

Znaczenie postaci leku w leczeniu bólu przewlekłego i przebijającego na przykładzie preparatów morfiny, fentanylu i buprenorfiny

The importance of medicine form in treating chronic and breakthrough pain based on morphine, fentanyl and buprenorphine preparations

Anna Kostrzewska-Itrych¹, Bartosz Itrych²

¹ Apteka Nowobramska, ul. Nowobramska 4, Słupsk

² Klinika Nowotworów Układu Moczowego Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Streszczenie

Na nowotwory złośliwe choruje około 1% populacji ludzkiej. Ból nowotworowy występuje średnio u 50% pacjentów, a w zaawansowanej fazie choroby u ponad 75% chorych. Nieprawidłowo uśmierzany ból u chorych na nowotwór jest przyczyną cierpienia, utraty nadziei i pogorszenia jakości życia. Podstawową metodą leczenia bólu nowotworowego jest farmakoterapia. Zalecenia WHO zwane „trójstopniową drabiną analgetyczną” pozwalają na opanowanie bólu u 85-90% pacjentów. W leczeniu bólu nowotworowego stosuje się nieopioიდowe leki przeciwbólowe, „słabe opioidy” i „silne opioidy”. Należy ustalić strategię leczenia bólu podstawowego (przewlekłego) oraz rozpoznać ból przebijający. W leczeniu bólu przewlekłego stosuje się tabletki i kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, z których substancja lecznicza uwalnia się przez dłuższy czas, pozwalając na zmniejszenie częstotliwości aplikacji. Jeden z często wybieranych sposobów leczenia bólu nowotworowego to podawanie leku drogą przeskórną za pomocą transdermalnego systemu terapeutycznego. W bólu przebijającym stosuje się preparaty o szybkim uwalnianiu i krótkim czasie działania. Celem pracy jest przedstawienie wybranych zagadnień dotyczących rodzajów i zasad leczenia bólu nowotworowego za pomocą leków przeciwbólowych. Szczególną uwagę zwrócono na technologię postaci leków wykorzystywanych w leczeniu bólu przewlekłego w chorobie nowotworowej. Podjęto próbę wykazania związku między doбором postaci leku, jej prawidłowym stosowaniem a skutecznością leczenia przeciwbólowego. (*Farm Współ* 2011; 4: 14-25)

Słowa kluczowe: ból nowotworowy, ból przewlekły, ból przebijający, trójstopniowa drabina analgetyczna, nieopioიდowe leki przeciwbólowe, opioიდowe leki przeciwbólowe, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, transdermalny system terapeutyczny

Summary

About 1% of population suffers from malignant cancer. Cancer pain appears in circa 50% of patients and over 75% patients in advanced stage of cancer. The improper way of relieving the cancer pain among cancer patients results in suffering, the loss of hope and worsening of quality of life. The main method of treating cancer pain is pharmacotherapy. The WHO recommendations, called the „analgesic three-step ladder”, allow to treat pain in 85-90% of patients. Opioid drugs are used in treating cancer pain, including strong and weak opioid drugs. The strategy for treating chronic pain should be set first and the breakthrough pain should be recognised. In treating chronic pain prolonged release capsules and tablets are used, in which the curing substance is released for a prolonged time, allowing for decrease in frequency of application. One common way of treating cancer pain is by applying the drug using the transdermal therapeutic system. In treating breakthrough pain fast release drugs are used with short-term action. The aim of the article is to present the issues concerning the types and ways of curing cancer pain using analgesic drugs. Close attention has been paid to technology of drug form used in treating chronic pain

in cancer disease. The article attempts to show the relation between the choice of drug form, proper application and the effectiveness of pain treatment. (*Farm Współ* 2011; 4: 14-25)

Keywords: cancer pain, chronic pain, breakthrough pain, the analgesic three-step ladder, analgesic drug, pharmacotherapy, prolonged release tablet, prolonged release capsule, transdermal patch

Wstęp i cel pracy

Ból uważany jest za jedno z najbardziej przykrych i nieprzyjemnych doznań zmysłowych fizycznych, a także psychicznych. Ból nowotworowy jest skutkiem specyficzności choroby oraz towarzyszących jej emocji: lęku, depresji i gniewu. Długotrwały ból przejmuje kontrolę nad umysłem, doprowadza chorego do przygnębienia, wyczerpania psychicznego i fizycznego, wynikającego choćby z braku snu. Należy zwrócić uwagę, że w problem bólu nowotworowego włączana jest również rodzina chorego.

Na nowotwory złośliwe choruje ok. 1% populacji ludzkiej. W Polsce dotyczy to ponad 380 tysięcy osób, co stanowi poważny problem społeczny. Ból może pojawiać się na każdym etapie choroby nowotworowej i występuje średnio u 50% pacjentów, a w terminalnym stanie choroby u około 75% chorych. U ponad 80% pacjentów ból nowotworowy może być skutecznie leczony za pomocą metod farmakologicznych. Ogromne znaczenie ma nie tylko odpowiedni dobór leków przeciwbólowych, ale również ich prawidłowe stosowanie przez pacjentów. Żle uśmierzany ból u chorych na nowotwór jest przyczyną niepożądanego cierpienia, utraty nadziei i pogorszenia jakości życia.

W celu leczenia licznych aspektów bólu nowotworowego utworzono wielodyscyplinarne kliniki leczenia bólu. Zatrudniają one lekarzy, farmaceutów, psychologów, personel pielęgniarski i fizjoterapeutów. Skuteczna komunikacja, koordynacja działań i praca zespołowa pomiędzy członkami personelu medycznego, są niezbędne w celu zapewnienia opieki zdrowotnej wysokiej jakości [1-4].

Celem pracy jest przedstawienie wybranych zagadnień dotyczących leczenia bólu nowotworowego. Szczególną uwagę zwrócono na technologię postaci leków wykorzystywanych w leczeniu bólu przewlekłego w chorobie nowotworowej. Podjęto próbę wykazania związku między doбором postaci leku, jej prawidłowym stosowaniem a skutecznością leczenia przeciwbólowego.

