

Flora M. Bourne¹, Zbigniew Zylicz²¹Hull York Medical School, Hull, Wielka Brytania²Dove House Hospice, Hull, Wielka Brytania

Badanie dotyczące stosowania buprenorfiny w plastrach w opiece paliatywnej

Przedrukowano za zgodą z: *Advances in Palliative Medicine* 2010; 9, 2: 39–44

Streszczenie

Przezskórne podawanie buprenorfiny jest nową formą starego leku dostępną w terapii bólu nowotworowego i nienowotworowego. Lek ten ma liczne zachęcające właściwości i okazał się skuteczny w badaniach klinicznych u chorych na nowotwory, cierpiących z powodu bólu. Autorzy niniejszej pracy przeprowadzili badanie dotyczące stosowania buprenorfiny w plastrach przez okres 1 roku. Do badania włączono 58 chorych (67 okresów hospitalizacji), analizowano ich historie chorób i karty leków. Chorzy niestosujący wcześniej opioidów zaczęli od dawki 5 lub 10 $\mu\text{g/h}$. Średnia dawka buprenorfiny wynosiła 22,3 $\mu\text{g/h}$ [95% CI: 16–28,6], zwiększana w 8. dniu do 25,4 $\mu\text{g/h}$ (95% CI: 18,6–32), aż do ostatecznej dawki 31,3 $\mu\text{g/h}$ (95% CI: 20,9–41,6) w ostatnim, 19. dniu leczenia (95% CI: 14,5–23,5). Łączny wzrost dawki wyniósł średnio 2% dziennie. Około połowa chorych wymagała, oprócz stosowania buprenorfiny, podania innych opioidów o powolnym lub natychmiastowym uwalnianiu — zwykle były to morfina lub oksykodon. Zamiana z morfiny, oksykodonu czy fentanylu na buprenorfinę przebiegała bez problemów u wszystkich chorych. Wykazano nieistotny statystycznie spadek zużycia morfiny czy oksykodonu przy zamianie na buprenorfinę, w przeliczeniu na ekwiwalenty doustnej morfiny. W przypadku fentanylu dawka liczona jako ekwiwalenty doustnej morfiny była istotnie mniejsza ($p = 0,0039$) po zamianie na buprenorfinę. Nie stwierdzono antagonistycznych działań między lekami. Podsumowując, buprenorfina w plastrach wydaje się skuteczna w terapii bólu nowotworowego, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z innymi opioidami. Zamiana z fentanylu może być alternatywą dla osiągnięcia lepszej kontroli bólu ze znacznie mniejszą toksycznością — zagadnienie to powinno być dokładniej zbadane.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2010; 4, 3: 99–104

Słowa kluczowe: buprenorfina, opieka paliatywna, ból nowotworowy, zamiana opioidów

Wstęp

Opioidy nadal są podstawą terapii bólu u chorego na nowotwór [1, 2]. Na rynku jest dostępnych wiele opioidów, ale nie udało się jeszcze sprecyzować, które z nich trzeba stosować jako pierwsze. Nie można również stwierdzić, czy dany opioid jest lepszy od innego, a wyboru dokonuje się przypadkowo na podstawie dostępności, ceny i preferencji

chorego. Duży wpływ na przepisywanie leku ma przemysł farmaceutyczny, który sponsoruje badania o niewielkiej wartości dowodów, nieoparte na doświadczeniu [3]. Nigdy nie potwierdzono badaniami klinicznymi popularnego poglądu, że leki będące wyłącznie lub całkowicie agonistami receptora μ -opiodowego są lepsze niż częściowi agoniści, mimo to przez dziesiątki lat prawie nie stosowano buprenorfiny.

Adres do korespondencji: dr Zbigniew Zylicz

Consultant in Palliative Medicine

Dove House Hospice, Hull, HU8 8DH, Wielka Brytania

e-mail: b.zylicz@dovehouse.org.uk

Tłumaczenie: lek. Joanna Jassem



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2010; 4, 3: 99–104

Copyright © 2010 Via Medica, ISSN 1898–0678

Od kilkudziesięciu lat jest znane działanie przeciwbólowe buprenorfiny w tabletkach podjęzykowych [4]. W środowisku opieki paliatywnej stwierdzono, że lek jest skuteczny w kontroli bólu u chorych nowotworowych [4–10]. Niedawno pojawiła się nowa forma buprenorfiny w postaci plastrów — z pewnością ma ona kilka zachęcających właściwości, które można wykorzystać dla dobra chorych cierpiących z powodu bólu. Dane dotyczące tej nowej formy nadal są nieliczne. Powstało niewiele prac na temat zamiany innego opioidu na buprenorfinę; było to bodźcem dla autorów do przeprowadzenia niniejszego badania. Ważne jest także stwierdzenie, jak dużo innych opioidów należy stosować razem z buprenorfiną, aby osiągnąć optymalne działanie.

