

# ZASTOSOWANIE WYSOKICH DAWEK BUPRENORFINY U CHORYCH NA NOWOTWORY Z BÓLEM PRZEWLEKŁYM

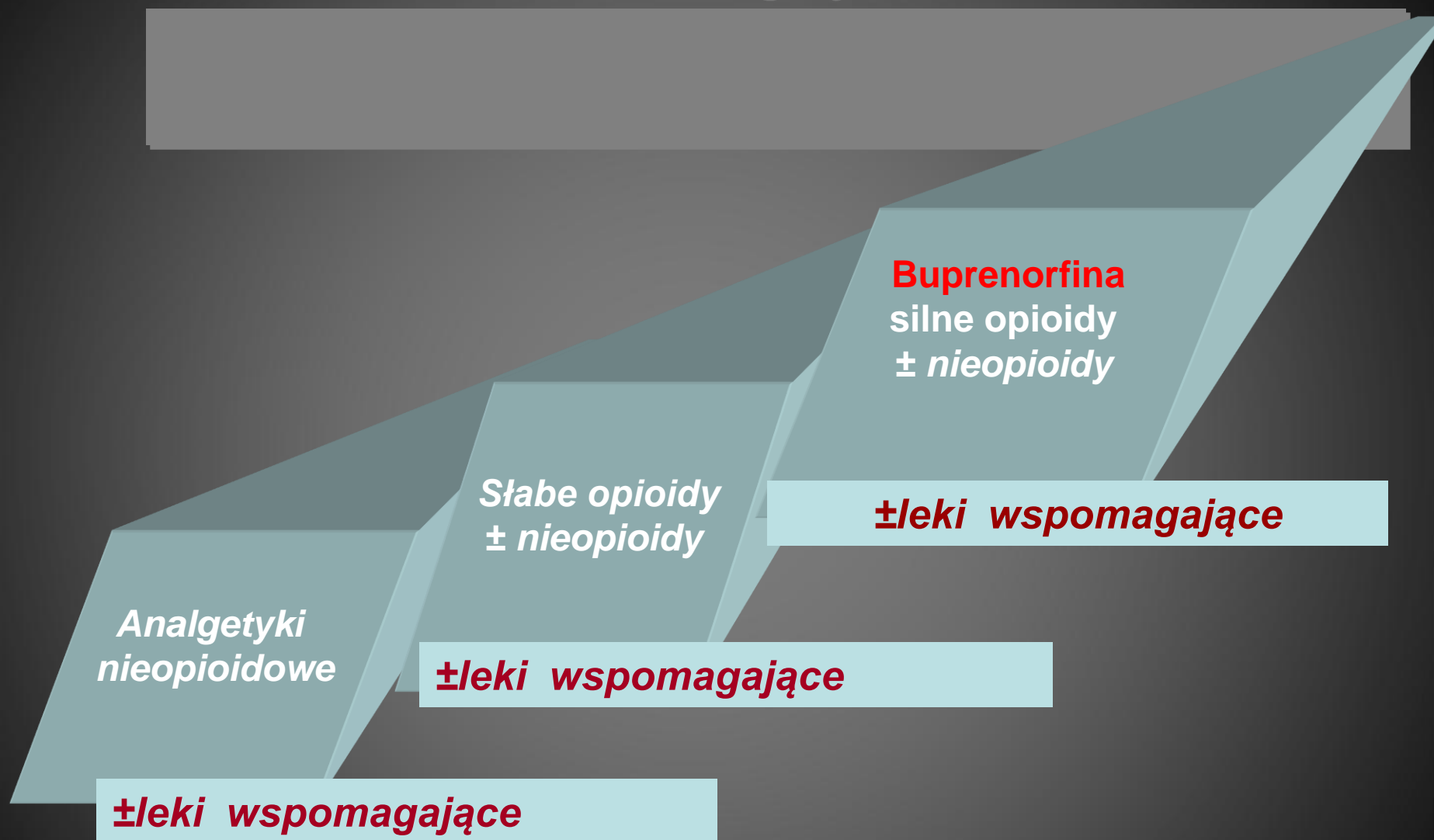
Wojciech Leppert

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu

KONFERENCJA OPIEKA PALIATYWNA W POLSCE 2015

WARSZAWA, 17 KWIETNIA 2015

# Drabina analgetyczna WHO



# Buprenorfina zalecana na III stopniu drabiny analgetycznej WHO



**Europejskie Stowarzyszenie Medycyny Onkologicznej**  
ESMO Clinical Practice Guidelines 2011 i 2012



**Europejskie Towarzystwo Opieki Paliatywnej**  
Evidence-based recommendation from the EAPC 2012

# Farmakodynamika buprenorfiny

- Agonista receptorów opioidowych mu
- Słabe działanie agonistyczne na receptory delta
- Antagonista receptora kappa
- Jest agonistą receptora nocycetyny (ORL-1)

## Farmakodynamika buprenorfiny

- W niskich dawkach działanie addytywne z morfiną
- W wyższych dawkach działanie analgetyczne nie ulega zwiększeniu po podaniu morfiny

# Buprenorfina w połączeniu z innymi opioidami

Greenwald et al., Psychopharmacology 2002

Dawka terapeutyczna w podaniu transdermalnym :  
**0.8-3.2 mg/dzień**

Dawka buprenorfiny s.l.	Wysycenie receptorów
2 mg	41%
16 mg	80%
32 mg	84%

- ➔ w dawkach terapeutycznych buprenorfiny ilość związanych receptorów jest relatywnie niska
- ➔ duża “rezerwa receptorowa”

## Buprenorfina TDS:

- łatwe łączenie buprenorfiny z innymi opioidami (np. w bólu przebijającym)
- bezproblemowa rotacja

## PRZYPADEK 1

- 41-letni chory z bólem neuropatycznym w przebiegu chrzęstniakomięsaka kości krzyżowej, skierowany do Poradni Medycyny Paliatywnej z powodu nasilonego (NRS 8–10) bólu okolicy krzyżowej, promieniującego do kończyn dolnych