Rodzaje bólu nowotworowego

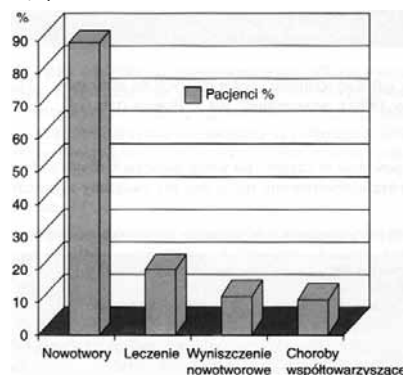
W 1979 r. J. Bonica podał pierwsze określenie pojęcia „ból nowotworowy”: *Ból nowotworowy, zgodnie z wieloletnią, światową tradycją, to każdy ból spowodowany nowotworem, zastosowanym leczeniem przeciwnowotworowym lub obydwoma sytuacjami jednocześnie.*

W zależności od mechanizmu powstawania, ból nowotworowy dzieli się na:

- **Ból receptorowy (nocyceptywny)** - powstaje w wyniku drażnienia zakończeń nerwowych przez bodziec uszkadzający tkanki i przenoszony jest w formie impulsu do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Wyróżnia się **bóle somatyczne** (zazwyczaj zlokalizowane) i **bóle trzewne** (rozlane, pochodzące z narządów wewnętrznych).
- **Ból neuropatyczny (niereceptorowy)** - spowodowany jest uszkodzeniem układu nerwowego w wyniku urazu, niedotlenienia, leczenia przeciwnowotworowego, zakażenia lub zaburzeń metabolicznych.

Ze względu na czas trwania wyróżniamy:

- **Ból przewlekły** - występuje przez cały czas i zwykle udaje się uśmierzyc za pomocą regularnie stosowanych analgetyków. Ból przewlekły może być bezpośrednio związany z nowotworem i leczeniem przeciwnowotworowym, a także wynikać z wyniszczenia organizmu lub chorób współtowarzyszących.



Rycina 1. Przyczyny bólu nowotworowego [2]

- **Ból przebijający (epizodyczny)** - to ostry, napaadowy i silny ból, nakładający się na już istniejący, stały ból. W zależności od okoliczności wystąpienia ból epizodyczny można podzielić na:
 - ból idiopatyczny - spontaniczny, bez uchwytnej przyczyny wywołującej
 - ból incydentalny - związany z określonym czynnikiem wyzwalającym (np. zmiana pozycji ciała, kaszel).

Nasilenie bólu może też występować pod koniec czasu działania leku przeciwbólowego lub gdy stosowane dawki są zbyt niskie („ból końca dawki”). Obecnie nie zalicza się tego rodzaju bólu do kategorii bólu epizodycznego, ponieważ może on być związany z niedostatecznie kontrolowanym leczeniem podstawowym [1-3,5,6].

Zasady leczenia bólu nowotworowego

Farmakoterapia jest podstawową metodą leczenia bólu u chorych na nowotwór. W 1986 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaproponowała i wprowadziła schemat farmakologicznego leczenia bólu nowotworowego. Zalecenia WHO zwane „trójstopniową drabiną analgetyczną” pozwalają na opanowanie bólu u 85-90% pacjentów.

Istotą schematu WHO było podkreślenie, że także w bólu nowotworowym obowiązują ogólnie przyjęte zasady:

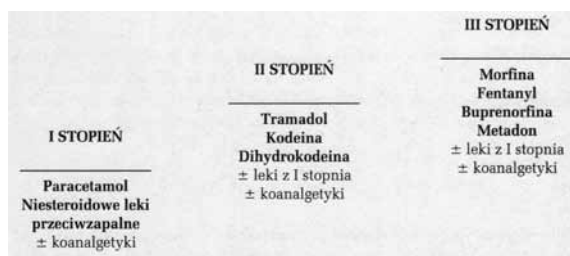
- Lek i dawka dobierane są indywidualnie dla każdego chorego tak, aby zapewnić właściwy dla danego leku czas bezbolesności.
- Wybór leku i stopnia drabiny analgetycznej zależy od natężenia bólu pacjenta. W algorytmie WHO wyróżniono trzy stopnie natężenia bólu, oceniane przy pomocy 11-stopniowej skali numerycznej (*numeric rating scale* NRS, gdzie: 0 - stan bez bólu, 10 - ból nie do zniesienia): ból słaby (1-3), ból umiarkowany i silny (4-6), ból bardzo silny (7-10).
- Należy stale utrzymywać stężenie terapeutyczne leku przez podawanie kolejnych dawek w regularnych odstępach czasu - „według zegara”, a nie „w razie bólu”.
- Zmiana na lek silniejszy, jeżeli dotychczas stosowany przestaje być skuteczny.
- Kojarzenie leków przeciwbólowych o różnych mechanizmach działania.
- Zalecane jest uzupełnianie leczenia lekami wspomagającymi (adjuwantowe, koanalgetyki), takimi

jak: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpadaczkowe, kortykosteroidy, bifosfoniany i kalcytonina.

- Wskazana jest doustna droga podawania leków, jeżeli jest to możliwe. Zaleca się jednak każdą drogę podawania, która nie przysparza choremu trudności i dodatkowego bólu.

Leki stosowane w leczeniu bólu nowotworowego podzielono na 3 grupy (stopnie):

- nieopiodowe leki przeciwbólowe: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i paracetamol (I°),
- „słabe opioidy” (II°),
- „silne opioidy” (III°) [2,3,7].



Rycina 2. Trójstopniowa drabina analgetyczna [6]

Nieopiodowe leki przeciwbólowe

Leczenie bólu o łagodnym stopniu nasilenia powinno rozpoczynać się od stosowania analgetyków nieopiodowych, takich jak: **paracetamol** lub/i **niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)**.

Paracetamol wywołuje efekt przeciwbólowy i przeciwgorączkowy. Mechanizm działania paracetamolu nie jest w pełni poznany. Zdaniem niektórych autorów lek hamuje specyficzny izoenzym cyklooksygenazy (COX-3) w OUN. Paracetamol nie hamuje, przynajmniej na obwodzie, biosyntezy prostaglandyn, nie uszkadza więc przewodu pokarmowego, nie wywołuje astmy aspirynopochodnej, nie antagonizuje działania leków hipotensyjnych, nie wpływa na agregację płytek krwi. Lek ten powinno się stosować regularnie (co 4-6 godzin), z zachowaniem dawki maksymalnej 4 g na dobę (u osób starszych do 3 g). Przeciwbólowe działanie leku wykazuje wyraźny „efekt pułapowy”. Pojęcie to oznacza, że powyżej pewnej dawki, w przypadku paracetamolu wynoszącej u osób dorosłych ponad 1 g, siła działania przeciwbólowego nie ulega już zwiększeniu. Pułapowe działanie przeciwbólowe jest charakterystyczne dla wszystkich nieopiodowych leków przeciwbólowych. Przy przedawkowaniu paracetamolu

istnieje ryzyko hepatotoksyczności. Uszkodzenie wątroby występuje głównie u osób z indukcją enzymów wątrobowych (układu CYP 450), a i to zazwyczaj po znacznym przekroczeniu dawek maksymalnych, u osób z już istniejącym uszkodzeniem wątroby i osób niedożywionych. Paracetamol można podawać łącznie z NLPZ lub opioidami, ponieważ wymienione grupy leków mają odmienny mechanizm działania.