Materiał i metody

Retrospektywnie przeanalizowano karty leków z okresu od 1 kwietnia 2009 roku do 1 kwietnia 2010 roku. Do badania włączono wszystkich ostatecznie przyjętych chorych — zarówno tych, których wypisano później, jak i tych, którzy zmarli. Nie włączono do badania pacjentów z przychodni, ponieważ w ich kartach zwykle brakowało danych dotyczących leków stosowanych przy bólu przebijającym. Niektórych chorych przyjmowano więcej niż raz, co uwzględniono w kilku analizach. Po przyjęciu chorego na oddział oceniano nasilenie bólu. Jeśli ból kontrolowano niewystarczająco i/lub terapia wiązała się z silnymi działaniami niepożądanymi, początkowo stosowany opioid zamieniano na buprenorfinę. W celu obliczenia odpowiedniej dawki opioidu wykorzystano kalkulator opioidowy dostępny na stronie internetowej: <http://book.pallcare.info/index.php?op=plugin&src=opiconv>. Dawkę początkową buprenorfiny przy zamianie z fentanylu zmniejszono o 50% w porównaniu z wyliczoną dawką ($\mu\text{g}/\mu\text{g}$). Dawki buprenorfiny dostosowywano po tygodniu w celu osiągnięcia optymalnego działania. Do analizy zwykle brano pod uwagę dawkę z 8. i ostatniego pełnego dnia leczenia, który poprzedzał zgon lub wypisanie chorego do domu. Dla potrzeb analizy dawki wszystkich opioidów przeliczono na doustne ekwiwalenty morfiny (OME, *oral morphine equivalents*) na 24 godziny. Przyrost dawki obliczano jako procent początkowej dawki dziennej. Prawdopodobieństwo liczone za pomocą testu Wilcoxa i za istotne uznano wartości $p < 0,05$.

Wyniki

Dane demograficzne chorych

W ciągu 12 miesięcy do Hospicjum Dove House przyjęto 289 chorych. Pięćdziesięciu ośmiu nowym

pacjentom (20%) przepisano buprenorfinę. Sześciu chorych przyjęto więcej niż raz, dlatego do badania dodano 9 okresów hospitalizacji, przez co łącznie uzyskano 67 okresów hospitalizacji. Czterdziestu siedmiu (81%) chorych otrzymujących buprenorfinę cierpiało na chorobę nowotworową, z czego 14 (30%) na raka płuca. Średni wiek badanych wynosił 67 lat [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 45–84]. Było 36 kobiet (62%) i 22 mężczyzn (38%). Średnia długość hospitalizacji wynosiła 18 dni (95% CI: 14,9–21,2), a średni okres terapii buprenorfiną 15,8 dnia (95% CI: 12,7–18,8). Niektórych chorych leczono buprenorfiną po kilku dniach obserwacji. Łączna liczba dni leczenia wyniosła 1071. Czterdzieści dwa okresy hospitalizacji (62%) zakończyły się wypisem do domu, 24 (35%) zgonem chorego, w 2 (3%) przypadkach leczenie wstrzymano ze względu na działania niepożądane.

