

Postępowanie w zaostrzeniach przewlekłego bólu nowotworowego na podstawie opisu przypadku

Management of persistent cancer pain exacerbations – case report

Tomasz Dzierżanowski, Aleksandra Ciałkowska-Rysz

Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

W pracy omówiono przypadek pacjentki z rakiem piersi z przerzutami do układu kostnego, u której występowały silne bóle incydentalne wywoływane przez ruch. Stosowana początkowo morfina krótko działająca okazała się nieskuteczna. Dobrą kontrolę bólu uzyskano po zastosowaniu cytrynianu fentanylu w postaci tabletek podjęzykowych.

Słowa kluczowe: ból epizodyczny, ból przebijający, ból nowotworowy, cytrynian fentanylu tabletki podjęzykowe.

Abstract

This is a case of a patient with breast cancer and bone metastases who suffered strong incidental pain induced by movement. Short acting morphine used at the beginning appeared unsuccessful. Good pain management has been achieved by use of sublingual fentanyl citrate tablets.

Key words: episodic pain, breakthrough pain, cancer pain, fentanyl citrate sublingual tablets.

Adres do korespondencji:

Tomasz Dzierżanowski, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Ciołkowskiego 2, 93-509 Łódź, e-mail: tomasz.dzierżanowski@umed.lodz.pl

STUDIUM PRZYPADKU

Do poradni medycyny paliatywnej zgłosiła się 46-letnia pacjentka z zaawansowanym rakiem piersi. Histopatologicznie rozpoznano *carcinoma ductale inf.* IV stopnia. Na podstawie dostarczonej dokumentacji (tomografia komputerowa, scyntygrafia kośćca) można było stwierdzić przerzuty do kości (kręgi, żebra, kości miednicy) oraz płuc. Pacjentka w ciągu ostatnich trzech lat przeszła standardową chemioterapię, którą zakończono z powodu progresji choroby. Obecnie jest w trakcie terapii eksperymentalnej. Chora poddana była także radioterapii na obszar kręgosłupa oraz miednicy. Zna informacje na temat swojego stanu zdrowia, nie wyraziła zgody na kontakt z psychologiem, twierdząc, że go nie potrzebuje. Jest matką dwójki dzieci uczęszczających do szkoły podstawowej (mąż pracuje po kilkanaście godzin na dobę). Głównym powodem zgłoszenia się pacjentki do poradni był silny ból. Na karcie oceny bólu zaznaczyła dwie lokalizacje: okolica kręgosłupa

lędźwiowego z promieniowaniem do lewego stawu biodrowego oraz ból lewego uda. Ból znacznie się nasilał w czasie ruchu. Natężenie bólu w skali NRS (*Numerical Rating Scale*) w czasie pierwszej wizyty wynosiło 7. Pacjentka skarżyła się także na bóle żeber (NRS 3). Ból utrzymywał się, mimo że od tygodnia pacjentka przyjmowała oksykodon o powolnym uwalnianiu w dawce 20 mg na dobę. Spośród innych skarg pacjentka zgłaszała osłabienie oraz zaparcie. Stolec oddawała raz w tygodniu pomimo stosowania laktulozy oraz preparatów ziołowych. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono odchylenia od stanu prawidłowego. Zaproponowano zmianę terapii bólu podstawowego – zamianę oksykodonu na preparat złożony oksykodon/nalokson oraz zwiększenie jego dawki. Zlecono Targin 40 mg + 20 mg/dobę (Targin 20 mg + 10 mg co 12 godzin) oraz pregabalinę 2 × 75 mg/dobę i doraźnie morfinę w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 10 mg. W czasie drugiej wizyty, która odbyła się po tygodniu, w spoczynku ból żeber całkowi-

