

## Leczenie bólu nienowotworowego buprenorfiną

### *The use of buprenorphine in the treatment of chronic pain in the pain clinic*

Piotr Jakubów<sup>1,2,3</sup>, Dariusz Kosel<sup>2,3</sup>, Urszula Kościuczyk<sup>2,3</sup>, Małgorzata Jarocka<sup>3</sup>, Antonina Kopczyńska<sup>3</sup>, Aneta Domalewska<sup>3,4</sup>, Anna Ejsmont<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>2</sup>Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>3</sup>Poradnia Leczenia Bólu NZOZ Vitamed, Białystok

<sup>4</sup>Hospicjum Stacjonarne „Dom Opatrzności Bożej” w Białymstoku

<sup>5</sup>Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

### Streszczenie

**Wstęp:** Obserwowane w ostatnich latach zwiększone zastosowanie leków opioidowych w leczeniu przewlekłych bólów nienowotworowych pozwala na dokładniejszą analizę profilu pacjentów, a także najlepszych dostępnych możliwości ich leczenia farmakologicznego. Buprenorfina to opioidowy lek przeciwbólowy o ugruntowanej pozycji w medycynie paliatywnej. Ze względu na unikalny profil farmakologiczny – silniejszy od morfiny przy najdłuższym ze wszystkich opioidów czasie działania – jest atrakcyjnym farmaceutykiem do stosowania w warunkach ambulatoryjnych. Dużą zaletą leku jest brak tolerancji indukowanej opioidami oraz, teoretycznie opisywany, wysoki profil bezpieczeństwa. Celem pracy była analiza użycia i profilu bezpieczeństwa buprenorfiny u chorych z przewlekłym bólem nienowotworowym leczonych ambulatoryjnie w poradni leczenia bólu.

**Materiał i metody:** Analizie retrospektywnej poddano dokumentację chorych leczonych w poradni leczenia bólu z powodu przewlekłego bólu nienowotworowego, raportowaną do Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

**Wyniki:** Buprenorfinę zastosowano u 9% leczonych pacjentów i stanowiła ona ponad 50% w grupie leków opioidowych. Najliczniejszą grupę chorych tworzyli pacjenci z bólami kręgosłupa w odcinku lędźwiowo-krzyżowym. Najchętniej wybieranym preparatem była buprenorfina transdermalna. Nie odnotowano groźnych powikłań i krytycznych działań niepożądanych. U 3% pacjentów po 65. roku życia konieczna była redukcja dawki leku w celu poprawy funkcji poznawczych. Ze względu na skórne działania niepożądane odnotowano także konieczność zamiany preparatu transdermalnego.

**Wnioski:** Buprenorfina, preferowana w leczeniu przewlekłych zespołów bólu nienowotworowego, jest lekiem skutecznym i bezpiecznym. Dawka i forma leku powinny być dostosowane do stanu i kondycji pacjenta.

**Słowa kluczowe:** opiody, buprenorfina, ból nienowotworowy.

### Abstract

**Introduction:** The increased use of opioids in the treatment of chronic non-cancer pain has been observed in recent years. Buprenorphine is an opioid analgesic with an established position in pain therapy. Due to the unique pharmacological profile it is attractive to use in the outpatient clinic. The big advantage of the drug is the lack of tolerance induced by opioids and, theoretically, a high safety profile. The aim of the study is to analyse the use and safety profile of buprenorphine in patients with chronic nonmalignant pain at the Outpatient Pain Treatment Clinic.

**Material and methods:** The records of patients treated at the Outpatient Pain Treatment Clinic were subjected to a retrospective analysis, as it was reported to the National Health Fund.

**Results:** Buprenorphine was used in 9% of patients and it represented more than 50% in the group of opioid drugs. The largest group of patients consisted of those with the back pain in the lumbosacral segment. The most demanded choice was transdermal buprenorphine. There were no serious complications or critical side effects. For 3% of patients aged 65 years and more it was necessary to reduce the dose to improve the cognitive function. Due to the skin side effects it was also necessary to rotate the transdermal formulation.

**Conclusions:** Buprenorphine, which is preferred as the treatment of choice in chronic non-malignant pain syndromes, is also effective and safe. The dose and form of the drug should be adjusted to the state and condition of the patient.