Początkowa dawka buprenorfiny i zwiększanie dawek

Jedenastu chorych, wcześniej niestosujących opioidów, rozpoczęło terapię od dawki 5 $\mu\text{g}/\text{h}$ (9 osób) lub 10 $\mu\text{g}/\text{h}$ (2 osoby). W tej grupie do końca obserwacji nie zmieniono dawki, co sugeruje dobrą kontrolę objawów. U tych chorych inne opioidy stosowano wyjątkowo. U 36 pacjentów leczonych uprzednio innymi opioidami, terapię buprenorfiną zapoczątkowali autorzy niniejszej pracy i długość hospitalizacji wynosiła powyżej 7 dni. Krótszych okresów hospitalizacji nie analizowano. U tych 36 chorych średnia dawka początkowa buprenorfiny wynosiła 22,3 $\mu\text{g}/\text{h}$ (95% CI: 16–28,6) i zwiększono ją w 8. dniu do 25,4 $\mu\text{g}/\text{h}$ (95% CI: 18,6–32), aż do osiągnięcia ostatecznej dawki 31,3 $\mu\text{g}/\text{h}$ (95% CI: 20,9–41,6) w ostatnim, 19. dniu (95% CI: 14,5–23,5). Łączny obliczony procentowy wzrost dawki wynosił średnio 2% dziennie. Nie było istotnej różnicy w procentowym przyroście dawki w fazie miareczkowania (dni 1.–7.) i w kolejnych dniach leczenia.

Czas do osiągnięcia optymalnej dawki

Czas do osiągnięcia optymalnej dawki szacowano u 47 chorych, którzy rozpoczęli terapię buprenorfiną w trakcie pierwszej hospitalizacji. U 25 osób (53,2%) dawka początkowa stała się od razu dawką optymalną i nie zmieniono jej do końca okresu leczenia. U 11 chorych (23,4%) optymalną dawkę ustalono podczas 8 dni i następnie ją kontynuowano; u 5 (10,6%) optymalną dawkę ustalono w dniach 7.–14., a u 6 (12,8%) dawkę ustalono po upływie 15 dni lub nie udało się jej w ogóle ustalić i ciągle ją zwiększano. Dotyczyło to pacjentów, u których dawkę buprenorfiny zwiększ-

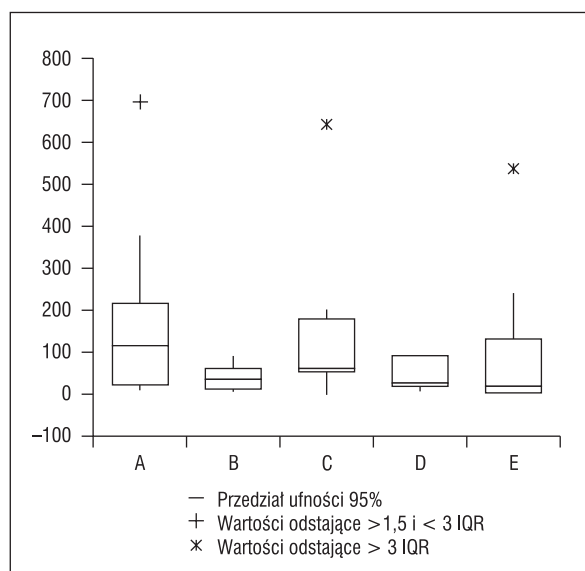
szano w ostatnim tygodniu życia. Możliwe, że u wielu chorych ze wzrastającą dawką buprenorfiny i innych opioidów w ostatnim okresie życia zwiększa się natężenie bólu i/lub rozwija się tolerancja opioidowa.

Zamiana na buprenorfinę

Pośród 49 chorych, u których autorzy rozpoczęli terapię buprenorfiną, 11 (22,4%) nie stosowało wcześniej opioidów, 10 (20,4%) przyjmowało oksykodon, 12 (24,5%) leczono siarczanem morfiny, 4 (8,2%) otrzymywało fentanyl, 4 (8,2%) morfinę i fentanyl, 2 (4%) oksykodon i fentanyl, 2 (4%) morfinę, diamorfinę podskórną i fentanyl, 1 (2%) morfinę i diamorfinę podskórną, a 3 (6%) kodeinę.

