

## Zastosowanie buprenorfiny u pacjentki z wyniszczeniem nowotworowym – opis przypadku

### *Buprenorphine use in cachectic cancer patient – case report*

Tomasz Dzierżanowski

Hospicjum Onkologiczne FHO w Warszawie

### Streszczenie

W pracy omówiono przypadek skrajnie wyniszczonej chorej z rakiem drobnokomórkowym płuca i zespołem uzależnienia alkoholowego, u której zastosowano buprenorfinę. Lek okazał się skuteczny, dobrze tolerowany i bezpieczny, pomimo bardzo małej masy ciała i małej ilości tkanki tłuszczowej u pacjentki.

**Słowa kluczowe:** kacheksja, buprenorfina.

### Abstract

In this case of extremely cachectic female patient with small cell lung cancer and alcohol addiction, buprenorphine appeared an effective, well tolerated and safe analgesic, in spite of very low body weight and mere fat tissue of the patient.

**Key words:** cachexia, buprenorphine.

Adres do korespondencji:

Tomasz Dzierżanowski, Hospicjum Onkologiczne FHO w Warszawie, ul. Pileckiego 105, 02-781 Warszawa, tel. +48 601 33 40 01, e-mail: praktyka@adiutus.pl

### WPROWADZENIE

Najgroźniejszym działaniem niepożądanym analgetyków opioidowych jest depresja oddechowa, dlatego włączanie tych leków oraz zwiększanie ich dawek odbywa się stopniowo. Szczególną ostrożność zachowuje się w przypadku osób wyniszczonych, ze względu na małą masę ciała, zmienioną farmakokinetykę leków oraz często zwiększony wysiłek oddechowy. W takim przypadku dodatkowe pogorszenie wentylacji może nasilić zły stan ogólny pacjenta.

### OPIS PRZYPADKU

Pacjentka, lat 56, z rozpoznaniem przed 7 miesiącami rakiem drobnokomórkowym płuca prawego,

z wysiękiem do opłucnej, przerzutami do 6.–8. żebra po stronie prawej, do stawu krzyżowo-biodrowego i do węzłów chłonnych śródpiersia oraz naciekiem ściany klatki piersiowej przy mostku, została objęta opieką paliatywną przez hospicjum domowe. Na podstawie wywiadu stwierdzono chorobę wrzodową żołądka, nadciśnienie tętnicze, stan po złamaniu trzonu kręgu L5, chorobę Gravesa-Basedowa po leczeniu J<sup>131</sup> oraz przemijające zaburzenia krążenia mózgowego ze zwężeniem prawej tętnicy szyjnej. Chora od lat była uzależniona od alkoholu i przed 13 laty zdiagnozowano u niej atrofię mózdzku, klinicznie wyrażającą się zespołem mózdkowym. Półtorej miesiąca wcześniej była hospitalizowana w szpitalu psychiatrycznym z powodu majaczenia spowodowanego mieszanymi przyczynami. Wykluczono spożycie alkoholu, ale nie można było wykluczyć nadużycia leków. Stwierdzono wówczas

również, oprócz innych objawów depresji, występowanie myśli samobójczych, bez tendencji do ich realizacji.

W chwili objęcia opieką hospicyjną pacjentka była w stanie ogólnym dobrym, z prawidłowym kontaktem logicznym, uwagę zwracało jednak skrajne wyniszczenie – 2 tygodnie wcześniej jej masa ciała wynosiła 32 kg i prawdopodobnie była jeszcze niższa w dniu badania. Chora skarżyła się przede wszystkim na osłabienie, duszność spoczynkową (w znaczeniu zadyszki, a nie poczucia) i męczący, wilgotny kaszel z odkrztuszaniem gęstej wydzieliny, które wraz z nasiloną astenią utrudniały mowę. Zgłaszała umiarkowany ból o nieokreślonej lokalizacji (nie była w stanie określić w skali numerycznej), nie chciała jednak leków przeciwbólowych, ponadto – obniżony nastrój, zaburzenia snu oraz utratę apetytu i pragnienia. Zaprzeczała występowaniu omamów i zaparcia stolca. Przyjmowała kwetiapinę, bisoprolol, amlodypinę oraz doustny preparat żelaza. Nie można było wykluczyć, że pacjentka stosowała również niesteroidowe leki przeciwzapalne. Pielęgnowała ją głównie matka, która z powodu wieku i niedołęstwa nie była w stanie zapewnić jej należytej opieki. Ustalono, że rodzina była świadoma bardzo złego rokowania co do długości przeżycia chorej (kilka dni – kilka tygodni).

