

Zastosowanie buprenorfiny transdermalnej u uzależnionego pacjenta z bólem przewlekłym leczonego substytucyjnie metadonem

The use of transdermal buprenorphine in addicted patients with chronic pain during substitution treatment with methadone

Andrzej Stachowiak

Dom Sue Ryder w Bydgoszczy

Adres do korespondencji:

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

WPROWADZENIE

Ból i nadużywanie substancji opiatowych często współlistnieją ze sobą i wzajemnie na siebie oddziałują, co może prowadzić do trudności w ich leczeniu. Ból przewlekły występuje u 61,3%, a silny u 37% uzależnionych pacjentów, którzy regularnie przyjmują metadon w dawkach podtrzymujących podczas leczenia substytucyjnego, i u 24% pacjentów w chwili przyjmowania do leczenia substytucyjnego [1, 2]. Wyniki badań wskazują, że osoby uzależnione często nie otrzymują właściwego leczenia przeciwbólowego, głównie z powodu obawy lekarzy przed nadużywaniem analgetyków opioidowych oraz trudności w rozpoznawaniu i różnicowaniu bólu przewlekłego u pacjentów podczas leczenia substytucyjnego [3]. Obawy co do nieskuteczności opioidów w leczeniu silnego bólu w czasie terapii substytucyjnej występują zarówno wśród personelu medycznego, jak i samych pacjentów [4]. Powody tych obaw są subiektywne, jednak nie zawsze bezpodstawne. Ostatnie wyniki badań wskazują, że długotrwałe stosowanie opioidów u niektórych pacjentów wywołuje zjawisko hiperalgezji indukowanej opioidami (*opioid hyperalgesia*), tolerancji na opioidy czy wzrostu wrażliwości na ból [5].

W leczeniu bólu przewlekłego o słabym i umiarkowanym natężeniu przyjęto zasadę stosowania w pierwszym rzucie leków nieopiodowych, głównie paracetamolu, niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz leków wspomagających, np. przeciwwymiotnych lub przeciwdepresyjnych, a także zabiegów fizykalnych. Z kolei, w leczeniu silnego bólu standardem są opioidy długo działające stosowane

wane zgodnie z zasadami WHO [5–7]. Wśród lekarzy panuje błędne przekonanie, że przyjmowanie metadonu przez uzależnionych pacjentów jest wystarczającym zabezpieczeniem przed bólem [8]. Dostęp uzależnionych pacjentów do właściwego leczenia przeciwbólowego może być zatem utrudniony ze względu na powszechnie stosowaną monoterapię, opartą głównie na metadonie [1].

Przez ostatnie dekady zalecano stosowanie metadonu, morfiny i oksykodonu w leczeniu silnego bólu u pacjentów uzależnionych od opiatów [8]. Wyniki badań ankietowych przeprowadzonych przez Jamisona i wsp. wykazały jednak, że u połowy pacjentów badanych w centrach leczenia substytucyjnego metadon nie był skuteczny w leczeniu bólu, a nawet utrudniał dostęp do właściwego leczenia bólu w ramach podstawowej opieki zdrowotnej [1].

Od 2002 r., kiedy to Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła buprenorfinę do leczenia substytucyjnego u osób uzależnionych od opiatów, pojawiło się wiele badań wskazujących na większą skuteczność tego opioidu zarówno w leczeniu substytucyjnym, jak i w leczeniu bólu.

Poniżej przedstawiono opis pacjenta uzależnionego od heroiny, z bólem przewlekłym, u którego zastosowano buprenorfinę w postaci transdermalnej.

OPIS PRZYPADKU

Pacjent lat 39, uzależniony od heroiny (od 20 lat), nikotyny (od 15 lat) i benzodwuzepin (od 5 lat), został skierowany przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej do poradni przeciwbólowej z powodu bólów brzucha i kręgosłupa. Przy przyjęciu zgła-

szął ból w okolicy dolnego odcinka kręgosłupa piersiowego i lędźwiowego, odczuwany jako: przeszywanie, klucie, mrowienie i pieczenie oraz promieniowanie do okolicy nadbrzusza. Ból w okolicy nadbrzusza pacjent określił natomiast jako rozlany, piekący i przerywany. Ból nasilał się po lekach doustnych, niektórych posiłkach lub występował spontanicznie.