Zamiana na buprenorfinę z oksykodonu i morfiny

U 10 chorych zamieniono oksykodon na buprenorfinę (ryc. 1). W większości przypadków przyczyną była niewystarczająca kontrola bólu. Dawka oksykodonu (w OME) przed zamianą wynosiła 177,5 mg/24 h (95% CI: 23–332). Dawka buprenorfiny i oksykodonu w 8. dniu wynosiła 193,8 mg/24 h (95% CI: 21,3–408,8) w OME, a w ostatnim, 20. (95% CI: 3,9–36)



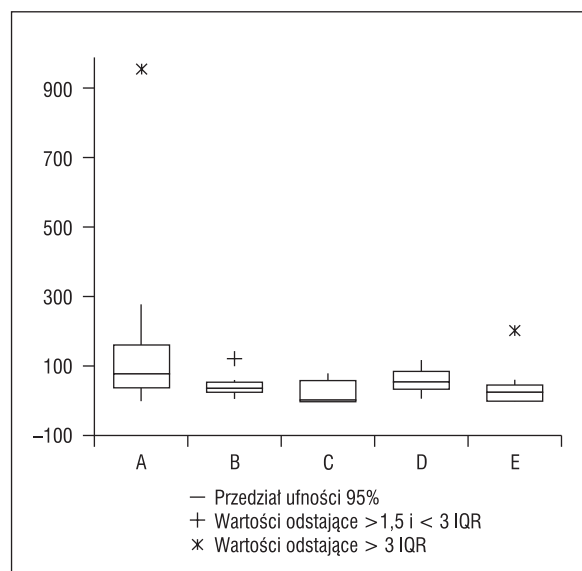
Rycina 1. Zamiana oksykodonu na buprenorfinę (n = 10). Na osi Y doustne ekwiwalenty morfiny w mg/24 h. A — dawka oksykodonu przed zamianą, B — dawka buprenorfiny w 8. dniu, C — dawka oksykodonu w 8. dniu potrzebna do zapewnienia dobrej kontroli bólu, D — dawka buprenorfiny w ostatnim, 20. (95% CI: 3,9–36) dniu leczenia, E — dawka oksykodonu w ostatnim dniu leczenia potrzebna do zapewnienia dobrej kontroli bólu. Różnice między grupami są nieistotne statystycznie (p = 0,3)

dniu leczenia — 140,9 (95% CI: 4–277,8). Różnica średnich była nieistotna statystycznie (p = 0,3).

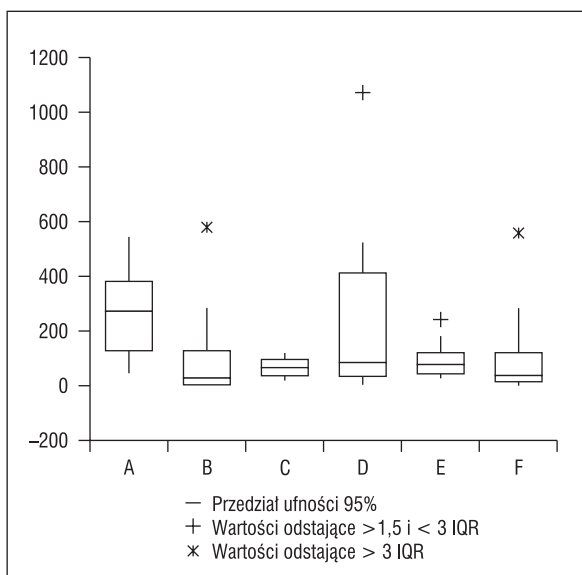
U 6 chorych w wyniku zamiany na buprenorfinę ostateczne dawki buprenorfiny (przeliczając na OME) były niższe niż dawki początkowe opioidów lub możliwa była rezygnacja ze stosowania innych opioidów. U 4 chorych zamiana przyniosła bardzo nieznaczne zmniejszenie stosowanej dawki lub jego brak, a pacjenci nadal potrzebowali znaczących dawek innych opioidów. U żadnego chorego ostateczna dawka opioidów nie była większa niż przed zamianą.

U 12 chorych zamieniono siarczan morfiny na buprenorfinę (ryc. 2). Dawka morfiny przed zamianą wynosiła 162,7 mg/24 h (95% CI: 4,5–329,9) w OME. W 8. dniu dawka buprenorfiny i morfiny wynosiła 71,6 mg/24 h (95% CI: 20,1–123), a w ostatnim, 13. dniu (7,1–18,4) terapii dawki buprenorfiny i morfiny wynosiły 97,5 mg/24 h (95% CI: 44,1–150,9). Różnice między średnimi nie były istotne statystycznie (p = 0,3).