Mechanizm działania NLPZ polega na hamowaniu aktywności cyklooksygenazy (COX), enzymu aktywującego jeden ze szlaków przemian kwasu arachidonowego. Produktami końcowymi tego szlaku przemian są prostaglandyny, tromboksany i prostacyklina. Cykliczne nadtenki prostaglandyn i same prostaglandyny są nie tylko mediatorami procesów zapalnych, lecz także uczestniczą w przekaznictwie bodźców bólowych (nocycepji). W toku dalszych badań stwierdzono istnienie dwóch izoenzymów cyklooksygenazy: konstytucyjnego izoenzymu COX-1 oraz aktywowanego czynnikami prozapalnymi COX-2. COX-1 odgrywa „fizjologiczną” rolę w utrzymaniu homeostazy krążeniowej, cytoprotekcji w obrębie przewodu pokarmowego i nerek. COX-2 ma znaczenie w procesach zapalnych. Oprócz szlaku cyklooksygenazy istnieje drugi szlak przemian kwasu arachidonowego (szlak lipooksygenazy), którego końcowe produkty - leukotrieny odgrywają istotną rolę w procesach zapalnych i nocycepji.

Do NLPZ najczęściej stosowanych w leczeniu bólu nowotworowego należą: **ibuprofen, diklofenak, ketoprofen i naproksen**. Są to tzw. NLPZ I generacji (klasyczne), mające zbliżone powinowactwo do COX-1 i COX-2. Do analgetyków nieopiodowych zalicza się także **metamizol**, który podobnie jak paracetamol ma głównie ośrodkowy mechanizm działania przeciwbólowego, a ponadto działa spazmolitycznie.

Objawy niepożądane związane ze stosowaniem NLPZ wynikają głównie z zablokowania COX-1. Ze strony przewodu pokarmowego może wystąpić uszkodzenie śluzówki żołądka, nadżerki, owrzodzenia, krwawienia i objawy dyspeptyczne. Należy pamiętać, że nie należy łącznie stosować dwóch leków z grupy NLPZ, ponieważ szczególnie łatwo dochodzi wtedy do uszkodzenia przewodu pokarmowego. Prostaglandyny są odpowiedzialne za prawidłowe przepływy w łożysku nerkowym. Upośledzenie czynności nerek prowadzi do retencji sodu (i wody) z następczymi obrzękami i skłonnością do nadciśnienia. Jest to szczególnie widoczne u chorych z już upośledzoną czynnością

nerek, nadciśnieniem lub niewydolnością krążenia. NLPZ klasyczne mają właściwości antyagregacyjne („przeciwpłytkowe”), co zwiększa ryzyko krwotoków. Ponadto metamizol może w bardzo rzadkich przypadkach powodować agranulocytozę i trombocytopenię. NLPZ I generacji mogą wywoływać objawy alergiczne (również astmatyczne), mają działanie hepatotoksyczne i ototoksyczne. Na I stopniu drabiny analgetycznej należy w razie potrzeby rozważyć stosowanie leków łągodzących działania niepożądane [3,8,9].

Opiodowe leki przeciwbólne

Opioidy to leki mające silne działanie przeciwbólne, wynikające z wiązania się z receptorami opioidowymi. Wyróżnia się 3 główne typy receptorów opioidowych (w nawiasie podano efekty ich aktywacji):

- Mi - μ (analgezyja, zwolnienie perystaltyki, depresja oddechowa, zwężenie źrenic, euforia),
- Kappa - κ (analgezyja, zwężenie źrenic, dysforia, efekty psychomimetyczne, depresja oddechowa),
- Delta - δ (analgezyja).

Stosowane w lecznictwie związki wykazujące powinowactwo do receptorów opioidowych można podzielić na 4 grupy:

1. Leki agonistyczne, zwane też „czystymi agonistami”: morfina, kodeina, petydyna, fentanyl.
2. Leki agonistyczne o słabych właściwościach antagonistycznych: pentazocyna.
3. Leki antagonistyczne o słabych właściwościach agonistycznych: nalorfina.
4. Leki antagonistyczne zwane „czystymi antagonistami”: nalokson.

Oprócz analgezji opioidy wywołują działania niepożądane: depresję oddechową, nadmierną sedację, zaparcia, skurcz zwieraczy, nudności, wymioty, świąd, zatrzymanie moczu. Podczas leczenia opioidami należy liczyć się z możliwością powstania tolerancji oraz uzależnienia fizycznego i/lub psychicznego.

W Polsce na II stopniu drabiny analgetycznej stosuje się **tramadol, kodeinę i dihydrokodeinę** („słabe opioidy”). Na III stopniu drabiny analgetycznej stosuje się „silne opioidy”: **morfinę, fentanyl, buprenorfinę, oksykodon** oraz **metadon** [3,6,8,10].

Charakterystyka wybranych opioidów

▪ Morfina

Morfina wywiera działanie łącąc się z receptorami

opiodowymi, głównie podtypu μ . Lek wchłania się z przewodu pokarmowego, jednak występują bardzo znaczne różnice osobnicze (wchłania się 15-70% podanej dawki), co jest zależne od wielkości efektu pierwszego przejścia w jelitach i wątrobie. Dawka stosowana doustnie powinna być zatem 2-3-krotnie większa od podawanej parenteralnie.

Morfina jest lekiem hydrofilnym o działaniu ośrodkowym, rdzeniowym i obwodowym. Z działań ośrodkowych najważniejsze jest działanie przeciwbólowe, którego siła jest proporcjonalna do zastosowanej dawki. Morfina nie powoduje zjawiska efektu pułapowego, w zależności od potrzeb dawkę zwiększa się stopniowo. Warto podkreślić, że morfina znosi także emocje (lęk, strach, uczucie zagrożenia) towarzyszące bólowi. U większości pacjentów po podaniu morfiny występuje działanie uspokajające, objawiające się sennością, utrudnioną koncentracją i spowolnieniem procesów myślenia. U niektórych osób, zwłaszcza przy wielokrotnym podaniu morfiny, pojawia się euforia. Jest to stan podwyższonego nastroju, zaostżenia doznań zmysłowych i zmniejszonej zdolności odbierania przykrych bodźców. Euforia występuje przy pozajelitowym podawaniu opioidów, szczególnie po podaniu dożylnym, nie obserwuje się jej w przypadku doustnego przyjmowania opioidów.

