

Buprenorfina

Una rivisitazione alla luce di nuove evidenze e formulazioni

La buprenorfina è un potente analgesico il cui uso è stato finora limitato al trattamento del dolore acuto per l'esclusiva disponibilità di formulazioni pronte. Di recente è stata messa a punto una formulazione per via transdermica (Buprenorfina TDS), nella quale il farmaco è direttamente incorporato in una matrice polimerica. Ne consegue un rilascio di buprenorfina continuo e costante con concentrazioni stabili. Buprenorfina TDS è disponibile in tre cerotti a diverso dosaggio, che rilasciano rispettivamente 35, 52,5 e 70 $\mu\text{g/h}$ di buprenorfina; ciò ha determinato anche un approfondimento delle peculiari caratteristiche farmacologiche di questa molecola. Buprenorfina ai dosaggi terapeutici si comporta come un agonista μ puro, con marcato effetto analgesico, lunga durata d'azione e buona tollerabilità, in particolare minimo rischio di depressione respiratoria, sintomi da astinenza, stipsi. Pertanto Buprenorfina TDS si propone come un'interessante opzione terapeutica nel dolore cronico da cancro e non da cancro.

Buprenorphine.

An update foreseeing new data and formulations

Buprenorphine is a powerful analgaesic drug whose use has hitherto been exclusively limited to treating acute pain via instant release. However, a transdermal delivering system (TDS) has recently been devised with the drug being directly incorporated within a polymeric matrix patch. This enables constant drug release, with stable plasma concentrations. Buprenorphine TDS comes in three dosages that respectively release 35, 52.5 and 70 $\mu\text{g/h}$ of active drug; the study of this new formulation has also led to new findings on the pharmacological characteristics of buprenorphine. When administered at therapeutic dosage, buprenorphine behaves like a pure μ agonist; it has a potent analgesic effect, is long-lasting and shows good tolerability, with notably low risks of respiratory depression, development of addiction symptoms and constipation. Buprenorphine TDS therefore represents an interesting therapeutic option in cases of both cancer and non-cancerous chronic pain.

Panerai AE. Buprenorphine. An update foreseeing new data and formulations. *Trends Med* 2004; 4(1):1-10.

© 2004 Pharma Project Group srl

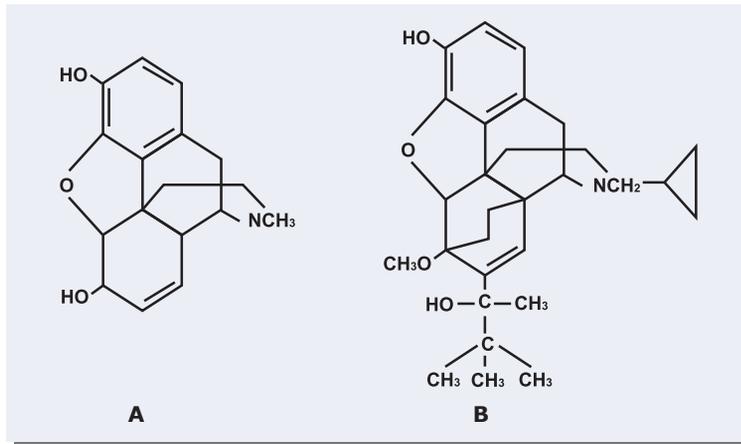
Key words:
buprenorphine
chronic pain
opioid(s)
transdermal system
analgesia

✉ **Alberto Emilio Panerai**
 Dipartimento di Farmacologia
 Chemioterapia e Tossicologia medica
 Università degli Studi di Milano
 Via Vanvitelli, 32
 20129 Milano
 tel. 02 50316934 fax 02 50316933
 e-mail: alberto.panerai@unimi.it

Buprenorfina è un farmaco oppiaceo ottenuto modificando uno dei tre principali componenti dell'oppio, la tebaina, in confronto alla quale ha diversi vantaggi e soprattutto è molto più potente¹ (figura 1). La recente disponibilità in Europa di una nuova formulazione in cerotto per somministrazione transdermica (Buprenorfina TDS, Transtec[®]), permette di sfruttare al meglio l'effetto analgesico di buprenorfina con un ampio margine di sicurezza, superando alcuni limiti che talora ne avevano reso difficile l'impie-

go per altre vie di somministrazione².

Alla luce di questa nuova possibilità di utilizzo, vale la pena rivisitare anche le caratteristiche farmacologiche e cinetiche di buprenorfina, analizzandone gli aspetti salienti in funzione dell'utilizzo clinico. Sarà quindi utile rivedere in primo luogo alcuni concetti di farmacologia di base e quindi comprendere e confrontare le differenze conseguenti alle varie modalità di somministrazione di buprenorfina (endovenosa, sublinguale o transdermica).

Figura 1. Formula di struttura di tebaina (A) e buprenorfina (B).

Caratteristiche chimico-fisiche

Gli aspetti chimico-fisici di una molecola (lipofilia o idrofilia, polarità, ecc.) sono quelli che ne influenzano maggiormente la cinetica e la distribuzione nell'organismo³. Da un punto di vista chimico-fisico, una caratteristica importante di buprenorfina è l'elevata lipofilia¹. Ciò permette un rapido e massiccio passaggio attraverso le membrane cellulari e la barriera ematoencefalica, garantisce un'ampia distribuzione, favorisce il legame alle proteine plasmatiche e l'accumulo nei tessuti lipidici. Tali caratteristiche sono importanti perché, insieme all'alta affinità per il recettore oppiaceo, possono rendere ragione di alcune peculiarità di buprenorfina, quali la lunga durata d'azione e la mancanza di un'evidente sindrome d'astinenza in caso di brusca sospensione del trattamento. Considerando in speci-

fico la somministrazione per via transdermica, l'alta lipofilia della molecola ne favorisce il passaggio percutaneo e quindi l'assorbimento ematico^{4,5}.

