

## Zastosowanie buprenorfiny podawanej przezskórnie w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego

### *The application of transdermal buprenorphine in the treatment of chronic cancer pain*

Aleksandra Ciałkowska-Rysz, Sylwia Kaźmierczak-Łukaszewicz, Leszek Gottwald

Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

#### Streszczenie

**Wprowadzenie:** Buprenorfina jest półsyntetycznym silnym opioidem, o nietypowych właściwościach fizykochemicznych. Ze względu na korzystny profil farmakokinetyczny znajduje coraz szersze zastosowanie w leczeniu silnego bólu nowotworowego i nienowotworowego.

**Cel pracy:** Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania buprenorfiny podawanej przezskórnie w leczeniu bólu nowotworowego.

**Materiał i metody:** Badanie miało charakter nieinwazyjny, polegało na analizie dokumentacji medycznej 74 pacjentów leczonych z powodu bólu nowotworowego w Poradni Medycyny Paliatywnej oraz Hospicjum Domowym w Łodzi. Stosowano buprenorfinę podawaną przezskórną w dawkach 35–105  $\mu\text{g}/\text{godz}$ . W leczeniu uzupełniającym wykorzystywano inne leki o działaniu analgetycznym wg wskazań. Efekt działania przeciwbólowego oceniano za pomocą trzypunktowej skali oceny werbalnej jako dobry, mierny lub brak efektu. Wyniki opracowano statystycznie.

**Wyniki:** U wszystkich chorych obserwowano zmniejszenie nasilenia bólu. Efekt przeciwbólowy buprenorfiny oceniono jako dobry u 60 (81,08%) i jako mierny u 14 osób (18,92%) ( $p < 0,001$ ). Zaparcia występowały u 21 (28,38%), a nudności u 5 chorych (6,77%), z tego wymioty u 2 (2,7%) osób. U 3 chorych stwierdzono skórne odczyny uczuleniowe (4,05%), a u jednego chorego z nadmierną potliwością skóry tendencję do odklejania się plastrów (1,36%). Nie obserwowano innych powikłań związanych ze stosowaną terapią.

**Wnioski:** Buprenorfina podawana przezskórną w obserwowanej grupie chorych umożliwiała dobrą kontrolę bólu. Lek był dobrze tolerowany, a nieliczne objawy niepożądane miały niewielkie nasilenie. Nie stwierdzono dodatkowych działań niepożądanych przy jednoczesnym stosowaniu innych leków przeciwbólowych.

**Słowa kluczowe:** buprenorfina podawana przezskórną, ból nowotworowy.

#### Abstract

**Introduction:** Buprenorphine is a semi-synthetic opioid which has interesting physicochemical properties. Due to its beneficial pharmacokinetic profile, it is becoming widely used in the treatment of severe cancer and non-cancer pain.

**Aim of the study:** To evaluate the effectiveness and safety of transdermal buprenorphine in the treatment of cancer pain.

**Material and methods:** This research was not invasive since it was based on the analysis of medical documentation of 74 patients suffering from cancer pain, treated in the Regional Centre of Oncology in Lodz and in the home hospice. Buprenorphine in the dose range of 35-105  $\mu\text{g}/\text{hour}$  was applied. In the complementary treatment, other medicines having an analgesic effect were used in accordance with recommendations. Analgesic effects were assessed on the basis of a 3-point verbal evaluation scale (good effect, mediocre effect and no effect). Obtained results were analyzed statistically.

**Results:** Pain relief was observed in all patients. The effect of buprenorphine was described as good in 60 patients (81.08%) and as mediocre in 14 patients (18.92%) ( $p < 0.001$ ). Constipation was observed in 21 patients (28.38%), nausea in 5 patients (6.77%), vomiting occurred in 2 patients

(2.70%) and dermal allergic reaction in 3 patients (4.05%). A tendency toward plaster unsticking occurred in one patient with hyperhidrosis (1.36%). No other complications associated with the applied therapy were observed.

**Conclusions:** The treatment of the study group with transdermal buprenorphine was associated with good pain control. This drug was well tolerated; side-effects were sparse and not intense. No additional side effects induced by simultaneous use of other analgesics were observed.