cie ustąpił, ból w okolicy lędźwiowej miał niewielkie natężenie (NRS 2/3). Jednak w czasie ruchu pojawiały się silne zaostrzenia bólu. Przyjmowana doraźnie morfina nie odpowiadała chorej, gdyż pacjentka starała się zachowywać codzienną aktywność. Wymagała więc wielu dawek, nie zawsze mogła przewidzieć aktywność i przyjąć lek z wyprzedzeniem. Zazwyczaj efekt przeciwbólowy pojawiał się za późno. Wystąpiły też objawy uboczne leczenia morfina, szczególnie uciążliwa senność. Sytuacja ta była nieakceptowana przez chorą, która pomimo zaawansowanej choroby chciała opiekować się dziećmi. Utrzymano dotychczasowe leczenie bólu podstawowego, na zaostrzenia bólu zaproponowano pacjentce do wyboru wszystkie dostępne formy cytrynianu fentanylu z omówieniem sposobu ich podania. Pacjentka wybrała cytrynian fentanylu w postaci tabletek podjęzykowych. Uzyskano dobrą kontrolę zaostrzeń bólu za pomocą tabletek podjęzykowych (Vellofent) w dawce 133 µg.

DYSKUSJA

Przewlekły ból należy do najczęstszych objawów u chorych z nowotworem – występuje u 64% pacjentów w schyłkowym okresie choroby, a w niektórych rodzajach nowotworów, takich jak rak przełyku, trzustki czy piersi, odsetek ten jest jeszcze wyższy i sięga nawet 90%. Tak znaczna częstość występowania bólu sprawia, że jest on często traktowany jako immanentna konsekwencja choroby nowotworowej i dlatego nazywany jest bólem nowotworowym [1].

Ból odczuwany przez chorego przez 12 lub więcej godzin na dobę nazywany jest bólem podstawowym lub uporczywym (*persistent pain, background pain*). Wymaga on stosowania środków farmakologicznych, najlepiej o powolnym, kontrolowanym uwalnianiu, podawanych w stałych odstępach czasu (*around-the-clock* – „według zegara”). Zgodnie z wydanymi przez Światową Organizację Zdrowia w 1986 r. zasadami leczenia bólu nowotworowego oraz zaleceniami Europejskiego Stowarzyszenia Opieki Paliatywnej z 2012 r. wybór leku zależy od natężenia bólu [2]. Ból słaby leczy się nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi, ból o natężeniu średnim – za pomocą słabych opioidów lub małych dawek silnych opioidów, a ból silny – z użyciem silnych opioidów.

Ból nowotworowy u wielu pacjentów charakteryzuje się zmienną dynamiką, z okresami znacznego zaostrzenia. To nagłe przejściowe zaostrzenie bólu, najczęściej w tej samej lokalizacji i tego samego charakteru co ból podstawowy, pomimo stosowanych leków opioidowych, określane jest jako ból epizodyczny lub przebijający (*episodic pain, breakthrough*

pain) [3]. Ból przebijający dzieli się w zależności od okoliczności wystąpienia na:

- ból idiopatyczny – występujący spontanicznie, bez uchwytnej przyczyny wywołującej,
- ból incydentalny albo związany z ruchem (*incidental pain, movement-related pain*) – zarówno przewidywalny (wolicjonalny, zależny od woli, kiedy jego wystąpienie jest prowokowane zmianą pozycji ciała, wypróżnieniem, poruszaniem się, czynnościami pielęgnacyjnymi itp.), jak i nieprzewidywalny (wywołany np. kaszlem).

Ból przebijający charakteryzuje się następującymi cechami:

- znaczne nasilenie w stosunku do bólu podstawowego, u 38% pacjentów – natężenie ciężkie i bardzo ciężkie,
- napadowy, przemijający charakter,
- szybkie narastanie,
- krótki czas trwania – 64% epizodów trwa poniżej 30 minut [4],
- występowanie kilka razy na dobę – średnio 3–4, częściej u pacjentów leczonych w hospicjach [5].

Ból przebijający znacznie utrudnia leczenie przeciwbólowe, obniża jakość życia i istotnie zwiększa koszty leczenia [6].

