

## Leczenie bólu nowotworowego z komponentem neuropatycznym za pomocą przezskórnej buprenorfiny – opis trzech przypadków klinicznych

*Management of cancer pain with neuropathic component using transdermal buprenorphine – three clinical cases report*

Marcin Janecki, Artur Pakosz

Zakład Medycyny i Opieki Paliatywnej, Katedra Pielęgniarstwa, Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

### Streszczenie

Ból jest jednym z najczęściej występujących objawów u osób z zaawansowaną lub rozsianą chorobą nowotworową, w negatywny sposób wpływającym na jakość życia. Mimo że opioidy stanowią podstawową linię leczenia bólu o średnim i silnym natężeniu, nadal liczna grupa chorych cierpi z powodu jego złej kontroli. Jedną z przyczyn może być występowanie neuropatycznego komponentu bólu nowotworowego. Wprowadzenie do leczenia stosowanej przezskórnie buprenorfiny w 2001 r. przywróciło zainteresowanie tym lekiem w terapii przewlekłego bólu nowotworowego o średnim i silnym natężeniu. Jej skuteczność i dobrą tolerancję, w tym w leczeniu bólu neuropatycznego, potwierdzono w badaniach klinicznych. W pracy przedstawiono trzy przypadki kliniczne pacjentek z chorobą nowotworową cierpiących z powodu bólu przewlekłego z możliwym komponentem neuropatycznym, u których w leczeniu zastosowano przezskórną buprenorfinę. We wszystkich opisanych przypadkach lek ten okazał się bardzo skuteczny w kontrolowaniu bólu. Dodatkowo powodował niewiele działań niepożądanych i był dobrze tolerowany przez osoby w podeszłym wieku.

**Słowa kluczowe:** przezskórna buprenorfina, ból nowotworowy, ból neuropatyczny.

### Abstract

Pain is one of the most dominant symptoms in patients with advanced or disseminated cancer, having negative influence on quality of life. Although opioids are mainstream approach in controlling moderate to severe pain, lots of patients are still suffering. One of the responsible reason may be neuropathic component of the cancer pain. The launch of transdermal buprenorphine in 2001 restored interest in the use of the drug to treat moderate to severe cancer pain and some evidence from human clinical trials support its effectiveness in managing neuropathic pain. In this report three clinical cases of patients suffering from chronic cancer pain with neuropathic component treated with transdermal buprenorphine were presented. In all cases buprenorphine tended to be very effective, with favorable safety profile, especially in the group of elderly patients.

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

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Janecki, Zakład Medycyny i Opieki Paliatywnej, Katedra Pielęgniarstwa, Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Medyków 12, 40-752 Katowice, e-mail: janeckimarcin@op.pl

## WPROWADZENIE

Postęp dokonujący się w zakresie profilaktyki, rozpoznawania i leczenia chorób nowotworowych sprawił, że zdecydowanie wydłużył się czas przeżycia osób z chorobą nowotworową. Równocześnie pojawiły się nowe lub nasiliły wcześniej występujące zjawiska negatywnie wpływające na jakość życia (*quality of life* – QoL) chorych, takie jak ból, zmęczenie, depresja, związane z chorobą podstawową lub jej leczeniem. Spośród nich ból wydaje się jednym z najważniejszych, gdyż większość pacjentów z zaawansowaną lub rozsianą chorobą nowotworową doświadcza cierpienia. Co więcej, u połowy z nich ból, pomimo istniejących już ponad 25 lat jasnych wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO), nie jest właściwie leczony [1]. Spośród wielu czynników wpływających na taki stan rzeczy nie można pominąć neuropatycznego komponentu bólu nowotworowego (który może być związany z wystąpieniem choroby nowotworowej i/lub jej leczeniem – kompresja pni, splotów, korzeni nerwowych, jatrogenne uszkodzenia będące np. wynikiem operacji chirurgicznej, radio- i chemioterapii), będącego nadal ogromnym wyzwaniem diagnostycznym i terapeutycznym [2–4].