W badaniu przedmiotowym stwierdzono skrajne wyniszczenie, liczne odleżyny I° nad wyrostkami kończystymi kręgosłupa, od odcinka piersiowego do kości ogonowej; źrenice równe, wąskie, prawidłowo reagujące na światło; błonę śluzową jamy ustnej wilgotną, język obłożony białym nalotem. Nad polami płuca lewego słyszalny był szmer oddechowy pęcherzykowy prawidłowy, natomiast nad polami płuca prawego – słumienie odgłosu opukowego i ściszenie szmeru oddechowego z wydłużeniem wydechu. Czynność serca miarowa 78/min, tony głośne; RR 96/66, SpO<sub>2</sub> 94%. Brzuch miękki, niebolesny, brzeg wątroby 10 cm poniżej łuku żebrowego, powierzchnia gładka. Obrzęków obwodowych nie stwierdzono. Ciężota ciała prawidłowa.

W badaniach laboratoryjnych z karty wypisowej sprzed miesiąca stwierdzono: WBC 8,73 K/ $\mu$ l, RBC 4,04 M/ $\mu$ l, AST 21 U/l, ALT 13 U/l, TSH 4,36  $\mu$ U/ml, białko całkowite 6,9 g/dl.

Biorąc pod uwagę zaawansowane wyniszczenie nowotworowe oraz nasilającą się duszność i niewydolność oddechowo-kръżeniową, zalecono niezwłoczne wdrożenie tlenoterapii, zwiększenie ilości płynów podawanych drogą doustną oraz włączenie octanu megestrolu (600 mg), omeprazolu i acetylocysteiny. Utrzymano dotychczas stosowane leki (kwetiapinę 100 mg/dobę, bisoprolol 10 mg/dobę, amlodypinę 10 mg/dobę w dawkach dzielonych). Udzielono porady pielęgnacyjnej przeciwoleżynowej oraz zlecono dostarczenie automatycznego

materaca pneumatycznego. Uzupełniono dietę kuchenną preparatami Protifar i Forticare.

W czasie drugiej wizyty (6. dzień opieki) stwierdzono znaczną poprawę samopoczucia, apetytu, tolerancji wysiłku oraz podwyższenie nastroju. Pacjentka chętnie nawiązywała kontakt słowny. Skarżyła się na silne bóle w prawym podżebrzu i prawych żeber, w rzucie opisywanych w dokumentacji medycznej przerzutów. Utrzymywały się u niej zaburzenia snu. Pacjentka samowolnie odstawiła kwetiapinę w dniu poprzednim. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono zmian w stosunku do badania wstępnego. Z uwagi na brak możliwości sprawowania kontroli nad przyjmowanymi lekami u osoby z uzależnieniem alkoholowym w wywiadzie włączono buprenorfinę w systemie transdermalnym (plaster przezskórny) w dawce 35  $\mu$ g/godz. Dołączono ornitynę 3 razy 300 mg oraz mianserynę raz 20 mg.

W 13. dniu opieki, w trakcie wizyty, oceniono skuteczność wdrożonego postępowania. Pomimo skrajnego wyniszczenia i braku poprawy stanu ogólnego pacjentka i jej opiekunowie zauważyli podwyższenie nastroju, poprawę syntonii, apetytu, snu, samopoczucia i ogólnej sprawności. Pacjentka chętnie przestrzegała zaleceń dietetycznych. Ból przewlekły został uśmierzony całkowicie już w 2. dobie po założeniu plastra buprenorfiny. Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych, zaparcia stolca ani objawów interakcji lekowych. Pacjentka nadal zgłaszała brak tchu (zadyszka) przy wykonywaniu ruchów, ale nie odczuwała duszności. Wobec powyższego, utrzymano zastosowany schemat leczenia. Zalecono lornoksykam (Xeforapid®) w razie wystąpienia bólu przebijającego i udzielono porady w zakresie rehabilitacji oddechowej.

Mimo osiągnięcia relatywnie wysokiego komfortu życia, pacjentka zmarła nagle we śnie w 15. dniu opieki. Jako bezpośrednią przyczynę zgonu wskazano nowotwór płuca, wtórną zaś – wyniszczenie nowotworowe.