Natężenie bólu pacjent ocenił wg 11-punktowej (0–10) *Numerycznej skali bólu* na 5/10. Ból o zmiennym natężeniu występował od 2 lat. Ponadto pacjent zgłaszał: silne zaparcia, trudności w zasypianiu, niepokój, brak apetytu, wzmożoną potliwość i poczucie zimna, zwłaszcza w dystalnych częściach ciała. Nastroj pacjenta był obniżony i chwiejny. Pacjent 5 lat temu został włączony do leczenia substytucyjnego w Poradni dla Uzależnionych. Codziennie przyjmował metadon (Methadone, Molteni) w postaci syropu w pojedynczej dawce 30 mg. Próby zwiększenia dawki metadonu zakończyły się niepowodzeniem z powodu odczuwania goryczy oraz palenia w nadbrzuszu, które utrzymywały się przez kilka godzin po przyjęciu leku. Pacjent łączył nasilenie dolegliwości brzusznych z przyjmowaniem metadonu. Z wywiadu pacjenta uzyskano informację, że w ciągu ostatnich kilku miesięcy nastąpiło zmniejszenie masy ciała o ok. 10 kg.

Pacjent jest również pod opieką Poradni Chorób Zakaźnych z powodu zakażenia HIV i HCV. Dwa lata temu był leczony lekami retrowirusowymi. Od 5 lat przyjmuje doustnie alprazolam w dawce 3–4 mg na dobę.

Parametry życiowe w dniu przyjęcia: ciśnienie tętnicze – 105/60 mm Hg, T – 72/min, liczba oddechów – 18/min. Masa ciała pacjenta wynosiła 50 kg.

W badaniu fizykalnym z odchyłami od normy stwierdzono: nieznaczne wybroczyny na podniebieniu twardym, bolesność uciskową w okolicy kręgosłupa Th/L i nadbrzusza, wałowaty opór w śródbrzuszu i dole biodrowym po lewej stronie. W badaniu gastroscopowym rozpoznano zapalenie przełyku, zapalenie żołądka i zapalenie dwunastnicy z nadżerkami. W badaniach radiologicznych kręgosłupa stwierdzono zmiany zwyrodnieniowe (spondyloza).

Pacjentowi zaproponowano zwiększenie dawki metadonu lub przejście na siarczan morfiny w formie tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Pacjent odmówił przyjmowania leków drogą doustną z powodu pojawiających się w przeszłości owrzodzeń śluzówki przewodu pokarmowego i znacznego nasilenia objawów dyspeptycznych. Zastosowano 5 mg, a po godzinie 10 mg siarczanu morfiny (Morphini Sulfas, amp. 0.02, WZF POLFA) podskórnie bez skutku przeciwbólowego.

Zaproponowano przejście na buprenorfinę w postaci plastrów, na co pacjent po namyśle wyraził

zgody. Przejście z metadonu na plastry z buprenorfiną (Transtec, Grunenthal) nastąpiło po 24 godz. od przyjęcia ostatniej dawki metadonu. Wielkość dawki transdermalnej buprenorfiny ustalono drogą pośrednią, wyliczając dawkę równoważną morfiny i wykorzystując przelicznik dla metadonu równy 4,0 (dawka równoważna morfiny = dawka dobowo metadonu \times 4) stosowaną w leczeniu bólu przewlekłego [9]. Następnie obliczoną wartość zwiększono o 50% z uwagi na ból. Łączna dawka równoważna morfiny wyniosła 180 mg na dobę. Następnie, korzystając ze wskaźnika ekwipotencji pomiędzy buprenorfiną i morfiną – 1 : 100 – obliczono dawkę dobową buprenorfiny, która wyniosła 1,8 mg, a w przeliczeniu na postać transdermalną tego leku: 70–105 μ g/godz. [10]. Ostatecznie zalecono pacjentowi buprenorfinę w plastrze, w dawce 105 μ g/godz. co 4 dni.