Farmacocinetica

La farmacocinetica studia il percorso della molecola nell'organismo, con particolare attenzione al suo passaggio ed all'eliminazione nel sangue: è quindi importante per prevedere con buona approssimazione il tempo di insorgenza, la durata e la fine di un determinato effetto della molecola¹. Uno dei parametri farmacocinetici più importanti è l'emivita. L'emivita di un farmaco è il tempo nel quale una certa concentrazione plasmatica di farmaco si dimezza ed è un parametro fondamentale per determinare la posologia del farmaco stesso.

Può essere utile ricordare che per raggiungere una concentrazione plasmatica costante (stea-

dy-state), occorre generalmente somministrare il farmaco 5 volte ad intervallo di una emivita: per esempio, se l'emivita è di 4 ore, occorreranno 5 somministrazioni ogni 4 ore e cioè 20 ore. Sempre l'emivita, condiziona il tempo nel quale un organismo è "depurato" dal farmaco e questo tempo è di circa 9 emivite: se il farmaco ha un'emivita di 4 ore, occorreranno 36 ore dall'ultima dose per eliminarlo totalmente dall'organismo.

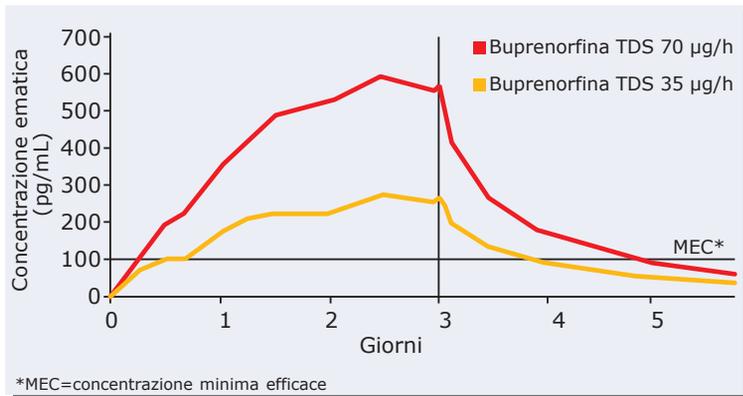
Si può anche dire che il fattore principale che condiziona l'emivita è l'eliminazione del farmaco. L'emivita plasmatica di buprenorfina somministrata per via intramuscolare è di circa 2,5 ore nell'adulto; dopo somministrazione per via sublinguale, si osserva invece una prima fase di decadimento delle concentrazioni plasmatiche di circa 4 ore ed una seconda fase di circa 40 ore, che dipende dalle modalità di distribuzione del farmaco. Gli studi di cinetica condotti con Buprenorfina TDS hanno ovviamente confermato che i vari parametri farmacocinetici vengono modificati dalle peculiari modalità di rilascio del principio attivo^{2,3,4} (tabella 1).

Ne consegue il raggiungimento di uno stato di equilibrio fra assorbimento ed eliminazione, con concentrazioni plasmatiche pressoché costanti. Studi condotti in volontari sani hanno dimostrato che l'emivita di Buprenorfina TDS, misurata dal momento nel quale si toglie il cerotto, è di circa 30 ore (figura 2). Questa osservazione si spie-

Tabella 1. Profilo farmacocinetico di Buprenorfina TDS (35 µg/ora in dose singola).

Tempo per raggiungere la concentrazione minima efficace (100 pg/mL)	21 ore
Massima concentrazione plasmatica	305 pg/mL
Tempo per raggiungere la massima concentrazione plasmatica	≈60 ore
Area sotto la curva concentrazione-tempo	20.228 pg·ore/mL
Emivita di eliminazione	25,3 ore

Figura 2. Cinetica di Buprenorfina TDS (35 e 70 µg/ora) in singola dose nel volontario sano.



ga ancora una volta con l'elevata lipofilia della molecola, che ne favorisce l'accumulo nei tessuti lipofili, e l'alta affinità per il recettore oppiaceo μ . La lunga emivita rende ragione sia del fatto che concentrazioni plasmatiche attive e costanti si ottengono dopo circa tre giorni dalla prima applicazione del cerotto, sia del fatto che l'azione analgesica si mantiene a lungo dopo la fine del trattamento^{4,5,6}.

Assorbimento

L'assorbimento di un farmaco si riferisce al suo passaggio dal sito di somministrazione al circolo ematico. In considerazione delle sue caratteristiche chimico-fisiche, buprenorfina è assorbita bene indipendentemente dalla via di somministrazione. Ciò è dimostrato dai valori del picco di assorbimento, cioè delle concentrazioni plasmatiche: circa 0,08 ore per la via intramuscolare e circa 0,7 ore per la via sublinguale.