Zastosowanie leków opioidowych jest rekomendowane w leczeniu bólu nowotworowego o średnim i silnym natężeniu. Wprowadzenie do leczenia przezskórnej buprenorfiny w 2001 r. przywróciło zainteresowanie tym lekiem w terapii przeciwbólowej. Najnowsze zalecenia EAPC (*European Association for Palliative Care*, 2012) potwierdzają ważną rolę leków przezskórnych w sytuacji, kiedy rozpoczynanie leczenia opioidami doustnymi nie jest możliwe lub preferowane [5]. Buprenorfina wykazuje wysokie powinowactwo do receptora  $\mu$  i  $\kappa$  (antagonizm), z niską aktywnością wewnętrzną. Najnowsze badania dowodzą, że jest raczej czystym niż częściowym agonistą receptora opioidowego  $\mu$ . Dodatkowo buprenorfina jest blokerem bramkowanego napięciem kanałów sodowych [6–8]. W Polsce dla pacjentów przezskórna buprenorfina jest dostępna w postaci plastrów o różnej sile działania: 35, 52,5 i 70  $\mu\text{g}/\text{godz.}$ , co odpowiada dobowemu dawkowaniu buprenorfiny odpowiednio: 0,8, 1,2 oraz 1,6 mg. Skuteczność i dobra tolerancja przezskórnej buprenorfiny w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego, a w szczególności bólu neuropatycznego, zostały potwierdzone w badaniach klinicznych i obserwacyjnych [9–12].

W artykule przedstawiono przypadki kliniczne osób z chorobą nowotworową cierpiących z powodu bólu przewlekłego z potencjalnym komponentem neuropatycznym, u których w leczeniu zastosowano przezskórną buprenorfinę. We wszystkich opisanych przypadkach przezskórna buprenorfina

okazała się lekiem bardzo skutecznym w kontrolowaniu bólu nowotworowego z silnym komponentem neuropatycznym. Dodatkowo lek powodował niewiele działań niepożądanych i był dobrze tolerowany przez osoby w podeszłym wieku.

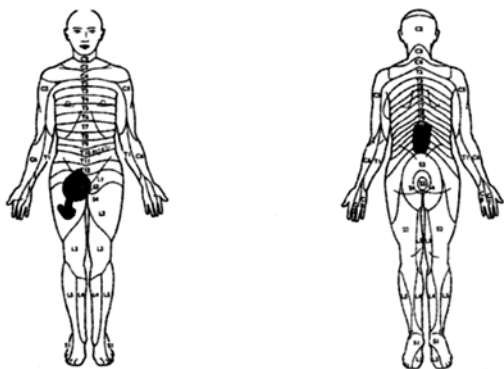
## OPISY PRZYPADKÓW

### Przypadek 1.

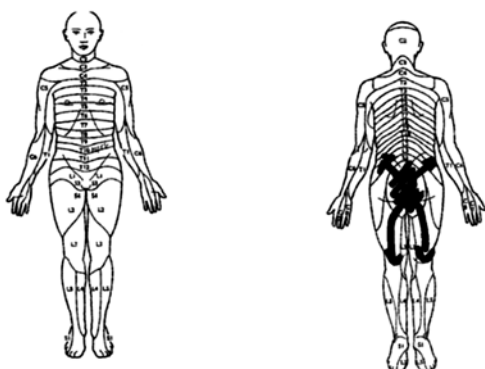
Kobieta, 67 lat. W wywiadzie: nowotwór złośliwy piersi prawej i lewej, stan po mastektomii obustronnej (1984 i 1985 r.), stan po chemioterapii (cyklofosamid: lata 1984–1985; kapecytabina: 2008 r.), rozsiew do kości, stan po 6-krotnej radioterapii paliatywnej oraz terapii izotopowej z wykorzystaniem samaru (2007–2013). Choroby towarzyszące: nadciśnienie tętnicze. W czerwcu i lipcu 2013 r. pobyty na Oddziale Ortopedii Szpitala Miejskiego z powodu podkrętarzowego złamania kości udowej lewej z przemieszczeniem (leczenie operacyjne) oraz destrukcji części nasady bliższej prawej kości udowej w przebiegu procesu nowotworowego z niepełnym złamaniem krętarzowym prawej kości udowej i rozległej przerzutowej destrukcji kości krzyżowej, biodrowej i panewki. Chora przyjęta na Oddział Medycyny Paliatywnej w Gliwicach celem opanowania narastających w czasie silnych dolegliwości bólowych i dalszego leczenia objawowego.