**Key words:** opioids, buprenorphine, noncancer pain.

Adres do korespondencji:

Piotr Jakubów, Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Skłodowskiej 24a, 15-215 Białystok, Polska, e-mail: jakubowpiotr@wp.pl

## WSTĘP

W ostatnich latach obserwuje się zwiększone użycie leków opioidowych w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego [1]. Są one stosowane w reumatologii, geriatricznym czy neurologii [2], u pacjentów paliatywnych z towarzyszącym bólem przewlekłym bez współistniejącej choroby nowotworowej [3], w bólach koincydentalnych, których bezpośrednią przyczyną nie jest nowotwór, a także po pomyślnym zakończeniu leczenia onkologicznego. Niestety nie ma badań klinicznych, które pozwoliłyby na wybór optymalnego leku opioidowego w terapii przewlekłego bólu nienowotworowego [3]. Dlatego w praktyce klinicznej jest to podyktowane wieloma czynnikami, w tym osobistymi preferencjami lekarza prowadzącego. Jednocześnie dane epidemiologiczne podkreślają istotne ryzyko przedawkowania leków opioidowych u pacjentów z bólem nienowotworowym [4]. Buprenorfinę uważa się za jeden z bezpieczniejszych leków – w Polsce jest zarejestrowana jako środek z grupy B na liście Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej.

Buprenorfina, mimo że wg klasyfikacji IUPHAR (*International Union of Basic and Clinical Pharmacology*) jest zaliczana do środków opioidowych, ma unikalną farmakodynamikę i farmakokinetykę, a co za tym idzie, inny profil działania [5]. Jest agonistą receptora  $\mu$  i  $\delta$  oraz antagonistą receptora  $\kappa$  [6]. Jako jedyny stosowany klinicznie opioid ma działanie agonistyczne względem receptora dla nocycetyliny ORL1 (*opioid-receptor like* – ORL), co jest szczególnie istotne w rozwoju oporności na opioidy i w indukowanej nimi hiperalgezji. Działanie analgetyczne buprenorfiny jest od 30 do 40 razy silniejsze od morfiny i ok. 80 razy słabsze od fentanylu [1, 5, 6]. Okres biologicznego półtrwania jest znacznie dłuższy od pozostałych opioidów i wynosi od 8 do 12 godzin. Buprenorfina jest silnie lipofilna, bezzwłocznie przenika w okolice osłonek nerwów i względnie szybko wywołuje efekt analgetyczny. Pomimo wysokiego powinowactwa do receptora opioidowego i łatwego wiązania z receptorami, ma niską aktywność wewnętrzną, co powoduje brak pełnego efektu pobudzenia receptorów i ogranicza jej maksymal-

ny efekt przeciwbólowy. Te właściwości sprawiły, że część autorów zalicza buprenorfinę do słabych opioidów – II szczebel drabiny analgetycznej wg Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO). W wielu sytuacjach klinicznych, np. w bólu neuropatycznym, jej działanie jest jednak skuteczniejsze od leków III szczebla drabiny WHO. Właściwości wiązania mogą również powodować teoretyczny efekt blokowania receptorów przed innymi agonistami, co uważane było za wadę i brak możliwości skutecznego kojarzenia z innymi opioidami. Teoretycznie mogło to utrudniać rotację opioidów. Nie wszyscy autorzy to potwierdzają, a wielu klinicystów z powodzeniem łączy buprenorfinę z różnymi lekami opioidowymi w różnych konfiguracjach. Ze względu na długi czas wiązania buprenorfiny z receptorem jej efekt przeciwbólowy jest długotrwały, a do tachyfilaksji dochodzi powoli. Należy również zauważyć, że lek stosowany w warunkach klinicznych jest mało sterowny. Działanie antagonistyczne do receptora  $\kappa$  powoduje znikome właściwości euforyczne. Te specyficzne cechy wykorzystuje się, podobnie jak w przypadku metadonu, w celu blokowania receptora opioidowego podczas leczenia uzależnień od leków na niego działających (np. heroiny i fentanylu). Uważa się, że sama buprenorfina, która nie ma nasilonego działania immunosupresyjnego, uzależnia w mniejszym stopniu niż inne opioidy. Ma bezpieczny profil receptorowy niewywołujący depresji oddechowej. Ze względu na jej znaczną lipofilność interesujące jest stosowanie postaci iniekcyjnej w blokadach okołonerwowych, zarówno diagnostycznych, jak i terapeutycznych, łącznie z lekiem miejscowo znieczulającym i steroidem lub innymi analgetykami [6].

W wielu krajach europejskich buprenorfina nie jest powszechnie dostępna [4]. Jej częste ordynowanie w Polsce wynika zapewne z możliwości jej zastosowania przez lekarzy nieposiadających i niestosujących leków Rpw (wydawanych z przepisu lekarza, zawierających środki odurzające lub substancje psychotropowe, określone w odrębnych przepisach). Według obecnych zasad ordynacji leków w Polsce buprenorfina jest przepisywana na recepty „zwykłe” (Rp). Dlatego też lekarze, którzy nie uzyskali

uprawnień do zapisywania opioidów na recepty Rpw, stosując ją szeroko w leczeniu bólu nienowotworowego.