Nasilenie doznania bólowego pojawiające się powtarzalnie przed przyjęciem kolejnej dawki opioidu podstawowego nazywane jest bólem końca dawki i nie zalicza się do bólu epizodycznego. Wymaga ono podwyższenia dawek leku podstawowego lub zwiększenia częstości jego podawania.

Sposób postępowania, w tym wybór leku na zaostrzenia bólu, musi uwzględniać następujące czynniki:

- liczbę epizodów na dobę,
- czas trwania epizodów,
- przewidywalność epizodów,
- łatwość i nieinwazyjność stosowania,
- możliwą drogę podania,
- stopień świadomości chorego,
- dostępność cenową leku dla pacjenta,
- preferencje pacjenta.

Przyjmuje się, że akceptowalna liczba zaostrzeń bólu na dobę wynosi 3. Jeśli jest ich więcej, należy zwiększyć dawkę leku podstawowego.

Dwie trzecie epizodów zaostrzeń bólu trwa mniej niż pół godziny, a 87% mija z upływem godziny, dlatego zwykle konieczny jest lek o możliwie najszybszym początku działania, ale też działający możliwie krótko – do 1–2 godzin.

Najistotniejsze znaczenie w wyborze właściwej terapii zaostrzeń bólu ma przewidywalność ich wystąpienia. Ból incydentalny wolicjonalny można przewidzieć i uprzedzić podaniem krótko działającego opioidu na 20–30 minut przed jego wystąpieniem, np. morfiny czy oksykodonu w preparatach o szybkim uwalnianiu, a także dowolnym prepara-

tem fentanylu przezśluzówkowego. Zarówno ból idiopatyczny, jak i incydentalny nieprzewidywalny wymaga leku o najszybszym możliwym początku działania podanego natychmiast po jego wystąpieniu. W tym wypadku jedynym rozwiązaniem jest zastosowanie fentanylu przezśluzówkowego.

Fentanyl słabo się wchłania z przewodu pokarmowego, ulega znacznemu efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę, a jego biodostępność wynosi ok. 33%. Dlatego aby zwiększyć biodostępność i szybkość działania, stosowane są preparaty przezśluzówkowe (donosowe i doustne). Pierwsze preparaty przezśluzówkowe (Actiq®, niedostępny w Polsce) miały biodostępność wynoszącą 47% [7]. Dalsze wysiłki zmierzały w kierunku uzyskania form fentanylu o lepszej biodostępności i szybszym wchłanianiu.

Istnieją znaczne różnice szybkości i czasu działania oraz biodostępności dostępnych preparatów. Najwyższą biodostępność (87%) oraz udowodniony efekt przeciwbólowy już po 7 minutach wykazuje roztwór wodny w formie sprayu donosowego (Instanyl®). Już po 13 minutach od podania do nozdrza osiąga stężenie maksymalne T_{max} (12–15 minut w zależności od dawki) [8, 9].

Podobnie szybkim, ale dłuższym działaniem i mniejszą biodostępnością cechuje się aerozol donosowy w formie zawiesiny pektynowej (Pecfent®). Zastosowanie systemu pektynowego (PecSys®) w tym preparacie zapobiega spływaniu leku do gardła i połykaniu oraz bardziej kontrolowane.

Tabletki podjęzykowe (Effentora®) dzięki formie musującej zwiększając powierzchnię wchłaniania, co poprawia biodostępność. Ustępują pod względem szybkości działania preparatom donosowym, jednakże doustne formy przezśluzówkowe w postaci tabletek umieszczanych między górnym dziąsłem a policzkiem są przez wielu pacjentów preferowane w porównaniu z formami aerozoli donosowych. T_{max} dla musujących tabletek podjęzykowych uległ skróceniu z 91 do 47, stężenie w osoczu niemal dwukrotnemu zwiększeniu, a biodostępność bezwzględna leku wzrosła do 65%. Efekt przeciwbólowy w badaniu kontrolowanym placebo był odczuwany przez pacjentów już po 10 minutach i utrzymywał się przez 2 godziny. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej nie zaburza istotnie wchłaniania leku oraz nie ma istotnego wpływu klinicznego, dlatego nie modyfikuje się dawki w przypadku wystąpienia miejscowego stanu zapalnego [10, 11].