## LECZENIE PRZYCZYNOWE

- W 2006 r. wystąpił ból okolicy krzyżowej prawej, promieniujący do kończyny dolnej prawej o charakterze bólu neuropatycznego, wykonano tumorektomię
- Nawrót w 2007 r. – wykonano częściową resekcję kości krzyżowej po stronie prawej i stabilizację lędźwiowo-miedniczną
- W 2009 r. operacja cytoredukcyjna
- W 2010 r. dwukrotnie (40 Gy + 30 Gy) radioterapia, po której wystąpiła niedokrwistość (konieczne było przetoczenie 4 j. KKCz) i popromienne zapalenie jelit (wystąpiła biegunka), wymagające hospitalizacji



## LECZENIE PRZYCZYNOWE

- W grudniu 2010 r. wyłoniono kolostomię
- W styczniu 2011 r. wykonano zabieg całkowitej resekcji guza, ze stabilizacją krzyżowo-miedniczną, plastyką skóry i tkanki podskórnej, z przeszczepieniem płatów skórno-mięśniowych dla pokrycia ubytku
- Powikłaniem po zabiegu były zaburzenia gojenia rany, z powodu martwicy przeszczepów płatów mięśniowych i przetoka skórna w ranie pooperacyjnej
- Od lutego do marca 2011 r. chory był hospitalizowany – opracowano chirurgicznie ranę pooperacyjną i zastosowano terapię podciśnieniową

## LECZENIE PRZYCZYNOWE

- W lipcu 2012 r. wycięcie przetok w bliźnie i terapia podciśnieniowa odleżyny okolicy guza kulszowego po stronie prawej
- W listopadzie i grudniu 2011 r. chory przebył terapię w komorze hiperbarycznej, uzyskano znaczne zmniejszenie wycieku i częściowe zamknięcie powłok skórnych
- W badaniach obrazowych nie stwierdzono cech nawrotu procesu nowotworowego do chwili obecnej