Il tempo di raggiungimento del picco di attività dopo applicazione di Buprenorfina TDS è più lungo, data la via di somministrazione e le caratteristiche del cerotto^{2,4,5} (figura 2). Questo aspetto risulta però vantaggioso considerando le indicazioni

terapeutiche di Buprenorfina TDS e cioè sia il dolore cronico da cancro sia il dolore cronico non neoplastico. Il farmaco somministrato per via transdermica deve prima essere assorbito dalla cute, dove si accumula e viene poi lentamente e costantemente rilasciato in circolo; i tempi necessari per la comparsa dell'effetto analgesico diventano quindi di diverse ore (12-24). Si deve quindi porre attenzione all'inizio del trattamento, quando si dovrà associare al cerotto un altro oppiaceo o buprenorfina stessa in formulazione pronta (ad esempio sublinguale) per ottenere un rapido inizio dell'analgesia. In compenso, l'azione antalgica si mantiene a lungo (72 ore) e persiste anche dopo la rimozione del cerotto^{4,5}. Pertanto, alla fine del trattamento, la somministrazione di altri oppiacei dovrà avvenire dopo 24 ore dalla rimozione del cerotto per evitare fenomeni di sovradosaggio.

E' importante osservare che il picco di concentrazione plasmatica ottenibile con l'uso di Buprenorfina TDS al dosaggio massimo (70 µg/ora) è dieci volte inferiore rispetto a quello che si ottiene dopo somministrazione endovenosa di 0,3 mg di buprenorfina.

Questo dato cinetico è molto importante, quale garanzia della sicurezza terapeutica e della buona tollerabilità di Buprenorfina TDS; infatti, questa cinetica "lenta" rende improbabile che si verifichino effetti collaterali dovuti ad elevate concentrazioni ematiche, come invece può avvenire con le altre vie di somministrazione^{4,5}.

Distribuzione

In base alle caratteristiche chimico-fisiche, ogni farmaco si distribuisce nell'organismo in modo diverso. Peraltro la distribuzione condiziona il tempo di inizio dell'azione farmacologica ed in parte la sua durata³. Buprenorfina, grazie alla sua elevata lipofilia presenta un elevato coefficiente di legame all'albumina plasmatica¹ (96%); questa caratteristica non determina tuttavia problemi significativi d'interazione con altri farmaci, se non in acuto, ove fossero contemporaneamente somministrate alte dosi di farmaci con elevata affinità per l'albumina, come i FANS.

Nel trattamento cronico, o mediante somministrazione transdermica invece, il sistema si riequilibra fra quota libera, metabolizzata ed eliminata, e non si manifestano interazioni significative di tipo farmacocinetico. Buprenorfina ha un volume di distribuzione abbastanza ampio (1,4 L/kg, pari a 98 litri per un soggetto di 70 kg), dimostrando così un fenomeno di ridistribuzione ai tessuti ed un lento accumulo probabilmente nei tessuti ricchi di lipidi. La particolare distribuzione di buprenorfina ne spiega in parte anche la lunga durata d'azione e la scarsa, se non nulla, sindrome da astinenza in caso di brusca sospensione dell'assunzione.

Il farmaco infatti si lega alle pro-

teine plasmatiche e si distribuisce nei tessuti lipidici, formando in tutti e due i casi una sorta di riserva, dalla quale esso viene liberato nel tempo, garantendo una prolungata presenza in circolo e di conseguenza una lunga copertura terapeutica anche dopo l'interruzione del trattamento. Come già accennato, il fenomeno della redistribuzione ed il lento rilascio dalla matrice del cerotto, spiegano sia la lunga durata d'azione del farmaco che la sua permanenza nell'organismo per circa 30 ore dopo la rimozione del cerotto. Si deve infine ricordare che, sempre grazie alla sua elevata lipofilia, buprenorfina supera rapidamente la barriera placentare.

Metabolismo

Il metabolismo di una molecola può cambiarne il destino in molti modi, tutti in grado di influenzarne gli effetti. Generalmente, il metabolismo di una molecola è rappresentato da un insieme di reazioni enzimatiche volte a renderla più idrofila e quindi meglio eliminabile. Il metabolita può essere, rispetto alla molecola di origine, inattivo o meno attivo, più attivo o addirittura, come nel caso dei profarmaci, il vero effetto farmacologico. E' quindi necessario considerare l'attività del metabolita e l'efficienza del metabolismo che può, in alcuni casi, condizionare l'efficacia di un farmaco.

Buprenorfina è metabolizzata soprattutto a livello epatico ed intestinale, dove viene dealchilata, formando norbuprenorfina¹. Questo metabolita è dotato di scarsa attività analgesica, nettamente inferiore rispetto a quella della molecola madre, ed attraversa molto poco la barriera ematoencefalica. Norbuprenorfina viene a sua volta coniu-

gata, dando luogo ad un metabolita finale inattivo.

Vale la pena ricordare che, mentre la metabolizzazione epatica di buprenorfina dopo somministrazione orale è molto elevata (effetto di primo passaggio), la via di somministrazione transdermica evita tale problema ed offre, quindi, il vantaggio di una maggiore biodisponibilità; ciò significa che è disponibile più farmaco attivo per essere distribuito e raggiungere il bersaglio^{2,3,4}. Ciò si traduce in pratica nel poter utilizzare dosi di farmaco nettamente inferiori.

Eliminazione

L'eliminazione di un farmaco, come ricordato, ne condiziona l'emivita e quindi la durata d'azione³. Generalmente un farmaco è eliminato per via urinaria e/o con le feci. In ogni caso, il parametro più importante per valutare l'eliminazione di una molecola è la "clearance", cioè il volume di sangue depurato dalla molecola nell'unità di tempo. Sebbene ogni organo escretore abbia una sua clearance per ciascuna molecola, il parametro più importante è la clearance totale, cioè quella ottenuta sommando le clearance di tutti gli organi. Per buprenorfina, l'eliminazione avviene per circa 1/3 per via renale e per i restanti 2/3 per via epatica¹. La clearance di buprenorfina è stata calcolata in 13,3 mL/min/kg in un soggetto con normale funzionalità epatica e renale.