Cechy wiązania różnych receptorów oraz specyficzne właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne, takie jak: długi czas rozkładu, lipofilność, silne wiązanie się z receptorem  $\mu$  oraz działanie na receptor ORL1 dla nocyceptyny, pozwalają uzyskać silny efekt przeciwbólowy po podaniu buprenorfiny, w sytuacjach kiedy nie można go osiągnąć typowymi opioidami. Teoretycznie też w mniejszym stopniu niż po innych opioidach występują działania niepożądane, w tym senność i depresja oddechowa. Właściwości analgetyczne buprenorfiny z powodzeniem są wykorzystywane od ponad 50 lat [6].

Celem pracy była analiza użycia i profilu bezpieczeństwa buprenorfiny u chorych z przewlekłym bólem nienowotworowym leczonych ambulatoryjnie w poradni leczenia bólu. Postanowiono zbadać, jakie rozpoznania predysponują do leczenia opioidami, w tym buprenorfiną. Celem było także określenie jednostek chorobowych pacjentów, u których zdecydowano się na stosowanie buprenorfiny. Dodatkowo postanowiono określić jakość analgezji i występowanie działań niepożądanych, które spowodowały konieczność zmiany leku.

## MATERIAŁ I METODY

Dokonano retrospektywnej analizy ordynowania buprenorfiny, przeglądając elektroniczną dokumentację pacjentów raportowaną do ubezpieczyciela (NFZ). Oceniono proces przepisywania leków przez wielu lekarzy, którzy mieli dowolność w wyborze rodzaju metody leczenia (inwazyjne lub nieinwazyjne), oraz farmakoterapii i stosowanej formy preparatu.

Badanie przeprowadzono, analizując dokumentację pacjentów poradni leczenia bólu, których poddano czteromiesięcznej farmakoterapii. Nie uwzględniono pacjentów zarejestrowanych w innych poradniach pracujących wspólnie w ośrodku, czyli w poradni medycyny paliatywnej, hospicjum, poradni żywienia, opiece długoterminowej. Pacjenci byli przyjmowani rutynowo, poradnia była czynna przez sześć godzin dziennie, przez pięć dni w tygodniu. Do poradni wymagane było skierowanie od lekarza powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego. W tygodniu, w trybie zmianowym pracowało sześciu lekarzy, w tym czterech specjalistów anestezjologii i intensywnej terapii, dwóch specjalistów medycyny paliatywnej, oraz psycholog kliniczny. Konsultacje neurologa, neurochirurga, onkologa i innych zlecano na zewnątrz. Ambulatoryjni pacjenci z chorobą nowotworową byli kierowani do poradni medycyny paliatywnej. W poradni leczenia

bólu udzielano im świadczeń tylko wtedy, gdy wymagali konsultacji w kierunku diagnostyki bólu lub leczenia inwazyjnego.

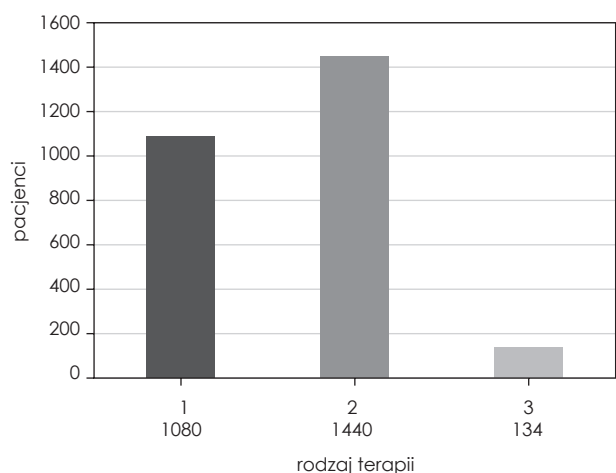
Przełóżając dokumentację, szukano informacji o zastosowaniu buprenorfiny i formy analgetyku, jego dawce, czasie stosowania i dacie przepisania. Analizę psychometryczną bólu prowadzono u każdego pacjenta, który podczas wizyty poprzedzającej badanie lekarskie wypełniał skale psychometryczne pod nadzorem pielęgniarki. W ocenianej dokumentacji elektronicznej programu KS-SWD znajduje się rubryka dotycząca wywiadu lekarskiego, badania przedmiotowego, procedur zastosowanych u pacjenta oraz rodzaju choroby i ordynowanych leków. Nie ma zaś wydzielonej rubryki oceny bólu, zarówno ilościowej, jak i jakościowej. Jej opis jest w wywiadzie i badaniu przedmiotowym, a także w kwestionariuszu oceny bólu.

