

# **Transdermální buprenorfin**

**Pavel Ševčík**

**KARIM LF MU a FN Brno**

# Náplast'ové systémy

- Spolu s p.o. aplikací – nejúspěšnější způsob řízeného podávání léčiv
- Přes 35 náplastí v EU a USA
- Přibližně 70 přípravků v registraci
- Celosvětový obrat cca 2,5 mld USD/r.

# Možnosti využití náplastí

- K celkovému podání - distribuce krví a lymfou
- K hlubokému průniku léčiv – do přilehlých šlach, kloubů, k periferním nervovým zakončením

# Výhody náplastí pro nemocné

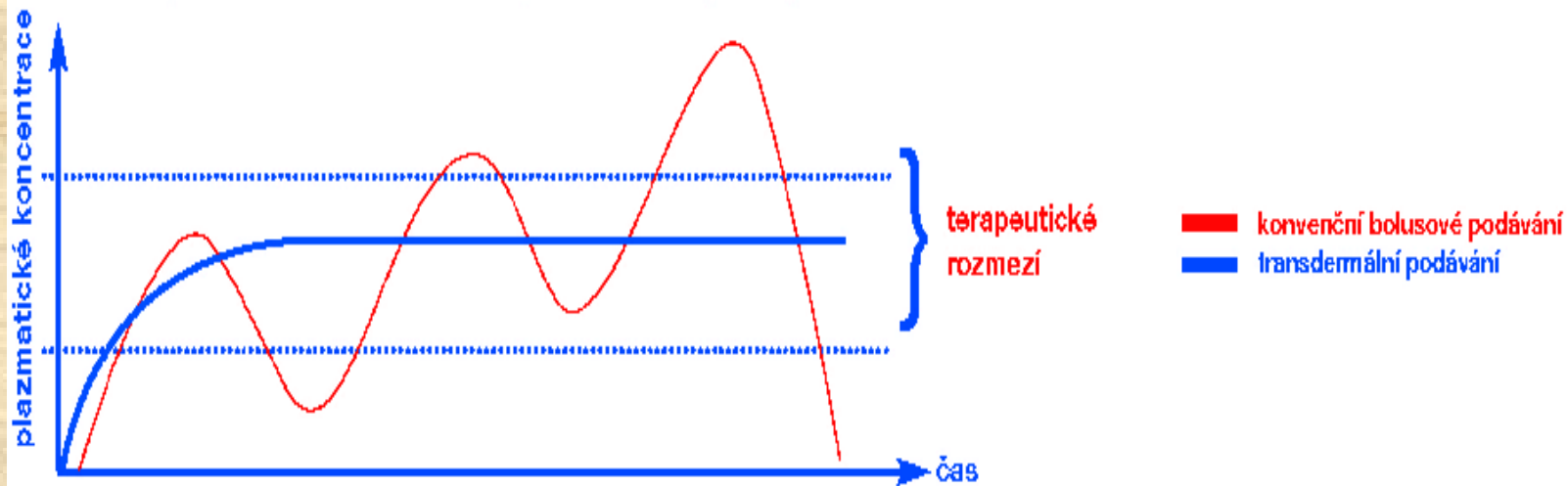
- U pacientů, kteří berou více p.o. léčiv
- U pacientů, kteří nemohou přijímat p.o.
- Neinvazivnost
- Obchází se first-pass effect
- Méně NÚ (např. zácpy u opioidů)
- Snadná aplikace pacientem
- Dlouhé intervaly podání (72 hod)
- Dodržování režimu dávkování
- Dlouhodobá stabilní hladina léčiva

**Doležal P, 2005**



# Stabilní plazmatická hladina

- efektivní kontrola bolesti
- lepší léčebný efekt



Schematické porovnání transdermálního a konvenčního podávání léku <sup>2</sup>

# Omezení náplastových forem

- Velikost molekul léčiva  $< 1000$  D
- Polarita léčiva, rozpustnost v tucích i ve vodě
- Pomalý nástup účinku
- Velikost denní dávky
- Možnost dráždění kůže

**Doležal P, 2005**

# Příklady používaných látek

- Chronická analgezie      fentanyl, buprenorfin
- Místní anestézie      lidokain, EMLA
- Ženská antikoncepce      norelgestromin/etinylestradiol
- Hormonální substituce      testosteron, estradiol
- Kinetózy      skopolamin
- Hypertenze      klonidin, propranolol
- Angina pectoris      glyceroltrinitrát
- Odvykání kouření      nikotin

