

Buprenorfin jako novinka v léčbě chronické bolesti

doc. MUDr. Jitka Fricová, Ph.D.

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
KARIM, Centrum pro léčbu bolesti, Praha

Článek se zabývá možnými způsoby léčby chronické bolesti silnými opioidy, která může být při neodborném vedení provázena řadou komplikací. Bez léčby silnými opioidy si nelze léčbu silné chronické bolesti představit, je však nutné držet se několika základních doporučení ke správné indikaci a monitoraci celého průběhu léčby. V posledních letech se prosazuje nový koncept klasifikace opioidů na základě jejich receptorového mechanismu působení a tento koncept může být vodítkem k šetrnější léčbě silnými opioidy, zejména u nenádorové bolesti. Léčba chronické bolesti pouze neopioidními analgetiky je z hlediska nežádoucích účinků a léčebných interakcí rovněž při neodborném vedení riziková. Buprenorfin je parciální μ -receptorový agonista a byl dosud dostupný v transdermálních náplastech pro léčbu středně silné až silné chronické bolesti nádorového i nenádorového původu, aktuálně přichází na trh v novém dávkování náplasti s obsahem buprenorfinu uvolňující dávky 5, 10, 15, 20, 30 a 40 $\mu\text{g/h}$. Úhradu ze zdravotního pojištění mají aktuálně síly 5, 20, 30 a 40 $\mu\text{g/h}$. Jsou indikovány k terapii středně silné až silné nenádorové bolesti u dospělých pacientů v případech, kdy je k dosažení dostatečné analgezie nutné podání opioidů. Výhodou terapie je jednoduchá manipulace s náplastí s prodlouženým intervalem výměny 7 dní a bezproblémová titrace dávky buprenorfinu, léčba je dostatečně analgeticky efektivní a dobře pacienty tolerovaná.

Klíčová slova: chronická bolest, opioidní a neopioidní analgetika, atypické opioidy, WHO žebříček, buprenorfin.

Buprenorphine as an innovation in the treatment of chronic pain

The article discusses the possible causes of chronic pain with strong opioids, which can be accompanied by a number of complications if not managed professionally. Treatment of severe chronic pain cannot be imagined without strong opioids, but it is necessary to follow some simple recommendations for proper indication and monitoring of the whole course of treatment. In recent years, a new concept of classifying opioids based on their receptor mechanism of action has been promoted, and this concept may guide more gentle treatment with strong opioids, especially for non-cancer pain. The treatment of chronic pain with non-opioid analgesics is also risky in terms of adverse effects and drug interactions if not managed professionally. Buprenorphine is a partial μ -receptor agonist and was previously available in transdermal patches for the treatment of moderate to severe chronic pain of both tumor and non-tumor origin, and currently buprenorphine patches containing 5, 10, 15, 20, 30 and 40 $\mu\text{g/h}$ are coming to market in new dosages. Health insurance reimbursement is currently for the 5, 20, 30 and 40 $\mu\text{g/h}$ strengths. They are indicated for the treatment of moderate non-cancer pain in adult patients in cases where opioid administration is required to achieve sufficient analgesia. The therapy has the advantage of easy patch

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(2):66-68

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.013>

Článek přijat redakcí: 17. 7. 2023

Článek přijat k publikaci: 8. 2. 2024

doc. MUDr. Jitka Fricová, Ph.D.

jitka.fricova@vfn.cz

manipulation with an extended replacement interval of 7 days and easy titration of the buprenorphine dose, the treatment is sufficiently analgesic effective and well tolerated by patients.

Key words: chronic pain, opioid and nonopioid analgesics, atypical opioid analgesics, WHO ladder, buprenorphine.

Nová definice bolesti

Nová definice chronické bolesti podle Mezinárodní společnosti pro studium bolesti (IASP) z roku 2020 je následující: „Bolest je nepříjemná smyslová a emocionální zkušenost spojená se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně nebo podobná té, která je se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně spojena“ (IASP, 2020).

Jako třetí patofyziologický typ bolesti byla definována nociplastická bolest s cílem zdůraznit význam změn v procesu zapojení nocicepce zejména v oblasti centrálních mechanismů. Tento typ bolesti vzniká na podkladě změny nocicepce, a to i bez jasného důkazu skutečného nebo hrozícího poškození tkáně, které způsobuje aktivaci periferních nociceptorů, nebo i bez důkazu o nemoci nebo lézi somatosenzorického nervového systému způsobujícího bolest. Farmakoterapie musí být individualizována s větším uplatněním koanalgetik (IASP, 2020).