W każdym kwestionariuszu znajdowały się: skala słowna oceny bólu (*Verbal Rating Scale* – VRS), wizualna skala analogowa (*Visual Analog Scale* – VAS 1–10), skrócony kwestionariusz Melzacka, kwestionariusz bólu neuropatycznego (*Douleur Neuropathique en Questions* – DN-4) oraz diagram umiejscowienia bólu. Poza bólem podstawowym uwzględniona była również ocena współwystępowania dodatkowych bólów, ich nasilenie, rodzaj, czas trwania i częstotliwość. U części pacjentów zastosowano skalę depresji Becka (*Beck Depression Inventory* – BDI) lub geriatryczną skalę depresji (*Geriatric Depression Scale* – GDS). Z powyższych danych w obecnym badaniu zanalizowano tylko te dotyczące bólu podstawowego i słownej oceny bólu. Oceniając nasilenie dolegliwości bólowych i analgezji, w analizie uwzględniono ocenę prowadzonej 11-punktowej skali VAS oraz skalę opisową słowną: brak bólu, ból słaby, ból średni, ból silny i ból bardzo silny, ból nie do wytrzymania.

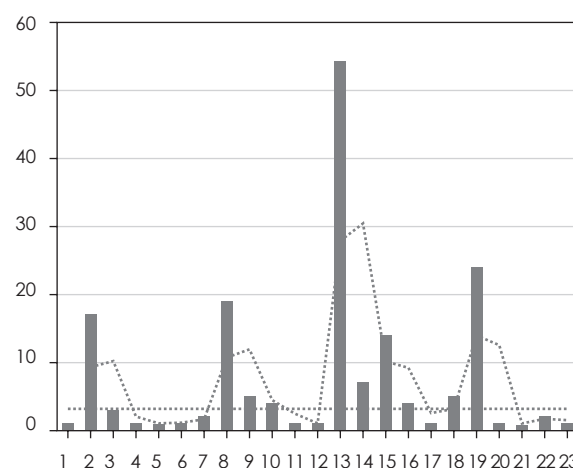
## WYNIKI

### Analiza grupy pacjentów

Przeanalizowano grupę pacjentów z bólami przewlekłymi nienowotworowymi, którzy wymagali leczenia lekami opioidowymi. Podczas czteromiesięcznej obserwacji w poradni leczenia bólu przyjęto 1080 pacjentów, odbyło się 1440 wizyt lekarskich. Średnia wieku dla grupy badanej wynosiła 56,7 roku, w przedziale od 19 do 93 lat. Chorych, u których rozpoznano ból pochodzenia nienowotworowego, leczonych lekami opioidowymi było 84%. W tej grupie 134 pacjentów otrzymało buprenorfinę jako lek do terapii bólu przewlekłego (ryc. 1.).



**Ryc. 1.** Liczba pacjentów, którzy zostali objęci leczeniem i obserwacją (słupek po lewej – 1) w porównaniu ze wszystkimi wizytami tych pacjentów w badanym okresie, razem ze stosowanymi procedurami inwazyjnymi (słupek środkowy – 2), oraz pacjentów, u których była stosowana buprenorfina (słupek po prawej – 3)



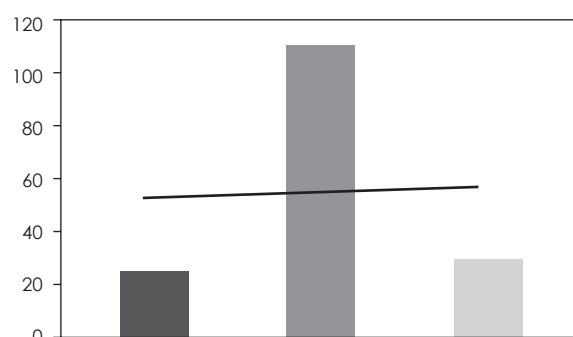
**Ryc. 2.** Numery odpowiadające jednostkom chorobowym pacjentów otrzymujących buprenorfinę w okresie 4-miesięcznej obserwacji, zgodnie z ICD-10: 1 – B02, 2 – G54, 3 – G55, 4 – G56, 5 – G57, 6 – G62, 7 – G99, 8 – M15, 9 – M16, 10 – M17, 11 – M19, 12 – M35, 13 – M47, 14 – M50, 15 – M51, 16 – M54, 17 – M79, 18 – R51, 19 – R51, 20 – C61, 21 – C73, 22 – C50, 23 – K86 (najwięcej chorych było z rozpoznaniem M47)

### Jednostki chorobowe pacjentów, u których stosowano buprenorfinę

Wśród pacjentów z bólem nienowotworowym otrzymujących buprenorfinę większość stanowili chorzy z bólami dolnego odcinka kręgosłupa oraz z zaburzeniami bólowymi poszczególnych nerwów korzeniowych. Jednostki chorobowe rozpoznane u pacjentów, którzy otrzymywali buprenorfinę, to: B02, G54, G55, G56, G57, G99, G52, M15, M16, M17, M19, M35, M47, M50, M51, M54, M79, R51 (ryc. 2.). Dodatkowo zastosowano buprenorfinę u pacjentów z chorobą nowotworową, u których znaleziono cztery rozpoznania tego rodzaju: C61, C72, C50, K86. W tych przypadkach, jeżeli rozpoznanie bólu na skierowaniu i wypisie z wizyty nie dotyczyło bezpośrednio choroby nowotworowej, a taka u pacjenta występowała, kontynuowano terapię w poradni leczenia bólu, nie przekazując pacjenta do odrębnej komórki. Kwalifikowano go jednak jako pacjenta z numerem statystycznym choroby nowotworowej.