Charakterystyka dolegliwości bólowych: ból napadowy, przeszywający, piekący w okolicy lędźwiowo-krzyżowej i prawego biodra (ryc. 1.). Ból prowokowany i wzmacniany przez próby poruszania się, zakłócający odpoczynek nocny. Średnie natężenie dolegliwości bólowych w ciągu 24 godz. przed badaniem w skali NRS (*Numeric Rating Scale*) wynosiło 8. Przeprowadzono diagnostyczny test przesiewowy z wykorzystaniem kwestionariusza DN-4 (*Douleur Neuropathique en 4 Questions*), składający się z 7 pozycji dotyczących obecności objawów bólu: pieczenia, bolesnego uczucia zimna, bólu elektryzującego, mrowienia, klucia, drętwienia, swędzenia, oraz 3 związanych z badaniem fizykalnym: osłabienie czucia dotyku, osłabienie czucia przy nakłuciu, ból wywołany lub nasilający się podczas dotykania pędzelkiem. Test ten jest bardzo prosty do wykonania, a uzyskanie 4 lub więcej twierdzących odpowiedzi kwalifikuje pacjenta do rozpoznania bólu neuropatycznego. Opisywana pacjentka uzyskała wynik 7/10. Potwierdzono obszar hiperalgezji i nieco mniejszy alodynii mechanicznej w okolicy prawego biodra [13].

Pacjentka, poza preparatami z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (które były nieskuteczne w opanowaniu dolegliwości bólowych), nie stosowała innych środków przeciwbólowych.



**Ryc. 1.** Umieszczenie i zakres promieniowania dolegliwości bólowych – pacjentka 1.



**Ryc. 2.** Umieszczenie i zakres promieniowania dolegliwości bólowych – pacjentka 2.

Zastosowano następujące leczenie: buprenorfina TTS (*transdermal therapeutic system*, przezskórny system terapeutyczny) miareczkowana od dawki 35 µg/godz. do dawki 52,5 µg/godz. co 72 godz. po 3 dniach, morfina w dawce 5 mg podskórnie doraźnie w razie bólu, ketoprofen w dawce 200 mg/dobę doustnie, pamidronian disodowy w dawce 90 mg dożylnie co 28 dni, deksametazon w dawce 3 mg/dobę doustnie.

W efekcie zastosowanej terapii uzyskano całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych (NRS 0), ustąpienie hiperalgezji, zmniejszenie o ponad 90% obszaru alodynii, DN-4 – 2/10. Nie obserwowano istotnych działań niepożądanych zastosowanego leczenia.

### Przypadek 2.

Kobieta, 79 lat. W wywiadzie: nowotwór złośliwy trzonu macicy, stan po operacji, brachy- i teleradioterapii (2008 r.), nowotwór złośliwy odbytnicy, stan po operacji (czerwiec 2012 r.), przerzuty do wątroby, stan po chemioterapii (kapecytabina, listopad 2012 r. – maj 2013 r.) i radioterapii paliatywnej (sierpień i wrzesień 2012 r.). Choroby towarzyszące: choroba

niedokrwienność serca. Chora przyjęta na Oddział Medycyny Paliatywnej w Gliwicach celem opanowania dolegliwości bólowych i dalszego leczenia objawowego w związku z pogarszającym się stanem ogólnym.