U 8 chorych zamiana pozwoliła na zastosowanie znacznie mniejszych ostatecznych dawek buprenorfiny bez potrzeby stosowania dodatkowych opioidów. U 4 chorych zamiana pozwoliła tylko nieznacznie lub w ogóle zmniejszyć dawkę, a chorzy nadal wymagali przyjmowania znaczących dawek innych opioidów. W żadnym przypadku dawki leków nie były większe niż przed zamianą.



Rycina 2. Zamiana siarczanu morfiny na buprenorfinę (n = 12). Na osi Y doustne ekwiwalenty morfiny w mg/24 h. A — dawka morfiny przed zamianą, B — dawka buprenorfiny 8 dni po zamianie, C — dawka morfiny nadal potrzebna w 8. dniu do kontroli bólu, D — dawka buprenorfiny w ostatnim, 13. dniu leczenia (7,1–18,4), E — dawka morfiny nadal potrzebna do pełnego działania przeciwbólowego. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie (p = 0,3)



Rycina 3. Zamiana fentanylu na buprenorfinę (n = 12). Na osi Y doustne ekwiwalenty morfiny w mg/24 h. A — dawka fentanylu przed zamianą, B — dawka innych opioidów potrzebnych do kontrolowania bólu, C — dawka buprenorfiny nadal w 8. dniu, D — dawka innych opioidów w 8. dniu, E — dawka buprenorfiny w ostatnim pełnym 18. dniu leczenia (95% CI: 11–24,1), F — dawka innych opioidów w ostatnim pełnym dniu leczenia. Różnice między A i C, A i E były istotne statystycznie (p = 0,0039)

Zamiana na buprenorfinę z fentanylu

U 12 chorych fentanyl zamieniono na buprenorfinę (ryc. 3) — u 10 z powodu niewystarczającej kontroli bólu, u 2 ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Tylko 4 chorych otrzymywało wyłącznie fentanyl. Pozostali potrzebowali innych opioidów przed zamianą. Gdy przeliczono dawki fentanylu i innych opioidów przed zamianą na OME, wynosiły one 368,2 mg/24 h (95% CI: 185,8–550,6). W 8. dniu po zamianie dawka buprenorfiny i innych opioidów wynosiła 309,9 mg/24 h (95% CI: 53–566,7). W ostatnim, 18. dniu (95% CI: 11–24,1) terapii dawka buprenorfiny i innych opioidów wynosiła 196,4 mg/24 h (95% CI: 60,3–332,6). Różnica w dawkach opioidów między dniem 0. a ostatnim dniem terapii była istotna statystycznie (p = 0,0039).

Rycina 3 ilustruje dawki fentanylu i innych opioidów (w OME) w 0., 8., i ostatnim dniu terapii. Początkowo, w dniu 0., dawki fentanylu były duże, a innych opioidów niewielkie; zmieniło się to w 8. dniu. Mniejsze dawki buprenorfiny uzupełniano większymi dawkami innych opioidów. W ostatnim dniu terapii dawki buprenorfiny pozostały stosunkowo małe, natomiast dawki innych opioidów zmniejszono porównywalnie do dawek z 0. dnia.

Tabela 1. Działania niepożądane u chorych leczonych buprenorfiną

Działanie niepożądane	Liczba chorych
Splątanie	2
Halucynacje	1
Nudności	1
Zawroty głowy	2
Podrażnienie skóry	1
Problemy z przywieraniem plastra	1

Działania niepożądane

Ośmiu z 58 (13,8%) chorych leczonych przezskórną buprenorfiną doświadczyło trudnych do zniesienia działań niepożądanych (tab. 1). Jeden chory miał halucynacje po 4 dniach od rozpoczęcia leczenia. Zmusiło to autorów do zakończenia terapii buprenorfiną. Jednego chorego rodzina uznała za splątanego po jednym dniu terapii dawką 5 µg/h i zażądała wstrzymania leczenia. Jeden chory, który początkowo był splątany, otrzymał haloperidol z dobrym skutkiem. U pozostałych 7 chorych objawy wystąpiły od kilku godzin do kilku dni po zwiększeniu dawki, a ponowne jej zmniejszenie we wszystkich przypadkach spowodowało ustąpienie objawów. U kilku chorych pod plastrzem pojawiła się wysypka. W żadnym przypadku nie było to przyczyną wstrzymania dalszej terapii. Niestety, danych dotyczących wysypki skórnej dobrze nie udokumentowano w historiach chorób. To samo dotyczy zaparć. U wielu chorych występowały zaparcia i leczono je środkami przeczyszczającymi. Ten objaw był stosunkowo mało uciążliwy i nie przyczynił się do zmiany leczenia. Kilku chorych leczonych wcześniej opioidami zgłaszało ciężkie zaparcia; nasilenie tego objawu zmniejszyło się po zamianie na buprenorfinę. Nie stwierdzono biegunek z odbicia. Niestety, tego również dobrze nie udokumentowano w historiach chorób i nie może to być przedmiotem niniejszej analizy.