**Key words:** buprenorphine, transdermal, cancer pain.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Aleksandra Ciałkowska-Rysz, Pracownia Medycyny Paliatywnej Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Ciołkowskiego 3, 93-509 Łódź, tel. +48 42 689 54 84

## WPROWADZENIE I CEL PRACY

Ból jest jednym z najczęstszych objawów choroby nowotworowej. Dotyczy 18–50% ogółu chorych na nowotwory złośliwe i prawie 75% pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową [1, 2]. Około 40–50% osób zgłaszających ból nowotworowy określa jego natężenie jako średnie lub duże, a 25–30% jako bardzo duże [1]. Pomimo ciągłego doskonalenia metod farmakologicznego leczenia bólu, w tej grupie chorych z różnych przyczyn efektywność działań analgetycznych pozostaje nadal niewystarczająca.

Obecnie jedna z często wybieranych form leczenia bólu nowotworowego to podawanie leków drogą przezskórną, w postaci preparatów o stałej szybkości uwalniania leku do krwiobiegu. Ta droga podawania jest szczególnie polecana w przypadkach utrudnionego połykania ze względu na bezpośredni efekt obecności guza nowotworowego lub też z powodu występowania dysfagii, nudności i/lub wymiotów [3]. Także u chorych bez zaburzeń połykania przezskórne podawanie leków bywa często postępowaniem z wyboru, związanym z minimalizacją objawów niepożądanych [3].

Buprenorfina to półsyntetyczny, silny lek opioidowy dostępny od ponad 30 lat. W terapii bólu nowotworowego o średnim i dużym natężeniu przeważnie stosuje się jednak inne silne opioidy [1, 2, 4]. Częstość wykorzystywania buprenorfiny u pacjentów z tej grupy wydaje się być zbyt mała w odniesieniu do jej faktycznych właściwości [1]. Wbrew początkowym sugestiom mówiącym o występowaniu efektu pułapowego po zastosowaniu tego leku, dzięki badaniom *in vitro* ustalono, że w dawkach stosowanych w leczeniu bólu u ludzi zjawisko to nie ma znaczenia klinicznego [1, 2].

Korzystny profil farmakokinetyczny, w połączeniu z brakiem konieczności modyfikacji dawek u osób w podeszłym wieku i z niewydolnością nerek, oraz zmniejszone ryzyko wywołania depresji

oddechowej w porównaniu z innymi silnymi opioidami czynią z buprenorfiny cenną alternatywę dla dużej grupy chorych wymagających terapii silnymi opioidami [2]. Buprenorfina w dawkach stosowanych w analgezji jest obojętna dla systemu immunologicznego [5]. Rzadko powoduje zjawisko tolerancji, co potwierdzono również w długoterminowym, otwartym badaniu obserwacyjnym [4]. Powyższe właściwości wydają się być bardzo korzystne dla chorych wymagających przewlekłej terapii silnymi opioidami, zwłaszcza tych, u których stosowane jest intensywne leczenie onkologiczne.

Według stanowiska panelu ekspertów, powołanego w Marsylii w listopadzie 2007 r. w celu oceny stosowania buprenorfiny podawanej przezskórnie w praktyce klinicznej, lek ten cechuje się m.in.: udokumentowaną i przewidywalną skutecznością, działaniem hamującym hiperalgezę, skutecznością w bólu neuropatycznym, korzystnym profilem bezpieczeństwa, małym ryzykiem wystąpienia depresji ośrodka oddechowego, łatwością podawania i wygodą stosowania [1].

Skuteczność buprenorfiny stosowanej przezskórnie w terapii bólu nowotworowego potwierdzono w licznych badaniach klinicznych [4, 6, 7]. Dalsze próby kliniczne, prowadzone w wyselekcjonowanych grupach chorych, mogą w pełni określić wielokierunkowe efekty stosowania tego leku [8–10].

Celem pracy była ocena skuteczności i tolerancji buprenorfiny podawanej przezskórnie w leczeniu bólu nowotworowego o średnim i dużym nasileniu.

## MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto grupę 74 pacjentów w wieku 40–89 lat (mediana  $64,39 \pm 11,85$  roku), mieszkańców Łodzi, z przewlekłym bólem nowotworowym, będących pod opieką poradni medycyny paliatywnej oraz hospicjum domowego. Strukturę rozpoznań w badanej grupie przedstawiono w tab. 1.

