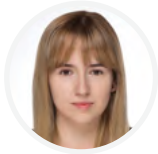


# Rola buprenorfiny w leczeniu bólu

## The role of buprenorphine in pain management



lek. Anna Król

ORCID: 0009-0007-5494-2959

ISSN 2353-8600; ISSN 1230-4719; nr art. GP.202404.03 © P

### Abstract

Buprenorphine is an opioid painkiller. Unlike other drugs from this group, it is a partial agonist of  $\mu$ -opioid receptors. Thanks to this, it has fewer side effects and connects well with other opioids. Buprenorphine has a low potential for abuse. It is used to treat moderate and severe pain in the case of cancer, as well as severe pain in the course of other diseases if it does not subside after the administration of non-opioid drugs. It is not used in cases of acute pain. This drug is metabolized in the liver. Buprenorphine comes in the form of patches, sublingual tablets and as an injection solution. It is about 100 times stronger than morphine. It is also effective in the treatment of neuropathic pain. Buprenorphine may be used in patients with renal failure. The risk of respiratory depression while using it is low. This medicine does not have an immunosuppressive effect. It may slightly impair sexual function. Buprenorphine does not affect cognitive functions and has an antidepressant effect. It does not prolong the QTc interval. Due to the above features, it is a good choice for elderly patients. Compared to other opioids, buprenorphine is less likely to cause constipation. It should not be connected with other drugs that may lead to respiratory depression, e.g. benzodiazepines. It can be used 2 weeks after discontinuing MAO inhibitors. Buprenorphine should not be used in patients with respiratory failure or severe hepatic impairment. It is contraindicated during pregnancy and breastfeeding.

**Keywords:** buprenorphine, opioid, pain management.

### Streszczenie

Buprenorfina to opioidowy lek przeciwbólowy. W odróżnieniu od innych leków z tej grupy jest częściowym agonistą receptorów opioidowych  $\mu$ . Dzięki temu ma mniej działań niepożądanych i dobrze łączy się z innymi opioidami. Buprenorfina ma mały potencjał uzależniający. Stosuje się ją w leczeniu bólu o nasileniu średnim i dużym w przypadku dolegliwości w chorobach nowotworowych, a także bólu o dużym nasileniu w przebiegu innych schorzeń, jeśli nie ustępuje on po podaniu leków nieopiodowych. Nie stosuje się jej w przypadku bólu ostrego. Lek ten jest metabolizowany w wątrobie. Buprenorfina występuje w formie plastrów, tabletek podjęzykowych oraz jako roztwór do wstrzykiwań. Jest o ok. 100 razy silniejsza od morfiny. Jest skuteczna także w leczeniu bólu neuropatycznego. Buprenorfina może być stosowana u pacjentów z niewydolnością nerek. Ryzyko depresji oddechowej w czasie jej stosowania jest niskie. Lek ten nie działa immunosupresyjnie. Może w niewielkim stopniu zaburzać funkcje seksualne. Buprenorfina nie wpływa na funkcje poznawcze. Działa przeciwdepresyjnie. Nie wydłuża odstępu QTc. Ze względu na powyższe cechy jest dobrym wyborem dla pacjentów w podeszłym wieku. W porównaniu do innych opioidów buprenorfina rzadziej wywołuje zaparcia. Nie należy łączyć jej z innymi lekami mogącymi doprowadzić do depresji oddechowej, np. benzodiazepinami. Można ją zastosować po 2 tygodniach od odstawienia inhibitorów MAO. Nie należy stosować buprenorfiny u pacjentów z niewydolnością oddechową, ciężką niewydolnością wątroby. Jest przeciwwskazana w ciąży i w trakcie karmienia piersią.

**Słowa kluczowe:** buprenorfina, opioid, leczenie bólu.

## Wprowadzenie

Buprenorfina to silny lek przeciwbólowy, pochodna alkaloidu opium – tebainy. Została zsyntetyzowana w latach 60. XX w. [1]. Jest częściowym agonistą receptorów opioidowych  $\mu$  oraz antagonistą receptorów  $\delta$  i  $\kappa$ . Stosuje się ją w leczeniu bólu o średnim i dużym nasileniu w przypadku chorób nowotworowych, a także silnego bólu w przebiegu innych schorzeń, jeśli nie ustępuje on po podaniu leków nieopiodowych. Nie stosuje się jej w przypadku bólu ostrego [2]. Znajduje się na najwyższym, III stopniu drabiny analgetycznej WHO [3].