Date tali caratteristiche, è possibile somministrare buprenorfina in caso di insufficienza renale; infatti, è stato osservato che in questi pazienti non si manifestano effetti collaterali da sovradosaggio. Viceversa, norbuprenorfina viene ampiamente eliminata per via renale e nei soggetti con insufficienza rena-

le si ha quindi un accumulo di tale metabolita. Data la scarsa attività di norbuprenorfina, questo accumulo avviene senza che si manifestino effetti collaterali. Particolare attenzione deve invece essere posta nel caso di pazienti con insufficienza epatica, poiché la mancata trasformazione di buprenorfina nel metabolita meno attivo può determinare sovradosaggio.

Farmacodinamica

La farmacodinamica descrive il meccanismo d'azione di un farmaco, cioè tutte le reazioni che un farmaco deve mettere in atto per giungere a sviluppare l'effetto o gli effetti finali. Per esempio fanno parte della farmacodinamica le interazioni con i recettori, l'attivazione dei meccanismi di trasduzione del segnale, l'attivazione o l'inibizione della trascrizione, la modulazione di attività enzimatiche e molte altre attività³. La farmacodinamica di buprenorfina è piuttosto complessa. Questa molecola interagisce con i recettori oppiacei e attiva la più classica via di trasduzione del segnale utilizzata da questi recettori, che è caratterizzata dall'inibizione della adenilatociclastasi. Per meglio definire la farmacodinamica di

La cinetica di Buprenorfina TDS garantisce concentrazioni ematiche efficaci e costanti, evitando sia i picchi di concentrazione responsabili degli effetti indesiderati, sia le cadute al di sotto della MEC responsabili di inefficacia analgesica.

buprenorfina, è opportuno ricordare alcuni concetti fondamentali.

Legame al recettore

Alcune molecole, per agire, necessitano di legarsi ad uno specifico recettore. Il legame al recettore è un fenomeno complesso che presenta diversi aspetti di variabilità. Esso infatti è caratterizzato da specificità, affinità tra recettore e ligando ed attività intrinseca del ligando, cioè la capacità di attivare una catena di reazioni (trasduzione del segnale) che porteranno all'effetto atteso. Nel caso specifico, buprenorfina si lega ai recettori oppiacei μ (μ), κ (κ) e δ (δ).

Specificità recettoriale

Il legame fra una molecola ed il suo recettore è fondamentalmente legato ad un fenomeno di compatibilità sterica fra recettore e ligando (chiave/serratura). Alcune molecole si legano ad un solo tipo di recettore, altre a più recettori con i quali riescono a combinarsi malgrado piccole differenze steriche. I ligandi endogeni sono generalmente un esempio di scarsa specificità: pensiamo alla dopamina, che lega diversi sottotipi recettoriali. In questi casi, la specificità dell'effetto sarà dovuta soprattutto al sottotipo di recettore stimolato ed alla sua localizzazione, non alla molecola in sé. Anche i ligandi endogeni dei recettori oppiacei (endorfina, encefaline ecc.) hanno una scarsa specificità per i diversi sottotipi di recettori oppiacei.

I farmacologi, dopo che molti recettori, tra i quali quelli oppiacei, sono stati clonati e cristallizzati in forma pura, cercano di sintetizzare molecole che siano specifiche per un solo recettore o almeno la cui specificità per un determinato recettore sia molto

maggiore che per gli altri.

Affinità

L'affinità del ligando per il recettore condiziona in parte la specificità del legame, ma soprattutto la "forza" del legame. Per affinità si intende l'inverso della costante di dissociazione, cioè della capacità del ligando di dissociarsi dal recettore. Maggiore è l'affinità per il recettore, più forte sarà il legame e minore la tendenza a staccarsi. Un'alta affinità per un recettore rispetto ad un altro (ad esempio per il recettore μ rispetto al recettore κ e δ), farà sì che il ligando "preferisca" quel recettore e sia quindi più "specifico" per quel recettore. Buprenorfina ha un'altissima affinità e specificità per il recettore μ e minore per gli altri^{1,7}.

Attività intrinseca

Quando si iniziò a studiare il legame ligando-recettore, si pensava che l'effetto indotto dal ligando fosse direttamente correlato al numero di recettori occupati. Ci si è presto accorti tuttavia che, per ottenere un medesimo effetto, alcuni ligandi dovevano occupare molti recettori ed altri pochi; si notò anche che alcuni ligandi, pur utilizzando tutti i recettori possibili, non raggiungevano mai l'effetto indotto da altri ligandi e, infine, che alcuni ligandi non inducevano alcun effetto.

Questa variabilità è stata spiegata ricorrendo al concetto di "attività intrinseca" di una molecola. Da un punto di vista biochimico, l'attività intrinseca corrisponde alla capacità del legame ligando/recettore di indurre la trasduzione del segnale per ottenere l'effetto. Il concetto di attività intrinseca aiuta a capire perché si parli di molecole in termini di agonisti

puri, agonisti parziali, antagonisti ed eventualmente di agonisti/antagonisti.

