

## Zastosowanie buprenorfiny u pacjentki z rakiem endometrium uzależnionej od morfiny

### *The use of transdermal buprenorphine in addicted patient with adenocarcinoma endometrioidale*

Andrzej Stachowiak<sup>1</sup>, Bogna Mazurkiewicz<sup>1</sup>, Marcin Ziółkowski<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dom Sue Ryder w Bydgoszczy

<sup>2</sup>Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Adres do korespondencji:

dr med. Andrzej Stachowiak, Dom Sue Ryder w Bydgoszczy, ul. Roentgena 3,  
85-796 Bydgoszcz, e-mail: a.stachowiak@domsueryder.org.pl

#### WPROWADZENIE

Stosowanie opioidów w leczeniu bólu z racji ich działania ośrodkowego zawsze wiąże się z ryzykiem rozwoju uzależnienia [1]. W przypadku leczenia bólu, zwłaszcza u pacjentów z chorobą nowotworową, ryzyko to określa się jednak najczęściej jako minimalne [2, 3].

W dostępnej literaturze charakterystyczny jest brak badań prospektywnych na temat występowania uzależnienia u pacjentów z bólem leczonych opioidami. Aktualne wyniki różnych pod względem metodologicznym analiz wskazują, że nadużywanie opioidów u pacjentów leczonych z powodu bólu sięga 3–63% [4, 5]. Wyniki innych badań wskazują na epizodyczny charakter leczenia opioidami u badanych, co wyklucza możliwość przypisania uzależnienia procesowi leczenia z zastosowaniem opioidów [6].

Powszechnie uważa się, że uzależnienie fizyczne związane z objawami autonomicznymi w przypadku odstawienia leku lub zmniejszenia dawki występuje często. Uzależnienie psychiczne natomiast, określane jako wzorzec zachowania związany z przymusem przyjmowania leku w celach innych niż lecznicze, u pacjentów z bólem przewlekłym występuje rzadko [6].

W leczeniu detoksykacyjnym i substytucyjnym osób uzależnionych coraz większe zastosowanie ma zatwierdzona w 2002 r. przez Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*) buprenorfina – półsyntetyczny opioid o częściowym agonistycznym działaniu na receptor opioidowy [7–9, 20]. Lek ten jest od ponad 30 lat stosowany również w leczeniu bólu i ostatnio rekomendowany przez

zespoły ekspertów i klinicystów w leczeniu bólu nowotworowego, zwłaszcza o charakterze neuropatycznym [7, 8].

#### OPIS PRZYPADKU

Pacjentka, 65 lat, z rozpoznaniem w 1997 r. rakiem trzonu macicy (*adenocarcinoma endometrioidale*) po usunięciu macicy i obustronnym usunięciu przydatków drogą brzuszną (histerektomia radykalna) oraz brachyterapii (<sup>192</sup>Ir, 3 × 600 cGy/g) została w 2000 r. objęta opieką paliatywną w Poradni Medycyny Paliatywnej (PMP). Do Poradni zgłosiła się z powodu silnego bólu zlokalizowanego w okolicy lędźwiowo-krzyżowej z promieniowaniem do podbrzusza, lewego pośladka i kończyny dolnej. Pacjentka łączyła wystąpienie bólu z zakończonym leczeniem onkologicznym.

Przebyte operacje: tenotomia z powodu objawów zespołu mięśni gruszkowatych z uwolnieniem nerwu kulszowego w okolicy lewego biodra (1998), uwolnienie jelit ze zrostów w jamie otrzewnowej (1999), operacje z powodu kamicy nerkowej i wodonercza (1974, 1998) i guzków krwawniczych (1989). W 2007 r. pacjentka została zakwalifikowana do wszczepienia sztucznego stawu biodrowego z uwagi na koksartrozę lewego stawu biodrowego i silny ból w czasie chodzenia z promieniowaniem do lewej pachwiny. Pacjentka odkładała kolejne terminy operacji z uwagi na obawy związane z przyjmowaną morfiną. Od 2008 r. leczy się z powodu nadciśnienia w Poradni Nadciśnienia Tętniczego i nieregularnie, z powodu okresowo obniżonego nastroju, w Poradni Zdrowia Psychicznego.