## Właściwości leku

Buprenorfina wiąże się z białkami osocza w ok. 96%. Jest dobrze rozpuszczalna w tłuszczach, łatwo przenika do OUN (ośrodkowego układu nerwowego). Lek ten jest metabolizowany w wątrobie. Buprenorfina jest inhibitorem enzymów CYP3A4 oraz CYP2D6. Istotną rolę w jej eliminacji z ustroju odgrywa proces glukuronidacji. Cechuje się małą biodostępnością po podaniu doustnym, występuje więc w formie tabletek podjęzykowych, roztworu do wstrzykiwań oraz jako systemy transdermalne [4,5].

Badania pokazują, że w zakresie dawek terapeutycznych buprenorfina zachowuje się jak czysty agonista receptora  $\mu$ . Pozwala to uniknąć w trakcie jej stosowania tzw. efektu pułapowego. Polega on na tym, że większe dawki leku nie zwiększają efektu terapeutycznego. W przypadku buprenorfiny wzrost ilości przyjmowanej substancji skutkuje lepszym działaniem przeciwbólowym [6,7]. Fakt, że jest częściowym agonistą receptorów  $\mu$ , wyróżnia ją spośród innych opioidów, tj. morfiny, oksykodonu czy fentanylu. Skutkuje to zmniejszeniem działań niepożądanych, np. depresji oddechowej. Buprenorfina cechuje także mniejszy potencjał uzależniający [8,9].

## Formy podania

Buprenorfina zaczyna działać już po 5–10 minutach w przypadku podania *i.m.* oraz po 10–20

minutach przy podaniu *s.l.* [4,5]. Maksymalny efekt działania pojawia się odpowiednio po 1 godz. oraz 2–3 godz. Plastry z buprenorfiną działają wolniej, ale dłużej niż inne formy podania tego leku. Po przyklejeniu systemu transdermalnego stężenie leku we krwi wzrasta powoli, skuteczne działanie można zauważyć po kilkunastu godzinach, a maksymalne stężenie po ok. 60–80 godz. Po odklejeniu plastra zmniejsza się ono stopniowo przez ok. 30 godz. [1,10].

Buprenorfina jest ok. 100 razy silniejsza od morfiny. Dawki ekwiwalentne pozwalają przeliczyć dawkę jednego opioidu na inny. W przypadku buprenorfiny podawanej w formie transdermalnej przelicznik na doustną morfinę wynosi od 1:75 do 1:115, przy czym zazwyczaj używany jest stosunek 1:100. Oznacza to, że pacjent przyjmujący morfinę w dawce 85 mg/24 godz. powinien przyjąć 85:100, czyli 0,85 mg/24 godz. buprenorfiny. Przeliczając dawkę na godzinę 0,85:24, uzyskujemy wynik 0,035 mg, co zapewnia plaster uwalniający lek w ilości 35  $\mu$ g/godz. Przy zmianie morfiny na system transdermalny z buprenorfiną należy pamiętać o wolnym początku działania leku. Z tego powodu przez 12 godz. od przyklejenia plastra należy kontynuować leczenie morfiną. Dawka maksymalna w przypadku systemów transdermalnych z buprenorfiną wynosi 140  $\mu$ g/godz. Należy je przyklejać w górnej części ciała, najlepiej powyżej przepony, np. w górnej części pleców czy okolicy podożykowej. Plastrów nie należy utrzymywać na skórze dłużej niż 72–96 godz. [1,11].

Na polskim rynku dostępne są systemy transdermalne z dawkami: 35  $\mu$ g/godz., 52,5  $\mu$ g/godz. oraz 70  $\mu$ g/godz. Buprenorfina w formie domięśniowej jest dostępna w Polsce w dawce 0,3 mg/ml, natomiast tabletki podjęzykowe zawierają 0,2 mg, 0,4 mg, 2 mg lub 8 mg tego leku [9]. Zalecana maksymalna dawka dobowa dla roztworu do wstrzykiwań dla dorosłych i dzieci powyżej 12. r.ż. wynosi 2,4 mg, a w przypadku osób młodszych jest to 9  $\mu$ g/kg masy ciała. Maksymalna dawka dobowa

w przypadku tabletek podjęzykowych wynosi 24 mg. Nie należy ich stosować u dzieci do 6. r.ż. [12].