Agonista

Una molecola si definisce agonista quando il suo legame col recettore attiva la trasduzione e si ottiene un effetto, per esempio l'analgesia. Tuttavia, in base alla capacità maggiore o minore di attivare la trasduzione, gli agonisti vengono divisi in agonisti puri (cioè in grado di dare un'attivazione massimale della trasduzione) ed agonisti parziali (cioè non in grado di dare un'attivazione massimale della trasduzione). Da quest'ultima considerazione consegue il fatto che l'agonista parziale raggiunge un massimo di effetto che resta inferiore a quello massimo ottenibile stimolando quel particolare recettore ed oltre il quale non potrà andare. Questo limite si chiama effetto tetto o "ceiling effect".

Antagonista

Una molecola che non attiva la trasduzione, cioè che non esercita nessuna attività intrinseca, viene definita antagonista. Un antagonista è dunque tale perché non ha attività, ma occupando il recettore, impedisce all'agonista di interagire con esso e quindi attivare la trasduzione. Poiché spesso l'affinità di un antagonista per il recettore è maggiore di quella degli agonisti, si può verificare il caso in cui l'antagonista "spiazzi" l'agonista terminandone l'effetto: è il caso del naloxone che, spiazzando la morfina dal recettore per gli oppiacei nel soggetto con depressione respiratoria, risolve il quadro clinico.

Agonista/antagonista

Alcuni farmaci si comportano da agonisti su alcuni recettori ed antagonisti su altri e vengono

definiti quindi agonisti/antagonisti.

Efficacia e potenza

La potenza riflette la capacità di una molecola di indurre un determinato effetto legandosi al recettore, ma non riflette l'effetto massimo raggiungibile (efficacia) da quella molecola, che invece dipende dalla sua capacità di attivare la trasduzione. Questa affermazione si traduce in pratica nel fatto che, entro un dato livello di effetto, per certe molecole bastano meno legami al recettore per raggiungerlo, ma che usando molecole meno "potenti" a dosaggi superiori si può ottenere lo stesso effetto ed anche superare l'effetto massimo ottenibile con le prime. In pratica, un agonista parziale può essere più potente di un agonista puro, ma l'effetto massimo raggiungibile (efficacia) con quest'ultimo è comunque maggiore.

Recettori oppiacei

Conosciamo differenti recettori oppiacei e tra questi i più importanti, soprattutto da un punto di vista clinico, sembrano es-

sere i recettori μ e κ , che mediano effetti differenti (tabella 2).

Buprenorfina: nuove evidenze

Buprenorfina è un agonista parziale del recettore oppiaceo μ , al quale si lega con elevata affinità, ma con un'efficacia nell'attivare la trasduzione minore di quella di altri agonisti oppiacei, come possono essere morfina o fentanyl. Essa si comporta inoltre, seppure con bassa affinità, come antagonista sul recettore κ . Questo posizionamento di buprenorfina nei confronti dei recettori μ e κ ha almeno due conseguenze, molto evidenti nei modelli sperimentali ma non nell'uomo, soprattutto nelle condizioni d'uso con Buprenorfina TDS^{1,8}.

In primo luogo, in alcuni modelli sperimentali nell'animale, l'effetto massimo risulta inferiore a quello della morfina perché il farmaco raggiunge un tetto (un massimo) di attività, oltre il quale non si può andare anche aumentando la dose; questa è una caratteristica di tutti gli agonisti parziali qualunque sia il re-

cettore. In secondo luogo, nelle condizioni sperimentali attuabili con gli animali da esperimento, si può affermare, erroneamente, che buprenorfina si comporti come un antagonista del recettore μ . Cosa avviene in realtà? A basse dosi, quando molti recettori sono disponibili, morfina e buprenorfina possono avere effetti che si sommano.

Alle alte dosi raggiungibili nell'animale, quando il numero di recettori occupati è prossimo alla saturazione, il quadro cambia. In un certo senso si può dire che buprenorfina funzioni meno della morfina, ma ha molta più affinità per il recettore. Se dunque l'elevata occupazione dei recettori da parte di morfina ha determinato un certo livello di effetto, ad esempio l'analgesia (ma vale per qualsiasi effetto le due molecole abbiano in comune), la somministrazione di buprenorfina, per la sua maggiore affinità, spiazzerà la morfina dai recettori, con un effetto che però è inferiore (minore attività intrinseca) e quindi l'analgesia diminuirà, ma non scomparirà come avverrebbe con un vero antagonista. Teori-

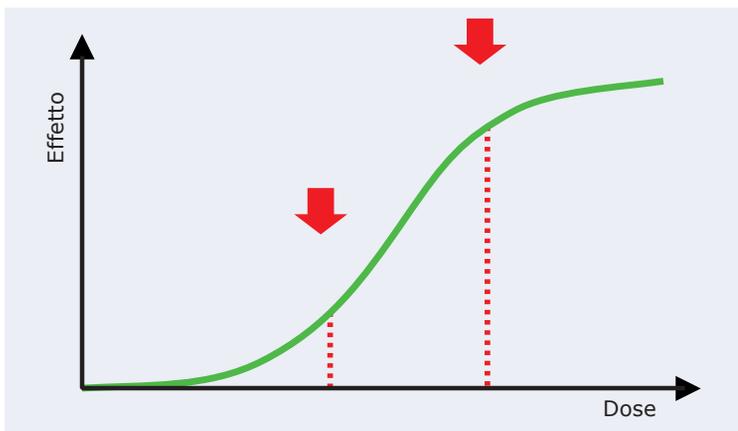
Tabella 2. Recettori oppiacei μ e κ , loro localizzazione e principali effetti.