### Określenie czasu wprowadzenia i stosowania leku oraz momentu zaordynowania buprenorfiny

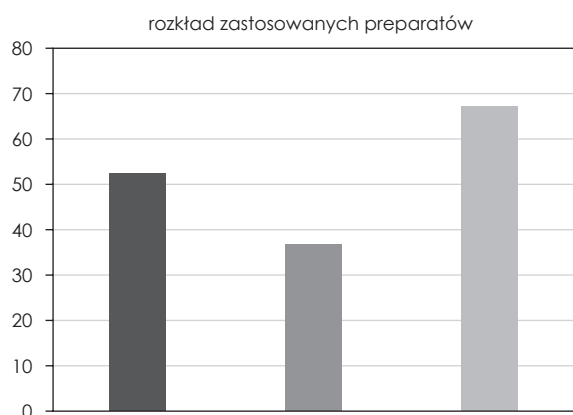
W badanym okresie u 11% pacjentów po raz pierwszy zaordynowano buprenorfinę w poradni. Pozostali pacjenci z tej grupy mieli wdrożoną tę terapię wcześniej i była ona kontynuacją podjętej decyzji o leczeniu bólu nienowotworowego.



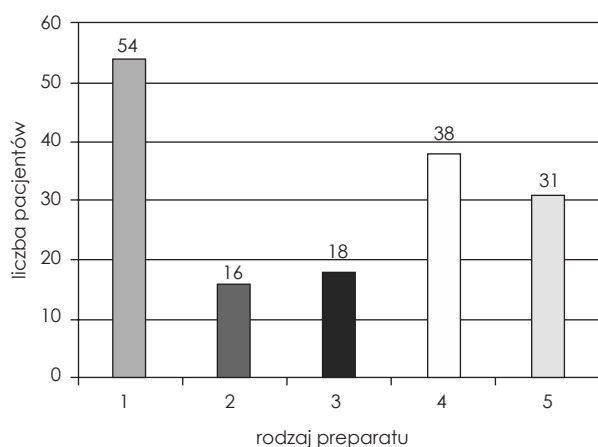
**Ryc. 3.** Stosowanie buprenorfiny w zależności od rodzaju rozpoznania: choroby reumatyczne – słupek po lewej, choroby zwyrodnieniowe – słupek środkowy, oraz inne rodzaje bólu przewlekłego nienowotworowego – słupek po prawej (opis w tekście)

### Formy stosowanego preparatu

Wykorzystywano wszystkie dostępne formy preparatów: tabletkę podjęzykową, ampulkę i dwa rodzaje preparatów transdermalnych (72- i 96-godzinny). Najczęściej stosowano tabletki podjęzykowe, a z analizy zapisów w dokumentacji wynikało, że pacjenci zażywali je nieregularnie, zwykle raz do dwóch razy dziennie. Następnym w kolejności był preparat transdermalny o działaniu 72-godzinny, a później preparat transdermalny 96-godzinny. Formę ampulkową stosowano tylko do blokad okołonnerwowych i dostawowych, a w badanym okresie znaleziono pięć takich zastosowań i były to blokady jednorazowe. Zastosowanie preparatów przedstawiono na rycinie 3. Pomiędzy grupami nie



**Ryc. 4.** Rozkład zastosowanych preparatów buprenorfiny u pacjentów z bólem przewlekłym. Po lewej – preparat transdermalny stosowany przez 72 godziny, w środku – preparat transdermalny stosowany przez 96 godzin, po prawej – preparat stosowany w formie tabletek podjęzykowych



**Ryc. 5.** Liczba pacjentów i zastosowanie różnych preparatów w zależności od zawartości buprenorfiny: 1 – forma transdermalna 35 mg/godzinę, 2 – forma transdermalna 52,5 mg/godzinę, 3 – forma transdermalna 70 mg/godzinę, 4 – buprenorfina podjęzykowa 0,2 mg, 5 – buprenorfina podjęzykowa 0,4 mg. Na rycinie uwzględniono rodzaj preparatu zależnie od liczby pacjentów, którym zalecono lek (23 pacjentów otrzymało zarówno formę transdermalną, jak i tabletki podjęzykowe)

znaleziono różnicy statystycznej w ocenie testem analizy wariancji (*analysis of variance* – ANOVA) i Bonferroniego. Po połączeniu grup różnych preparatów transdermalnych i porównaniu ich z innymi formami częściej stosowano formy transdermalne niż tabletki podjęzykowe i ampułki ( $p < 0,001$  dla grup 1 + 2 : 3) (ryc. 4. i 5.).