## OMÓWIENIE

W opisanym przypadku na uwagę zasługują dwa aspekty: 1) postępowanie w przypadku braku możliwości zapewnienia kontroli przyjmowania opioidów i ryzyka wystąpienia przedawkowania przypadkowego lub zamierzonego oraz 2) stosowanie opioidowych analgetyków u pacjentów wyniszczonych, szczególnie z bardzo małą masą ciała. Obydwa zagadnienia narzucają ograniczenia w stosowaniu leków opioidowych, ponieważ – choć z różnych przyczyn – może dojść do ich przedawkowania.

U pacjentki rozpoznano uzależnienie od alkoholu i być może również od innych środków. W trakcie pobytu w szpitalu psychiatrycznym wykluczono spożywanie etanolu, nie można było jednak wykluczyć nieprawidłowego stosowania leków. Potwierdzono relacjonowanie myśli samobójczych, bez tendencji do ich realizacji, przy czym należało wziąć pod uwagę podwyższone ryzyko nadużycia przepisanych leków w momencie dokonywania wyboru analgetyku o możliwym działaniu uzależniającym. Dodatkowo, brak możliwości zapewnienia należytej kontroli opiekunów wymagał rozważenia stosowania leków doustnych. Z tego też powodu zrezygnowano z zastosowania morfiny, która w raku płuc jest uznanym analgetykiem z wyboru, ze względu na udowodnione działanie tłumiące poczucie duszności. Ze względów finansowych oraz potencjalnych trudności w ustaleniu dawki związanych ze skrajnym wyniszczeniem nie zdecydowano się także na metadon. Optymalnym wyjściem w takim przypadku wydawało się zastosowanie systemu transdermalnego fentanylu lub buprenorfiny. Za wyborem buprenorfiny przemawiał jej brak działania euforyzującego, zatem ryzyko jej użycia przez osoby postronne było znikome, oraz wygoda stosowania – 2 razy na tydzień – która pozwalała na obecność opiekuna podczas zmiany plastra. Dodatkowym atutem był fakt, że ryzyko wystąpienia działania depresyjnego na układ oddechowy w zakresie dawek terapeutycznych buprenorfiny jest małe (o ile nie są jednocześnie stosowane inne leki o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy), a maksymalny efekt depresyjny na układ oddechowy nie stwarza ryzyka klinicznego [1]. Podobnie jak inne silne leki opioidowe, buprenorfina wywołuje depresję oddechową, ale obserwuje się efekt pułapowy, wynikający z częściowego działania agonistycznego wobec receptora  $\mu$  [2–4]. Problemem do rozważenia pozostała jednak bardzo mała masa ciała pacjentki (poniżej 32 kg) oraz mała ilość tkanki podskórnej. Buprenorfina cechuje się małą masą cząsteczkową i wysoką lipofilnością, co zapewnia dobre wchłanianie w przypadku podania przezskórnego, dlatego u pacjentów wyniszczonych, ze znikomą ilością tkanki tłuszczowej, jej stosowanie wymaga szczególnej ostrożności. Nie ma badań na temat bezpieczeństwa stosowania opioidów w formie systemów przezskórnych. Dostępne jest tylko jedno doniesienie o zastosowaniu fentanylu u pacjentów wyniszczonych, u których wchłanianie leku okazało się upośledzone [5]. Osoczowe stężenia fentanylu u osób z BMI 16 kg/m<sup>2</sup> były znacząco niższe niż u osób z BMI 23 kg/m<sup>2</sup>. Tak jak w przypadku fentanylu, gorsze wchłanianie należy również uwzględnić w przypadku podawania buprenorfiny.

Wraz z wyniszczeniem należało spodziewać się postępu niewydolności wielonarządowej. Szczegól-

nie istotną rolę odgrywa upośledzenie czynności wątroby, ponieważ większość opioidów jest metabolizowanych głównie w wątrobie. Zasadniczy mechanizm eliminacji buprenorfiny polega jednak na wydalaniu w formie niezmienionej z kałem, a tylko ok. 1/3 leku ulega dealkilacji w wątrobie poprzez układ cytochromu CYP3A4 do 40-krotnie słabszej norbuprenorfiny, a następnie jest wydalane w formie koniugatu z moczem. Mimo iż upośledzenie czynności wątroby nie wydaje się mieć istotnego wpływu na działanie kliniczne buprenorfiny, zaleca się baczna obserwację [6].