Charakterystyka dolegliwości bólowych: ból dokuczający przez większą część doby, o zmiennym natężeniu, przeszywający, gorący, promieniujący, zlokalizowany w okolicy odbytu i pośladków z promieniowaniem po tylnej powierzchni obu ud do poziomu stawów kolanowych oraz w kierunku kości krzyżowej (ryc. 2.), zakłócający odpoczynek nocny. Średnie natężenie dolegliwości bólowych w ciągu 24 godz. przed badaniem w skali NRS wynosiło 4–5, a natężenie najsilniejszego ataku bólu w ciągu 24 godz. przed badaniem w skali NRS – 6. Przeprowadzono diagnostyczny test przesiewowy z wykorzystaniem kwestionariusza DN-4, uzyskując wynik 5/10. Obszar hiperalgezji i alodynii mechanicznej w okolicy okołodbytnicznej, niedoczulica skóry tylnych powierzchni ud.

Zastosowano następujące leczenie: buprenorfina TTS 17,5 µg/godz. co 72 godz., tramadol w dawce 50 mg doustnie w razie bólu, ketoprofen w dawce 200 mg/dobę doustnie, prednizon w dawce 40 mg/dobę doustnie.

W efekcie uzyskano zmniejszenie natężenia dolegliwości bólowych o 40% (NRS śr. 3) po upływie 4 dni, ustąpienie zjawiska alodynii, zmniejszenie obszaru hiperalgezji, bez wpływu na niedoczulicę, DN-4 – 3/10. Chora była zadowolona z leczenia. Z tego powodu nie zwiększano dawki buprenorfiny, utrzymując bardzo dobry profil bezpieczeństwa i tolerancji terapii.

### Przypadek 3.

Kobieta, 94 lata. W wywiadzie: nowotwór złośliwy piersi lewej z rozsiewem do węzłów chłonnych pachy lewej, stan po hormonoterapii (anastrozol, lata 2012–2013), podejrzenie rozsiewu nowotworowego do kości. Choroby towarzyszące: nadciśnienie tętnicze. Chora przyjęta na Oddział Medycyny Paliatywnej w Gliwicach ze względu na pogarszający się stan ogólny oraz dolegliwości bólowe.

Charakterystyka dolegliwości bólowych: ból okolicy łuków żebrowych na poziomie piersiowym, napadowy, przeszywający, piekący (ryc. 3.). Średnie natężenie dolegliwości bólowych w ciągu 24 godz. przed badaniem w skali NRS wynosiło 5–6. Obszary alodynii mechanicznej i hiperalgezji w lewej połowie klatki piersiowej. Dodatkowo występował ból okolicy piersi lewej, stały, tępy, ściskający.

Zastosowano następujące leczenie: buprenorfina TTS 35 µg/godz. co 72 godz., morfina w dawce 10 mg doustnie w razie bólu, gabapentyna w dawce 200 mg/dobę doustnie.

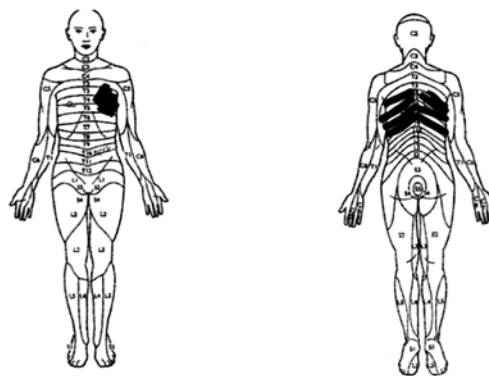
W wyniku wdrożonego leczenia uzyskano całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych (NRS 0). Obecny był ból przebijający o charakterze incydentalnym (proceduralny). Zaparcie o niewielkim natężeniu kontrolowano lekami przeciwszczającymi.