## PRZYPADK 1

- Dolegliwości bólowe okolicy kręgosłupa lędźwiowego, promieniujące do kończyn dolnych, o charakterze neuropatycznym uległy nasileniu w 2008 r.
- W lutym 2009 r. chory zgłoszony do Poradni Medycyny Paliatywnej, przy Katedrze i Klinice Medycyny Paliatywnej UM w Poznaniu
- Po konsultacji w domu, z powodu niezadowalającej analgezji (NRS 8), pacjent został zakwalifikowany do przyjęcia na Oddział Medycyny Paliatywnej

## PRZYPADEK 1 – LECZENIE BÓLU

- Podczas pobytu na Oddziale Medycyny Paliatywnej ustalono leczenie:
- Fentanyl przez skórny 25 µg/godz., co 72 godziny
- Morfina o kontrolowanym uwalnianiu 2 x 100 mg
- W bólu przebijającym 15–30 mg morfiny o natychmiastowym uwalnianiu
- Diklofenak 1 x 100 mg
- Venlafaksyna 1 x 75 mg
- Metoklopramid 3 x 10 mg
- Omeprazol 1 x 20 mg
- Baklofen 3 x 25 mg,
- Karbamazepina 2 x 150 mg
- Laktuloza 3 x 7,5 g

## PRZYPADK 1 – LECZENIE BÓLU

- Podczas pobytu na Oddziale Medycyny Paliatywnej uzyskano poprawę efektu analgetycznego (NRS 4–5), przy dość dobrej tolerancji leczenia
- Po zwolnieniu pacjenta do domu, zamieniono karbamazepinę na pregabalinę, w dawce 2 x 75 mg, pozostałe leki bez zmian
- Pacjent kontynuował powyższe leczenie do końca 2010 r.

## PRZYPADEK 1 – LECZENIE BÓLU

- Pacjent przebywa w domu od kwietnia 2011 r. z zaleconymi dotychczas lekami, odstawiono diklofenak, omeprazol, baklofen i stopniowo regularnie podawaną morfinę o kontrolowanym uwalnianiu
- Stopniowo odstawiono regularnie podawaną morfinę o kontrolowanym uwalnianiu, w razie bólu przebijającego stosowano morfinę krótko działającą w dawce 10–20 mg, dołączono paracetamol w dawce 3 x 500 mg
- Po kilku miesiącach leczenia nasilenie bólu uległo zwiększeniu (NRS 6)

## PRZYPADEK 1 – LECZENIE BÓLU

- Zamieniono plaster fentanylu w dawce 25  $\mu\text{g}/\text{godz.}$ , na przez skórną buprenorfinę w dawce 35  $\mu\text{g}/\text{godz.}$
- Uzyskano poprawę efektu analgetycznego (NRS 4), przy zadowalającej tolerancji leczenia; możliwe było również odstawienie paracetamolu
- W czerwcu 2012 r., z powodu nasilenia bólu (NRS 5), zwiększano dawkę buprenorfiny do 52,5  $\mu\text{g}/\text{godz.}$ , uzyskując poprawę (NRS 3)

## PRZYPADEK 1 – LECZENIE BÓLU

- Stopniowo, do końca 2013 r. zwiększano dawkę buprenorfiny do 140  $\mu\text{g}/\text{godz.}$ , uzyskując ponownie dość zadowalającą analgezję (NRS 4–5)
- Obecnie chory kontynuuje leczenie buprenorfiną w dawce 140  $\mu\text{g}/\text{godz.}$ , pregabaliną 2 x 150 mg, venlafaksyną 2 x 75 mg i laktulozą 20 ml objawowo
- W razie bólu przebijającego przyjmuje fentanyl, w dawce 200  $\mu\text{g}$  drogą dopoliczkową
- Problemem pozostaje zwiększenie nasilenia bólu w czasie infekcji – pacjent przyjmuje wówczas częściej (2–3 razy dziennie) fentanyl dopoliczkowo



## PRZYPADEK 2

- 64–letnia chora z bólem neuropatycznym w przebiegu raka pęcherzykowego tarczycy, z przerzutami do kości (kręgosłup lędźwiowy, łopatka lewa, kości udowe), skierowana do Poradni Medycyny Paliatywnej z powodu nasilonego (NRS 8–10) bólu okolicy lędźwiowej kręgosłupa, promieniującego do kończyn dolnych