### Ocena jakości uzyskanej analgezji

W ogólnej sumarycznej ocenie jakość analgezji była porównywalna. U większości pacjentów uzyskano zmniejszenie dolegliwości bólowych. Wśród pacjentów po wdrożonej terapii opioidami VAS

wynosił 3,4 pkt w 11-punktowej skali, z przewagą ocen słownych jako ból słaby. Pomiędzy grupami z różnymi preparatami buprenorfiny oraz między buprenorfiną a innymi opioidami nie odnotowano różnicy statystycznej w jakości analgezji w skali VAS oraz w ocenie w analogicznej skali słownej.

W badaniu skalą VAS przed wizytą lekarską pacjenci zgłaszali ból w zakresie 4–8 VAS (średnio 6,2 pkt) oraz w skali słownej: ból silny i bardzo silny. W grupie pacjentów z buprenorfiną wykazano większy efekt przeciwbólowy niż u chorych, którym wykonano blokadę. Pomiaru dokonano przed kolejną wizytą lekarską, która odbyła się po 4 miesiącach od poprzedniej. W pomiarze tym średni wynik VAS u pacjentów po tygodniowej wizycie od blokady inwazyjnej był mniejszy niż u pacjentów otrzymujących buprenorfinę. Takich pacjentów było 21.

Najsukuteczniejszy efekt przeciwbólowy mierzony w okresie 3 miesięcy pomiędzy wizytami uzyskali pacjenci, którzy otrzymywali blokadę terapeutyczną i jednocześnie buprenorfinę (wynik VAS: średnio 3,1 pkt).

### Ocena odnotowanych działań niepożądanych

W zapisach dokumentacji elektronicznej znaleziono następujące informacje o działaniach niepożądanych (kolejność według częstości zgłaszania): nudności, zaparcia, uczucie osłabienia, uczucie nieobecności, świąd skóry i zmiany skórne, plackowate zaczerwienienie pod plastrem, przebarwienie skóry na brązowo po zastosowaniu preparatów transdermalnych, zaburzenia zapamiętywania, konieczność powtarzania i zapisywania poleceń, zaburzenia uwagi, uczucie obojętności, senność, zaburzenia równowagi, wymioty.

W zakresie zaburzeń poznawczych, w tym zaburzeń pamięci krótkoterminowej, długoterminowej, uwagi i funkcji wykonawczych, zauważono, że włączenie pełnej dawki leku osobie starszej, powyżej 70. roku życia, powodowało wystąpienie zaburzeń pamięci krótkoterminowej (odnotowane jako wielokrotne powtarzanie poleceń rodziny), zaburzenia uwagi, senność i brak wykonywania czynności pielęgnacyjnych oraz poleceń rodziny. Zaobserwowano, że osoby te dzieliły tabletki podjęzykowe na połowę i przyjmowały ją raz dziennie, gdyż po większych dawkach występowały wymioty i zawroty głowy. Podobnie postępowały z plastrami transdermalnymi.

Odnotowano pojedyncze przypadki zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego i układu sercowo-naczyniowego oraz zmian na skórze. W tych pierwszych były to nudności i wymioty po wprowadzeniu leku po raz pierwszy u pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej opioidów. U pacjenta z chorobą

wieńcową i towarzyszącą niewydolnością krążenia wg skali NYHA III (*New York Heart Association*) po zastosowaniu buprenorfiny wystąpiło uczucie braku powietrza, które spowodowało odstawienie preparatu.

W zakresie zmian na skórze w jednym przypadku zrezygnowano z terapii transdermalnej, gdyż w miejscu stosowania plastrów pojawiło się znaczne, swędzące i dokuczliwe przebarwienie. U tego pacjenta wykonano rotację preparatu transdermalnego, ale dolegliwości powróciły niezależnie od jego rodzaju. W pozostałych przypadkach zamiana preparatu transdermalnego z formy 96-godzinnej na 72-godzinną spowodowała ustąpienie dolegliwości. U pozostałych 116 pacjentów w dokumentacji nie odnotowano innych działań niepożądanych.

## DYSKUSJA

Ból nienowotworowy jest istotnym problemem terapeutycznym [3], a stosowanie leków opioidowych pozwala na jego skuteczne zmniejszenie. Ten rodzaj farmakoterapii wybiera się z powodu spodziewanych przeważających korzyści nad potencjalnymi działaniami niepożądanymi. Efekt analgezji opioidami jest silny i szybki, nie obserwuje się także działań niepożądanych typowych dla leków z innych grup, tak jak w przypadku niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) i leków przeciwpadaczkowych. Terapia ta została uznana i wdrożona do schematów postępowania w bólu przewlekłym. Istnieje jednak potencjalna obawa przed stosowaniem tego rodzaju terapii u pacjentów z bólem przewlekłym nienowotworowym, spowodowana potwierdzonymi silnymi niepożądanymi działaniami leków. Profil działań niepożądanych jest odmienny dla poszczególnych opioidów oraz różny dla rozmaitych grup pacjentów, np. różny w niewydolności nerek, wątroby, u pacjentów z niewydolnością oddechową, w tym przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), inny dla osób młodych i osób starszych. Pojawiają się również obawy przed nieświadomym przedawkowaniem leków oraz potencjalnym uzależnieniem od preparatu, a także stosowaniem pozamedycznym zaleconych opioidów. Obecnie w piśmiennictwie szeroko omawia się przyczyny nagłego wzrostu stosowania opioidów w bólu nienowotworowym.