## DYSKUSJA

W ostatnich latach zanotowano ogromny postęp w zakresie rozpoznawania i terapii chorób nowotworowych. Niestety bardzo często sukces ten jest okupiony znaczącym pogorszeniem jakości życia leczonych chorych, a związany z nowotworem lub jego leczeniem ból neuropatyczny w znaczący sposób może się do tego przyczyniać. Od początku lat 70. XX wieku prowadzonych jest wiele badań dotyczących epidemiologii bólu nowotworowego, niemniej nadal brakuje informacji z dużych, wieloosrodkowych, populacyjnych badań. Problem ten dotyczy również epidemiologii bólu neuropatycznego w chorobie nowotworowej. Dostępne dane sugerują, że może on występować np. u 15–20% pacjentów z rakiem piersi [2].

Równocześnie coraz częściej w pierwszym rzucie stosuje się przezskórne leki opioidowe w przypadku bólu o natężeniu średnim do silnego. Spośród najważniejszych przyczyn tej sytuacji wymienia się lepszą współpracę pacjenta, lepszy profil bezpieczeństwa i preferencje chorego. Znalazło to potwierdzenie w najnowszych rekomendacjach EAPC z 2012 r. [5, 14]. Przezskórna buprenorfina dodatkowo wydaje się szczególnie przydatna w przypadku nowotworowego bólu o charakterze neuropatycznym.

W dwóch pierwszych opisanych przypadkach występowanie komponentu neuropatycznego bólu potwierdzono testem DN-4, który jest uznanym testem przesiewowym w tym zakresie. Za wynik potwierdzający występowanie bólu neuropatycznego uznaje się każdy powyżej 3 na 10 możliwych punktów. U trzeciej chorej powyższego testu nie wykonywano, chociaż wykorzystane do ustalenia rozpoznania dane uzyskane z badania podmiotowego i przedmiotowego w większości pokrywały się z tymi zawartymi w DN-4. U pierwszej i trzeciej pacjentki głównym rozpoznaniem był nowotwór złośliwy piersi z pewnym (pacjentka 1.) i prawdopodobnym (pacjentka 3.) rozszewem do kości. Ból neuropatyczny w tej sytuacji miał w opinii autorów zróżnicowaną etiologię. Mógł być spowodowany przez bezpośredni naciek nowotworowych na struktury nerwowe. Dodatkowo mógł być elementem bólu kostnego i/lub (szczególnie w pierwszym przypadku) destrukcji struktur kostnych z potencjalnym uszkodzeniem układu nerwowego. U pacjentki 2., z nowotworem narządu rodowego



Ryc. 3. Umiejscowienie i zakres promieniowania dolegliwości bólowych – pacjentka 3.

oraz odbytnicy, ból mógł być spowodowany zabiegiem chirurgicznym oraz radioterapią (jatrogeny).

Ze względu na etiologię dolegliwości bólowych, profil bezpieczeństwa oraz preferencje pacjentek jako lek opioidowy pierwszego rzutu wybrano przezskórna buprenorfinę. W wypadku występowania bólów pojawiających się w trakcie miareczkowania dawki leku podstawowego oraz bólów przebijających stosowano krótko działającą morfinę lub tramadol. Takie połączenie jeszcze nie tak dawno budziło obawy związane z potencjalnymi interakcjami buprenorfiny z agonistami i antagonistami receptora opioidowego  $\mu$ . Ostatnie badania wykazały jednakże nie tylko bezpieczeństwo takich połączeń, lecz także dłużej trwające działanie analgetyczne oraz mniejszą częstość występowania działań niepożądanych niż w przypadku stosowania powyższych leków osobno [6, 7]. Dodatkowo dostępne dane pozwalają traktować buprenorfinę jako czystego, a nie częściowego agonistę receptora  $\mu$  [15]. Opioidy są lekami o wysokiej, udowodnionej skuteczności w leczeniu bólu neuropatycznego, a w chorobie nowotworowej należy je traktować jako leki pierwszego rzutu. Według przeprowadzonych badań przezskórna buprenorfina jest lekiem o znaczącej efektywności w tym zakresie. Uważa się, że swoją skuteczność zawdzięcza antagonistycznemu działaniu na receptor opioidowy  $\kappa$  oraz blokadzie kanałów sodowych bramkowanych napięciem, co w efekcie doprowadza do silnego działania antyhiperalgetycznego [6]. Potwierdzono to również w przypadku wyżej opisanych chorych. Po włączeniu leku bardzo szybko udało się osiągnąć stabilny poziom analgezji bez konieczności znaczącej korekty dawki. W pierwszym z opisanych przypadków dawkę skuteczną buprenorfiny uzyskano po 7 dniach, dokonując jednej korekty dawki w górę. Równocześnie należy pamiętać, że do buprenorfiny dołączono leki koanalgetyczne (sterydy, gabapentynę) celem wzmocnienia działania przeciwbólowego opioidu. Kolejnym elementem wpływającym na decyzję terapeutyczną był podeszły wiek opisywanych chorych.