W opisanym przypadku zastosowanie najmniejszej dostępnej dawki buprenorfiny (Transtec® 35 µg/godz.) okazało się skuteczne, dobrze tolerowane i bezpieczne. Już w 2. dniu uzyskano satysfakcjonujący efekt analgetyczny. Nie zaobserwowano przy tym działań niepożądanych.

Podjęto ostrożne wysiłki w celu poprawy wydolności oddechowej. W tym celu zalecono proste ćwiczenia oddechowe i włączono tlenoterapię. Rozważano także włączenie steroidów. Pomimo obiektywnych objawów niewydolności oddechowo-krażeniowej, chora nie zgłaszała subiektywnego poczucia duszności. Podjęte kroki doprowadziły do zwiększenia tolerancji wysiłku do stopnia umożliwiającego samodzielne poruszanie się po mieszkaniu.

Ze względu na bardzo złe rokowanie co do długości przeżycia, w związku ze skrajnym wyniszczeniem nowotworowym skupiono się na uśmierzeniu krytycznych przyczyn cierpienia: bólu, duszności, odleżyn, odwodnienia i niedożywienia, a także depresji. Biorąc pod uwagę ogólny stopień sprawności, ustąpienie dolegliwości bólowych i poprawę nastroju, osiągnięto relatywnie wysoki komfort życia chorej.

## PIŚMIENNICTWO

1. Kress H.G. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2009; 13: 219-230.
2. Likar R. Transdermal buprenorphine in the management of persistent pain – safety aspects. *Ther Clin Risk Manag* 2006; 2: 115-125.
3. Dahan A., Yassen A., Bijl H. i wsp. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br J Anaesth* 2005; 94: 825-834.
4. Walsh S.L., Preston K.L., Stitzer M.L. i wsp. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 569-580.
5. Heiskanena T., Mätzke S., Haakanaa S. i wsp. Transdermal fentanyl in cachectic cancer patients. *Pain* 2009; 144: 218-222.
6. Charakterystyka produktu leczniczego Transtec; dostępne na: <http://www.urpl.gov.pl/rejestr/index.htm>, <http://www.transtec.pl>

## Dyskusja

Od ponad 10 lat powszechnie stosuje się leki transdermalne w leczeniu bólu przewlekłego, w tym u pacjentów z chorobą nowotworową. Na rynku krajowym są szeroko dostępne preparaty fentanylu i buprenorfiny w postaci plastrów. Ich działanie przeciwbólowe jest dobrze poznane, jednak ich wykorzystanie w niektórych sytuacjach klinicznych, takich jak silny i niestabilny ból, terminalny okres choroby czy znaczne wyniszczenie, nadal budzi wiele kontrowersji.

Powyżej przedstawiono opis skrajnie wyniszczonej (masa ciała 32 kg!) pacjentki w terminalnym okresie choroby nowotworowej ze współistniejącym uzależnieniem alkoholowym, leczonym za pomocą neuroleptyku – kwetiapiny oraz ze współistniejącą niewydolnością krążenia. Złożony profil chorobowy i psychospołeczny pacjentki oraz zaawansowane stadium choroby nowotworowej z towarzyszącym skrajnym wyniszczeniem wymagały od autora rozwiązywania wielu trudnych problemów klinicznych w warunkach ambulatoryjnych.

W omówieniu przedstawiono szczegółowo rozważania i uzasadnienie wyboru opioidu (buprenorfiny przezskórnej) i dawki (35  $\mu\text{g}/\text{godz.}$ ) w leczeniu bólu u opisanej pacjentki. W drugiej części omówienia autor analizuje problem absorpcji buprenorfiny stosowanej transdermalnie u skrajnie wyniszczonej pacjentki.

W komentarzu został opisany problem wyboru opioidu u pacjentów wyniszczonych, z uszkodzoną wątrobą. Wątrobowy metabolizm większości opioidów wskazuje na potrzebę ostrożnego ich dawkowania, zwłaszcza w przypadku znacznego uszkodzenia wątroby. Dotyczy to głównie opioidów o tzw. wysokim klirensie wątrobowym, takich jak morfina, oksykodon, fentanyl i buprenorfina, gdyż w przypadku ciężkiego uszkodzenia wątroby znacznie wydłuża się ich czas półtrwania ( $t_{1/2}$ ). W praktyce klinicznej, zwłaszcza przy długotrwałym podawaniu opioidów, będzie to oznaczać konieczność zmniejszenia pojedynczej dawki lub wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami. U pacjentów z uszkodzoną wątrobą opioidy krótko działające, o wysokim klirensie wątrobowym, mają na tyle zmienioną farmakokinetykę, że przypominają swymi właściwościami leki o powolnym uwalnianiu zawarte w tabletkach i plastrach. Dawkowanie opioidów o modyfikowanym uwalnianiu u pacjentów z uszkodzoną wątrobą może być zatem, z uwagi na kumulację leków, problemem terapeutycznym. Z obserwacji krótkiego przebiegu leczenia buprenorfiną u opisanej pacjentki można wywnioskować, że taki mechanizm mógł się jeszcze nie rozwinąć.