W pracy zbadano rozpoznania w zakresie bólu nienowotworowego, które predysponują do wyboru terapii lekami opioidowymi w poradni leczenia bólu przewlekłego, a szczególnie te powodujące wybór buprenorfiny. Analizowano czteromiesięczny okres stosowania terapii. Wśród wszystkich leczonych w tym czasie osób buprenorfinę zastosowano

**Tabela 1.** Jednostki chorobowe z towarzyszącym bólem przewlekłym na podstawie kodów ICD-10 rozpoznane u pacjentów, którzy otrzymywali buprenorfinę z powodu bólu nienowotworowego

1.	B02 – Półpasiec
2.	G54 – Zaburzenia splotu ramiennego
3.	G55 – Ucisk korzeni nerwów rdzeniowych i splotów nerwowych
4.	G56 – Zespół cieśni nadgarstka
5.	G57 – Uszkodzenie nerwu kulszowego
6.	G62 – Uszkodzenie nerwu, inne polineuropatie
7.	G99 – Neuropatia wegetatywna
8.	M15 – Pierwotnie uogólniona choroba zwyrodnieniowa stawów
9.	M16 – Pierwotna obustronna koksartroza
10.	M17 – Pierwotna obustronna gonartroza
11.	M19 – Pierwotna choroba zwyrodnieniowa innych stawów
12.	M35 – Choroba tkanki łącznej
13.	M47 – Zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa
14.	M50 – Choroba krążka międzykręgowego szyjnego
15.	M51 – Choroby krążków międzykręgowych lędźwiowych i innych
16.	M54 – Zapalenie podściółki tłuszczowej okolicy karku i pleców
17.	M79 – Reumatyzm, nieokreślony
18.	R51 – Ból przewlekły, nieokreślony
19.	C61 – Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego
20.	C73 – Nowotwór złośliwy tarczycy
21.	C50 – Nowotwór złośliwy sutka
22.	K86 – Inne choroby trzustki

u 12,4% pacjentów otrzymujących tylko farmakoterapię, a u 9,3% badanych pacjentów zastosowano wyłącznie blokady.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że większość pacjentów zgłaszających się do poradni bólu stanowiły osoby starsze. Ból jest jednym z najczęściej odczuwanych objawów, upośledzających ich funkcjonowanie. Ocenia się, że 40% rezydentów domów opieki i 50% pacjentów w opiece domowej powyżej 70. roku życia odczuwa przewlekły ból nienowotworowy. Zaobserwowano to także w tym badaniu, gdzie 60% pacjentów stanowili pacjenci po 65. roku życia. Celem było również określenie jednostek chorobowych pacjentów, u których zdecydowano się na stosowanie buprenorfiny. Wykazano, że większość bólu w badanej grupie powodowały choroby dolnego odcinka kręgosłupa, w tym neuropatie korzeniowe i choroba zwyrodnieniowa wg Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (*International Statistical Classification of*

*Diseases and Related Health Problems* – ICD-10). Jest to zgodne z danymi literaturowymi, gdzie uważa się, że ponad połowa bólu przewlekłego to ból z zakresu dolnego odcinka kręgosłupa (tab. 1.).

Kolejnym celem było określenie czasu stosowania leku i rodzaju formy preparatu oraz jakości uzyskanej analgezji. Nie otrzymano wiarygodnych informacji ze względu na krótki okres obserwacji chorych i brak wystarczających danych źródłowych. W dokumentacji medycznej powszechnie nie odnotowuje się czasu włączenia preparatu i jego rotacji. W zalecanej przez KS-SWD dokumentacji elektronicznej brakuje osobnej rubryki do oceny bólu oraz farmakoterapii opioidami. Dane te są jednak niezmiernie istotne w prowadzonej terapii, szczególnie w ocenie jej skuteczności i ewentualnych zagrożeń, w tym uzależnienia. Podobne obserwacje poczyniono w analizach epidemiologicznych w dużych pracach krajowych w ośrodkach w USA i Danii [7]. Wydaje się, że dobrą praktyką byłoby wprowadzenie w elektronicznej dokumentacji medycznej osobnej rubryki dotyczącej oceny i rodzaju bólu, rodzaju leku, dawki, czasu jego wdrożenia, ewentualnych zmian. Wpisy, których dokonuje się podczas prowadzonego wywiadu, często nie odzwierciedlają dokładnie prowadzonej terapii opioidami. Zwykle wynikają z indywidualnego wyboru lekarza i trudno je poddać jednolitej analizie według wspólnych kryteriów.