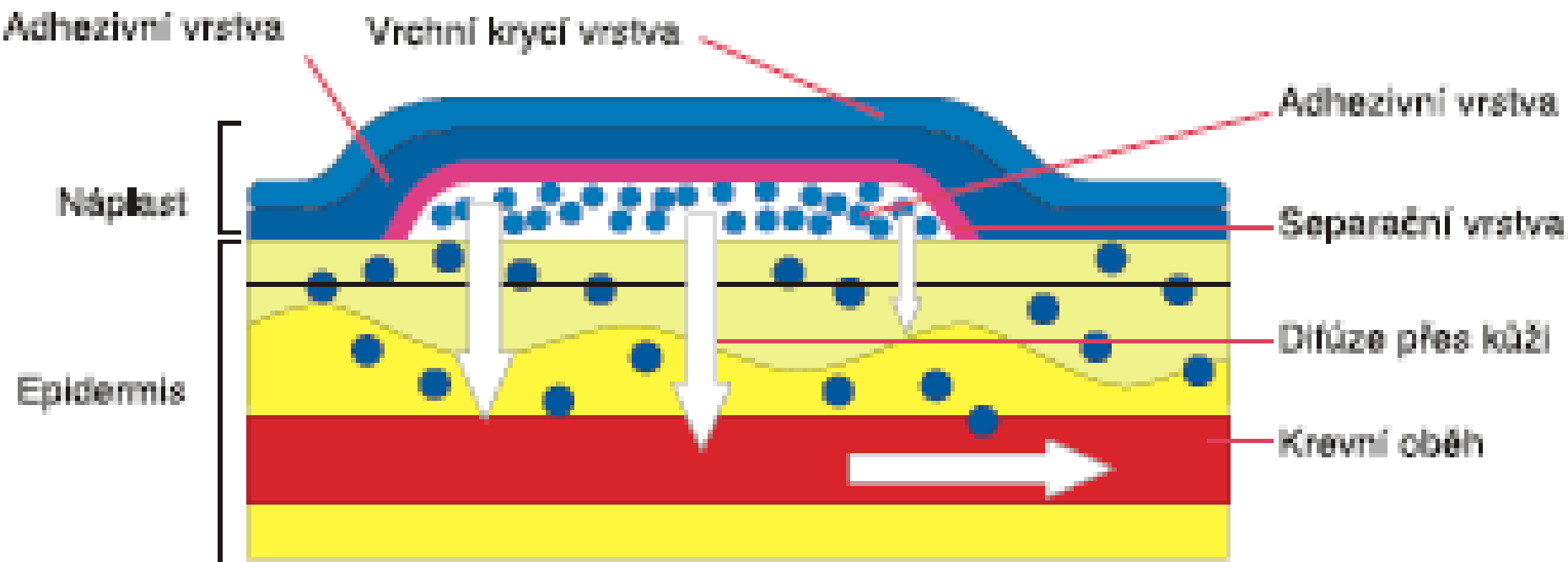


# Náplast'ové systémy - TTS

- Rezervoárový systém náplasti
  - Horší přilnavost
  - Horší dávkování a titrace
  - Nižší komfort pro pacienta

↓
- Prostor pro další vývoj – matrixový systém (plošně adherující s vrstvenou matrix)
  - Poškození náplasti neovlivní kontrolované uvolňování aktivní substance

# Schematický průřez matrixovou náplastí



# Opioidy - analgetické indikace

- **akutní bolest**
  - per- a pooperační
  - poúrazová
  - závažná akutní onemocnění
  - porodnická analgezie
- **nádorová bolest**
- **chronická nenádorová bolest**
- **bolestivé syndromy provázející AIDS**

# Situace v České republice

- v první polovině 90. let - nárůst spotřeby opioidů
- v druhé polovině 90. let, určitý pokles spotřeby opioidů (OSN - International Narcotics Control Board)
- v současné době – postupný nárůst spotřeby

# Ekonomická data

- Náklady na opioidy v ČR v r. 2005 – necelých 560 mil Kč (= 1,34 % nákladů na léky)
- V rámci ATC skupin jsou náklady na opioidy (narkotická analgetika) na 41. místě, těsně před kloktadly

# U kterých typů neonkologických bolestí jsou opioidy indikovány?

- U všech stavů intenzivní bolesti, kde jiné postupy selhaly a opioidy prokázaly dobrou účinnost.
- Zatím neexistují jednoznačné názory o tom, na který typ bolestí opioidy spolehlivě zabírají.