## Dla kogo buprenorfina?

Część efektu przeciwbólowego buprenorfiny może wynikać z jej powinowactwa do receptorów ORL-1 (*orphan-related ligand-1*). Pobudzenie tych receptorów w ośrodkach nadrženiowych doprowadza do hiperalgezji i allodynii, natomiast ich aktywacja na poziomie rdzenia kręgowego daje efekt przeciwbólowy. Buprenorfina, w odróżnieniu od np. fentanylu, działa na kanały sodowe, co warunkuje jej korzystny wpływ na komponentę neuropatyczną bólu. Zostało to potwierdzone w badaniach klinicznych oraz obserwacyjnych [13,14].

Buprenorfina jest eliminowana z organizmu głównie drogą przewodu pokarmowego i może być stosowana u pacjentów z niewydolnością nerek. Dowiedziono, że farmakokinetyka leku nie ulega zmianie u tych chorych. Nie ma konieczności zmniejszania dawki buprenorfiny. Ponadto nie usuwa się ona z organizmu w czasie hemodializ [7]. W przypadku zaburzeń czynności wątroby w stopniu lekkim i umiarkowanym nie ma potrzeby modyfikacji dawki leku [15]. Dodatkowo buprenorfina w mniejszym stopniu niż morfina kurczy mięśnie gładkie [16].

W porównaniu do innych opioidów buprenorfinę wyróżnia niskie ryzyko depresji oddechowej. Występuje tu efekt pułapowy, którego nie można zaobserwować w przypadku działania analgetycznego tego opioidu. Wynika to najprawdopodobniej z różnych podtypów receptora  $\mu$  odpowiedzialnych za dane działanie buprenorfiny [7].

Większość opioidów ma działanie immunosupresyjne. Jednakże w odróżnieniu od morfiny czy fentanylu w przypadku buprenorfiny nie odnotowano negatywnego działania tego leku na układ odpornościowy. Jej podawanie przez długi czas nie hamuje odpowiedzi immunologicznej na patogeny bakteryjne, wirusy czy komórki nowotworowe [17].

Buprenorfina w mniejszym stopniu niż czysti agonści receptora  $\mu$  zaburza pracę osi podwzgórze-przysadka-gonady i wywołuje hipogonadyzm

[18]. Jest jednym z opioidów mających nieznaczny negatywny wpływ na funkcje seksualne [19].

Badania kliniczne wykazały, że buprenorfina nie zaburza funkcji poznawczych [5]. Dodatkowo charakteryzuje ją działanie przeciwdepresyjne. Dodanie tego leku w czasie leczenia depresji zwiększa efektywność terapii [4].

Ze względu na wysoką skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania buprenorfiny stanowi dobry wybór dla pacjentów w podeszłym wieku. Brak kumulacji leku u osób chorujących na niewydolność nerek, niskie ryzyko depresji oddechowej, mały wpływ na układ immunologiczny oraz endokrynologiczny to argumenty przemawiające za wyborem tego właśnie opioidu. Co więcej, buprenorfina ma niewielki wpływ na funkcje poznawcze oraz wykazuje działanie przeciwdepresyjne tak ważne u starszych pacjentów [20]. Nie wydłuża także odstępu QTc, co zmniejsza ryzyko groźnych dla życia arytmii [1].

Dodatkowo podczas Międzynarodowego Forum Medycyny Bólu eksperci z takich dziedzin jak: farmakologia, toksykologia, znieczulenia czy leczenie bólu, pozytywnie ocenili skuteczność oraz tolerancję buprenorfiny na tle innych opioidów. Przeanalizowano możliwości terapii przeciwbólowej u starszych pacjentów z silnymi bólami, wymagającymi zastosowania leków opioidowych. Wzięto pod uwagę: morfinę, oksykodon, hydromorfon, fentanyl, metadon, a także buprenorfinę. Eksperci na podstawie opublikowanych danych wykazali, że buprenorfina jest bardzo dobrym wyborem w przypadku bólu nowotworowego, nienowotworowego czy neuropatycznego. Dodatkowo sprawdza się bardziej niż inne opioidy u starszych pacjentów z niewydolnością nerek. Niskie ryzyko depresji oddechowej, immunosupresji, a także wysoka tolerancja i bezpieczeństwo stosowania to według ekspertów kolejne argumenty przemawiające za wyborem buprenorfiny u tej grupy pacjentów [16].

Buprenorfinę można łączyć z innymi opioidami. Liczne badania wykazały, że jest ona skutecznym lekiem zarówno w bólu nowotworowym, jak

i nienowotworowym [21,22]. Lek ten w formie transdermalnej jest według ekspertów istotną opcją terapeutyczną w przypadku przewlekłego bólu nowotworowego. Poza tym może być stosowany np. przed zabiegami operacyjnymi czy w silnych bólach pourazowych [16].