Dotychczasowe leczenie przeciwbólowe: przez ostatnie 10 lat pacjentka miała przepisywany chlorowodorek morfiny w postaci 1-procentowego roztworu wodnego, początkowo przez 2 lata w dawce 40 mg, a następnie w dawce 70 mg wg schematu co 4 godz. doustnie. Z wywiadu od pacjentki wynikało, że przyjmowała lek nieregularnie, co 2–3 godz. lub co 6–8 godz., zależnie od nasilenia bólu; łącznie 166 mg na dobę, a 5,0 g morfiny w ciągu miesiąca. Ponadto dodatkowo na usmierzanie bólu stosowała ketoprofen w dawce 100 mg na żądanie. Z innych leków początkowo przyjmowała fluoksetynę i serylinę. Obecnie zażywa zolpidem w dawce 10 mg i klonazepam w dawce 0,5 mg z powodu bezsenności oraz enalapril w dawce 10 mg z powodu nadciśnienia tętniczego. W początkowym okresie opieki w PMP pacjentka była poddawana zabiegom fizykoterapeutycznym i blokadom nerwu kulszowego z częściowym efektem przeciwbólowym. Kilkakrotne próby zmiany leku na preparaty morfiny o przedłużonym, 12-godzinnym działaniu zakończyły się niepowodzeniem. W ocenie pacjentki preparaty te miały słabsze działanie przeciwbólowe i powodowały szereg objawów, takich jak szumy w uszach, poczucie gorąca i pieczenie skóry twarzy. Ostatecznie, po kilku dniach pacjentka przerywała zalecane leczenie.

W ostatnich miesiącach pacjentka wielokrotnie zgłaszała się na Oddział Ratunkowy z powodu pogorszenia stanu ogólnego i objawów, takich jak: silne bóle głowy, wymioty, zlewne poty, poczucie kołatania serca i nagłe skoki ciśnienia tętniczego. Była również hospitalizowana z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego, wola guzowatego, upośledzonej tolerancji glukozy, przewlekłej niewydolności nerek w stadium I i kamicy nerkowej. Podczas pobytów w szpitalu przeciwbólowo otrzymywała doraźnie ketoprofen lub metamizol dożylnie, a dotychczas stosowaną morfinę przyjmowała bez konsultacji z lekarzem danego oddziału. Kobieta nie wyraziła zgody na proponowane jej leczenie w szpitalu psychiatrycznym, gdyż uznała że objawy uzależnienia nie wymagają hospitalizacji.

Do PMP pacjentka ponownie zgłosiła się z powodu powtarzających się dolegliwości, które były przyczyną licznych wizyt Pogotowia Ratunkowego i konsultacji na Oddziale Ratunkowym. Z wywiadu wynikało, że w ostatnim czasie pacjentka ograniczała przyjmowanie morfiny do 2–3 razy dziennie po 50 mg. Po każdym przyjęciu leku dolegliwości ustępowały. Po wyjaśnieniu przyczyn obecnego stanu zdrowia i rozmowie o sposobach leczenia objawów związanych ze zmniejszeniem dawki i wydłużeniem odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami morfiny krótko działającej pacjentka wyraziła zgodę na hospitalizację na Oddziale Opieki Paliatywnej celem ustalenia leczenia przeciwbólowego i substytucyjnego.

Na Oddziale pacjentka przyjmowała siarczan morfiny (*Morphini Sulphas*) metodą ciągłego 24-godzinnego wlewu podskórnego za pomocą pompy Graseby MS 26 w dawce początkowej 120 mg/dobę, łącznie z haloperidolem 5 mg/dobę. W ciągu 12 dni zmniejszono dawkę dobową siarczanu morfiny do 20 mg bez występowania objawów zespołu odstawienia i wzrostu natężenia bólu. Następnie po konsultacji z psychiatrą z Poradni Uzależnień odstawiono morfinę i zastosowano buprenorfinę transdermalną (Transtec) w postaci plastra w dawce początkowej 35 µg/godz., a następnie 52,5 35 µg/godz. w celu leczenia przeciwbólowego i substytucyjnego. Ponadto zalecono tianeptynę (Coaxil) 3 × 12,5 mg, a w razie wystąpienia bólu przebijającego 0,4 mg buprenorfiny (Bunondol) podjęzykowo. Pacjentka w stanie ogólnym dobrym została wypisana z zaleceniem dalszego leczenia przeciwbólowego i substytucyjnego odpowiednio w PMP i Poradni Uzależnień.

#### KOMENTARZ

Ból i nadużywanie substancji opiatowych często ze sobą współlistnieją i mogą prowadzić do trudności w diagnostyce i leczeniu każdego z nich. Charakterystyczne właściwości buprenorfiny mogą służyć wypośrodkowaniu potrzeb pacjentów cierpiących zarówno z powodu bólu, jak i uzależnienia.