# U kterých typů neonkologických bolestí jsou opioidy indikovány?

- Nejvyšší šance - závažné artrotické bolesti, chronické bolesti zad
- Střední šance - revmatická artritida
- Poněkud menší šance – periferní neuropatické bolesti

Travers: Opioids in the Treatment of Chronic Pain, Valencia 1999

Jadad: Topics in paliative care 1998

# Opioidy – neuropatická bolest

- Jsou alespoň částečně účinné
- Větší úspěšnost u periferních neuropatických syndromů (např. PHN)
- U některých nemocných mohou být nejlepší alternativou (např. u starších nemocných jsou šetrnější než TCA nebo některá antikonvulziva)
- Většina algeziologů je však v současnosti nepovažuje za analgetika první linie u neuropatické bolesti



# Dlouhodobá léčba opioidy

- Opioidy jsou účinné u všech diagnóz s výjimkou centrální bolesti
- Alespoň 1 NÚ byl zjištěn u 81 % pacientů, ale také u 51 % léčených placebem

Kalso, EFIC kongres Praha 2003

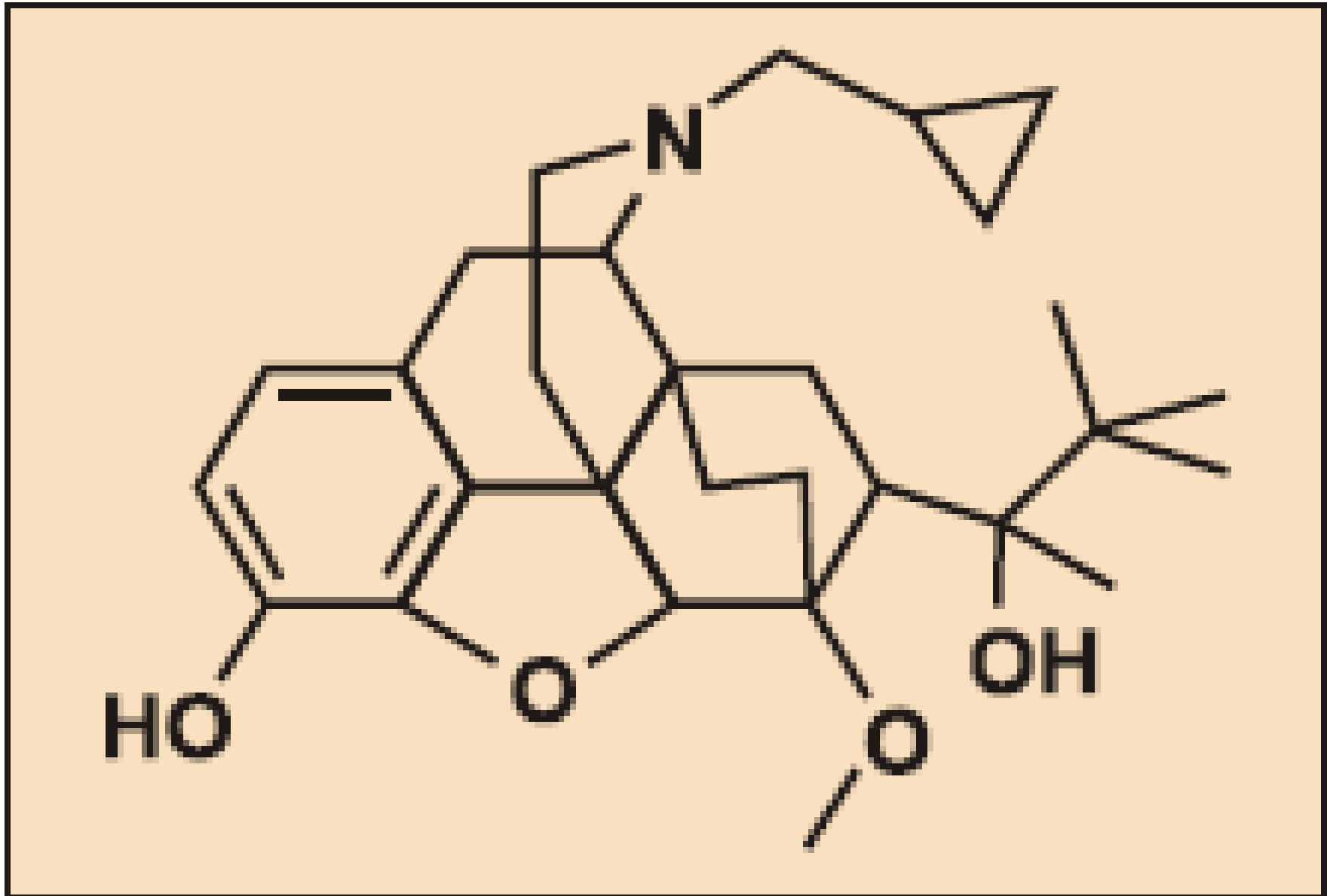
# Silné opioidy pro dlouhodobou léčbu chronické bolesti