Zgodnie z danymi zawartymi w *Palliative Care Formulary 3*, po zastosowaniu pierwszego plastra buprenorfiny przezskórnej w dawce 35  $\mu\text{g}/\text{godz.}$ , działanie przeciwbólowe rozpoczyna się po 21. godz. Maksymalne stężenie w surowicy buprenorfiny osiąga po ok. 60. godz. od przyklejenia plastra. Efekt przeciwbólowy dla danej wielkości plastra powinno się oceniać dopiero po uzyskaniu tzw. stężenia stacjonarnego *steady-state* w surowicy, który najczęściej odpowiada 5 okresom półtrwania. Czas półtrwania buprenorfiny zawiera się w granicach 25–36 godz., przy czym dolna granica odnosi się do wprowadzania pojedynczej dawki, a górna do przewlekłego stosowania leku. W związku z tym należałoby przyjąć, że w okresie wprowadzania leku ocena skuteczności przeciwbólowej powinna zostać przeprowadzona po 5–7 dniach; a biorąc pod uwagę dane zawarte w PCF 3, nawet po 9 dniach [7].

Wydaje się, że ustąpienie bólu u opisywanej pacjentki w 2. dobie może świadczyć zarówno o dobrym wchłanianiu leku z plastra, jak i o dobrej odpowiedzi na podany lek. Pod uwagę można zatem wziąć możliwość zmniejszenia dawki o połowę (1/2 plastra Transtec 35  $\mu\text{g}/\text{godz.}$ ), zwłaszcza jeśli ból jest dobrze kontrolowany w kolejnych dniach. Za zastosowaniem mniejszej dawki początkowej może przemawiać to, że pacjentka wcześniej nie przyjmowała opioidów, a jej wątroba była uszkodzona (badanie fizykalne wykazuje powiększenie) [6, 7]. W Polsce 7-dniowe plastry buprenorfiny (BuTrans) w dawce 5, 10, 20  $\mu\text{g}/\text{godz.}$  nie są dostępne, producent leku dopuszcza jednak ich cięcie w celu uzyskania mniejszej dawki.

W ocenie parametrów farmakokinetycznych buprenorfiny uważana jest przez wielu badaczy za bezpieczny lek w przypadku upośledzenia funkcji nerek i wątroby, jednak ci sami badacze zalecają również uważne monitorowanie pacjentów, zwłaszcza z upośledzoną funkcją wątroby [4].

Istotnymi argumentami, którymi kierował się autor przy podejmowaniu decyzji o wyborze buprenorfiny w formie transdermalnej w leczeniu bólu, była niepewna sytuacja socjalna pacjentki oraz obawa przed użyciem opioidu poza wskazaniem i nieregularnym przyjmowaniem leku; ponadto, dostępność i łatwy sposób stosowania preparatu (2 razy w tygodniu) oraz korzystne warunki refundacji dla pacjentki. W 9. dobie od rozpoczęcia leczenia przeciwbólowego przy użyciu buprenorfiny transdermalnej nastąpił zgon pacjentki z powodu progresji raka płuca i postępującego wyniszczenia nowotworowego.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono wyników badań wchłaniania buprenorfiny u osób ze skąpo rozwiniętą tkanką tłuszczową. Przytoczone wyniki badaczy fińskich dotyczyły



wchłaniania fentanylu u pacjentów wyniszczonych. Badacze stwierdzili znacząco mniejsze stężenie fentanylu w surowicy u pacjentów wyniszczonych (BMI < 16) niż u pacjentów z prawidłowym BMI (> 23). W niektórych przypadkach pojawia się zatem wątpliwość co do zasadności zastosowania lub kontynuowania leczenia przezskórnego lekami lipofilnymi w postaci plastrów.