Buprenorfina nie może być jednak zalecana u wszystkich pacjentów. Nie należy jej podawać osobom uzależnionym od opioidów. Jest przeciwwskazana u chorych z ciężką niewydolnością oddechową. Ze względu na metabolizm wątrobowy nie może być wykorzystywana w przypadku ciężkiej niewydolności tego narządu, a także w czasie ostrego upojenia alkoholowego czy *delirium tremens* [23]. Dodatkowo nie jest zalecana u osób chorujących na miastenię. Lek ten dobrze przenika przez łożysko oraz do kobiecego mleka, nie powinien więc być stosowany w czasie ciąży i karmienia piersią [7,16].

## Interakcje z innymi lekami

Działanie hamujące na enzymy CYP3A4 oraz CYP2D6 w przypadku buprenorfiny odnotowuje się głównie przy dawkach większych niż terapeutyczne. Pozwala to uniknąć interakcji wynikających ze stosowania innych leków będących induktorami lub inhibitorami powyższych enzymów. Trzeba jednak zachować ostrożność i pamiętać o interakcjach farmakodynamicznych, które występują np. przy jednoczesnym podawaniu benzodiazepin, ze względu na zwiększone ryzyko depresji oddechowej [24].

Nie należy stosować buprenorfiny u pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 2 tygodni przyjmowali leki z grupy inhibitorów MAO [25].

## Działania niepożądane

Jak każdy lek również buprenorfina ma działania niepożądane. Do najczęstszych skutków ubocznych stosowania opioidów należą zaparcia. Występują one jednak rzadziej (1–5%) u pacjentów przyjmujących buprenorfina w porównaniu z innymi lekami z tej grupy [24]. Inne częste dzia-

łania niepożądane to: nudności i wymioty oraz zawroty głowy. W przypadku plastrów może wystąpić także świąd czy podrażnienie skóry [1,22].

## Podsumowanie

Buprenorfina ze względu na swoje wyjątkowe właściwości jest dobrym wyborem w przypadku bólu o średnim i dużym nasileniu w przebiegu chorób nowotworowych, a także silnego bólu w innych schorzeniach, jeśli nie reaguje on na leki nieopiodowe. Dzięki temu, że jest częściowym agonistą receptorów  $\mu$ , charakteryzuje się mniejszą liczbą działań niepożądanych w porównaniu do innych opioidów. Ma niski potencjał uzależniający. Występuje w formie systemów transdermalnych, tabletek podjęzykowych oraz jako roztwór do wstrzykiwań. Plastry z buprenorfiną zaczynają działać wolno, ale zwalczają ból przez długi czas, nawet po ich odklejeniu. Inne dostępne formy leku działają szybciej, ale krócej. Buprenorfina jest skuteczna także w przypadku bólu neuropatycznego. Może być stosowana u pacjentów z niewydolnością nerek. Cechuje ją niskie ryzyko depresji oddechowej. Nie działa immunosupresyjnie. Należy do grupy opioidów mających niewielki negatywny wpływ na funkcje seksualne. Nie wykazano, by zaburzała funkcje poznawcze. Dodatkowo ma działanie przeciwdepresyjne. Nie wydłuża odstępu QTc. Dzięki powyższym cechom jest dobrym wyborem u starszych pacjentów. Badania wykazały, że jest skuteczna w leczeniu zarówno bólu nowotworowego, jak i nienowotworowego.

W porównaniu do innych opioidów jej przyjmowanie rzadziej skutkuje zaparciami. Nie należy jednak łączyć jej z innymi lekami wpływającymi depresyjnie na układ oddechowy, np. benzodiazepinami. Buprenorfinę można zastosować po 2 tygodniach od odstawienia leków z grupy inhibitorów MAO. Jest przeciwwskazana w przypadku niewydolności oddechowej, ciężkiej niewydolności wątroby, a także w ciąży i w trakcie karmienia piersią.