Léčba bolesti silnými opioidy

Léčba silnými opioidy je aktuálně podrobena důslednější kontrole. Bez podání silných opioidů si léčbu silné chronické bolesti nelze představit, nicméně je zapotřebí řídit se několika doporučeními správné indikace a vedení léčby. V případě nepříznivých účinků, kdy je pomyslná analgetická rovnice vychýlena směrem k nežádoucím účinkům navzdory dostatečné adjuvantní léčbě, se doporučuje rotace opioidu. Nahrazení jednoho opioidu za druhý a používání nižších dávek je možné ve většině případů (Etienne et al., 2017).

Výběr opioidu by měl být individualizován pro konkrétního pacienta. Neexistuje jeden opioid, který by byl nadřazen ostatním, důležité je uvážit možné interakce a v úvahu vzít komorbiditu nemocného. Například u pacienta s anamnézou prodloužení QT intervalu a/nebo při strukturálním onemocnění srdce či při arytmiích je doporučeno se vyhnout metadonu a buprenorfinu. Transdermální aplikace opioidu se nepovažuje za vhodnou pro pacienty s akutní nebo obtížně kontrolovatelnou

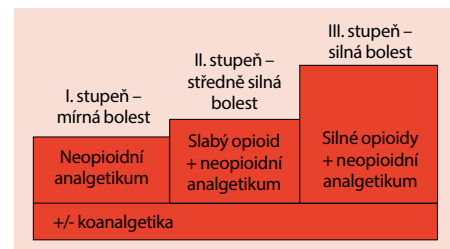
bolestí. Pacientovu reakci na opioid nelze předvídat, je třeba též respektovat preference pacienta. Již od zahájení opioidní léčby je možno podávat laxativa s cílem minimalizovat opioidy indukovanou dysfunkci střev. Při zahájení léčby silným opioidem je doporučen pečlivý lékařský dohled, zejména během počáteční titrační fáze. Terapii by měl vést jeden lékař a přípravek by si měl pacient ideálně vyzvedávat v jedné lékárně. Pacienta je nutné edukovat ohledně pravidelné monitorace bolesti, aktivit a vedlejších účinků léčby. Počáteční léčebnou fází je doporučeno vést jako terapeutický test po dobu několika týdnů až měsíců.

Obecně platný doporučený postup pro léčbu bolesti dle žebříčku Světové zdravotnické organizace (World Health Organization, WHO) (Obr. 1) je založen na stupňovitěm navyšování analgetik dle míry bolesti (Anekar et al., 2023). Na prvním stupni se u mírné bolesti využívají analgetika-antipyretika (paracetamol, metamizol) nebo nesteroidní antiflogistika klasická (ibuprofen, diklofenak) či preferenční (nimesulid, meloxikam), na druhém stupni u středně silné bolesti jsou to kombinované přípravky s obsahem paracetamolu, kodeinu, tramadolu či dextetoprofenu nebo opioidy tramadol a dihydrokodein označované jako slabé. U silné bolesti na třetím stupni jsou pak doporučovány silné opioidy buprenorfin, fentanyl, oxykodon, hydromorfon, tapentadol a morfin.

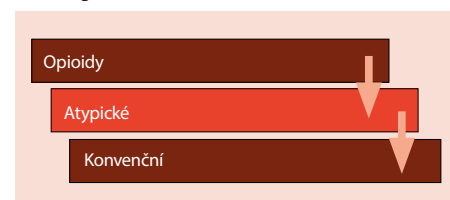
Nová klasifikace opioidů

Oproti dřívějšímu dělení na slabé a silné opioidy nyní častěji rozlišujeme konvenční a atypické opioidy (Obr. 2). Konvenční opioidy jsou silní agonisté na μ -opioidních receptorech. Tato léčiva jsou vhodná zejména v indikaci léčby nádorové bolesti a na rozdíl od atypických opioidů nemají stropový efekt (tj. další zvyšování dávky nevede k vyšší účinnosti), čehož se právě v terapii silné nádorové bolesti využívá. Jedná se o fentanyl, oxykodon, hydromorfon, morfin. U opioidních analgetik se stropový efekt týká zejména nežádoucích

Obr. 1. WHO analgetický žebříček (Anekar et al., 2023)



Obr. 2. Nový koncept klasifikace opioidů (Channel et Schug, 2018)



účinků, jako je svědění, nauzea nebo zácpa. Atypické opioidy se neopírají výlučně o μ -receptorový agonismus a mají různé žádoucí i nežádoucí účinky s odlišným profilem toxicity a rizika závislosti. Atypické opioidy jsou buprenorfin, tramadol a tapentadol.

