

OPIS PRZYPADKU / CASE REPORT

Otrzymano/Submitted: 08.01.2022 • Zaakceptowano/Accepted: 22.01.2022

© Akademia Medycyny

Zaburzenia oddychania po zastosowaniu buprenorfiny. Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa***Breathing problems after buprenorphine use. Case report and literature review*****Katarzyna Korzeniowska¹, Katarzyna Grabańska-Martyńska²**¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu² Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu**Streszczenie**

Wstęp. Jedną z metod leczenia bólu jest podanie leku drogą przezskórną w postaci transdermalnego systemu terapeutycznego uwalniającego substancję leczniczą z zaprogramowaną szybkością przez określony czas, w celu zapewnienia stałego jej stężenia w organizmie. Zapobieganie nagłym zmianom stężenia leku w osoczu zmniejsza ryzyko występowania działań niepożądanych i zwiększa skuteczność terapii. Przezskórnie można stosować wyłącznie leki o wysokiej lipofilności np. buprenorfinę - półsyntetyczny lek opioidowy. Wskazania dla buprenorfiny w postaci plastrów obejmują ból o umiarkowanym i dużym nasileniu w przebiegu chorób nowotworowych, ale też ból o dużym nasileniu w przebiegu innych chorób w przypadku nieustępowania po zastosowaniu nieopiodowych środków przeciwbólowych. Buprenorfina charakteryzuje się brakiem konieczności modyfikacji dawki u osób w podeszłym wieku i z niewydolnością nerek oraz zmniejszonym ryzykiem wywołania depresji oddechowej w porównaniu z innymi silnymi opioidami. **Materiał i metody.** Przedstawiamy przypadek 43-letniej kobiety, u której po kilku godzinach po zastosowaniu buprenorfiny wystąpiło spowolnienie oddechu oraz osłabienie, nudności, wymioty i zwężenie źrenic. **Wyniki.** Objawy ustąpiły po zaprzestaniu leczenia buprenorfiną. **Wnioski.** Opisany przypadek potwierdza konieczność monitorowania stanu chorego leczonego buprenorfiną w celu wykrycia tego najpoważniejszego działania niepożądanego (depresja oddechowa), która może osłabić skuteczność i bezpieczeństwo terapii przeciwbólowej. *Anestezjologia i Ratownictwo 2021; 15: 232-236. doi: 10.53139/AIR.20211524*

Słowa kluczowe: buprenorfina, zaburzenia oddychania, działanie niepożądane leku

Abstract

Introduction. One of the methods of treating pain is the administration of the drug via the transdermal route in the form of a transdermal therapeutic system that releases the drug substance at a programmed rate for a specified time to ensure its constant concentration in the body. Prevention of sudden changes in the plasma concentration of the drug reduces the risk of adverse effects and increases the effectiveness of the therapy. Only highly lipophilic drugs, e.g. buprenorphine - a semi-synthetic opioid drug, can be used transdermally. The indications for buprenorphine in the form of patches include moderate and severe pain in the course of cancer and severe pain in other diseases if non-opioid analgesics were ineffective. Buprenorphine is characterized by no need for dose adjustment in the elderly and with renal insufficiency and a reduced risk of induction of respiratory depression compared with other strong opioids. **Material and methods:** We present a case of a 43-year-old woman who developed slowed breathing and

weakness, nausea, vomiting, constriction of the pupils a few hours after using buprenorphine. **Results.** Symptoms resolved after stopping treatment with buprenorphine. **Conclusions.** The described case confirms the need to monitor the condition of the patient treated with buprenorphine to detect the most severe adverse effect (respiratory depression), which may reduce the efficacy and safety of analgesic therapy. *Anestezjologia i Ratownictwo 2021; 15: 232-236. doi: 10.53139/AIR.20211524*