Dyskusja

Przezskórna buprenorfina od niedawna jest dostępna w terapii bólu pochodzenia nowotworowego i nienowotworowego. Nadal nie ufa się temu leкови i nie stosuje się go często z powodu nieprawdziwego stwierdzenia, że pełni agoniści opioidowi są lepszymi lekami niż częściowi agoniści [3]. W hospicjum autorów niniejszej pracy przeprowadzono badanie dotyczące wykorzystania tego leku w kontroli bólu u chorego na nowotwór. Wartość przedstawionych przez nich danych jest ograniczona ze względu na retrospektywny charakter ich pracy, małą liczbę chorych w każdej grupie i brak moż-

liwości uwzględnienia innych opcji terapii poza opioidami, takich jak wstrzyknięcia steroidów o przedłużonym działaniu, zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, paracetamolu i radioterapii. W badaniu nie analizowano bezpośrednio nasilenia bólu zgłaszanego przez chorego, a jedynie stosowanie innych opioidów, zwykle na żądanie, jako uzupełnienie. Dane te nie są bezpośrednie, ale w pewien sposób odpowiadają codziennej praktyce.

Głównym celem badania było ustalenie bezpiecznej początkowej dawki buprenorfiny w plastrach u słabych, terminalnie chorych osób w podeszłym wieku, możliwych problemów z łączeniem leków, takich jak morfina czy oksykodon, ustalenie dawki uzupełniającej opioidów potrzebnych do uzyskania działania przeciwbólowego, ewentualnego antagonizmu i problemów dotyczących zamiany z jednego opioidu na drugi.

Większość pacjentów dobrze tolerowało buprenorfinę. U wielu z nich dawki potrzebne do kontrolowania bólu były mniejsze niż początkowe dawki opioidów lub łączone dawki leków, dzięki czemu wielu chorych po 1–2 dniach terapii znacznie się uaktywniało.

Ważnym odkryciem jest to, że buprenorfinę zwykle stosowano w małych lub bardzo małych dawkach. Zwłaszcza początkowe dawki u chorych nieprzyjmujących wcześniej opioidów wynosiły 5–10 $\mu\text{g}/\text{h}$. Średnia dawka buprenorfiny przepisywana chorym przez autorów wynosiła 20 $\mu\text{g}/\text{h}$. W niektórych krajach, na przykład w Polsce, najmniejsza dawka buprenorfiny wynosi 35 $\mu\text{g}/\text{h}$ i plaster ten zmienia się co 4 dni (Transec®). W praktyce Transec® stosowano tylko w 1/3 badanych przez autorów okresów hospitalizacji. W 2/3 okresów hospitalizacji plastry z buprenorfiną (Butrans®) stosowano w różnych kombinacjach — powinno się je zmieniać raz w tygodniu. Oznacza to, że w krajach, w których Butrans® jest niedostępny, właściwa terapia może być trudna lub niemożliwa. Nie zaleca się cięcia plastrów na kawałki; w wielu krajach praktyka ta jest zabroniona.

Licencja producenta ogranicza zastosowanie buprenorfiny w plastrach tylko do dawki 140 $\mu\text{g}/\text{h}$. Ograniczenie to często zniechęca klinicystów, którzy sądzą, że jest to związane z „efektem sufityowym” [11, 12], co mogłoby ograniczyć możliwości zwiększania dawki i ostatecznie doprowadzić do konieczności ponownej zamiany na inny opioid, który wtedy może się okazać nieskuteczny. W niniejszym badaniu 2 chorych wymagało zastosowania maksymalnej dawki 140 $\mu\text{g}/\text{h}$ w ostatnim okresie życia. U chorych nie stwierdzono rozwoju tolerancji ani „efektu sufityowego”. Żaden chory nie wymagał ponownej zamiany na inny opioid. Ograniczenie