## LECZENIE PRZYCZYNOWE

- W 2000 r. zabieg operacyjny lewego płata tarczycy (subtotalna strumektomia) – zmianę określono, jako łagodną
- W 2003 r. stwierdzono przerzuty do kości (kręgosłup piersiowy i lędźwiowy) pochodzące z raka pęcherzykowego tarczycy
- Radioterapia paliatywna przerzutów do kości w 2003 i w 2004 r., zabieg vertebroplastyki w 2004 r. (Th9 i L4)
- Raz w roku chora chora leczona jodem w Klinice Endokrynologii w Poznaniu

## PRZYPADEK 2 – LECZENIE BÓLU

- Od 2006 r. pacjentka została skierowana do Poradni Medycyny Paliatywnej, przy Katedrze i Klinice Medycyny Paliatywnej UM w Poznaniu
- Stwierdzono okresowo ból o niewielkim nasileniu, okolicy kręgosłupa lędźwiowego, który nie wymagał systematycznego leczenia – doraźnie chora przyjmowała paracetamol w dawce 500 mg lub ketoprofen 100 mg lub tramadol w dawce 25–50 mg, z dobrym efektem przeciwbólowym
- Chora otrzymywała, co 28 dni pamidronian drogą dożylną w dawce 60 mg, z dobrą tolerancją leczenia

## PRZYPADEK 2

- W grudniu 2012 r. wystąpiły bóle głowy i nudności – stwierdzono przerzut do mózgowia
- W styczniu 2013 r. przeprowadzono zabieg neurochirurgiczny z następującą radioterapią mózgowia
- Ze względu na pogorszenie stanu ogólnego w lutym 2013 r. chora została przekazana do opieki Hospicjum Domowego przy Katedrze i Klinice Medycyny Paliatywnej UM w Poznaniu

## PRZYPADEK 2 – LECZENIE BÓLU

- W lutym 2013 r. ze względu na nasileniu bólu kręgosłupa i łopatki prawej (złamanie patologiczne) włączono buprenorfinę w dawce 35 µg/godz.
- Z powodu znacznego nasilenia bólu w okresie 3 miesięcy dawkę buprenorfiny stopniowo zwiększano (52,5, 70, 105) do 140 µg/godz.
- Początkowo doraźnie podawano morfinę krótko działającą doustnie w dawce 20 mg, następnie 2–3 razy dziennie regularnie w dawce 20 mg
- Do leczenia bólu przebijającego włączono fentanyl dopoliczkowo w dawce 100 µg, z dobrym efektem analgetycznym
- Dołączono pregabalinę 2 x 75 mg i amitryptylinę 1 x 25 mg

## PRZYPADEK 2 – LECZENIE BÓLU

- W czerwcu 2013 r. chora została poddana paliatywnej radioterapii okolicy lędźwiowej kręgosłupa
- Po miesiącu możliwe było zmniejszenie dawki regularnie podawanej morfiny o szybkim uwalnianiu do 20 mg raz na dobę, przy utrzymaniu dotychczasowej dawki buprenorfiny i pozostałych leków
- We wrześniu 2013 r. zmniejszono dawkę buprenorfiny do 105 µg/godz. i odstawiono morfinę krótko działającą
- Do końca roku zmniejszono dawkę buprenorfiny do 70 µg/godz.

## PRZYPADEK 2

- W marcu 2014 r. stan ogólny chorej uległ pogorszeniu, wystąpił brak apetytu i zaburzenia świadomości
- Włączono deksametazon 1 x 8 mg drogą dożylną, uzyskując poprawę stanu ogólnego chorej i zaburzeń świadomości
- Wystąpiło złamanie patologiczne szyjki kości udowej lewej

## PRZYPADEK 2

- Chora została przyjęta na Oddział Medycyny Paliatywnej Katedry i Kliniki Medycyny Paliatywnej UM w Poznaniu
- Ze względu na ciężki stan ogólny leczona zachowawczo, kontynuacja leczenia buprenorfiną w dawce 70  $\mu\text{g}/\text{godz.}$ , doraźnie stosowano morfinę w dawce 3–5 mg dożylnie
- Po kilku dniach hospitalizacji pacjentka zmarła