Podczas stosowania morfiny często występują zaparcia, które wymagają profilaktyki i leczenia. U większości chorych przyjmujących morfinę występują nudności i wymioty, które pojawiają się na początku leczenia i często ustępują. Morfina i inne opioidy mogą wywołać depresję czynności oddechowej, zależną głównie od zmniejszenia wrażliwości neuronów ośrodka oddechowego na ciśnienie cząstkowe dwutlenku węgla. Inne działania niepożądane morfiny to: suchość jamy ustnej, drgawki, utrudnienie oddawania moczu, świąd. Jeżeli morfinę przyjmuje się regularnie i w optymalnych dawkach, stosunkowo rzadko występuje zjawisko tolerancji.

▪ Fentanyl

Jest syntetycznym opioidem, wywierającym silne działanie przeciwbólowe, szczególnie przydatne w leczeniu ciężkiego i przewlekłego bólu. Fentanyl jest czystym agonistą receptorów opioidowych, wykazuje powinowactwo przede wszystkim do receptorów μ oraz charakteryzuje się brakiem występowania efektu pułapowego. Dzięki małej masie cząsteczkowej i rozpuszczalności w tłuszczach, fentanyl jest odpowiedni

do podawania przezskórnego. Doświadczenia ze stosowaniem leku wykazały mniejszą liczbę działań niepożądanych, zwłaszcza sprawiających pacjentom największe problemów (zaparcia, sennaść, nudności i wymioty).

▪ Buprenorfina

Buprenorfina, półsyntetyczny lek opioidowy, jest częściowym agonistą receptorów μ i słabym antagonistą receptorów κ . Lek ulega aktywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia, podawany doustnie ma więc małą biodostępność. Natomiast przy podaniu podjęzykowym wchłania się skutecznie i wywołuje efekt analgetyczny. Buprenorfina charakteryzuje się korzystnym profilem farmakokinetycznym, brakiem konieczności modyfikacji dawki u osób w podeszłym wieku i z niewydolnością nerek oraz zmniejszonym ryzykiem wywołania depresji oddechowej w porównaniu z innymi silnymi opioidami. Lek może wywoływać nudności i wymioty. W postaci przezskórnej buprenorfina jest zawarta w matrycy polimerowej [2,3,6,8,10,11,12].

Strategia leczenia bólu nowotworowego opioidami z III stopnia drabiny analgetycznej

Leczenie opioidami z III stopnia drabiny analgetycznej rozpoczyna się po odstawieniu opioidów z II stopnia drabiny, gdy ich podawanie nie uśmierza bólu skutecznie lub występują objawy nietolerancji. Jeśli jest to możliwe, należy kontynuować podawanie analgetyków nieopiodowych. Należy ustalić strategię leczenia bólu podstawowego (przewlekłego) oraz rozpoznać ból przebijający.

WHO i Europejskie Towarzystwo Opieki Paliatywnej zalecają morfinę jako lek pierwszego rzutu w leczeniu silnych bólów nowotworowych. Ma na to wpływ doświadczenie w podawaniu tego leku oraz możliwość miareczkowania - ustalanie najmniejszej skutecznej dawki analgetycznej. Do miareczkowania wykorzystuje się tabletki morfiny o szybkim uwalnianiu (Sevredol), roztwór wodny doustny, można również miareczkować morfinę dożylnie. Czasami miareczkowanie przeprowadza się przy użyciu podjęzykowego preparatu buprenorfiny (np. u chorych z niewydolnością nerek).

Właściwa dawka leku znosi ból przez cały okres między kolejnymi dawkami, nie powodując nadmiernych działań niepożądanych. Po uzyskaniu stabilnej

kontroli bólu, można dokonać zamiany preparatu morfiny o szybkim uwalnianiu na preparat morfiny lub innego opioidu (po przeliczeniu dawek równoważnych) o przedłużonym uwalnianiu. W Polsce stosuje się zazwyczaj preparaty morfiny o przedłużonym działaniu, pozwalające na dawkowanie co 12 godzin. Stosowany jest również transdermalny system terapeutyczny z fentanylem (1 plaster co 72 godziny) i buprenorfiną (1 plaster co 96 godzin).

Podstawowym sposobem leczenia bólów przebiegających jest dodawanie do leków mających zapewnić podstawowy poziom analgezji dodatkowych dawek opioidów (tzw. dawki ratunkowe). Zazwyczaj jako dawkę ratunkową stosuje się preparat o szybkim uwalnianiu i krótkim czasie działania, zawierający ten sam opioid, który podaje się w sposób ciągły. Dawka ratunkowa powinna odpowiadać około 1/6 całkowitej dobowej dawki opioidu.



Rycina 3. Ból przewlekły i przebiegający [13]

Skuteczne leczenie bólu za pomocą opioidów polega na uzyskaniu odpowiedniej analgezji bez nadmiernych działań niepożądanych. Morfina bardzo często wywołuje zaparcia, a ponadto u około 20% pacjentów nudności i wymioty. Należy poinformować o tym chorego, wprowadzić odpowiednią profilaktykę i leczenie zaparc (zalecenia dietetyczne, stosowanie preparatów przeczyszczających oraz prokinetycznych). W przypadku wystąpienia działań niepożądanych stosuje się: zmniejszenie dawki opioidu podawanego ogólnoustrojowo, leczenie objawowe, rotację oraz zmianę drogi podania opioidów [1,3,6,8,10,13,14].

Przykłady produktów leczniczych zawierających morfinę, fentanyl i buprenorfinę

MORFINA

- Preparaty o przedłużonym uwalnianiu:

Doltard	(tabletki o przedłużonym uwalnianiu)
MST Continus	(tabletki powlekane o zmodyfikowanym uwalnianiu)
Oramorph O.D.	(kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde)
Vendal retard	(tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu)

- Preparaty o szybkim działaniu:

Sevredol	(tabletki powlekane)
Morphini sulfas WZF	(roztwór do wstrzykiwań) 0,5%; 1% roztwór wodny doustny (lek recepturowy, wykonywany w aptece)

FENTANYL

- Preparaty o przedłużonym uwalnianiu:

Dolforin	(system transdermalny)
Durogesic	(system transdermalny)
Fentanyl Actavis	(system transdermalny)
Fentanyl - ratiopharm	(system transdermalny)
Matrifen	(system transdermalny)

- Preparaty o szybkim działaniu:

Effentora	(tabletki podjęzykowe)
Instanyl	(aerozol do nosa, roztwór)

BUPRENORFINA

- Preparaty o przedłużonym uwalnianiu:

Transec	(system transdermalny)
---------	------------------------

- Preparaty o szybkim działaniu:

Bunondol	(roztwór do wstrzykiwań, tabletki podjęzykowe) [6,15,16].
----------	---

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

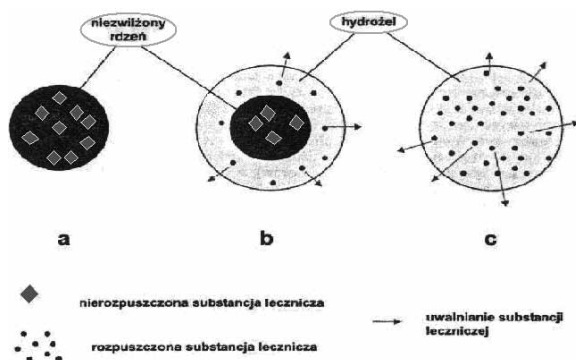
W lecznictwie powszechnie stosuje się tabletki i kapsułki o przedłużonym działaniu, z których substancja lecznicza uwalnia się przez dłuższy czas, pozwalając na zmniejszenie częstotliwości aplikacji. Substancja lecznicza uwalnia się podczas pasażu leku na całej długości przewodu pokarmowego, a więc w czasie nawet do kilkunastu godzin. Postacie leku o przedłużonym uwalnianiu mają zapewnić stężenie substancji leczniczej na stałym i skutecznym poziomie, zapewniając odpowiedni efekt terapeutyczny.

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu złożona jest z odpowiedniej matrycy, w którą inkorporowana jest

substancja lecznicza. Matryce (nośniki) to substancje hydrofilowe i substancje nierozpuszczalne w wodzie: lipidy (woski, tłuszcze, kwasy tłuszczowe) lub polimery. Powlekanie tabletek otoczkami ma na celu uzyskanie właściwego wyglądu, łatwiejsze połykanie, ochronę przed światłem lub powietrzem, zamaskowanie smaku. Rzadko taka otoczka może się dodatkowo przyczynić do modyfikacji uwalniania.

W technologii tabletek o przedłużonym uwalnianiu wykorzystuje się najczęściej nośniki (polimery) rozpuszczalne w środowisku wodnym. Wykorzystuje się przede wszystkim:

- niektóre polimery celulozy - hypromelozę (np. Doltard), hydroksyetylocelulozę (np. MST Continus, Doltard), metylocelulozę;
- niektóre kopolimery kwasu metakrylowego (Eudragit RL, RS, NE);
- żelatynę, gumę arabską, alginiany.



Rycina 4. Mechanizm uwalniania substancji leczniczej z tabletki utworzonej z polimeru hydrofilowego, pęczniącego w środowisku przewodu pokarmowego [17]

Nośniki hydrofilowe mają zdolność powolnego rozpuszczania się, które zachodzi zazwyczaj ze znacznym pęcznieniem. Początkowe rozpuszczanie polimeru z jednoczesnym pęcznieniem odbywa się na powierzchni tabletki. Następnie woda dociera głębiej w rdzeń tabletki, powodując dalsze jej pęcznienie. Substancja lecznicza może uwalniać się z tabletki tylko w postaci rozpuszczonej, a więc tylko z warstwy zwilżonej wodą (hydrożelowej). Żel utworzony na skutek rozpuszczania nośnika charakteryzuje się dużą lepkością, co utrudnia dyfuzję substancji. Pęcznienie tabletki wpływa na wydłużenie drogi, którą pokonuje substancja lecznicza, co dodatkowo spowalnia

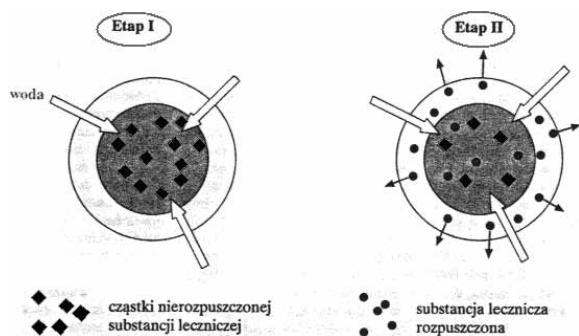
uwalnianie. Po pewnym czasie polimer ulega erozji i całkowitemu rozpuszczeniu.

Pacjent przyjmujący tabletki o przedłużonym uwalnianiu powinien być poinformowany, że należy połykać je w całości, popijać wodą, unikając ciepłych napojów. Mogą one zmienić szybkość rozpuszczania i pęcznienie tabletek na bazie polimerów hydrofilowych oraz rozpuszczać matryce lipofilowe. Niedopuszczalne jest zażywanie leku z alkoholem, który może także rozpuszczać matrycę tabletki. Tabletek nie można kruszyć lub rozgryzać, ponieważ spowolnione uwalnianie zależy od rozmiaru tabletki. Z tego powodu nie należy ich także dzielić, chyba że producent na to zezwala, umieszczając odpowiednią uwagę w ulotce [17,18].

Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu

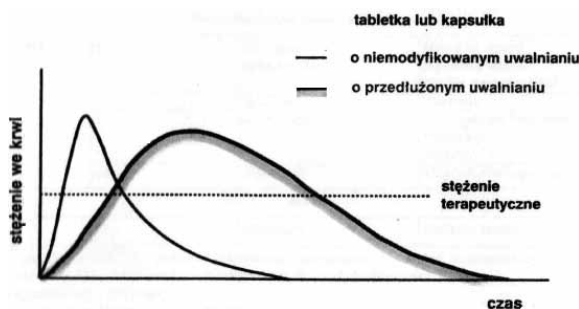
Nowoczesne kapsułki o przedłużonym uwalnianiu to kapsułki twarde wypełnione peletkami, w których zawarta jest substancja lecznicza. Peletki (granulki) to granulat w formie kulek, o średnicy 0,5-2 mm i gładkiej powierzchni. Substancja lecznicza może znajdować się w otoczce lub rdzeniu peletek. Rdzenie peletek z substancją leczniczą w otoczce tworzy się przede wszystkim z sacharozy i skrobi (peletki cukrowe). Najlepszym materiałem tworzącym rdzenie z substancją leczniczą jest celuloza mikrokryształiczna. Z obu typów peletek substancja lecznicza uwalnia się szybko. W celu modyfikacji szybkości uwalniania peletki powleka się dodatkowo odpowiednimi polimerami. Na szybkość uwalniania substancji leczniczej z peletek wpływa rodzaj polimeru powlekającego i grubość otoczki. Otoczki rozpuszczalne w wodzie szybko rozpuszczają się w żołądku i substancja uwalnia się z peletki. W celu spowolnienia uwalniania stosuje się otoczki zbudowane z polimerów nierozpuszczalnych w wodzie: etylocelulozę, octan celulozy, poliamidy, szelak, lipidy. Wykorzystuje się także pęczniące w wodzie polimery metakrylowe (Eudragit NE, RL, RS), lecz zwykle w połączeniu z innymi substancjami spowalniającymi uwalnianie.