W kolejnych dniach uzyskano znaczne zmniejszenie bólu i innych objawów, takich jak: bezsenność, drażliwość i niepokój. Pacjent był zadowolony z ograniczenia stosowania leków doustnych, zwłaszcza niechętnie przyjmowanego syropu z metadonem. W chwili obecnej, z uwagi na zmniejszenie się bólu i mniejsze zapotrzebowanie na opioidy, pacjent ma zmniejszoną dawkę buprenorfiny o 50% w stosunku do dawki początkowej. Po wprowadzeniu buprenorfiny nie obserwowano zespołu odstawienia oraz nie zanotowano przyjmowania innych opioidów, co zostało potwierdzone odpowiednimi testami na obecność opiatów w ślinie. Zużycie alprazolamu przez pacjenta obniżyło się nieznacznie do 2–3 mg na dobę.

OMÓWIENIE

Zasadniczym problemem w leczeniu bólu u opisanego pacjenta, przyjmującego metadon podczas leczenia substytucyjnego, był wybór opioidu. Z uwagi na niepowodzenie zwiększenia dawki substytucyjnej metadonu i niechęć pacjenta do wszelkich leków doustnych, zrezygnowano z klasycznego postępowania, uwzględniającego przyjmowanie metadonu w 2 lub 3 podzielonych dawkach, z podwyższeniem ogólnej dawki dobowej. Wyniki badań endoskopowych żołądka uniemożliwiły wprowadzenie leków niesteroidowych przeciwzapalnych na stałe. Brak odpowiedzi przeciwbólowej na podawanie czystego agonisty receptora opioidowego μ – morfiny – drogą podskórną w dawce 5 i 10 mg nie rokował skuteczności tej grupy opioidów w późniejszym leczeniu.

Obecnie szeroko dyskutowanym efektem długotrwałego stosowania pełnego agonisty receptora μ jest rozwój tolerancji na ból. Zjawisko to związane jest m.in. z przewagą mechanizmów pronocycep-

tywnych nad antynocyceptywnymi, *down regulation* receptora μ , zwiększeniem stężenia dynorfin, cholecystokininy (CCK), peptydu pochodnego genu kalcytoniny (CGRP) czy aktywacją receptora NMDA [11–14]. Wyniki ostatnich badań wskazują, że pacjenci uzależnieni i otrzymujący przewlekle metadon mieli obniżony próg odczuwania bólu i obniżoną tolerancję na ból prowokowany zimnem [15, 16]. U pacjentów tych wykazano istnienie krzyżowej tolerancji na przeciwbólowe działanie morfiny i co za tym idzie, małą jej skuteczność [17]. Co więcej, w celu zmniejszenia bólu pacjenci ci wymagali bardzo wysokich dawek morfiny, które mogą doprowadzić do depresji oddechowej [18]. Z kolei zmniejszenie lub odstawienie opioidów prowadziło do zmniejszenia zjawiska tolerancji lub obniżenia natężenia bólu [19, 20].

Z uwagi na formę leku – możliwość uniknięcia przyjmowania go doustnie i „oszczędzenia” przewodu pokarmowego – pacjent wyraził zgodę na próbę leczenia buprenorfiną transdermalną. Pacjent podzielił się również swymi obawami, które są tematem wiodącym na niektórych portalach internetowych, dotyczącymi m.in. „blokady opioidowej”, wystąpienia objawów odstawienia lub niewielkiej skuteczności buprenorfiny w formie tabletek podjęzykowych pod nazwą Suboxone (buprenorfina + nalokson) lub Subutex (buprenorfina).