Recettore	Localizzazione	Effetto
μ	Encefalo>midollo	Analgesia (>cerebrale) Depressione respiratoria ↓Attività cardiaca Miosi Vomito/nausea Contrazione musc. liscia ↑Prolattina ↑Effetto antidiuretico ↓Gonadotropine
κ	Midollo>encefalo	Analgesia (>spinale) ↑Attività cardiaca Disforia ↑Prolattina ↓Gonadotropine

camente si potrebbe arrivare ad una sindrome astinenziale. Questo comportamento di buprenorfina ha fatto sì che talora ci si riferisca a questo farmaco come ad un agonista/antagonista, ma ciò non è vero: quello osservato è il normale comportamento di un agonista parziale in quelle particolari condizioni sperimentali.

Questa osservazione è importante, perché rende buprenorfina molto più maneggevole e sicura di un vero agonista/antagonista. Infatti, gli agonisti/antagonisti veri, quali pentazocina o nalbufina, si legano ad un certo recettore come agonisti e ad un altro come antagonisti: nel caso di pentazocina, questa si legherà al recettore κ come agonista ed al recettore μ come antagonista, bloccando totalmente, e non solo parzialmente, l'effetto della morfina o di qualsiasi altro agonista, puro o parziale del recettore μ , come lo sono tutti i farmaci utilizzati in terapia antalgica: metadone, codeina, destropropossifene, ossicodone, fentanyl, meperidina, buprenorfina, ecc. È importante notare che l'effetto sul recettore κ esercitato dalla buprenorfina è del tutto trascurabile e ininfluenza in terapia, soprattutto considerando Buprenorfina TDS. Buprenorfina ha infatti per il recettore κ un'affinità molto inferiore rispetto a quella per il recettore μ e pertanto il legame ed il relativo effetto sono dimostrabili solo a concentrazioni non raggiungibili nell'uso clinico. Come si è detto, ciò è tanto più vero con Buprenorfina TDS, poiché con la somministrazione transdermica non si possono avere picchi di concentrazione, anche superiori alle concentrazioni terapeutiche, che potrebbero invece verificarsi con la somministrazione per via

Figura 3. Nell'uomo, a dosi analgesiche, buprenorfina si comporta come un agonista puro del recettore μ . È sufficiente che buprenorfina leghi il 5-10% dei recettori perché inizi l'effetto analgesico. In clinica non è mai necessario legare tutti i recettori presenti per indurre un effetto analgesico rilevante. Sono quindi sufficienti dosi di buprenorfina che si posizionano nella parte iniziale-centrale della curva dose-risposta, cioè in quella zona rettificabile di curva nella quale, all'aumentare della dose, aumenta sensibilmente l'effetto.



parenterale o sublinguale e che potrebbero arrivare ad attivare il recettore κ ^{4,5}.

Effetti di buprenorfina

Analgesia

Buprenorfina possiede un effetto analgesico marcato e prolungato: è almeno 25 volte più potente della morfina ed ha una durata d'azione nettamente superiore^{1,13,14}. La maggiore durata d'azione analgesica della buprenorfina è da attribuire soprattutto all'elevata affinità per il recettore μ , che ne prolunga il tempo di attivazione. Questo stretto legame al recettore, insieme all'alta lipofilia, sono i fattori che influenzano anche la scarsa presenza di sintomi di astinenza in caso di sospensione improvvisa del trattamento. Buprenorfina TDS somma la lunga durata d'azione della molecola alle modalità di rilascio, rendendo l'effetto del farmaco praticamente continuo^{2,4,5}. Anche se nell'animale in determinate condizioni sperimentali è

possibile osservare l'effetto tetto tipico degli agonisti parziali, ciò non si osserva nell'uomo, almeno nell'intervallo di dosi utilizzate in terapia antalgica^{1,4,15}. Tale osservazione è ancora più vera considerando Buprenorfina TDS e le concentrazioni plasmatiche raggiungibili per via transdermica. La spiegazione è la seguente: nell'animale da esperimento, ove si impiegano dosi molto alte del farmaco, si può arrivare ad una saturazione dei recettori e quindi si manifesta il limite di attività intrinseca della molecola. Invece in clinica, a dosi nettamente inferiori, non si ha saturazione dei siti recettoriali e quindi si manifesta l'elevata potenza della buprenorfina che, in questo intervallo di dosi, si comporta come un agonista puro del recettore μ ^{4,5,8} (figura 3).

Come accennato in precedenza, può essere teoricamente possibile raggiungere per via endovenosa, intramuscolare o sublinguale, in coincidenza col picco di assorbimento, concentrazio-

ni molto elevate, prossime al tetto di attività; queste concentrazioni non sono viceversa raggiungibili con la formulazione transdermica, nemmeno alla dose massima raccomandata in clinica.

Depressione respiratoria

In clinica, la depressione respiratoria indotta da buprenorfina per via endovenosa, intramuscolare o sublinguale è un evento molto raro e finora non è mai stato riferito con Buprenorfina TDS^{2,4,5,9,10}. Due sono gli aspetti da considerare a questo proposito. Innanzi tutto, nell'animale da esperimento, ove come abbiamo detto le condizioni di studio possono essere esasperate dall'impiego anche di alti dosaggi, la depressione respiratoria raggiunge un effetto tetto prima dell'effetto analgesico. Ciò deve essere rimarcato perché buprenorfina offre un margine di sicurezza maggiore rispetto a quello di altri oppiacei, ove l'effetto tetto o la tolleranza ad analgesia e depressione respiratoria vanno in parallelo o con una differenza di tempi e dosi molto ridotta.