Keywords: buprenorphine, breathing problem, adverse drug reaction

Wstęp

W terapii bólu o nasileniu umiarkowanym i silnym niezależnie od jego etiologii podstawowymi stosowanymi lekami są analgetyki opioidowe np. buprenorfina. Ten odkryty w 1966 roku przez Lewisa półsyntetyczny lek opioidowy, jest agonistą receptora opioidowego μ i nocycetynowego oraz antagonistą receptora opioidowego δ i κ . Ponieważ cechuje się małą dostępnością biologiczną (5-10%) po podaniu doustnym (inaktywacja w jelitach i wątrobie) ta droga podania leku nie jest zalecana. W leczeniu bólu buprenorfina może być stosowana drogą parenteralną, podjęzykową, doodbytniczą oraz transdermalną. Możliwość podawania formy przezskórnej leku wynika ze znacznej jego lipofilności (pKa 8,5) i małej wielkości cząsteczki (<1000 Da). Plastry uwalniające odpowiednio 35 $\mu\text{g/h}$, 52,5 $\mu\text{g/h}$, 70 $\mu\text{g/h}$ buprenorfiny stosuje się w leczeniu bólu o średnim i dużym nasileniu w przebiegu chorób nowotworowych oraz bólu o dużym nasileniu w przebiegu innych schorzeń, który nie ustępuje po zastosowaniu nieopioidowych leków przeciwbólowych. Transdermalna postać leku działająca około 75–115 razy silniej niż doustna morfina jest prawie tak silna jak fentanyl [1-5].

Przezskórne podanie środka leczniczego to jedna z najprostszych i najlepiej akceptowanych przez pacjentów dróg podania leku. Transdermalny system terapeutyczny (ang. *transdermal therapeutic system*, TTS) to lek w postaci plastra uwalniający substancję leczniczą z zaprogramowaną szybkością przez określony czas, co przy przestrzeganiu ustalonych godzin wymiany plastra pozwala zachować maksymalny efekt terapeutyczny np. przeciwbólowy. W okresie tym system terapeutyczny ma zapewnić stałe stężenie substancji leczniczej, bez nagłych zmian stężenia leku w osoczu, co zmniejsza ryzyko występowania działań niepożądanych i zwiększa skuteczność terapii [6-7].

Maksymalne stężenie buprenorfiny w surowicy po zastosowaniu systemu transdermalnego buprenorfiny 70 $\mu\text{g/h}$ jest 10 razy mniejsze niż po dożylniej dawce

terapeutycznej 0,3 mg. Dawkowanie leku uzależnione jest od dotychczasowej terapii przeciwbólowej. U pacjentów, u których nie stosowano uprzednio żadnych środków przeciwbólowych oraz u których stosowano leki nieopioidowe (I stopień drabiny analgetycznej WHO) lub słabe opioidy (II stopień drabiny analgetycznej WHO) terapię należy rozpocząć od najmniejszej dawki – 35 $\mu\text{g/h}$. W zależności od obrazu klinicznego można kontynuować dotychczasowe stosowanie leków nieopioidowych. U pacjentów, u których stosowano już silne opioidy (III stopień drabiny analgetycznej WHO) aby zapobiec nawrotowi bólu przy wyborze dawki początkowej buprenorfiny należy uwzględnić rodzaj stosowanego dotychczas leku oraz jego średnią dawkę dobową i drogę podawania. Terapię zaleca się rozpoczynać od najmniejszej dawki leku – 35 $\mu\text{g/h}$ i stopniowo ją zwiększać, po ocenie działania leku. Po zastosowaniu po raz pierwszy systemu transdermalnego stężenie buprenorfiny w surowicy zwiększa się stopniowo i powoli u wszystkich pacjentów (stosujących i niestosujących wcześniej leki przeciwbólowe) przez co mało prawdopodobny jest szybki początek działania leku. Dlatego pierwszej oceny działania przeciwbólowego buprenorfiny należy dokonać po upływie 24 godzin [4,8].