**Tabela 1.** Struktura rozpoznań onkologicznych w badanej grupie

Lp.	Rozpoznanie	Razem		Kobiety		Mężczyźni	
		N	[%]	n	[%]	n	[%]
1	rak jelita grubego	11	14,87	3	11,12	8	17,02
2	rak płuc	9	12,17	1	3,70	8	17,02
3	rak pęcherza moczowego	8	10,81	2	7,41	6	12,76
4	rak piersi	7	9,46	7	25,93	-	-
5	rak nerki	5	6,76	1	3,70	4	8,51
6	rak żółtąka	5	6,76	1	3,70	4	8,51
7	rak trzustki	4	5,41	1	3,70	3	6,38
8	chłoniaki i białaczki	3	4,05	2	7,41	1	2,13
9	rak szyjki macicy	3	4,05	3	11,12	-	-
10	rak przetyku	3	4,05	-	-	3	6,38
11	rak migdałka podniebiennego	3	4,05	-	-	3	6,38
12	rak krtani	2	2,70	-	-	2	4,26
13	rak gruczołu krokowego	2	2,70	-	-	2	4,26
14	rak jamy ustnej	1	1,35	1	3,70	-	-
15	rak żuchwy	1	1,35	-	-	1	2,13
16	pierwotny rak wątroby	1	1,35	1	3,70	-	-
17	rak sromu	1	1,35	1	3,70	-	-
18	oponiak	1	1,35	1	3,70	-	-
19	rak rozsiany	4	5,41	2	7,41	2	4,26
	razem	74	100	27	100	47	100

**Tabela 2.** Analgetyki stosowane doraźnie w badanej grupie

Lp.	Analgetyk	n	%
1	buprenorfina – tabletki podjęzykowe	11	14,87
2	morfina podskórną – doraźnie	7	9,46
3	morfina doustnie – tabletki krótko działające	7	9,46
4	tramadol	22	29,73
5	paracetamol	5	6,76
6	bez dodatkowych analgetyków	22	29,73
	łącznie chorych	74	100

**Tabela 3.** Objawy niepożądane

Lp.	Objawy niepożądane	n	%
1	nudności i wymioty	5	6,77
2	odczyny skórne	3	4,05
3	bez objawów niepożądanych	66	89,18
	razem	74	100

Do leczenia bólu stosowano buprenorfinę podawaną przezskórną. Do terapii uzupełniającej wykorzystywano buprenorfinę podjęzykową, morfinę, tramadol i paracetamol (tab. 2.).

Efekt działania przeciwbólowego oceniano za pomocą trzypunktowej skali oceny werbalnej, klasyfikując go do następujących trzech kategorii: brak efektu przeciwbólowego, efekt mierny i dobry efekt przeciwbólowy.

Wyniki opracowano przy użyciu programu CSS Statistica. Poziom istotności przyjęto jako  $p < 0,05$ .

## WYNIKI

W badanej grupie (74 chorych) było 27 kobiet (36,49%) i 47 mężczyzn (63,51%) ( $p < 0,01$ ). U pacjentów stosowano buprenorfinę podawaną przezskórną w dawkach 35–105  $\mu\text{g}/\text{godz.}$  przez 7–401 dni (50,74  $\pm$  57,73). U wszystkich chorych zaobserwowano zmniejszenie nasilenia bólu (ryc. 1.), a efekt przeciwbólowy leku oceniono jako dobry u 60 (81,08%) i mierny u 14 osób (18,92%) ( $p < 0,001$ ).

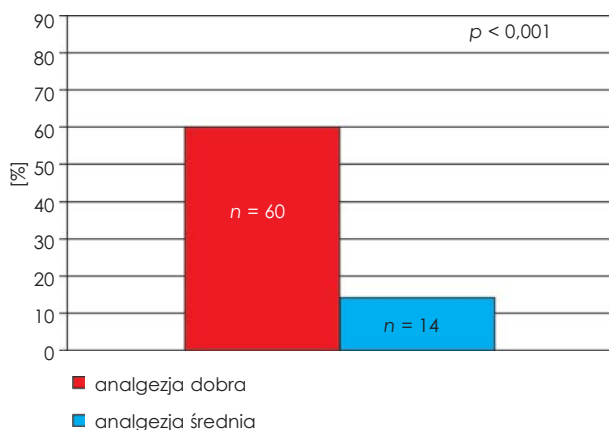
W obserwowanej grupie bóle przebijające leczone za pomocą tramadolu i paracetamolu, który był zlecany w przypadku chorych stosujących Transtec 35  $\mu\text{g}/\text{godz.}$  Chorzy leczeni wyższymi dawkami buprenorfiny podawanej przezskórną otrzymywali buprenorfinę podjęzykową lub morfinę w postaci tabletek albo ampułek podawanych podskórną (tab. 2.).