In secondo luogo, Buprenorfina TDS, anche alle dosi massime somministrate in clinica, non determina picchi di concentrazione plasmatica paragonabili a quelli raggiungibili con le altre vie di somministrazione e quindi non arriva mai a dar luogo a concentrazioni che potrebbero indurre depressione respiratoria. In letteratura è segnalato che la depressione respiratoria indotta da buprenorfina nell'animale da esperimento o nell'uomo, non sia completamente reversibile con naloxone (antagonista del recettore oppiaceo classicamente utilizzato per bloccare la depressione respiratoria da oppiacei) ai dosaggi normalmente

utilizzati, ma che siano necessarie dosi superiori (rapporto 1:4)^{1,11,12}.

La ragione della difficoltà, ma non dell'impossibilità, di bloccare con naloxone l'effetto di buprenorfina deve essere attribuita alla sua alta affinità per il recettore μ , che risulta molto vicina a quella di naloxone.

Gli altri oppiacei generalmente utilizzati in clinica hanno minore affinità per il recettore e quindi possono essere spiazzati da dosi di naloxone più basse.

Sistema cardiovascolare

Gli effetti di buprenorfina su cuore e vasi sono analoghi a quelli indotti dalla morfina, anche se di minore intensità^{1,2}. Ancora una volta, tali modesti effetti cardiovascolari (ipotensione e bradicardia) possono comparire alle concentrazioni raggiungibili al picco di assorbimento dopo somministrazione endovenosa, intramuscolare o sublinguale, mentre ciò non si verifica con Buprenorfina TDS. Si può quindi supporre che, anche per gli effetti cardiovascolari, la via transdermica risulti più sicura.

Sistema gastroenterico

Gli effetti di buprenorfina sul sistema gastroenterico riflettono quelli noti degli oppiacei su questo sistema, con induzione di nausea e vomito da un lato e rallentamento del transito intestinale dall'altro. E' stata osservata una maggiore incidenza di nausea e vomito dopo somministrazione parenterale, mentre è risultata nettamente inferiore per via sublinguale. Per quanto riguarda il rallentamento del transito intestinale, si deve considerare che buprenorfina è considerata uno dei farmaci a minore impatto su questo parametro.

E' interessante notare che, per qualsiasi oppiaceo, l'effetto sul transito intestinale è massimo utilizzando quelle vie di somministrazione, come l'orale, che permettono un contatto diretto fra oppiaceo e recettore presente a livello della parete intestinale. A riprova di ciò, anche per buprenorfina, la diminuzione del transito è inferiore dopo somministrazione sublinguale, via che in gran parte evita il passaggio intestinale. Con Buprenorfina TDS è quindi da attendersi un effetto ancora minore^{2,9,10}. Questo aspetto del rischio di stipsi è importante, dato che il rallentamento e l'eventuale blocco del transito intestinale è forse l'effetto collaterale più frequente e di più difficile gestione in corso di terapia cronica con oppiacei.

Sistema immunitario

A differenza di quanto noto per altri oppiacei, quali morfina e fentanyl, la somministrazione di dosi equianalgesiche di buprenorfina non sembra influenzare la funzione immune nell'animale da esperimento e nell'uomo. Questa osservazione potrebbe rivelarsi particolarmente

Buprenorfina possiede un effetto analgesico marcato e prolungato, agendo ai dosaggi utilizzati a scopo analgesico come agonista μ puro. Buprenorfina TDS permette di sfruttare al meglio le caratteristiche farmacologiche e cinetiche della molecola, risultando un farmaco particolarmente adatto alla terapia del dolore cronico per continuità dell'effetto analgesico e semplicità d'uso.

importante nel caso di pazienti immunodepressi (anziani, diabetici, neoplastici) e di trattamenti a lungo termine, come quelli prevedibili con Buprenorfina TDS¹⁶.

Altri effetti sul Sistema Nervoso Centrale

Con buprenorfina, come con altri oppiacei, sono stati raramente riportati effetti collaterali centrali quali confusione, disorientamento ed allucinazioni (1% degli eventi avversi). L'assunzione di oppiacei, compresa buprenorfina, può in alcuni casi alterare le capacità cognitive e psicomotorie, compromettendo l'abilità a svolgere alcune attività (per esempio guidare l'auto) od eseguire semplici test. Tali effetti sono più frequenti nei soggetti anziani ed a inizio terapia. Ancora una volta, si deve ricordare che con Buprenorfina TDS non si raggiungono quei picchi di concentrazione dopo assunzione del farmaco che sono tipici delle altre vie di somministrazione e che rendono ragione di molti degli effetti collaterali finora ricordati^{4,5,9,10}.

Tolleranza e dipendenza

Lo sviluppo di tolleranza e dipendenza a buprenorfina sembra meno frequente rispetto a quanto accade con altri farmaci oppiacei^{1,17}. Per quanto riguarda la sindrome da astinenza, probabilmente non è vero che non si manifesti del tutto dopo sospensione brusca del trattamento con buprenorfina, ma è

probabile che passi inosservata perché i sintomi sono molto sfumati. La ragione è da ricercarsi ancora una volta nell'elevata affinità del farmaco per il recettore, dal quale si stacca lentamente e poco per volta, attenuando quindi fortemente la possibile sintomatologia. Un altro fattore che può contribuire al ridotto potenziale di tolleranza è il fatto che durante la fase di distribuzione, il farmaco si lega molto alle proteine e si deposita in vari organi dai quali, alla sospensione del trattamento, viene lentamente e gradualmente liberato.