## PRZYPADEK 3

- **67–letnia chora z bólem neuropatycznym w przebiegu gruczolakoraka odtętnicy, z naciekiem kości krzyżowej, skierowana do Poradni Medycyny Paliatywnej z powodu nasilonego (NRS 8–10) bólu okolicy krzyżowej, promieniującego do kończyn dolnych**

## LECZENIE PRZYCZYNOWE

- W 2011 r. stwierdzono guz odbytnicy podczas kolonoskopii
- Pod koniec 2011 r. i na początku 2012 r. radiochemioterapia 50 Gy/T, 5-fluorouracyl + leukovoryna)
- W kwietniu 2012 r. zabieg amputacji brzuszno–kroczonej odbytnicy i cholecystektomia z powodu kamicy pęcherzyka żółciowego
- W sierpniu 2012 r. stwierdzono guz okolicy przedkrzyżowej (PET–CT)
- Od września do grudnia 2012 r. chemioterapia FOLFOX (oksaliplatyna, L–folinian sodu, fluorouracyl)
- W sierpniu 2013 r. w KT progresja: większy naciek okolicy przedkrzyżowej, penetrujący drogą nerwów przez otwory krzyżowe (lewy S2 i prawy S4) i rozsiew do otrzewnej

## PRZYPADEK 3 – LECZENIE BÓLU

- W sierpniu 2013 r. pacjentka została skierowana do Hospicjum Domowego przy Katedrze i Klinice Medycyny Paliatywnej UM w Poznaniu
- Stwierdzono ból okolicy krzyżowej o silnym natężeniu, promieniujący do lewej kończyny dolnej (udo, podudzie, stopa), nasilający się podczas ruchu, osłabienie, utratę apetytu i nudności
- Zwiększono dawkę buprenorfiny z 35 do 52,5  $\mu\text{g}/\text{godz.}$ , dodano pregabalinę 2 x 75 mg, zalecono morfinę krótko działającą doraźnie w dawce 20 mg i deksametazon 2 x 1 mg z IPP
- We wrześniu zwiększono dawkę buprenorfiny do 70  $\mu\text{g}/\text{godz.}$

## PRZYPADEK 3 – LECZENIE BÓLU

- W grudniu 2013 r. z powodu nasilenia bólu zalecono regularnie morfinę krótko działającą 3 x 20 mg i deksametazon 2 x 2 mg
- W styczniu 2014 r. zwiększono dawkę buprenorfiny do 105 µg/godz., a w lutym do 140 µg/godz., dołączono morfinę długodziałającą w dawce 2 x 30 mg
- W marcu 2014 r. wystąpiło, po upadku w domu, złamanie przezkrętarzowe kości udowej lewej, wykonano repozycję i zespolenie
- Chora wróciła do domu, kontynuowała dotychczasowe leczenie, jednak od tego czasu przebywała w łóżku

## PRZYPADEK 3 – LECZENIE BÓLU

- Na początku maja 2014 r. nastąpiło istotne pogorszenie stanu ogólnego i nasilenie bólu, utrudniony kontakt z chora
- Włączono drogą podskórną deksametazon 1 x 8 mg i morfinę 10 mg, co 4 godziny, po 5 dniach ze względu na nasilenie bólu w ciągłym wlewie 100 mg na dobę, kontynuowano leczenie buprenorfiną w dotychczasowej dawce uzyskując dobry efekt przeciwbólowy
- Chora spokojnie zmarła 16 maja 2014 r. w domu, w obecności rodziny