Profilaktyki przeciwwzparciowej wymagało 21 osób (28,38%), u żadnego z chorych nie stosowano postępowania inwazyjnego w postaci wlewek doodbytniczych.

Nudności wystąpiły u 5 (6,77%), a wymioty u 2 chorych (2,70%). Wszyscy badani, u których pojawiły się nudności i wymioty, byli leczeni doraźnie buprenorfiną w postaci podjęzykowej. Nudności i wymioty ustąpiły po lekach przeciwwymiotnych u 4 chorych (5,41%), 1 pacjentka (1,36%) wymagała odstawienia leku. U 3 badanych stwierdzono skórne odczyny uczuleniowe (4,05%), a u jednego z nadmierną potliwością skóry – tendencją do odklejania się plastrów (1,36%). Nie obserwowano innych powikłań związanych ze stosowaną terapią. Częstość występowania objawów niepożądanych przedstawiono w tab. 3. oraz na ryc. 2.

## OMÓWIENIE

Pozytywny efekt przeciwbólowy buprenorfiny podawanej przezskórną opisywano wielokrotnie. W badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów leczonych w 140 ośrodkach hematologiczno-onkologicznych Schmitz i wsp. uzyskali dobry efekt leczenia bólu nowotworowego tym lekiem u ponad 65%

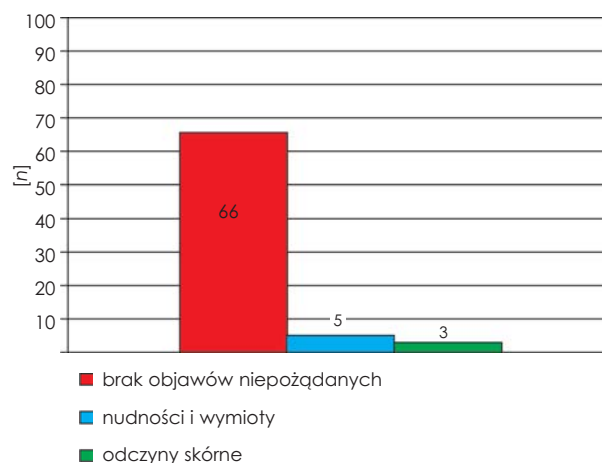
**Rycina 1.** Efekt przeciwbólowy buprenorfiny podawanej przezskórnie

chorych, w porównaniu z 2% chorych wskazujących na lepszy efekt uprzednio stosowanej terapii przeciwbólowej. Ze względu na niesatysfakcjonujący efekt leczenia, w cytowanym badaniu ze stosowania buprenorfiny zrezygnowano u 6,6% chorych [2].

Celem innego badania była ocena długoterminowej skuteczności i tolerancji buprenorfiny podawanej przezskórnie u pacjentów skarżących się na przewlekły ból, których zakwalifikowano z wcześniejszych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. W badaniu uczestniczyło 239 pacjentów. Efekt przeciwbólowy oceniano za pomocą czteropunktowej skali oceny werbalnej, klasyfikując go do następujących czterech kategorii: niezadowalający efekt przeciwbólowy, zadowalający efekt przeciwbólowy, dobry efekt przeciwbólowy i całkowite ustąpienie bólu. Spośród osób uczestniczących w badaniu, 86,6% po zastosowaniu buprenorfiny podawanej przezskórnie ustąpienie bólu określiło jako minimalnie satysfakcjonujące [4].

W obserwowanej grupie połączeniu buprenorfiny podawanej przezskórnie z innymi lekami stosowanymi z powodu bólów przebiegających nie towarzyszyły dodatkowe objawy niepożądane. W badaniu Camba i wsp. obserwowano korzystny efekt z łącznego stosowania buprenorfiny podawanej przezskórnie z tramadolem i paracetamolem [11].