Już wcześniej dostępne były na świecie preparaty podjęzykowe fentanylu. Silne unacynienie śluzówki pod językiem z ominięciem układu wrotnego sprawia, że podanie podjęzykowe jest atrakcyjną drogą w wypadku leków, dla których wymagany jest jak najszybszy spodziewany efekt (w ten sposób podawana jest m.in. nitrogliceryna). Ominięcie układu

wrotnego dodatkowo pozwala na uniknięcie efektu pierwszego przejścia i zwiększa biodostępność tak podanego leku. Istotnym problemem okazało się jednak połykanie znacznej części fentanylu ze śliną, co istotnie spowalniało wchłanianie leku i zmniejszało biodostępność (45%). Właśnie dlatego w poszukiwaniu rozwiązania tego problemu stworzono preparaty donosowe oraz podjęzykowe tabletki musujące przyspieszające wchłanianie leku – wiążą się one jednak z rezygnacją z preferowanej drogi podjęzykowej. Najnowszym dostępnym rozwiązaniem są tabletki podjęzykowe Vellofent®. Różnią się one od poprzednich preparatów budową warstwową. Na neutralnym rdzeniu znajduje się warstwa z substancją czynną (cytrynian fentanylu), pokrytą płaszczem substancji alkalizującej. Alkalizacja środowiska do pH 7,3–8,4 powoduje znaczne przyspieszenie wchłaniania formy zjonizowanej cytrynianu fentanylu. W ten sposób wchłanianie ulega znacznemu przyspieszeniu i tylko znikoma ilość substancji czynnej zostaje połknięta. W efekcie preparat Vellofent® zapewnia szybkość działania porównywalną z preparatami donosowymi, oferując jednocześnie preferowaną podjęzykową drogę podania. Należy nadmienić, że informacje dotyczące szybkości działania poszczególnych leków pochodzą z różnych badań o odmiennej metodologii i jakości. Nie można więc bezkrytycznie porównywać podawanych w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych w minutach wartości bezwzględnych. Przydatne byłoby badanie bezpośrednio porównujące szybkość działania dostępnych preparatów.

Farmakokinetyka wszystkich przezśluzówkowych preparatów fentanylu może być zaburzona w pewnych stanach klinicznych. W przypadku nieżyty nosa i stosowanych leków obkurczających naczynia śluzówki (np. oksymetazoliny), farmakokinetyka leków podanych donosowo ulega spowolnieniu, a stężenie maksymalne (C_{max}) jest niższe. Nie zmienia się całkowita biodostępność (mierzona AUC), dlatego nie jest wymagana modyfikacja dawek [12, 13].

Preparaty doustne z kolei wymagają minimalnej ilości śliny. Kserostomia występuje aż u 78–82% chorych w schyłkowym okresie choroby nowotworowej i najczęściej jest związana z antycholinergicznym działaniem opioidów oraz z samą chorobą podstawową. Zatem w przypadku suchości jamy ustnej (kserostomii) należy przed podaniem leku zwilżyć śluzówkę [14].

Zmiany zapalne w jamie ustnej czy zaburzenia świadomości pacjenta skutkujące niepewnym utrzymaniem tabletki pod językiem lub pod policzkiem mogą jednak narzucać wybór preparatu donosowego.

Wszystkie preparaty fentanylu przezśluzówkowego zapewniają łatwe i nieinwazyjne podanie.