Przeliczanie dawki metadonu na buprenorfinę transdermalną także okazało się trudne do realizacji. Nie znaleziono bezpośrednich przeliczników dla równoważnych dawek metadonu i buprenorfiny, więc przy przejściu z metadonu na morfinę wykorzystano przelicznik 4,0, podobnie jak przy ustalaniu dawek w leczeniu bólu [9]. Podobny przelicznik – 4,6 – uzyskano przy przechodzeniu z metadonu na morfinę o 24-godzinnym działaniu u uzależnionych pacjentów leczonych substytucyjnie metadonem [24].

Przy przejściu na buprenorfinę nie odnotowano objawów odstawienia. Zwykle łagodne objawy odstawienia, przy przejściu z 30 mg metadonu na dobę, obserwowano, gdy buprenorfina została podana po 2 godz. od podania ostatniej dawki metadonu. Zachowanie co najmniej 20-godzinnego odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami tych leków było wystarczające, aby zapobiec wystąpieniu objawów odstawienia. Dla wyższych dawek metadonu, np. 60 mg na dobę, odstęp ten powinien wynosić 40 godz. [25].

Dzięki unikalnemu profilowi farmakologicznemu – buprenorfina jest częściowym agonistą receptorów μ , agonistą receptora podobnego do opioidowego 1 (ORL-1) oraz antagonistą receptorów μ i δ – lek ten wywołuje mniej objawów euforycznych i neurotoksycznych. Ryzyko depresji oddechowej lub zgonu z powodu przedawkowania leku jest również mniejsze w porównaniu z szeroko stosowa-

nyimi czystymi agonistami receptora μ [21]. Buprenorfina, dzięki interakcji z różnymi białkami G, nie daje krzyżowej tolerancji z czystymi agonistami receptora μ i może blokować centralną sensytyzację odpowiadającą m.in. za hiperalgezę, która jest powszechnie obserwowanym zjawiskiem w patogenezie bólu neuropatycznego [20, 23].

Ponadto nagle zaprzestanie stosowania buprenorfiny wywołuje mniej nasilone objawy zespołu odstawienia. Dzięki swym właściwościom lek jest szeroko wykorzystywany w wielu krajach zarówno w detoksykacji ambulatoryjnej, jak i terapii podtrzymującej u osób uzależnionych [22]. Cena tych leków jednak, a zwłaszcza Suboxonu, jest na tyle wysoka, że nie są one popularne w naszym kraju. W województwie kujawsko-pomorskim działa jedna poradnia dla osób uzależnionych, która prowadzi substytucję z wykorzystaniem metadonu.

Podsumowując, należy zwrócić uwagę zarówno na występowanie bólu u osób uzależnionych w czasie leczenia podtrzymującego metadonem, jak i na możliwości jego leczenia za pomocą opioidów o szerszym spektrum oddziaływania na receptory opioidowe. Zarówno w leczeniu bólu, jak i kontynuowaniu leczenia podtrzymującego substytucyjnego skuteczna i wygodna w użyciu okazała się buprenorfina transdermalna. Istotnym problemem jest ograniczona z powodów ekonomicznych dostępność buprenorfiny dla pacjentów objętych programem substytucyjnym, jak również tych z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego.

PIŚMIENNICTWO

1. Jamison R.N., Kauffman J., Katz N.P. Characteristics of methadone maintenance patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2000;19: 53-62.
2. Rosenblum A., Joseph H., Fong C. i wsp. Prevalence and characteristic of chronic pain among chemically dependent patients in methadone maintenance and residential treatment facilities. *JAMA* 2003; 289: 2370-2378.
3. Krupp T., Delaney K.A. Inadequate analgesia in emergency medicine. *Ann Emerg Med* 2004; 43: 494-503.
4. Gonzales G.R., Coyle N. Treatment of cancer pain in a former opioid abuser: fears of the patient and staff and their influence on care. *J Pain Symptom Manag* 1992; 7: 246-249.
5. Compton P., Athanasos P., Elashoff D. Withdrawal hyperalgesia after acute opioid physical dependence in nonaddicted humans: a preliminary study. *J Pain* 2003; 4: 511-519.
6. Alford D.P., Compton P., Samet J.H. Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy. *Ann Intern Med* 2006; 144: 127-134.
7. Portenoy R.K. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. *J Pain Symptom Manage* 1996; 1: 203-217.
8. Scoping Document for WHO Treatment Guideline on Non-malignant Pain in Adults Adopted in WHO Steering Group on Pain Guidelines, 14 October 2008.