Nadesłano: 30-06-2024

Adres do korespondencji: redakcja@gabinetprywatny.pl

**Piśmiennictwo:**

1. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Buprenorfina w leczeniu bólu przewlekłego – przegląd aktualnych doniesień. *Medycyna Paliatywna* 2011;2:62-75.
2. Melodyn, system transdermalny. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
3. [https://www.mp.pl/interna/image/B16.016\\_8349](https://www.mp.pl/interna/image/B16.016_8349). [dostęp z dnia: 23.06.2024r.].
4. Stefanowski B, Antosik-Wójcińska A, Świącicki Ł. Zastosowanie buprenorfiny w leczeniu depresji lekoopornej – przegląd wyników badań. *Psychiatr. Pol.* 2020;54(2):199-207. <https://doi.org/10.12740/PP/102658>.
5. Widenka M, Leppert W. Rola przezskórnej buprenorfiny w leczeniu bólu przewlekłego u chorych w wieku podeszłym. *BÓL* 2016;17(3):53-63. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0009.5274>.
6. Wordliczek J, Dobrogowski J. Leczenie bólu. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa; 2015.
7. Kocot-Kępska M, Przeklasa-Muszyńska A, Dobrogowski J. Buprenorfina – opioid o unikalnych właściwościach. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2016;10(3):77-88.
8. Gudin J, Fudin J. A Narrative Pharmacological Review of Buprenorphine: A Unique Opioid for the Treatment of Chronic Pain. *Pain Ther.* 2020;9:41-54. <https://doi.org/10.1007/s40122-019-00143-6>.
9. Grande LA, Cundiff D, Greenwald MK, Murray M, Wright TE, Martin SA. Evidence on Buprenorphine Dose Limits: A Review. *J Addict Med.* 2023 Sep-Oct;17(5):509-516.
10. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=143> [dostęp z dnia: 28.06.2024r.].
11. Woron J, Dobrogowski J, Wordliczek J. Wybór opioidów i ich dawkowanie w leczeniu bólu. *Medycyna po Dyplomie* 2011(20);4(181):77-82.
12. Woron J. Opioidowe leki przeciwbólowe. *Chirurgia po Dyplomie* 2017;6.
13. Janecki M, Pakosz A. Leczenie bólu nowotworowego z komponentem neuropatycznym za pomocą przezskórnej buprenorfiny – opis trzech przypadków klinicznych. *Praktyka Kliniczna* 2014;6(4):220-224.
14. Lutfy K, Eitan S, Bryant CD, Yang YC, Saliminejad N, Walwyn W, et al. Buprenorphine-induced antinociception is mediated by mu-opioid receptors and compromised by concomitant activation of opioid receptor-like receptors. *J Neurosci.* 2003 Nov 12;23(32):10331-7. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-32-10331.2003.
15. Johnson RE, Fudala PJ, Payne R. Buprenorphine: considerations for pain management. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:297-326.
16. Kuthan RT, Stangert A. Zastosowania buprenorfiny w leczeniu bólu. *Gabinet Prywatny* 2021;6:26-35.
17. Kosciuczuk U, Knapp P, Lotowska-Cwiklewska AM. Opioid-induced immunosuppression and carcinogenesis promotion theories create the newest trend in acute and chronic pain pharmacotherapy. *Clinics (Sao Paulo)* 2020;75:e1554. doi:10.6061/clinics/2020/e1554.
18. Kruszyńska A, Słowińska-Srzednicka J. Wpływ opioidów na układ neuroendokryny. *Post N Med.* 2017;XXX(12):723-726. <https://doi.org/10.25121/PNM.2017.30.12.723>.
19. Salata B, Toczek-Wasiak A, Kluczna A, Dzierżanowski T. Zaburzenia seksualne u mężczyzn spowodowane stosowaniem opioidów. *Medycyna Paliatywna* 2022;14(2):72-80. <https://doi.org/10.5114/mp.2022.123770>.
20. <https://www.mp.pl/geriatria/wytyczne/276622,leczenie-przeciwbolowe-pacjenta-w-starszym-wieku,1> [dostęp z dnia: 29.06.2024r.].
21. Hirsch JM, Kale SS, Palettas M, Kullgren, J. Transdermal Buprenorphine Use for Pain Management in Palliative Care. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy* 2021;35(4):254-259. <https://doi.org/10.1080/15360288.2021.1920547>.
22. Zyllicz Z. Co przemawia za buprenorfiną w wyborze analgetyki opioidowego? *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2013;7(3-4):85-90.
23. Indeks leków – nazwy handlowe. Praca zbiorowa. *Medycyna Praktyczna, Kraków*; 2017, wyd. 1.
24. Szalek E. Buprenorfina – wyjąkowy opioid. *Geriatria* 2017;11:209-214.
25. Przeklasa-Muszyńska A, Dobrogowski J. Transdermal buprenorphine in the treatment of cancer and non-cancer pain – the results of multicenter studies in Poland. *Pharmacological Reports* 2011;63(4):935-948. doi: 10.1016/s1734-1140(11)70609-0.