Argumentem jest tu domniemane powiązanie między skąpością tkanki tłuszczowej a obniżoną absorpcją przezskórną lub zaburzeniem krążenia skórniego, co może powodować zmniejszenie wychwytu leku do krążenia systemowego.

Badacze fińscy wskazują na zależność między absorpcją a stopniem wyniszczenia chorobą nowotworową (BMI, grubość fałdu skórniego). Nie zaobserwowano jednak różnic w natężeniu bólu przy zastosowaniu opioidów transdermalnych u osób wyniszczonych i u osób z prawidłowym BMI. Co więcej, podkreślano, że na proces absorpcji transdermalnej leków lipofilnych decydujący wpływ ma przepuszczalność skóry, na którą z kolei wpływają takie czynniki, jak stan lokalny skóry (np. wystąpienie zadrapań lub ich brak), stosowanie opatrunków okluzyjnych i nawodnienie, temperatura, wiek pacjenta i stosowanie metod zwiększających przepuszczalność (jonoforeza, fonoforeza, elektrofonoforeza i podłoża lekowe) [1, 5].

Wyniki licznych badań farmakokinetycznych wskazują, że wchłanianie odpowiedniej dawki opioidów transdermalnych zależy od pola powierzchni plastra pokrywającego skórę. Stwierdzono ponadto, że gromadzenie leku (*dépôt*) odbywa się głównie w lipidach warstwy rogowej. Ze skórniego rezerwuaru lek w sposób stały przechodzi poprzez szczególne obszary zwane jamistymi do mikrokrążenia skórniego. Badacze podkreślają, iż właśnie wysoka zawartość lipidów o określonym składzie w warstwie rogowej i ziarnistej warunkuje selektywną przepuszczalność i odpowiednie nawodnienie skóry [2]. Nie stwierdzono zależności pomiędzy przepuszczalnością skóry a liczbą warstw komórek warstwy rogowej. W badaniach *in vivo* zaobserwowano, że współczynnik przepuszczalności dla fentanylu jest podobny w różnych okolicach ciała (stopa, klatka piersiowa, udo, brzuch) [3].

Wiele badań wskazuje również na brak zależności pomiędzy stężeniem opioidów w surowicy a ich efektem przeciwbólowym. Dawkowanie opioidów opiera się zatem na monitorowaniu natężenia bólu i objawów ubocznych.

Reasumując, przeprowadzona analiza przypadku ze względu na wagę kliniczną i ograniczone piśmiennictwo dotyczące poruszanych zagadnień ma istotne znaczenie poznawcze oraz edukacyjne, zwłaszcza pod kątem możliwości zastosowania

buprenorfiny transdermalnej w leczeniu bólu u pacjentów skrajnie wyniszczonych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Wysocka M., Stachowiak A., Szymkowiak M. The use of electrophoresis in chronic pain treatment. Poster, Aachen EACP Conference 2005.
2. Loth H. Skin permeability. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1989; 11: 155-164.
3. Roy S.D., Flynn G.L. Transdermal delivery of narcotic analgesics: pH, anatomical, and subject influences on cutaneous permeability of fentanyl and sufentanil. *Pharm Res* 1990; 7: 842-847.
4. Pergolizzi J., Böger R.H., Budd K. i wsp. Konsensus: Opioidy i postępowanie w ciężkim bólu przewlekłym u osób starszych: konsensus międzynarodowego panelu ekspertów, ze szczególnym uwzględnieniem sześciu najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej opioidów z III stopnia drabiny analgetycznej według Światowej Organizacji Zdrowia (buprenorfina, fentanyl, hydromorfon, metadon, morfina, oksykodon). *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2009; 3: 40-66.
5. Kennish L., Reidenberg B. A review of the effect of occlusive dressings on lamellar bodies in the stratum corneum and relevance to transdermal absorption. *Dermatology Online Journal* 2005; 11: 7.
6. Mercadante S., Porzio G., Ferrera P. i wsp. Low doses of transdermal buprenorphine in opioid-naive patients with cancer pain: A 4-week, nonrandomized, open-label, uncontrolled observational study. *Clinical Therapeutics* 2009; 10: 2134-2138.
7. Twycross R.G., Wilcock A. *Palliative Care Formulary*. 3<sup>rd</sup> ed. 2007.

Andrzej Stachowiak  
Dom Sue Ryder  
ul. W. Roentgena 3  
85-796 Bydgoszcz  
tel. 052 329 00 95