Associazione con altri oppiacei

Mentre il passaggio da un altro oppiaceo a buprenorfina per via endovenosa, intramuscolare, sublinguale o viceversa, può aver rappresentato un limite all'impiego di questo farmaco^{1,18} a causa soprattutto del suo particolare tipo di legame al recettore μ ed alle alte concentrazioni raggiunte al picco di assorbimento, ciò non è direttamente trasferibile a Buprenorfina TDS in funzione delle caratteristiche cinetiche proprie del cerotto e del conseguente intervallo di concentrazioni ematiche. L'impiego clinico di Buprenorfina TDS a livello europeo ha dimostrato che essa può essere associata ad altri analgesici, anche oppiacei, all'inizio del trattamento o nel dolore incidente^{2,4,5,9,10}. Nel primo caso, oltre a calcolare la dose equianalgesica di Bu-

prenorfina TDS, è necessario proseguire la terapia antalgica in atto o somministrare un oppiaceo a rapida azione allo scopo di garantire la copertura analgesica durante il periodo necessario al cerotto per raggiungere le concentrazioni efficaci (12-24 ore)^{2,4,5,9,10}. In caso di dolore incidente si potrà utilizzare buprenorfina sublinguale o un altro analgesico a rilascio immediato^{2,4,5,9,10}. Infine, in clinica, si possono verificare condizioni in cui sia necessario modificare il trattamento analgesico in atto per aggravamento della patologia di base, per inefficacia o per effetti collaterali. Nel caso si debba interrompere la terapia con Buprenorfina TDS si deve considerare che, una volta rimosso il cerotto, l'attività antalgica si mantiene per 12-24 ore e che le concentrazioni ematiche si riducono gradualmente nell'arco di 30 ore^{2,4,5}.

Conclusioni

Alla luce delle caratteristiche farmacologiche della molecola e delle peculiarità cinetiche, si può prospettare per Buprenorfina TDS un impiego clinico rivolto al trattamento di pazienti affetti da dolore cronico stabile di intensità da moderata a grave, da cancro e non da cancro. In questi casi la lunga copertura analgesica, la semplicità e la sicurezza d'impiego possono rivelarsi alleati molto utili al clinico per migliorare la qualità di vita del malato. **TiM**

Bibliografia

1. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, et al. Buprenorphine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1979; 17:81-110.
2. Evans HC, Easthope SE. Tran-

- sdermal Buprenorphine. *Drugs* 2003; 63:1999-2010.
3. Goodman and Gilman. The pharmacological basis of therapeutics, Hardman JL, Limbird LE Eds, 2001, McGraw Hill, New York NY, 10th Edition, pg. 1932.
4. Transdermal buprenorphine: a new

- therapeutic option in chronic pain control. Proceedings of a symposium at the 10th World Congress on Pain, San Diego, California, USA, 19 August 2002. In: *Int J Clin Practice* 2003; 133.
5. Il dolore cronico non oncologico: terapia del futuro. 56° Congresso

- SIAARTI, Milano, 9-11 Ottobre 2002. *Minerva Anestesiol* 2003; 69:5 (Suppl. 1):1-16.
6. **Bohme K.** Buprenorphine in a transdermal therapeutic system: new option. *Clin Rheumatol* 2002; 21(Suppl. 1):13-16.
 7. **Pan ZZ.** Mu-opposing actions of the kappa-opioid receptor. *Trends Pharmacol Sci* 1998; 19:94-98.
 8. **Tzschentke TM.** Behavioral pharmacology of buprenorphine, with a focus on preclinical models of reward and addiction. *Psychopharmacology* 2002; 161:1-16.
 9. **Böhme 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 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Clin* 2003; 2:193-202.
 10. **Sittl R, 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. *Clinical Therapeutics* 2003; 25:150-168.
 11. **Gal TJ.** Naloxone reversal of buprenorphine-induced respiratory depression. *Clin Pharm Ther* 1989; 45:66-71.
 12. **Fudala PJ, Williford WO, Collins J.** Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *N Engl J Med* 2003; 349:949-958.
 13. **Adriassen H, Mattelaer B, Vanmeenen H.** A long-term open, clinical and pharmacokinetic assessment of sublingual buprenorphine in patients suffering from chronic pain. *Acta Anaesth Belg* 1985; 1:33-40.
 14. **Zenz M, Strumpf M, Tryba M.** Long-term oral opioid therapy in patients with chronic non-malignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7:69-77.
 15. **Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, et al.** Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55:569-580.
 16. **Sacerdote P, Martucci C, Panerai AE.** Characterization of immune responses in mice following chronic subcutaneous infusion with buprenorphine or fentanyl. 4th Congress of the European Federation of IASP Chapters (EFIC), Prague, Czech Republic, September 2-6, 2003.
 17. **Su MT, Lin WB, Lue WM, et al.** Blockade of the development of morphine tolerance by U-50,488, an AVP antagonist or MK-801 in the rat hippocampal slice. *Br J Pharmacol* 1998; 123:625-630.
 18. **Lewis JW.** Buprenorphine. *Drug Alcohol Dependence* 1985; 14:363-372.