## PRZECIWHIPERALGETYCZNE WŁASNOŚCI BUPRENORFINY

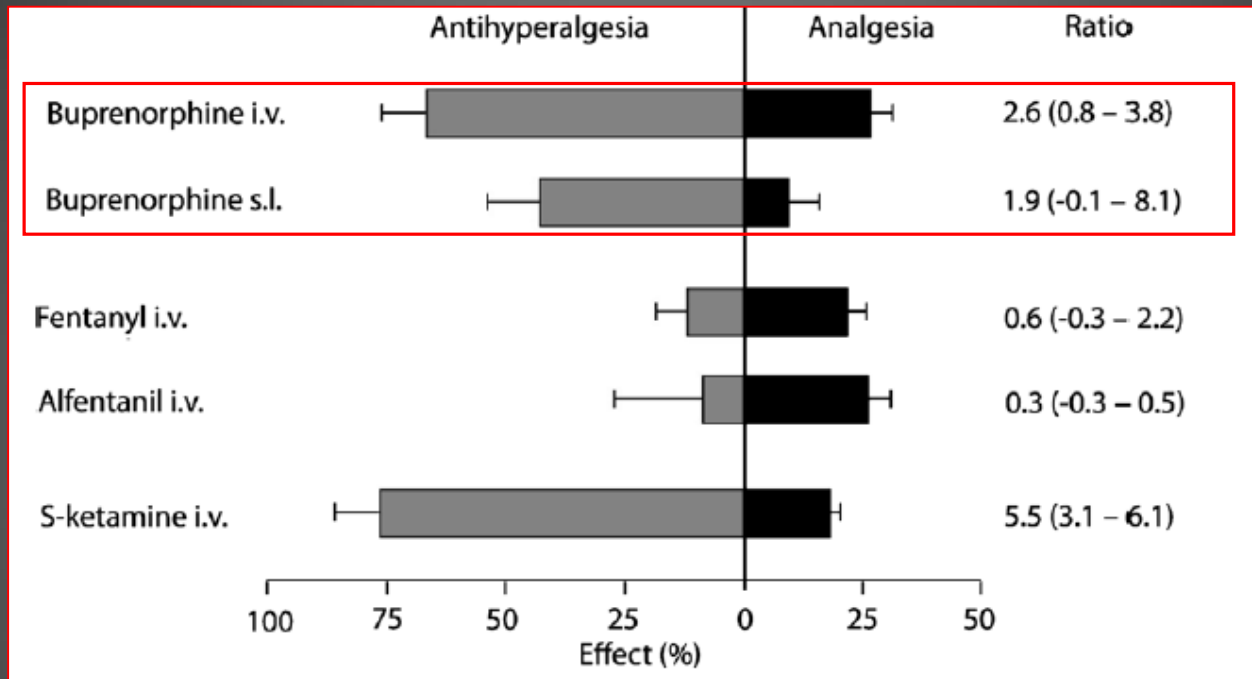


Fig. 4. Ratios of antihyperalgesic and analgesic effects after application of the respective medication, based on the areas under the curve of the individual ratings (AUC antihyperalgesia/AUC analgesia) (Koppert et al., 2005). Key: i.v. = intravenous; s.l. = sublingual. The data for fentanyl, alfentanil and S-ketamine are re-analysed from previous studies (Koppert et al., 2001; Tröster et al., 2004). Data are expressed as mean and SD.

## WNIOSKI Z BADAŃ EKSPERYMENTALNYCH MODELU BÓLU NEUROPATYCZNEGO

- **Buprenorfina silniej niż morfina i fentanyl hamuje mechaniczną allodynię i termiczną hiperalgezę**
- **Tolerancja na działanie analgetyczne buprenorfiny rozwija się wolniej, niż w przypadku morfiny i fentanylu**

## WNIOSKI

- Zastosowanie wysokich dawek buprenorfiny do 140  $\mu\text{g}/\text{godz.}$ , wraz z innymi analgetykami, zapewnia chorym z bólem o komponente neuropatycznym skuteczny efekt przeciwbólowy i akceptowalną tolerancję leczenia
- Dodanie pregabaliny i venlafaksyny lub amitryptyliny oraz morfiny istotnie zwiększa efekt analgetyczny buprenorfiny u chorych z bólem neuropatycznym
- U chorych na nowotwory ze stabilnym bólem neuropatycznym, buprenorfina może być preferowanym opioidem podawanym drogą przez skórą



**BARDZO DZIĘKUJĘ  
PAŃSTWU ZA UWAGĘ !**