Mechanizm uwalniania substancji leczniczej przez otoczkę z polimeru nierozpuszczalnego w wodzie jest następujący: woda penetruje do rdzenia i rozpuszcza substancję leczniczą, która dyfunduje przez nienaruszoną otoczkę. Im grubsza jest otoczka, tym dłużej trwa dyfuzja i następuje większe spowolnienie uwalniania.



Rycina 5. Mechanizm uwalniania substancji leczniczej z peletki powlekanej polimerem nierozpuszczalnym w wodzie [19]

Peletki zamknięte w kapsułce tworzą tzw. lek wielokompartментowy (wielozbiornikowy), ponieważ dawka substancji leczniczej znajduje się w licznych peletkach (zbiornikach). Można je dowolnie mieszać w jednej kapsułce. Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu mogą zawierać więc peletki niepowlekane (lub powlekane otoczkami szybko rozpuszczalnymi) i powlekane. W rezultacie można uzyskać uwalnianie natychmiastowe (dawka inicjująca) i spowolnione (dawka podtrzymująca). Wśród peletek powlekanych występują peletki z cieńszą i grubszą otoczką.



Rycina 6. Profil stężeń substancji leczniczej we krwi po podaniu w postaci tabletki (lub kapsułki) konwencjonalnej lub w postaci o przedłużonym uwalnianiu [17]

Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu powinno połykać się w całości. Po popiciu wodą wskazane jest połykanie kapsułek z głową pochyloną do przodu, dzięki czemu kapsułka unosi się na powierzchni płynu i nie ulega adhezji do błony śluzowej jamy ustnej lub gardła. Nie należy zginać i gryźć kapsułek oraz ich zawartości. W uzasadnionych sytuacjach, przy trudnościach z połykaniem, lek można przyjąć po wysypaniu

z kapsułki. Taka informacja powinna znajdować się w ulotce preparatu. W przypadku Oramorph O.D. zawartość kapsułki można podawać bezpośrednio po zmieszaniu z niewielką ilością wody lub pokarmem półpłynnym (np. przetarte owoce, jarzyny, dżem, jogurt). Należy przepłukać jamę ustną dodatkową ilością wody, połykając cząstki pozostałe na błonie śluzowej [15,18,19].

Transdermalny system terapeutyczny

▪ Membranowy i matrycowy

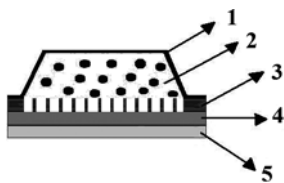
Jeden z często wybieranych sposobów leczenia bólu nowotworowego to podawanie leku drogą przezskórną za pomocą transdermalnego systemu terapeutycznego. Ta droga podawania jest szczególnie polecana w przypadku utrudnionego połykania ze względu na obecność nowotworu, z powodu występowania dysfagii (trudności w przełykaniu), nudności i wymiotów oraz u chorych niewypełniających zaleceń. Łatwe stosowanie leku zapewnia akceptację ze strony pacjentów i zmniejsza trudności związane z leczeniem.

Transdermalny system terapeutyczny to postać leku uwalniająca substancję leczniczą z zaprogramowaną szybkością przez określony czas. W okresie tym system terapeutyczny ma zapewnić stałe stężenie substancji leczniczej. Uniknięcie nagłych skoków stężenia leku w osoczu może skutkować rzadszym występowaniem działań niepożądanych.

Transdermalny system terapeutyczny (przezskórny, TTS) ma postać kilkuwarstwowego plastra, w którym jedna z warstw (matryca lub membrana) odpowiedzialna jest za kontrolę uwalniania. Skład i właściwości fizyczne warstwy kontrolującej uwalnianie oraz odpowiednio duża zawartość substancji leczniczej w systemie, pozwalają na precyzyjne przezskórne dozowanie substancji nawet do kilku dni. Systemy TTS charakteryzują się szybkością uwalniania (μg lub $\text{mg}/24 \text{ h}$) oraz wielkością powierzchni. Ilość substancji leczniczej wchłanianej przez skórę w czasie aplikacji danego systemu jest proporcjonalna do jego powierzchni.

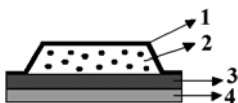
W zależności od elementu kontrolującego uwalnianie rozróżniamy systemy membranowe (zbiornikowe) oraz matrycowe. Materiały stosowane do wytworzenia membrany to kopolimery octanu winylu i etylenu lub metakrylany. W systemie membranowym zbiornik leku umieszczony jest między nieprzepuszczalną warstwą zewnętrzną i membraną. Zbiornik wypełniony

jest roztworem lub zawiesiną substancji leczniczej w ciekłym rozpuszczalniku (np. etanolu) lub w polimerze. W systemie matrycowym substancja lecznicza jest jednolicie rozproszona w matrycy - hydrofilowym lub lipofilowym polimerze, np. silikonie lub poliakrylanie. Stężenie substancji leczniczej zazwyczaj przekracza jej rozpuszczalność w polimerze (zawiesina), co zapewnia maksymalną szybkość dozowania. Szybkość uwalniania reguluje lipofilność i struktura matrycy (homogenna lub wielowarstwowa, zapewniająca gradient stężeń).



- 1 - warstwa zabezpieczająca zewnętrzną
- 2 - zbiornik leku
- 3 - membrana kontrolująca uwalnianie
- 4 - warstwa adhezyjna
- 5 - warstwa zabezpieczająca powierzchnię adhezyjną

Rycina 7. Membranowy transdermalny system terapeutyczny, jednozbiornikowy (na podstawie [18])



- 1 - warstwa zabezpieczająca zewnętrzną
- 2 - matryca z substancją leczniczą
- 3 - warstwa adhezyjna
- 4 - warstwa zabezpieczająca powierzchnię adhezyjną

Rycina 8. Matrycowy transdermalny system terapeutyczny z matrycą homogenną (na podstawie [18])

Stałymi elementami systemu transdermalnego są:

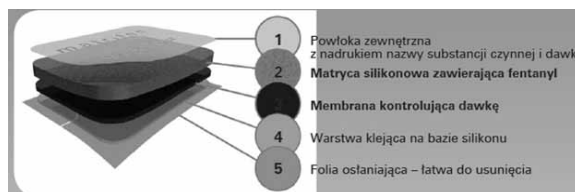
- warstwa zabezpieczająca zewnętrzną (folie poliwinylowe, polietylenowe, aluminiowane filmy polimerów);
- warstwa adhezyjna, która pozwala przylepić system do skóry (silikony, gumy, akrylany). W systemie matrycowym nie zawsze nanosi się warstwę klejącą, ponieważ sam materiał matrycy może

mieć właściwości bioadhezyjne;

- warstwa zabezpieczająca powierzchnię adhezyjną, usuwana przed aplikacją systemu na skórę (np. papier impregnowany polimerem, pokryty warstwą silikonu) [12,18,20].
- **Fentanyl przeskórny w nowoczesnej technologii matrycowej z membraną kontrolującą uwalnianie**

W skład plastra wchodzi silikonowa matryca z rozproszoną substancją leczniczą oraz membrana kontrolująca uwalnianie. Nowoczesna budowa plastra poprawia kontrolę uwalniania substancji leczniczej i umożliwia zmniejszenie zawartości fentanylu o prawie 35% w porównaniu z innymi preparatami fentanylu opartymi na technologii matrycowej.

Silikon w warstwie przylegającej do skóry zapewnia dobrą przyczepność i zmniejszenie ryzyka miejscowej nietolerancji. Warstwa zabezpieczająca zewnętrzną z silikonu ma gładką, śliską i niepowodującą podrażnień powierzchnię. System transdermalny jest cienki i elastyczny, dostosowuje się do kształtu skóry. Mała powierzchnia zapewnia wygodę wyboru miejsca zastosowania [21].



Rycina 9. Nowoczesna technologia transdermalnego systemu terapeutycznego (na podstawie [22])

▪ **Sposób stosowania**

System transdermalny należy stosować na skórę niepodrażnioną, nienapromienianą, o płaskiej powierzchni i bez rozległych zbliznowaceń. Plaster nakleja się na tułowi (górną część pleców i okolica podobojczykowa klatki piersiowej) lub górnej części ramienia. Należy wybrać miejsce, które nie będzie uciskane przez ubranie. Ewentualne owłosienie trzeba usunąć (ostrzyć nożyczkami, nie golić), w miarę możliwości wybierać miejsca nieowłosione. Jeżeli miejsce umieszczenia plastra wymaga oczyszczenia, używa się do tego wody. Nie należy stosować mydła, oliwki, lotionu, alkoholu lub innych środków pielęgnacyjnych, ponieważ mogą one podrażniać i zmieniać właściwości

skóry lub pogorszyć przylepność plastra. Przed nałożeniem systemu skóra musi być całkowicie sucha.

Jeżeli używa się nożyczek do otwarcia torebki z plasterem, nie należy nacinać za daleko od brzegu opakowania, aby nie uszkodzić znajdującego się wewnątrz plastra. Systemu transdermalnego nie należy dzielić i przecinać, chyba że producent na to zezwala. Jeżeli sytuacja kliniczna tego wymaga, można stosować łącznie plastry o odpowiednich dawkach danej substancji leczniczej.

TTS powinien być zastosowany niezwłocznie po otwarciu opakowania. Podczas aplikacji nie wolno dotykać warstwy przylepnej plastra, ponieważ w miejscu dotkniętym nie będzie się prawidłowo trzymał powierzchni skóry. Po zdjęciu warstwy zabezpieczającej plaster dokładnie dociska się przez 30 sekund do miejsca nałożenia. Może być konieczne dodatkowe umocowanie systemu, szczególnie na brzegach.

Nie należy korzystać z sauny i ekspozować miejsca, na którym przyklejony jest plaster na bezpośrednie działanie źródeł ciepła (lampy rozgrzewające, koc elektryczny, butelka z gorącą wodą), ponieważ istnieje możliwość zwiększenia uwalniania substancji leczniczej. Pacjenci z gorączką powinni być obserwowani pod kątem występowania działań niepożądanych, należy także rozpatrzyć zmniejszenie dawkowania. W trakcie noszenia plastra można kąpać się, brać prysznic i pływać.

Plaster usuwa się, odrywając za jeden z rogów. System składa się warstwą przylepną do siebie i wkłada do torebki po plastrze. W zużytych plastrze nadal pozostają duże ilości substancji leczniczej. Ze względów bezpieczeństwa i ochrony środowiska zużyte i nieużyte TTS powinno zwrócić się do apteki. Nowy plaster należy zawsze nakładać w innym miejscu. To samo miejsce na skórze może być wykorzystane najwcześniej po 7 dniach [15,20].

Postacie leku o szybkim działaniu

Ból przebijający cechuje się napadowym charakterem, szybkim czasem narastania (kilka minut), krótkim czasem trwania (ok. 30 minut) oraz znacznym nasileniem. W leczeniu tego bólu wykorzystuje się więc preparaty działające szybko i krótko.

Najczęściej jako dawki ratownicze do łagodzenia bólów przebijających wykorzystuje się preparaty krótko działające morfiny (tabletki powlekane, roztwór wodny do wstrzykiwań, roztwór wodny doustny).

Morfina podana doustnie działa po około 30 minutach, a efekt przeciwbólowy trwa około 4 godzin. Przy podaniu pozajelitowym standardowej dawki 10 mg, maksymalne działanie przeciwbólowe morfiny występuje po 20-30 minutach (podanie dożylnie) lub po 60-90 minutach (podanie domięśniowe lub podskórne). Po podaniu dożylnym działanie przeciwbólowe utrzymuje się przez około 2 godziny, a po podaniu podskórnym przez 4-5 godzin. Drogę dożylną należy zarezerwować dla chorych, u których leku nie można stosować innymi drogami lub mających na stałe założone cewniki do naczyń (obwodowych lub centralnych). Podawanie podskórne jest niemożliwe lub niecelowe u pacjentów, u których w miejscach wstrzyknięcia rozwija się rumień, ropnie i występuje bolesność. Podskórną drogę podania ograniczają także uogólnione obrzęki, zaburzenia krzepnięcia i upośledzenie krążenia obwodowego.

Przeprowadzono badania mające na celu ocenę skuteczności leczenia bólów przebijających za pomocą leków innych niż morfina. Wykazano skuteczność doustnej, **przezśluzówkowej postaci fentanylu** (*oral transmucosal fentanyl citrate* - OTFC) oraz szybszy początek działania i większą redukcję nasilenia bólu w porównaniu z doustną postacią morfiny.