Innym celem badania było określenie momentu zaordynowania buprenorfiny, czyli określenia, czy włączenie leku nastąpiło przed wizytą w poradni bólu, na początku leczenia, w trakcie leczenia, po próbach braku efektu innego rodzaju terapii przeciwbólowej, czy też była to kontynuacja leczenia przeciwbólowego opioidami. Uzyskano dane dotyczące włączenia buprenorfiny po raz pierwszy. Odbyło się to w 26 przypadkach (u 19% pacjentów). Większość pacjentów miała włączoną buprenorfinę przed wizytą w poradni leczenia bólu, przez lekarzy rodzinnych, ortopedów lub neurologów. Jest to znaczna wielkość. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa buprenorfina w wielu sytuacjach klinicznych jest lekiem z wyboru stosowanym w przypadkach: niewydolności nerek, podeszłego wieku, obniżonego metabolizmu, ryzyka wystąpienia depresji oddechowej u chorych z towarzyszącym POChP. Wydaje się, że po uzyskaniu stężenia terapeutycznego buprenorfiną podjęzykową najkorzystniejsze jest stosowanie formy transdermalnej. Również w spodziewanym efekcie klinicznym można używać od razu tej formy, jest ona bowiem, zgodnie z badaną dokumentacją, bezpieczna i akceptowana przez pacjentów.

Dodatkowym celem pracy było stwierdzenie rodzajów zaburzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz ewentualnych działań niepożądanych występujących po stosowaniu tej grupy leków. Działania niepożądane w zakresie OUN

występowały tylko u osób starszych z małą masą mięśniową i w większości przypadków ustąpiły po redukcji dawki (zgodnie z zapisami w dokumentacji).

Podsumowując, należy zauważyć, że buprenorfina była stosowana w ponad połowie przypadków poddanych terapii opioidami. Jest to zgodne z zaleceniami wynikającymi z badań epidemiologicznych dotyczących uzależnień od leków opioidowych [8]. Uważa się, że stosowanie buprenorfiny zmniejsza ryzyko przyjmowania leku opioidowego w celach innych niż leczenie bólu [9].

## WNIOSKI

Buprenorfina jest skutecznym analgetykiem w leczeniu bólu nienowotworowego. W badanej grupie była stosowana we wszystkich dostępnych formułach. Preparat, który występuje w różnych dawkach tabletek podjęzykowych, dwóch rodzajach plastrów transdermalnych różniących się całkowitym czasem działania oraz w ampułkach, należy dostosować indywidualnie do pacjenta. Buprenorfina w postaci tabletek podjęzykowych i ampułek działała szybko. Z kolei terapia formą transdermalną stanowiła większość wśród stosowanych preparatów opioidowych i zapewniała wygodę stosowania. Ze względu na znikomą ilość działań niepożądanych i bezpieczny profil farmakodynamiczny buprenorfina powinna być akceptowana przez lekarzy i pacjentów jako ważny lek w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego.

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

## PIŚMIENNICTWO

1. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Buprenorfina w leczeniu bólu przewlekłego – przegląd aktualnych doniesień. *Medycyna Paliatywna* 2011; 2: 62-75.
2. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K i wsp. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydro-morphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008; 8: 287-313.
3. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain-United States, 2016. *JAMA* 2016; 315: 1624-1645.
4. Paulozzi LJ, Strickler GK, Kreiner PW i wsp. Controlled Substance Prescribing Patterns – Prescription Behavior Surveillance System, Eight States, 2013. *MMWR Surveill Summ* 2015; 64: 1-14.
5. Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A i wsp. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract* 2010; 10: 428-450.
6. Kosel J, Bobik P, Tomczyk M. Buprenorphine – the unique opioid adjuvant in regional anesthesia. *Exp Rev Clin Pharm* 2016; 9: 375-383.

7. McDonald DC, Carlson KE. The ecology of prescription opioid abuse in the USA: geographic variation in patients use of multiple prescribers ("doctor shopping"). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 1258-1267.
8. Secora AM, Dormitzer CM, Staffa JA i wsp. Measures to quantify the abuse of prescription opioids: a review of data sources and metrics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 1227-1237.
9. Martins SS, Sampson L, Cerdá M i wsp. Worldwide Prevalence and Trends in Unintentional Drug Overdose: A Systematic Review of the Literature. *Am J Public Health* 2015; 105: e29-49. Börsbo B, Gerdle B, Peolsson M. Impact of the interaction between self-efficacy, symptoms and catastrophizing on disability, quality of life and health in chronic pain patients. *Disabil Rehabil* 2010; 17: 1387-1396.