Stosowanie buprenorfiny łączącej się z α -i β -globuliną pozwala uniknąć interakcji na etapie dystrybucji z większością leków wiążących się z albuminami. Chociaż lek wiąże się z białkami w ok. 96% to osiąga we krwi bardzo niskie stężenia, co minimalizuje ryzyko interakcji z innymi lekami związanymi z globulinami. Wiązanie leku z globulinami zmniejsza ryzyko działań niepożądanych w przypadku hipoalbuminemii – występującej fizjologicznie u starszych pacjentów, ale także nasilonej współistniejącymi chorobami pacjenta (np. choroby nowotworowe, marskość wątroby, niedożywienie, mukowiscydoza). Jednak ze względu na udział CYP3A4 w metabolizmie buprenorfiny, należy unikać równoczesnego jej stosowania z induktorami lub inhibitorami tego izoenzymu, aby ograniczyć ryzyko

interakcji, w efekcie których może dojść do nasilenia lub redukcji działania opioidu. Ponieważ buprenorfina wydalana jest w 70-80% w postaci niezmięnionej przez przewód pokarmowy i tylko w 10-30% w postaci metabolitów z moczem nie wymaga redukcji dawek u chorych z upośledzoną czynnością nerek. Niezmieniona farmakokinetyka leku u pacjentów w podeszłym wieku nie wymaga istotnej modyfikacji dawkowania leku w tej grupie wiekowej chorych. Natomiast możliwość zmniejszenia aktywności izoenzymu CYP3A4 u chorych z ciężką dysfunkcją wątroby wymaga stosowania małych dawek buprenorfiny i częstego monitorowania efektów klinicznych [4,8-12].

Buprenorfina, podobnie jak każdy opioid, wykazuje działania niepożądane (m.in. senność, nudności, wymioty, zaparcia), jednak w zakresie dawek terapeutycznych wyróżnia ją niewielkie ryzyko depresji oddechowej, w przypadku której analgetyk korzystnie wykazuje efekt pułapowy.

Opis przypadku

Pacjentka, lat 43, zgłosiła się do lekarza z powodu dolegliwości bólowych kręgosłupa. U chorej na idiopatyczną skoliozę dziecięcą piersiowo-lędźwiową, chorobę zwyrodnieniową kręgosłupa oraz zmiany zwyrodnieniowe stawów kolanowych od 2012 roku stosowano skuteczną i bezpieczną terapię przeciwbólową – połączenie tramadolu z paracetamolem w dawce 37,5mg + 325mg, dwa razy na dobę oraz rehabilitację. W czerwcu 2017 roku u chorej wystąpiły dolegliwości bólowe głowy oraz odcinka szyjnego kręgosłupa. Pacjentka kilkakrotnie zgłaszała się do lekarza rodzinnego - z powodu nasilenia dolegliwości bólowych, zwiększono dawkę tramadolu i paracetamolu do 75mg + 650mg, jedna tabletki dwa/trzy razy na dobę, z mierną poprawą ale bez powikłań. U chorej cały czas występowały dolegliwości bólowe kręgosłupa, w tym czasie najbardziej w odcinku lędźwiowym.

Pacjentka znajduje się pod stałą opieką ortopedy. W 2018 roku podczas hospitalizacji na oddziale chirurgicznym u pacjentki wykonano zabieg odnerwienia w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych. Po zabiegu dolegliwości bólowe zmniejszyły się na kilka tygodni. Podczas kolejnego pobytu na oddziale chirurgicznym w tym samym roku odnerwiono stawy międzywyrstkowe segmentu ruchowego L4-L5 i L5-S1 obustronnie. Z powodu małej skuteczności przeciwbólowej wykonanych zabiegów chora ponownie zgłosiła się do lekarza