9. Zenz M., Strumpf M., Tryba M. Long-term oral opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 69-76.
10. Scimeca M.M., Savage S.R., Portenoy R., Lowinson J. Treatment of pain in methadone-maintained patients. *Mt Sinai J Med* 2000; 67: 412-422.
11. Pereira J., Lawlor P., Vigano A. i wsp. Equianalgesic Dose Ratios for Opioids: A Critical Review and proposals for long-term dosing. *J Pain Symp Manage* 2001; 22: 672-687.
12. Sittl R., Likar R., Nautrup B. Equipotent doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine in cancer and non-cancer patients: results of retrospective cohort study. *Clin Ther* 2005; 27: 225-237.
13. Ossipov M.H., Lai J., King T. i wsp. Underlying mechanisms of pronociceptive consequences of prolonged morphine exposure. *Biopolymers* 2005; 80: 319-324.
14. Zadina J.E., Chang S.L., Ge L.J., Kastin A.J. Mu opiate receptor down-regulation by morphine and up-regulation by naloxone in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265: 254-262.
15. Mitra S. Opioid-induced hyperalgesia: pathophysiology and clinical implications. *J Opioid Manag* 2008; 4: 123-130.
16. Chang G., Chen L., Mao J. Opioid tolerance and hyperalgesia. *Med Clin North Am* 2007; 91: 199-211.
17. Compton P., Charuvastra V.C., Kintaudi K., Ling W. Pain response in methadone-maintained opioid abusers. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 237-245.
18. Doherty M., White J.M., Somogyi A.A. i wsp. Hyperalgesic responses in methadone maintenance patients. *Pain* 2002; 99: 608-609.
19. Doherty M., Somogyi A.A., White J.M. i wsp. Methadone maintenance patients are cross-tolerant to the antinociceptive effects of morphine. *Pain* 2001; 93: 155-163.
20. Athanasos P., Smith C.S., White J.M. i wsp. Methadone maintenance patients are cross-tolerant to the antinociceptive effects of very high plasma morphine concentrations. *Pain* 2006; 120: 267-275.
21. Younger J., Barelka P., Carroll I. i wsp. Reduced cold pain tolerance in chronic pain patients following opioid detoxification. *Pain Med* 2008; 9: 1158-1163.
22. Baron M.J., McDonald P.W. Significant pain reduction in chronic pain patients after detoxification from high-dose opioids. *J Opioid Manag* 2006; 2: 277-282.
23. Bell J.R., Butler B., Lawrence A. i wsp. Comparing overdose mortality associated with methadone and buprenorphine treatment. *Drug Alcohol Depend* 2009; 104: 73-77.
24. Jones H.E. Practical consideration for the clinical use of buprenorphine. *Sci Pract Perspect* 2004; 2: 4-20.
25. Induru R.R., Davis M.P. Buprenorphine for neuropathic pain – targeting hyperalgesia. *Am J Hosp Palliat Care* 2009; 26: 470-473.
26. Mitchell T.B., White J.M., Somogyi A.A., Bochner F. Slow-release oral morphine versus methadone: a crossover comparison of patient outcomes and acceptability as maintenance pharmacotherapies for opioid dependence. *Addiction* 2004; 99: 940-945.
27. Kögel B., Christoph T., Straßburger W., Friderichs E. In clinical analgesic range, switch between buprenorphine and full μ agonists can be done without loss of analgesic efficacy and without a refractory period between cessation of buprenorphine and start of new μ agonists. *European J Pain* 2005; 9: 599-611.