Użycie buprenorfiny podawanej przezskórnie i morfiny podawanej doustnie u pacjentów z bólem przewlekłym w badaniu González-Escalada i Grupy Badawczej nad Opioidami z Hiszpańskiego Towarzystwa Badania Bólu wykazało skuteczność analgetyczną podobną do równoważnych dawek analgetycznych morfiny podawanej doustnie. Zastąpienie morfiny doustnej przez plaster z buprenorfiną nie spowodowało ponownego wystąpienia bólu. Morfina podawana doraźnie była również skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjentów [12].

**Rycina 2.** Objawy niepożądane buprenorfiny podawanej przezskórnie

W badaniu Sittl i wsp. stwierdzono wykorzystywanie mniejszych dawek doustnej morfiny u chorych leczonych buprenorfiną podawaną przezskórnie w porównaniu z dawkami morfiny doustnej koniecznymi w przypadku osób leczonych proporcjonalnymi dawkami fentanylu [3].

Częstość objawów niepożądanych w obserwowanej grupie, w odniesieniu do nudności, wymiotów oraz odczynów skórnych, była porównywalna z obserwowanymi w innych badaniach [4, 8].

Liczba zapań u chorych leczonych buprenorfiną podawaną przezskórnie była porównywalna z częstością zapań w populacji ludzi zdrowych. Należy podkreślić, że w grupie stosującej buprenorfinę 14% badanych otrzymywało również morfinę. U chorych występowały także inne czynniki ryzyka wystąpienia zapań, takie jak zaawansowana choroba nowotworowa, ograniczona mobilność i średni wiek chorych ok. 65 lat [13].

## WNIOSKI

1. W obserwowanej grupie buprenorfina podawana przezskórnie pozwalała na dobrą kontrolę bólu.
2. Lek był dobrze tolerowany, a nieliczne objawy niepożądane miały niewielkie nasilenie.
3. Nie stwierdzono pojawienia się dodatkowych działań niepożądanych przy jednoczesnym stosowaniu innych leków przeciwbólowych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Pergolizzi J.V., Mercadante S., Echaburu A.V. i wsp. The role of transdermal buprenorphine in the treatment of cancer pain: an expert panel consensus. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1517-1528.

2. Schmitz S., Bruch H.R., Hagen-Aukamp C. Transdermal buprenorphine in patients with cancer-related pain in oncological practice. *J App Ther Res* 2008; 6: 20-31.
3. Sittl R., Likar R., Poulsen-Nautrup B. Equipotent doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine in patients with cancer and non cancer pain: results of the retrospective cohort study. *Clin Ther* 2005; 27: 25-37.
4. Likar R., Kyser H., Sittl R. Long term treatment of chronic pain with transdermal buprenorphine. Results of open-label multicentre follow up study. *Clin Ther* 2006; 28: 943-952.
5. Sacerdote P. Opioids and the immune system. *Palliat Med* 2006; 20 (Suppl 1): S9-15.
6. Sittl R., Nuijten M., Poulsen-Nautrup B. Patterns of dosage changes with transdermal buprenorphine and transdermal fentanyl for the treatment of noncancer and cancer pain: a retrospective data analysis in Germany. *Clin Ther* 2006; 28: 1144-1154.
7. Sorge J., Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study. *Clin Ther* 2004; 26: 1808-1820.
8. Muriel Villoria C., Pérez-Castejón Garrote J.M., Sánchez Magro I. i wsp. Effectiveness and safety of transdermal buprenorphine for chronic pain treatment in the elderly: a prospective observational study. *Med Clin* 2007; 128: 204-210.
9. Pace M.C., Passavanti M.B., Grella E. i wsp. Buprenorphine in long-term control of chronic pain in cancer patients. *Frontiers in Bioscience* 2007; 12: 1291-1299.
10. Koltzenburg M., Pokorny R., Gasser U.E. i wsp. Differential sensitivity of three experimental pain models in detecting the analgesic effects of transdermal fentanyl and buprenorphine. *Pain* 2006; 126: 165-174.
11. Camba M.A., Rodríguez-López M.J., Muriel C. Buprenorphine TDS in the treatment of chronic nociceptive, neuropathic and cancer-related pain. *J App Ther Res* 2007; 6: 3-13.
12. Gonzalez-Escalada JR.; The Opioid Study Group of the Spanish Pain Society. Use of buprenorphine and oral morphine in patient with chronic pain. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; Suppl V: 3-10.
13. Sykes N. The pathogenesis of constipation. *J Support Oncol* 2006; 4: 213-218.