rodzinnego, który zalecił włączenie buprenorfiny w dawce 35 µg/h, początkowo 1 plaster co 96 godziny oraz stopniową redukcją doustnych leków przeciwbólowych. Chora została poinformowana o sposobie dawkowania leku i potencjalnych działaniach niepożądanych. Pacjentka zgłosiła się na kontrolną wizytę po około 2 tygodniach. Na wizycie zgłosiła, że z uwagi na silne dolegliwości bólowe (świadoma zaleconego innego dawkowania leku) zastosowała dwa plastry buprenorfiny w dawce 35 µg/h jednorazowo, nie przerywając pobieranych dotychczas doustnych leków przeciwbólowych. Po kilku godzinach u chorej wystąpiło znaczne osłabienie, nudności, wymioty, zwężenie źrenic oraz zwolnienie i spłytenie oddechu. Z informacji od rodziny u chorej obserwowano kilka głębszych wdechów, po czym występował epizod bezdechu. Z relacji rodziny chora nie zgodziła się również na wezwanie pogotowia ratunkowego. Rodzina po konsultacji z lekarzem odkleiła plastry i poinformowana o stanie zagrożenia życia i konieczności wezwania pogotowia ratunkowego prowadziła obserwację pacjentki u której opisane objawy stopniowo ustępowały i po trzech dniach całkowicie ustąpiły. Po tym incydencie pacjentka została skierowana do Poradni Leczenia Bólu i kontynuowała dotychczasowe leczenie przeciwbólowymi lekami doustnymi.

Omówienie

W 1986 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wprowadziła drabinę analgetyczną – schemat farmakologicznego leczenia bólu, którego podstawą jest indywidualizacja farmakoterapii bólu ze względu na jego patomechanizm i natężenie, mechanizmy działania leków przeciwbólowych oraz stan kliniczny pacjenta (stopień wydolności narządów). Ponadto wytyczne sugerują właściwe dawkowanie i łączenie leków przeciwbólowych, w którym wykorzystuje się sumowanie efektu przeciwbólowego (addycję) lub jeszcze lepiej – synergizm działania, oraz odpowiednie dobranie do danej jednostki chorobowej leków adjuwantowych. Drugi stopień drabiny analgetycznej WHO obejmuje leczenie bólu o nasileniu >4-6. Przejście z 1. na 2. stopień drabiny następuje najczęściej w związku z brakiem skuteczności leków z 1. stopnia drabiny lub w przypadku narastania bólu związanego z chorobą. W takich przypadkach stosujemy leki należące do grupy „słabych” opioidów np. buprenorfine [13,14].

Cechą charakterystyczną częściowych agonistów receptorów opioidowych jest tzw. efekt pułapowy (ang. ceiling effect) – zmniejszenie działania analgetycznego leku po przekroczeniu pewnej dawki. Jednak w badaniach klinicznych z zastosowaniem buprenorfiny nie zaobserwowano tego efektu. W badaniach eksperymentalnych w dawkach <10 mg/kg m.c. krzywa zależności dawka-efekt jest linią prostą, tzn. każdemu zwiększeniu dawki buprenorfiny towarzyszy nasilenie efektu analgetycznego, co jest charakterystyczne dla czystego agonisty. W dawkach >10 mg/kg m.c. obserwowano zmniejszanie się efektu analgetycznego, ale jedynie w badaniach eksperymentalnych. Dawka 10 mg/kg m.c. znacznie przekracza tę stosowaną w praktyce, stąd też klinicznie buprenorfina uważana jest za czystego agonistę w odniesieniu do efektu analgetycznego [3,15].

Buprenorfinę cechuje natomiast, w przeciwieństwie do innych silnych opioidów, efekt pułapowy w zakresie depresyjnego działania na ośrodek oddechowy, co czyni ją szczególnie przydatną w leczeniu bólu nienowotworowego, zwłaszcza u chorych w wieku podeszłym.

Buprenorfina wywołuje nieznaczne zahamowanie czynności oddechowej tylko wtedy, gdy jest podawana w mniejszych dawkach. Krzywa ta ukazuje efekt wysycenia przy większych dawkach (efekt pułapowy) [16-18].