Pozytywny wpływ na wybór buprenorfiny miał jej profil bezpieczeństwa – niewielkie ryzyko depresji oddechowej (z efektem *plateau* dla dawek powyżej 1,4 µg/kg), brak efektu immunosupresyjnego, brak konieczności modyfikowania dawki leku w przypadku niewydolności nerek (nawet schyłkowej, wymagającej dializoterapii) do dawki 70 µg/godz. Dodatkowo buprenorfina w tej grupie pacjentów wykazuje niezmienny profil terapeutyczny w porównaniu z osobami młodszymi [6].

W wyżej opisanych przypadkach klinicznych przekórna buprenorfina okazała się lekiem bardzo skutecznym w kontrolowaniu bólu nowotworowego z silnym komponentem neuropatycznym. Dodatkowo lek powodował niewiele działań niepożądanych i był dobrze tolerowany przez osoby w podeszłym wieku.

*Autorzy dziękują firmie STADA Poland Sp. z o.o. za pomoc w przygotowaniu pracy.*

## PIŚMIENNICTWO

1. Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol* 2008; 19: 1985-1991.
2. Lema MJ, Foley KM, Hausheer FH. Types and epidemiology of cancer-related neuropathic pain: the intersection of cancer pain and neuropathic pain. *Oncologist* 2010; 15 Suppl 2: 3-8.
3. Bennett ML, Rayment C, Hjermstad M. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain* 2012; 153: 359-365.
4. Rayment C, Hjermstad MJ, Aass N. Neuropathic cancer pain: prevalence, severity, analgesics and impact from the European Palliative Care Research Collaborative-Computerised Symptom Assessment study. *Palliat Med* 2013; 27: 714-721.
5. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-68.
6. Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, et al. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract* 2010; 10: 428-450.
7. Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2009; 13: 219-230.
8. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Buprenorfina w leczeniu bólu przewlekłego – przegląd aktualnych doniesień. *Medycyna Paliatywna* 2011; 2: 62-75.
9. Griessinger N, Sittl R, Likar R. Transdermal buprenorphine in clinical practice – a post-marketing surveillance study in 13,179 patients. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1147-1156.
10. Muriel C, Failde I, Micó JA, et al. Effectiveness and tolerability of the buprenorphine transdermal system in patients with moderate to severe chronic pain: a multicenter, open-label, uncontrolled, prospective, observational clinical study. *Clin Ther* 2005; 27: 451-462.
11. Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2003; 25: 150-168.
12. 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.
13. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114: 29-36.
14. Tassinari D, Drudi F, Rosati M, Maltoni M. Transdermal opioids as front line treatment of moderate to severe cancer pain: a systemic review. *Palliat Med* 2011; 25: 478-487.
15. Greenwald MK, Johanson CE, Moody DE. Effects of buprenorphine maintenance dose on mu-opioid receptor availability, plasma concentrations, and antagonist blockade in heroin-dependent volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 2000-2009.