Udoskonaleniem przezśluzówkowej postaci leku są **tabletki podpoliczkowe** (preparat Effentora). Wykazano, że w przypadku tych tabletek wchłanianie i biodostępność fentanylu są większe niż przy użyciu OTFC. Tabletki podpoliczkowe fentanylu są bezpieczne i skuteczne w leczeniu bólu przebijającego. Należy wyjąć je z opakowania bezpośrednio przed umieszczeniem między dziąsłem a policzkiem w tylnej części jamy ustnej. Tabletek nie należy łamać, rozkruszać, ssać, gryźć i połykać w całości. Tabletka rozpuszcza się w ciągu 14-25 minut, uwalniając substancję czynną, która wchłaniana jest bezpośrednio do krwioobiegu. Gdy tabletka pozostaje w jamie ustnej, pacjenci nie powinni jeść i pić. Po upływie 30 minut pozostałe fragmenty tabletki można połknąć, popijając szklanką wody.

W leczeniu bólu przebijającego stosuje się również **tabletki podjęzykowe** z buprenorfiną (preparat Bunondol). Tabletkę należy włożyć pod język i trzymać do całkowitego rozpuszczenia. W przypadku suchości w jamie ustnej, przepłukać ją wodą przed włożeniem tabletki. Tabletek nie należy połykać i rozgryzać.

Należy podkreślić, że podczas przyjmowania wyżej wymienionych postaci leków, pacjenci muszą

mieć wystarczająco dużo śliny. Wskutek przebytej radioterapii lub w wyniku stosowania leków opioidowych wielu chorych cierpi na zaburzenie czynności ślinianek, co powoduje suchość błony śluzowej w jamie ustnej. Nie ustają jednak próby podawania opioidów innymi drogami. W leczeniu bólu przebijającego stosuje się **aerozol do nosa** z cytrynianem fentanylu, który po podaniu jest szybko wchłaniany do krwioobiegu (już dostępny na polskim rynku preparat Instanyl). Zaletą preparatu jest łatwa i szybka aplikacja (1 sekunda) oraz wysoka biodostępność (89%) fentanylu po podaniu donosowym. Efekt przeciwbólowy pojawia się już po 7 minutach i utrzymuje się średnio 56 minut [5,6,8,10,14-16].

Podsumowanie i wnioski

1. Podstawową metodą leczenia bólu u chorych na nowotwór jest farmakoterapia. Zalecenia WHO zwane „trójstopniową drabiną analgetyczną” pozwalają na opanowanie bólu u 85-90% pacjentów.
2. Leki stosowane w leczeniu bólu nowotworowego dzieli się na 3 grupy (stopnie): nieopiodowe leki przeciwbólowe - NLPZ i paracetamol (I°), „słabe opioidy” (II°) i „silne opioidy” (III°). Substancje lecznicze różnią się mechanizmem i siłą działania

przeciwbólowego oraz wywołują działania niepożądane.

3. W Polsce na III stopniu drabiny analgetycznej stosuje się morfinę, fentanyl, buprenorfinę, oksykodon oraz metadon.
4. Odpowiedni dobór leków przeciwbólowych, dawek i postaci leku warunkuje optymalne leczenie i kontrolę bólu nowotworowego. W leczeniu bólu przewlekłego wykorzystuje się tabletki i kapsułki o przedłużonym uwalnianiu oraz transdermalne systemy terapeutyczne. W bólu przebijającym stosuje się preparaty o szybkim uwalnianiu i krótkim czasie działania.
5. Należy poinformować pacjenta o sposobie stosowania określonych postaci leków w celu zapewnienia skutecznego działania przeciwbólowego.

Adres do korespondencji:

Bartosz Itrych
Centrum Onkologii - Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
Klinika Nowotworów Układu Moczowego
Tel.: (+48 22) 546-20-00
E-mail: bartoszitrych@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Wordliczek J, Dobrogowski J. Leczenie bólu. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2008.
2. Dobrogowski J, Wordliczek J (red.). Medycyna bólu. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2004.
3. Krzemieniecki K (red.). Leczenie wspomagające w onkologii. Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne; 2008.
4. Hughes J. Leczenie bólu. Wrocław: Elsevier Urban&Partner; 2010.
5. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Nowe możliwości leczenia bólu epizodycznego. Medycyna Paliatywna 2010;1:1-5.
6. Kordek R. (red.). Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Gdańsk: Wydawnictwo Via Medica; 2007.
7. Jarosz J. (red.). Leczenie bólów nowotworowych. Warszawa: Wydawnictwo ANmedia; 2009.
8. Dobrogowski J, Krajnik M, Jassem J, Wordliczek J. Stanowisko dotyczące postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory. Onkologia w praktyce klinicznej 2009;5;2:55-68.
9. Kostowski W, Herman ZS (red.). Farmakologia. Podstawy farmakoterapii 1. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2008.
10. Kostowski W, Herman ZS (red.). Farmakologia. Podstawy farmakoterapii 2. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2008.
11. Püsküllüoğlu M, Nieckula J. Opioidy w leczeniu bólu nowotworowego - zastosowanie fentanylu oraz morfiny. Świat Medycyny i Farmacji 2010;1(108):20-7.
12. Ciałkowska-Rysz A, Kaźmierczak-Lukaszewicz S, Gottwald L. Zastosowanie buprenorfiny podawanej przezskórnie w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego. Medycyna Paliatywna 2009;1:40-4.
13. Broszura informacyjna firmy Nycomed Pharma Sp. z o.o. Ból przebijający w chorobie nowotworowej. Niedoceniany problem, nowa metoda leczenia. INS 02/09/09.
14. Mercadante S, Fulfaro F. Postępowanie w przypadku bolesnych przerzutów w kościach. Reprint. Medycyna praktyczna. Onkologia 2008;1(6):71-9.

15. www.leki-informacje.pl
16. www.aptekarzpolski.pl
17. Sznitowska M, Żebrowska W. Doustne postacie leku o modyfikowanym uwalnianiu. Część I - Tabletki o przedłużonym uwalnianiu. *Ordynator Leków* 2003;3(5):3-14.
18. Janicki S, Fiebig A, Sznitowska M (red.). *Farmacja stosowana*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2003.
19. Sznitowska M, Żebrowska W. Doustne postacie leku o modyfikowanym uwalnianiu. Część II - Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu. *Ordynator Leków* 2003;3(6):10-7.
20. Jachowicz R (red.). *Farmacja Praktyczna*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2010.
21. Marier JF, Lor M, Morin J, Roux L, Di Marco M, Morelli G, et al. Comparative bioequivalence study between a novel matrix transdermal delivery system of fentanyl and a commercially available reservoir formulation. *B J Clin Pharmacol* 2007;63:121-4.
22. Hair PI, Keating GM, McKeage K. Transdermal matrix fentanyl membrane patch. *Drugs* 2008;68:2001-9.