Od czasu wprowadzenia buprenorfiny w postaci transdermalnej o przedłużonym działaniu lek ten znajduje coraz szersze zastosowanie w leczeniu bólu przewlekłego nowotworowego i nienowotworowego [9]. Buprenorfina jest również coraz powszechniej stosowana w detoksykacyjnej i substytucyjnej terapii osób uzależnionych w Europie, Australii, Azji, a po zatwierdzeniu w 2002 r. przez FDA również w Stanach Zjednoczonych [10].

Opioidy wpływają przez układ GABA-ergiczny i wzrost przeżywalności dopaminoergicznego w układzie limbicznym na powstanie efektu nagrody, wiążąc się z GABA-ergicznymi interneuronami, które w prawidłowych warunkach hamują produkcję i uwalnianie dopaminy w układzie limbicznym [11]. Odczuwanie nagrody pojawia się u pacjentów w trakcie leczenia opioidami i z perspektywy osób cierpiących z powodu chorób terminalnych zwykle nie powoduje groźnych następstw [11]. Z kolei u pacjentów uzależnionych celem przyjmowania opioidu jest właśnie pragnienie wywołania euforii. Wyniki niektórych badań sugerują, że pacjenci z bólem odczuwają w mniejszym stopniu euforię i nie mają istotnych zaburzeń poznawczych i psychomotorycznych po podaniu opioidów [11, 12].

Wykazano związek między szybkością zwiększania się stężenia opioidu w mózgowiu, fluktuacją

zmian stężenia w surowicy i charakterystycznym profilem receptorów opioidowych a intensywnością występowania efektu nagrody [11].

Obecnie standardem w leczeniu bólu przewlekłego jest stosowanie opioidów o przedłużonym uwalnianiu, zapewniającym stabilne stężenie leku w surowicy. Pacjenci uzależnieni zwykle stosują opioidy nieregularnie. Unikając fazy równowagi stężenia leku (*steady state*) we krwi i homeostazy, wywołują naprzemienne okresy intoksykacji i odstawienia [11].

Z klinicznego punktu widzenia istotne znaczenie ma różnicowanie pomiędzy pacjentami z bólem leczonymi opioidami i pacjentami stosującymi opioidy z powodu uzależnienia od opiatów [6]. U tych ostatnich niezbędne jest również rozróżnienie bólu ostrego lub przewlekłego od bólu związanego z zespołem odstawienia. U pacjentów z bólem leczonych opioidami nie obserwuje się przymusu użycia leków opioidowych lub objawów głodu w czasie, gdy nie występuje ból. Nie obserwuje się też sięgania po nielegalne środki opioidowe w czasie bólu. Ponadto pacjenci z bólem rzadko bez konsultacji lekarskiej czy pielęgniarskiej podwyższają sobie dawkę opioidu. Zwykle też rezygnują z przyjęcia analgetyku opioidowego, gdy pomagają inne środki przeciwbólowe. Pacjenci leczeni opioidami z powodu bólu preferują zwykle nieinwazyjne drogi podawania leków, natomiast osoby uzależnione wybierają sposoby parenteralne [2].

Przedstawiona pacjentka pomimo częściowej ulgi, jaką odczuwała po zastosowaniu innych leków lub środków, zwykle z nich rezygnowała. Po licznych próbach wprowadzenia leczenia opioidami o przedłużonym działaniu często żądała powrotu do stosowania morfiny krótko działającej.

Do dalszego skojarzonego leczenia bólu z komponentą neuropatyczną i uzależnienia wybrano buprenorfinę o przedłużonym uwalnianiu w formie plastra. Wybór był uwarunkowany doświadczeniami własnymi oraz wynikami dotychczasowych badań [8].

Jones i Johnson [13] odkryli, że buprenorfina jest u kobiet skuteczniejsza niż metadon. Jednakże dane z piśmiennictwa poruszającego problematykę różnicy w odpowiedzi na buprenorfinę lub metadon uwarunkowanej płcią nie są jednoznaczne [14, 15]. Co więcej, wyniki kilku badań wskazują, że ryzyko przedawkowania buprenorfiny, nawet w przypadku osób nadużywających opioidy, jest niewielkie [3, 16, 17].

Buprenorfina ma zdolność do tłumienia psychologicznych i subiektywnych efektów innych agonistów opioidowych [1, 18]. Efekt blokowania receptorów opioidowych w terapii buprenorfiną może się przyczynić do hamowania nawyku sięgania po opioidy bez konsultacji z lekarzem [2].