- morfin
- fentanyl TTS
- oxykodon
- buprenorfin TTS
- hydromorfon

# Buprenorfin

- Molekulová hmotnosť – 467,6 D
- Parciálny  $\mu$  (OP 3) agonista
- $\nabla$   $\kappa$  (OP 2) antagonistista
- Slabý  $\delta$  (OP 1) agonista
- Afinita k  $\mu$  (OP 3) a  $\kappa$  (OP 2) receptorům je vysoká, cca 10x vyšší než k  $\delta$  (OP 1) receptorům

# Schéma molekuly buprenorfinu



# Buprenorfin

- Vysoká rozpustnost v tucích i ve vodě
  - Nízká molekulová hmotnost
  - Konfigurace molekuly
- ↓
- Snadný průnik do tkání při slizničním, transdermálním i parenterálním podání
  - Inkorporován do matrixového systému

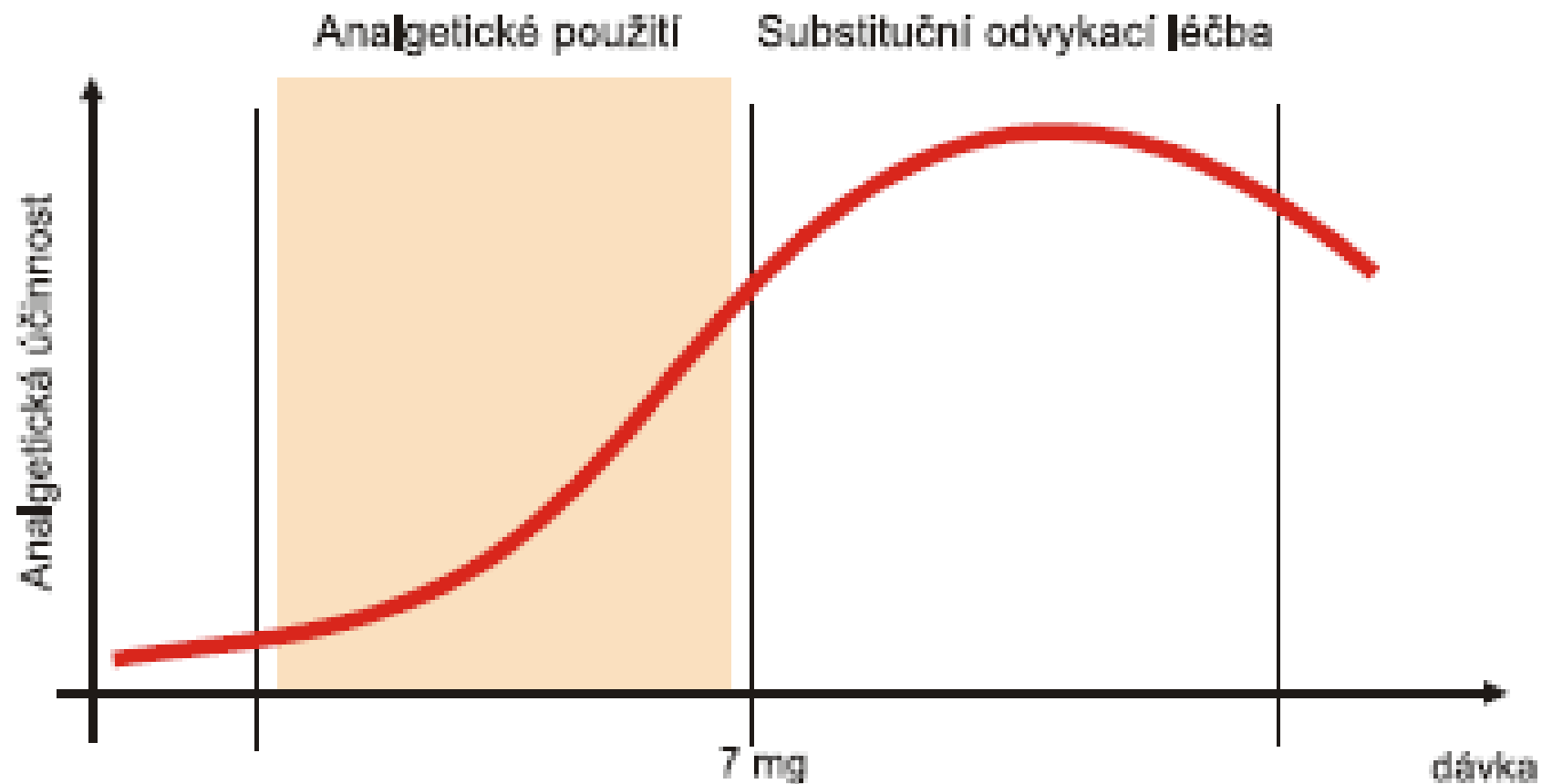
# Buprenorfin

- Navozuje analgeziï v závislosti na dávce
- Křivka vazby k opi receptorům – zvonovitý tvar
- Analgetická odpověď v rozmezí dávek 0,1-10,0 mg má však lineární tvar
- Analgezie po buprenorfinu trvá déle než po morfinu
- Dechový útlum se vyskytuje zřídka a je ojediněle klinicky významný

Dahan, 2006

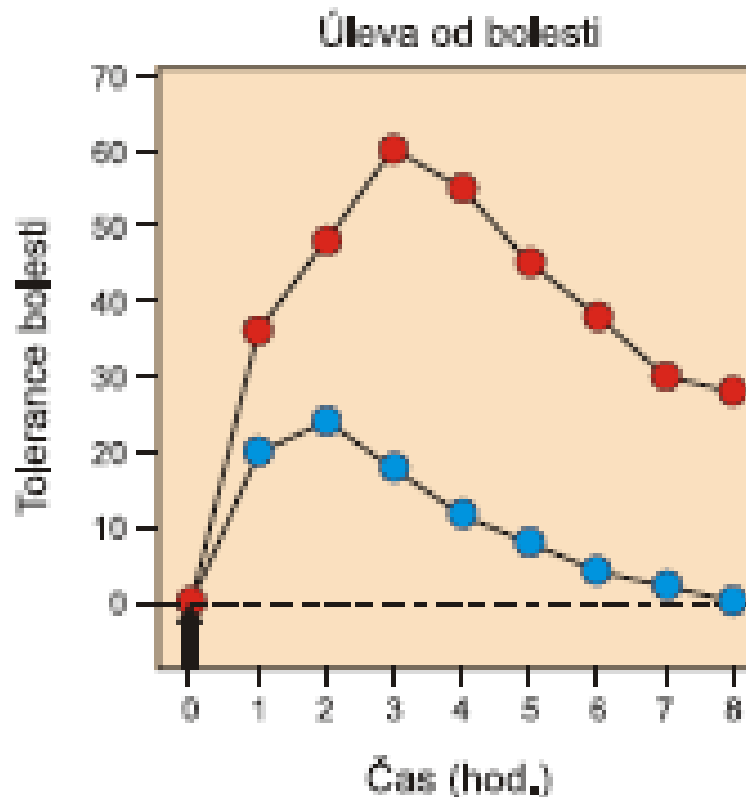
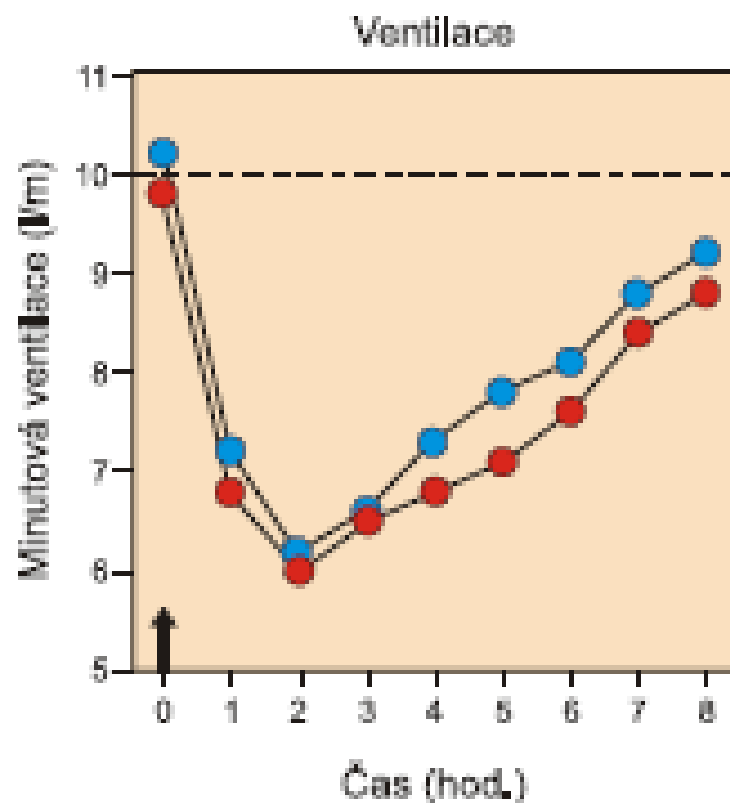
Budd, 1990