Atypické opioidy (tramadol, buprenorfin, tapentadol)

- se odlišují od konvenčních opioidů, neboť se neopírají výlučně o μ -receptorový agonismus
- buprenorfin, tramadol a tapentadol mají různé účinky a také různé nežádoucí účinky, včetně toxicity a míry rizika závislosti, ve srovnání s konvenčními opioidy (Schug, 2018)
- tyto rozdíly vedou ke zlepšení výsledků a snížení rizika při použití atypických opioidů
- atypické opioidy jsou silná analgetika pro chronickou bolest, která vyžaduje farmakologickou léčbu (Gudin et Fudin, 2020)

Konvenční opioidy (fentanyl, morfin, oxykodon, hydromorfon)

- jsou silní agonisté na μ opioidních receptorech
- jsou vhodné zejména v indikaci léčby nádorové bolesti

- na rozdíl od atypických opioidů nemají stropový efekt (další zvyšování dávky nevede ke zvýšení analgetické odezvy), což je využíváno v léčbě silné nádorové bolesti

Buprenorfin jako atypický opioid

Buprenorfin je parciální μ -receptorový agonista a byl dosud dostupný v transdermálních náplastech pro léčbu středně silné až silné chronické bolesti nádorového i nenádorového původu. Dostupný byl dosud v náplastech s řízeným uvolňováním 35 $\mu\text{g/h}$, 52,5 $\mu\text{g/h}$ nebo 70 $\mu\text{g/h}$. Při potřebě indikace nižší dávky než 35 $\mu\text{g/h}$ byl dosud v praxi využíván postup off-label a náplast bylo doporučeno rozstříhnout na dva (17,5 $\mu\text{g/h}$) nebo čtyři (8,75 $\mu\text{g/h}$) stejné díly, aniž by bylo porušeno řízené uvolňování léčivé látky (Likar, 2006). Nižší dávka buprenorfinu byla využívána zejména u středně silných nenádorových vertebrogenních bolestí nebo u bolestí kloubů. Buprenorfin má vysokou míru afinity k plazmatickým proteinům (96–98 %), nicméně váže se přednostně na alfa a beta globuliny a méně na albumin, díky čemuž má nižší interakční potenciál s jinými léky. V důsledku zvýšené lipofility prostupuje přes hematoencefalickou bariéru. Je metabolizován v játrech systémem cytochromu P450 (CYP3A4 a CYP2C8) za vzniku aktivního metabolitu norbuprenorfinu a dále prostřednictvím uridindifosfát glukuronosyltransferáz (UGT2B7 a UGT1A1) za vzniku neaktivního metabolitu norbuprenorfin glukuronidu. Zhruba 50–70 % léčiva se vylučuje stolicí, pouze 15 % močí, buprenorfin je proto možné využít u pacientů s renální insuficiencí a u nemocných s mírným a středně závažným jaterním selháváním bez nutnosti úpravy dávek. Ekvianalgetické dávky se silnými opioidy fentanylem a morfinem shrnuje tabulka 1.

LITERATURA

1. Anekar AA, Hendrix JM, Cascella M. WHO Analgesic Ladder. [Updated 2023 Apr 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/>.
2. Ettienne EB, Chapman E, Maneno M, et al. Pharmacogenomics-guided policy in opioid use disorder (OUD) management: An ethnically-diverse case-based approach. *Addict Behav Rep*. 2017;6:8-14.
3. Fricová J, Hák M, Hříb R, et al. Metodické pokyny pro farmakoterapii chronické bolesti. *Bolest*. 2022;25(Suppl. 1):1-41.