dawki do 140 $\mu\text{g}/\text{h}$ jest prawdopodobnie podyktowane nasileniem ekspozycji skóry na klej. W niniejszym badaniu u kilku chorych wystąpiło podrażnienie skóry w miejscu naklejenia plastra. Była to prawdopodobnie reakcja na klej, a nie na samą buprenorfinę. Stosowanie dużych dawek w plastrach oznacza ekspozycję większych obszarów ciała na toksyczne działanie kleju i krótszy czas, przez jaki skóra w danym miejscu może „odpocząć”, zanim ponownie naklei się na to miejsce plaster. Może to znacząco zwiększać liczbę miejscowych reakcji. Poza tym badaniem, u chorego cierpiącego na osteoporozę, z dobrą odpowiedzią na dawkę buprenorfiny w plastrach 140 $\mu\text{g}/\text{h}$ przez 17 miesięcy i zmianami miejscowymi o znacznym nasileniu, udało nam się zamienić formę podania na podjęzykową, ponieważ wcześniej wszystkie znane opioidy powodowały znaczne działania niepożądane.

Co ciekawe, w połowie badanych okresów hospitalizacji chorych leczono samą buprenorfiną i właściwie nie wymagali oni dodatkowych opioidów, wyłączając okresy bezpośrednio poprzedzające zgon. W pozostałej połowie badanych okresów hospitalizacji buprenorfinę trzeba było wspomóc innym opioidem. Nie stwierdzono antagonizmu czy spadku wydajności leków łączonych. Zamiast tego u wielu chorych zastosowanie buprenorfiny umożliwiło wprowadzenie bardzo małych dawek innych opioidów. Równie dobre wyniki osiągnięto, łącząc buprenorfinę zarówno z oksykodonom, jak i z morfina. Unikano stosowania buprenorfiny z fentanyllem. W praktyce wydajność tych połączeń leków była taka sama, jednak ze względu na małą liczebność grup nie można było właściwie jej ocenić.

Zamiana z fentanylu na buprenorfinę zwykle trwała 1–2 dni i była skuteczna w większości przypadków. W piśmiennictwie podaje się, że stosunek fentanylu do buprenorfiny przy zamianie wynosi nawet aż do 1:2, gdzie fentanyl jest 2 razy silniejszy ($\mu\text{g}/\mu\text{g}$) niż buprenorfina. Przeliczenie danych pochodzących z tego badania wykazało, że przelicznik 1:0,5–0,66 byłby bardziej odpowiedni. Z jednej strony — w czasie tej zamiany nasilenie bólu znacznie wzrastało w 1. tygodniu, co wyrażało się zwiększonym zapotrzebowaniem na inne opioidy. Z drugiej strony — dawki innych opioidów zmniejszały się po 1–2 tygodniach, bez podwyższenia dawki buprenorfiny w plastrach. To kohortowe badanie obejmowało niewystarczającą liczbę chorych, by stwierdzić, czy stosunek dawek leków przy zamianie był zawsze liniowy, czy nie. Możliwe, że stosunek 1:2 lub 1:1 cytowany w piśmiennictwie osiągnano zaraz po zamianie, bez brania pod uwagę długiego czasu wysycenia dla buprenorfiny.

Trudno jest stwierdzić, jakie dawki innych opioidów należy stosować jako dodatkowe przy terapii buprenorfiną. Niniejsze badanie nie dostarczyło odpowiedzi na to pytanie. Dawki innych opioidów, zarówno o natychmiastowym, jak i powolnym uwalnianiu, w żaden sposób nie korelowały z dawkami buprenorfiny. W związku z tym chorzy otrzymujący duże dawki buprenorfiny nadal mogli odnieść korzyść ze stosowania morfiny na żądanie w dawce 5 czy 10 mg. Podobnie było z morfiną czy oksykodonom. Szczególnie jest to ciekawe w odniesieniu do oksykodonu, który jest nie tylko agonistą receptora μ -opioiowego, ale również receptora κ -opioiowego [4, 13, 14], podczas gdy buprenorfina jest częściowym agonistą receptora μ -opioiowego i antagonistą receptora κ -opioiowego [15]. Jeśli antagonistyczne działanie w stosunku do receptora κ byłoby istotne, wówczas buprenorfina miałaby antagonistyczne działanie w stosunku do oksykodonu. Prawdopodobnie jednak tak nie jest.

