I. Effectiveness and tolerability of the buprenorphine transdermal system in patients with moderate to severe chronic pain: a multicenter, open-label, uncontrolled, prospective, observational clinical study. *Clin. Ther.* 2005; 27: 451–462.
31. Nasar M.A., McLeavy M.A., Knox J. An open study of sublingual buprenorphine in the treatment of chronic pain in the elderly. *Curr. Med. Res. Opin.* 1986; 10: 251–255.
32. Vadivelu N., Hines R.L. Buprenorphine: a unique opioid with broad clinical applications. *J. Opioid. Manag.* 2007; 3: 49–58.
33. Boothby L.A., Doering P.L. Buprenorphine for the treatment of opioid dependence. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2007; 64: 266–272.
34. Connock M., Juarez-Garcia A., Jowett S. i wsp. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.* 2007; 11: 1–190.
35. Callaway E. Buprenorphine for depression: the unadoptable orphan. *Biol. Psychiatry* 1996; 39: 989–990.
36. Emrich H.M., Vogt P., Herz A. Possible antidepressive effects of opioids: action of buprenorphine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1982; 398: 108–112.
37. Juby L.D., Wong V.S., Losowsky M.S. Buprenorphine and hepatic pruritus. *Br. J. Clin. Pract.* 1994; 48: 331.
38. Keaveny J.P., Harper N.J. Treatment of epidural morphine-induced pruritus with buprenorphine. *Anaesthesia* 1989; 44: 691.
39. 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.
40. Sittl R., Griessinger N., Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Ther.* 2003; 25: 150–168.
41. Bohme K., Likar R. Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS), in the treatment of patients with

- chronic pain: a randomised, double blind, placebo-controlled study. *Pain Clinic* 2003; 15: 193–202.
42. Muriel Villoria C., Perez-Castejon Garrote J.M., Sanchez Magro I., Neira Alvarez M. Effectiveness and safety of transdermal buprenorphine for chronic pain treatment in the elderly: a prospective observational study. *Med. Clin. (Barc.)* 2007; 128: 204–210.
 43. 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.
 44. Sittl R. Transdermal buprenorphine in cancer pain and palliative care. *Palliat. Med.* 2006; 20 (supl. 1): 25–30.
 45. Sorge J., Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Ther.* 2004; 26: 1808–1820.
 46. 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.
 47. Schmid-Grendelmeier P., Pokorny R., Gasser U.E., Richarz U. A comparison of the skin irritation potential of transdermal fentanyl versus transdermal buprenorphine in middle-aged to elderly healthy volunteers. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22: 501–509.
 48. Budd K. Buprenorphine and the transdermal system: the ideal match in pain management. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2003; 9–14: 23–24.