# Vztah dávky buprenorfinu k analgetické účinnosti



# Vztah minutové ventilace a tolerance bolesti k dávce buprenorfinu

buprenorfin 3 $\mu$ g/kg vs 6 $\mu$ g/kg i.v.





# Buprenorfin

- Syndrom z odnětí nastupuje pomaleji a je méně intenzivní
- B. nezpůsobuje tzv. internalizaci opi receptorů, což snižuje pravděpodobnost rozvoje tolerance
- Psychomimetické účinky jsou menší než u jiných opioidů
- V terapeutických dávkách nesnižuje analgetickou účinnost opioidních agonistů

Heel et al, 1979

Zaki et al, 2000

# Transdermální buprenorfin

- Dostupnost TTS buprenorfinu – cca 50 %, což je srovnatelné s 50-60 % dostupností po s.l. podání
- Eliminační poločas – kolem 25-27 hod.

Evans et al, 2003

Sittl, 2000

# Transdermální buprenorfin

- Od 2001 na světovém a od 2003 na našem trhu
- Náplasti s uvolňováním 35, 52,5 a 70  $\mu\text{g}/\text{h}$  (obsahují 20, 30 a 40 mg buprenorfinu) s garantovanou délkou uvolňování 72 hod.
- Pro léčbu středně silné a zejména silné nádorové i nenádorové bolesti



# Transdermální buprenorfin

- K dispozici by měl být brzy Transtec s účinností až 96 hodin, což by umožňovalo výměnu náplasti 2x za týden (např. v pondělí a čtvrtek)
- Výhled – nízkodávkovaná forma (Norspan®) – 5, 10 a 20  $\mu\text{g/h}$ , s trváním účinku jedné náplasti 72 hod
- Norspan® je určen pro mírnou až středně intenzivní chronickou bolest

# TTS buprenorfin - dávkování

- Je možný přechod z buprenorfinu na morfin – ekvianalgetická dávka je 60x, zesílená dávka 100x, optimální dávka 80x vyšší

Twycross, 2002

- Nově definovaná denní dávka – 1,2 mg
- Nově se objevily zprávy o ekvipotentnosti dávkování TTS forem fentanylu i buprenorfinu – oba v poměru 1: 100 k p.o. morfinu. Oprava přepočtecích tabulek by měla být provedena až na podkladě kontrolovaných studií

Sittl et al, 2005

# Přepočtecí koeficienty denních dávek opioidů

- Oxykodon : morfin 1 : 2
- Hydromorfon : morfin 1 : 7,5
- TTS fentanyl : morfin 1 : 100
- TTS buprenorfin : morfin 1 : 100

Sittl, 2005

# TTS buprenorfin - tolerance

- Retrospektivní analýza pacientů léčených TTS fentanylem a TTS buprenorfinem:

Během léčby identických kohort pacientů se srovnatelnou bolestí se statisticky významně více zvyšují dávky TTS fentanylu než TTS buprenorfinu ( $p < 0,0001$ ) jak u nádorové, tak u nenádorové bolesti. Autoři uzavírají, že se u TTS buprenorfinu vyvíjí tolerance méně rychle než u TTS fentanylu.

Poulsen Nautrup B, Nuijten MJC. Value Health 2005