Kolejną cechą charakterystyczną buprenorfiny jest długi okres półtrwania w osoczu oraz długi czas

działania, który spowodowany jest powolną dysocjacją od receptora [19–20].

Podsumowując – należy zwrócić uwagę, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących morfinę krótko działającą długotrwale, na ryzyko wystąpienia uzależnienia oraz konieczność konsultacji tych pacjentów ze specjalistami z poradni uzależnień [2, 20]. Buprenorfina w postaci transdermalnej okazała się efektywnym lekiem w leczeniu bólu przewlekłego u osoby uzależnionej od opioidów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Sobel B.F.X., Sigmon S.C., Walsh S.L. i wsp. Open-label trial of injection depot formulation of buprenorphine in opioid detoxification. *Drug Alcohol Depend* 2004; 73: 11-22.
2. McNicholas L. Clinical guidelines for the use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction. Center for Substance Abuse Treatment. A treatment improvement protocol (TIP 40). U.S. Department of Health and Human Services, Rockville 2004.
3. Jasinski D.R., Pevnick J.S., Griffith J.D. Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35:501-516.
4. Edlund M.J., Martin B.C., Fan M. i wsp. Risk for opioid abuse and dependence among recipients of chronic opioid therapy: results from the TROUP study. *Drug Alc Dep* 2010; 112: 90-98.
5. Timothy W.V., Alvarez N.A., Gould E. Opioid prescribing practices in chronic pain management: guidelines do not sufficiently influence clinical practice. *J Pain* 2009; 10: 1051-1057.
6. Portnoy R.K. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11: 203-217.
7. Induru R.R., Davis M.P. Buprenorphine for neuropathic pain - targeting hyperalgesia. *Am J Hosp Palliat Med* 2009; 26: 470-473.
8. Stachowiak A. Zastosowanie buprenorfiny transdermalnej u uzależnionego pacjenta z bólem przewlekłym leczonego substytucyjnie metadonem. *Medycyna Paliatywna* 2010; 2: 112-115.
9. Gatti A., Dauri M., Leonardi F. i wsp. Transdermal buprenorphine in non-oncological moderate-to-severe chronic pain. *Clin Drug Invest* 2010; 30: 31-38.
10. Marsch L.A., Bickel W.K., Bader G.J., Jacobs E.A. Buprenorphine treatment for opioid dependence: the relative efficacy of daily, twice and thrice weekly dosing. *Drug Alc Dep* 2005; 77: 1995-2004.
11. Savage S.R., Kirsh K. L., Passik S.D. Challenges in using opioids to treat pain in persons with substance use disorders. *Addict Sci Clin Pract* 2008; 4: 1-25.
12. Andryszak P., Stachowiak A., Włodarczyk K. i wsp. Wpływ pojedynczej doustnej dawki morfiny na niektóre parametry funkcjonowania poznawczego u pacjentów z bólem przewlekłym leczonych środkami nieopioidowymi. *Med Paliat* 2010; 1: 9-17.
13. Jones H. R., Johnson R. Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: effects on the neonatal abstinence syndrome. *Drug and Alcohol Dependence* 2005; 79: 1-10.
14. Giacomuzzi S.M., Thill C., Reimer Y. i wsp. Buprenorphine – and methadone maintenance treatment: influence on aspects of cognitive and memory performance. *The Open Addiction Journal* 2008; 1: 5-6.
15. Ridge G., Gossop M., Litzeris N. i wsp. Factors associated with the prescribing of buprenorphine or methadone for treatment of opiate dependence. *J Subst Abuse Treat* 2009; 37: 95-100.

16. Mello N.K., Mendelson J.H. Buprenorphine suppresses heroin use by heroin addicts. *Science* 1980; 207: 657-659.
17. Kintz P., Marquet P. Buprenorphine therapy of opiate addiction. Human Press, New Jersey 2002; 85.
18. Bickel W.K., Stitzer M.L., Bigelow G.E. i wsp. Buprenorphine: dose-related blockade of opioid challenge effects in opioid dependent humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 247: 47-53.
19. Chapleo Ch.B. Opioid therapies for the treatment of opioid dependence – subutex and suboxone. Unveroeffentliches 2003.
20. Lintzeris N. Buprenorphine dosing regime in the management of out-patient heroin withdrawal. *Drug Alcohol Rev* 2002; 21: 39-45.