Tab. 1. Ekvianalgetické dávky buprenorfinu

Transdermal buprenorphine ($\mu\text{g/h}$)	Transdermal fentanyl ($\mu\text{g/h}$)	Oral morphine (mg)
35	25	60
70	50	90
105	75	120
140	100	180

Buprenorfin jako novinka v jiném dávkování

Od 1. dubna 2023 je dostupný buprenorfin v novém dávkovacím schématu. Jedná se o transdermální náplast s obsahem buprenorfinu uvolňující dávky 5, 10, 15, 20, 30 a 40 $\mu\text{g/h}$. Úhradu ze zdravotního pojištění mají aktuálně síly 5, 20, 30 a 40 $\mu\text{g/h}$. Jsou indikovány k terapii středně silné nenádorové bolesti u dospělých pacientů v případech, kdy je k dosažení dostatečné analgezie nutné podání opioidů. Nejsou vhodné k léčbě akutní bolesti. Během zahájení léčby může být potřeba podávat pacientům krátkodobě působící analgetika až do doby plné účinnosti přípravku. Medián doby, za kterou transdermální náplast o síle uvolňování 10 μg buprenorfinu/h dosáhne detekovatelné koncentrace, představuje 17 hodin. Dávku buprenorfinu je možné zvyšovat dle indikace po třech dnech, kdy se ustálí účinek podané dávky, dle doporučení SPC (Sp. zn. suks63698/2022). Při zvyšování dávky se používaná dávka transdermální náplasti nahradí náplastí o vyšší síle nebo se k dosažení požadované dávky

aplikuje na různá místa kombinace náplastí. Maximální celková uvolňovaná dávka buprenorfinu je 40 $\mu\text{g/h}$. Nedoporučuje se aplikovat více než dvě náplasti ve stejnou dobu (SPC, Buprenorfin). Náplast se aplikuje každý sedmý den, což představuje pro pacienty i ošetřující personál jistě velkou výhodou. K dispozici nyní nově na českém trhu je buprenorfin v náplastech s uvolňováním 5, 20 a 40 $\mu\text{g/h}$.

Buprenorfin 5, 20, 40 $\mu\text{g/h}$ výhody jeho použití

- Působí jako parciální agonista na μ -opioidních receptorech a jako antagonist na κ - a δ -opioidních receptorech (Tab. 2).
- Pravděpodobně působí více na míšni opioidní receptory než na mozkové, což potenciálně omezuje klasické nežádoucí účinky, které provázejí léčbu opioidy (euforie, závislost, respirační deprese) (Tab. 2).
- Výhodou terapie je jednoduchá manipulace s náplastí s prodlouženým intervalem výměny 7 dní a snadná titrace dávky buprenorfinu.
- Buprenorfin má dostatečnou analgetickou účinnost, představuje bezpečnou a dobře tolerovanou možnost léčby chronické bolesti (Fricová et al., 2022).

Článek je podpořen
MH CZ-DRO-VFN64165.

Tab. 2. Opioidy mají různou afinitu pro navázání na receptory (Quirion et al., 2021)

Agonisté opioidního receptoru	Afinita pro navázání k receptorům		
	μ , μ	κ , κ	δ , δ
Morfin	+++	+	-
Fentanyl	+++	-	-
Tramadol	+	-	-
Oxykodon	+	++	-
Kodein	+	-	-
Metadon	+++	-	-
Hydromorfon	+++	-	-
Buprenorfin ^{2*}	+ (částečný)	-	-

4. Gudín J, Fudín J. A Narrative Pharmacological Review of Buprenorphine: A Unique Opioid for the Treatment of Chronic Pain. *Pain Ther*. 2020;9:41-54.
5. Channell JS, Schug S. Toxicity of tapentadol: a systematic review. *Pain Manag*. 2018;8(5):327-339. Epub 2018 Aug 6.
6. IASP Announces Revised Definition of Pain – International Association for the Study of Pain (IASP) (iasp-pain.org).
7. Likar R. Transdermal buprenorphine in the management of persistent pain – safety aspects. *Ther Clin Risk Manag*. 2006;2:115-125.
8. Quirion B, Bergeron F, Blais V, et al. The Delta-Opioid Receptor;

- a Target for the Treatment of Pain. *Front Mol Neurosci*. 2020;13:52.
9. Schug SA. The atypical opioids: buprenorphine, tramadol and tapentadol. *Medicine Today*. 2018;19(Suppl):5-11.
10. Tanguturi P, Pathak V, Zhang S, et al. Correction: Tanguturi et al. Discovery of Novel Delta Opioid Receptor (DOR) Inverse Agonist and Irreversible (Non-Competitive) Antagonists. *Molecules*. 2021;26:6693. *Molecules*. 2022;27(6):1969.
11. SPC, Souhrn údajů o přípravku Buprenorfin Stada. <https://www.sukl.cz>.