Buprenorfina wykazuje wysokie powinowactwo do receptora opioidowego μ (wyższe niż morfina) i cechuje się dużą aktywnością wewnętrzną po połączeniu z receptorem. Lek można łączyć w razie potrzeby z innymi opioidami ponieważ efekt analgetyczny buprenorfiny w badaniach eksperymentalnych występuje przy zajęciu mniej niż 100% receptorów opioidowych. Badania eksperymentalne wykazały, że buprenorfina podobnie jak morfina i fentanyl wykazuje działanie analgetyczne na poziomie rdzeniowym. Natomiast na poziomie ponadrdzeniowym lek działa w innym mechanizmie niż opioidowy i odmiennym niż morfina i fentanyl. Ten inny mechanizm działania na poziomie mózgowia może tłumaczyć mniejsze ryzyko depresji oddechowej w porównaniu z innymi opioidami, minimalny wpływ na funkcje poznawcze u osób starszych, a także małe ryzyko rozwoju tolerancji i uzależnienia. Małe ryzyko powstania tolerancji powoduje, że w przeciwieństwie do innych czystych agonistów podczas stosowania buprenorfiny znacznie wolniej można zwiększać dawkę leku [19-21].

W praktyce klinicznej depresja oddechowa podczas leczenia opioidami zdarza się stosunkowo rzadko co związane jest zarówno z dość mało sprecyzowaną definicją depresji oddechowej, jak i z faktem, że rzadko mierzy się stężenie parcjalne gazów we krwi. Jednak zastosowanie dawek leczniczych może wywołać zwolnienie i spłylenie czynności oddechowej oraz zmniejszenie wrażliwości neuronów ośrodkowego na ciśnienie cząstkowe CO_2 . Objawy depresji oddechowej (zmniejszenie częstości oddechów lub zmniejszenie saturacji) skutkują spadkiem efektywności funkcji układu oddechowego pacjenta, do zatrzymania oddechu włącznie. Depresja układu oddechowego jest zazwyczaj poprzedzona sedacją. Wystąpienie tego działania niepożądanego zależy od wielu czynników, takich jak m.in. dawka zastosowanego opioidu, droga podania, czas trwania leczenia oraz inne stosowane jednocześnie leki. Do czynników ryzyka związanych z pacjentem zalicza się m.in.: wiek (powyżej 55 r.ż.), otyłość ($\text{BMI} >30 \text{ kg/m}^2$), nieleczone obturacyjne bezdech senny, nadmierną senność w ciągu dnia, chrapanie, współwystępowanie choroby niedokrwiennej serca, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, palenie tytoniu, nieprawidłowości budowy anatomicznej układu oddechowego. Depresję oddechową wywołaną opioidami znoszą antagoniści receptorów opioidowych – naltrekson oraz nalokson [22,23]. Niewielkie ryzyko zmniejszenia częstości oddechów jest szczególnie istotne w terapii pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), pacjentów wyniszczonych chorobą nowotworową, czy innych chorych ze zmniejszoną rezerwą oddechową [24,25].

Podsumowanie

Przezskórne stosowanie buprenorfiny to bardzo dogodna forma jej podawania, szczególnie w terapii długoterminowej. Pozwala osiągać bardzo stabilne stężenia leku we krwi, a dzięki temu – także w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Postać ta pozwala także wyeliminować niektóre problemy obserwowane po podaniu doustnym tego opioidu, m.in. słabe wchłanianie, znaczny efekt pierwszego przejścia, niewielka dostępność biologiczna, ryzyko interakcji z innymi lekami podawanymi drogą doustną. Depresja oddechowa jest najbardziej niebezpiecznym działaniem niepożądanym leku. Zaburzenia oddechowe mogą być wynikiem nieprzestrzegania przez pacjenta schematu dawkowania leku (niewłaściwa decyzja pacjentki,