Zamiana z fentanylu na buprenorfinę skutkuje znacznym zmniejszeniem dawki opioidów potrzebnych do kontrolowania bólu. Sugeruje to, przynajmniej w niektórych przypadkach, że fentanyl może mieć znaczne działanie nasilające odczuwanie bólu, co nie występuje w przypadku buprenorfiny [16, 17]. W wielu przypadkach po zamianie stan chorych poprawiał się i nie tylko nie odczuwali oni bólu, ale również wykazywali mniej działań neurotoksycznych (delirium, senność, splątanie).

Wnioski

Przezskórna buprenorfina z pewnością ma nowe i atrakcyjne właściwości. Jest trudnym lekiem, ponieważ działanie farmakologiczne związane z jego wysycaniem jest opóźnione o 1–2 tygodnie. Stosunek dawek po zamianie z fentanylu z pewnością należy ponownie zbadać w przyszłości. Średnio połowa pacjentów leczonych buprenorfiną wymaga stosowania innych opioidów, zwykle morfiny lub oksykodonu. Podobnie jest w przypadku fentanylu. Dawki innych opioidów stosowanych z buprenorfiną jest bardzo różna i powinna być miareczkowana, zaczynając od bardzo niskich dawek. Buprenorfina jest interesująca zwłaszcza przy niewystarczającym działaniu fentanylu. Niestety, problemy związane z podrażnieniem skóry w miejscu naklejenia plastra mogą u niektórych chorych prowadzić do konieczności odstąpienia od tego sposobu leczenia.

Piśmiennictwo

1. Pergolizzi J., Boger R.H., 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, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* 2008; 8: 287–313.
2. Christo P.J., Mazloomdoost D. Cancer pain and analgesia. *Ann. NY Acad. Sci.* 2008; 1138: 278–298.
3. Zuurmond W.W., Meert T.F., Noorduyn H. Partial versus full agonists for opioid-mediated analgesia — focus on fentanyl and buprenorphine. *Acta Anaesthesiol. Belg.* 2002; 53: 193–201.
4. Robbie D.S. A trial of sublingual buprenorphine in cancer pain. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1979; 7 (supl. 3): 315S–317S.
5. Noda J., Umeda S., Arai T., Harima A., Mori K. Continuous subcutaneous infusion of buprenorphine for cancer pain control. *Clin. J. Pain.* 1989; 5: 147–152.
6. Davis M.P. Buprenorphine in cancer pain. *Support Care Cancer* 2005; 13: 878–887.
7. Poulain P., Denier W., Douma J. i wsp. Efficacy and safety of transdermal buprenorphine: a randomized, placebo-controlled trial in 289 patients with severe cancer pain. *J. Pain Symptom Manage* 2008; 36: 117–125.
8. Apolone G., Corli O., Negri E. i wsp. Effects of transdermal buprenorphine on patients-reported outcomes in cancer patients: results from the Cancer Pain Outcome Research (CPOR) Study Group. *Clin. J. Pain* 2009; 25: 671–682.
9. 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. *Clin. Ther.* 2009; 31: 2134–2138.
10. Pergolizzi J.V., Jr., 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.
11. Mercadante S., Ferrera P., Villari P. Is there a ceiling effect of transdermal buprenorphine? Preliminary data in cancer patients. *Support Care Cancer* 2006.
12. Dahan A., Yassen A., Romberg R. i wsp. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *Br. J. Anaesth.* 2006; 96: 627–632.
13. Ordonez Gallego A., Gonzalez Baron M., Espinosa Arranz E. Oxycodone: a pharmacological and clinical review. *Clin. Transl. Oncol.* 2007; 9: 298–307.
14. Riley J., Eisenberg E., Muller-Schwefe G., Drewes A.M., Arendt-Nielsen L. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 175–192.
15. Leander J.D. Buprenorphine has potent kappa opioid receptor antagonist activity. *Neuropharmacology* 1987; 26: 1445–1447.
16. Koppert W. Opioid-induced hyperalgesia. *Pathophysiology and clinical relevance. Acute Pain* 2007; 9: 21–24.
17. Angst M.S., Clark J.D. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006; 104: 570–587.