która samowolnie przyjęła podwójną dawkę leku) a nie błędem terapeutycznym. W postępowaniu w przypadku objawów niewydolności oddechowej najczęściej wystarczające jest okresowe zaprzestanie podawania opioidu i ścisła obserwacja chorego. Opisany przypadek pokazuje jak istotne jest informowanie chorych o możliwości wystąpienia tego działania niepożądanego, które może być spowodowane niewłaściwym dawkowaniem leków opioidowych.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska
Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań
☎ (+48 61) 853 31 61
✉ katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Przewodnik leczenia bólu. Farmakoterapia wielolekowa bólu przewlekłego- <https://www.mp.pl/bol/wytyczne/220326,farmakoterapia-wielolekowa-bolu-przewleklego>.
2. Coe MA, Lofwall MR, Walsh SL. Buprenorphine Pharmacology Review: Update on Transmucosal and Long-acting Formulations. *J Addict Med.* 2019;13(2):93-103.
3. Kocot-Kępska M, Przeklasa-Muszyńska A, Jan Dobrogowski J. Buprenorfina – opioid o unikalnych właściwościach. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2016;10(3):77-88.
4. www.urpl.gov.pl
5. Fishman MA, Kim PS. Buprenorphine for Chronic Pain: a Systemic Review. *Curr Pain Headache Rep.* 2018;22(12):83.
6. <https://biotechnologia.pl/technologie/systemy-terapeutyczne-w-technologii-postaci-leku-cz-1,18619>.
7. Al Hanbali OA, Khan HMS, Sarfraz M, Arafat M, Ijaz S, Hameed A. Transdermal patches: Design and current approaches to painless drug delivery. *Acta Pharm.* 2019;69(2):197-215.
8. <https://www.mp.pl>
9. Coe MA, Lofwall MR, Walsh SL. Buprenorphine Pharmacology Review: Update on Transmucosal and Long-acting Formulations. *J Addict Med.* 2019;13(2):93-103.
10. Szałek E. Buprenorfina – wyjątkowy opioid. *Geriatrics* 2017;11:209-14.
11. Szkutnik-Fiedler D, Kaznowska P, Szałek E, Grześkowiak E. Stosowanie leków opioidowych u pacjentów z niewydolnością nerek i wątroby *Farm Współ* 2010;3:117-23.
12. Widenka M, Leppert W. The role of transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain in elderly patients. *Ból* 2016;17 (3):53-63.
13. Yang J, Bauer BA, Wahner-Roedler DL, Chon TY, Xiao L. The Modified WHO Analgesic Ladder: Is It Appropriate for Chronic Non-Cancer Pain? *J Pain Res.* 2020 ;13:411-17. doi: 10.2147/JPR.S244173. PMID: 32110089; PMCID: PMC7038776.
14. Anekar AA, Cascella M. WHO Analgesic Ladder. 2021 May 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021;PMID:32119322.
15. Walsh SL, Middleton LS. Buprenorphine Pharmacodynamics and Pharmacokinetics. W: *Handbook of Methadone Prescribing and Buprenorphine Therapy*. Cruciani RA, Knotkova H (red.). Springer Science Business Media New York 2013:163-82.
16. <https://izba-lekarska.pl/numer/numer-32017-6/farmakoterapia-bolu-przewleklego-w-oparciu-o-drabine-analgetyczna-who-cz-4/>
17. Dahan A., Aarts L., Smith TW. Incidence, reversal, and prevention of opioid-induced respiratory depression. *Anesthesiology* 2010; 12:226-38.
18. Dahan A., Yassen A., Romberg R. i wsp. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *Br. J. Anaesth.* 2006;96 627-32.
19. Woron J. Opioidowe leki przeciwbólne. *Chirurgia po Dyplomie.* 2017;06.
20. <https://podyplomie.pl/chirurgia/29227,opiodowe-leki-przeciwbolowe>.
21. Urits I, Pham C, Swanson D, Berardino K, Bandi P, Amgalan A, Kaye RJ, Jung JW, Kaye AD, Paladini A, Varrassi G, Kaye AM, Manchikanti L, Viswanath O. The utilization of buprenorphine in chronic pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2020;34(3):355-68.
22. Boom M, Niesters M, Sarton E, Aarts L, Smith TW, Dahan A. Non-analgesic effects of opioids: opioid-induced respiratory depression. *Curr Pharm Des.* 2012;18(37):5994-6004.
23. <https://podyplomie.pl/medycyna/19891,jak-sobie-radzic-z-dzialaniami-niepozanymi-analgetykow-opioidowych>
24. Wordliczek J, Dobrogowski J. *Leczenie bólu.* Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2015.
25. Dzierżanowski. Zastosowanie buprenorfiny u pacjentki z wyniszczeniem nowotworowym – opis przypadku. *Med Paliat.* 2010;1:41-5.