Warto jednak uwzględnić preferencje pacjenta co do drogi podania oraz stopień sprawności niezbędny do obsługi opakowań leków. Są one w różny sposób konstruowane w celu utrudnienia zażycia leku przez dzieci. Mogą jednak okazać się zbyt trudne w obsłudze dla osób w zaawansowanej fazie choroby, wyniszczonych czy z upośledzoną sprawnością manualną.

Doustne formy przezśluzówkowe wymagają powstrzymania się przez kilkanaście minut od ich założenia od przyjmowania pokarmu i napojów, jednakże w praktyce nie stanowi to problemu – w chwili znacznego zaostrzenia bólu chorzy skoncentrowani są na uzyskaniu ulgi i zwykle odmawiają przyjmowania posiłku.

U przedstawionej pacjentki występował ból incydentalny wywoływany przez ruch. Zgodnie z zaleceniami w leczeniu epizodów przewidywalnego bólu przebijającego należy zastosować szybko uwalniane formy opioidów doustnych o krótkim czasie półtrwania, podawane zapobiegawczo na 20–30 minut przed mającym nastąpić czynnikiem wywołującym. Jednak takie działanie jest uzasadnione u pacjentów mało mobilnych lub u pacjentów, u których powstrzymanie się od czynnika wywołującego nie obniża jakości życia. U opisanej chorej dobra jakość życia była związana z zachowaniem w miarę możliwości pełnej aktywności i utrzymaniem pozycji w rodzinie. Ruch wywoływał ból, a skuteczną opcją terapeutyczną wybraną przez pacjentkę okazały się tabletki podjęzykowe cytrynianu fentanylu. W powyższym opisie przypadku uwzględniono preferencje pacjentki co do wyboru preparatu. Jest to przykład angażowania chorego w proces terapeutyczny, co może zapewnić lepsze przestrzeganie zaleceń leczniczych. Porównywalny ryczałtowy koszt preparatów pozwala dobrać właściwy lek do stanu klinicznego, oczekiwań i preferencji pacjenta.

Istotnym aspektem, dotyczącym wszystkich preparatów przezśluzówkowych, jest brak możliwości ustalenia skutecznej dawki ratunkowej na podstawie dobowej dawki opioidu podstawowego. Dawkę ustala się poprzez stopniowe zwiększanie dawki do osiągnięcia minimalnej dawki skutecznej. Na przykład dla zastosowanych w powyższym opisie przypadku tabletek podjęzykowych Vellofent® osiąga się ją, rozpoczynając od dawki 133 µg i dodając taką samą tabletkę 133 µg po ok. 15 minutach w razie nieuzyskania efektu. Dawka dla następnego epizodu zaostrzenia bólu wynosi zatem 266 µg i jeśli nie okaże się w ciągu 15 minut skuteczna, dodaje się znowu tabletkę 133 µg. W ten sposób postępuje się w kolejnych epizodach zaostrzenia aż do dawki 533 µg. Jeśli i ta dawka nie okaże się wystarczająca, można zwiększyć ją o 133 lub 267 µg, do dawki 800 µg. Szeroka paleta dostępnych dawek i prostota ustalania

dawki tabletką 133 µg zapewnia wygodę włączania leku.

Podsumowując – przy wyborze leku ratunkowego na zaostrzenia bólu należy uwzględnić konkretną sytuację kliniczną, możliwości osiągnięcia celów terapeutycznych w zależności od cech leku, drogi podania i charakterystyki bólu przebijającego. Nie mniej ważne są jednak preferencje pacjenta, gdyż to on będzie decydował o przyjmowaniu (lub nie) zaleczonego preparatu. Na wybór optymalnego leku ma również wpływ doświadczenie lekarza.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18: 1437-1449.
2. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. for the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) on behalf of the European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-e68.
3. Textbook of Palliative Medicine. Bruera E, Higginson IJ, Ripamonti C, et al. (eds.). Hodder Arnold 2006; 505-511.
4. Gómez-Batiste X, Madrid F, Moreno F, et al. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 45-52.
5. Zeppetella G, O'Doherty C, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 87-92.
6. Portenoy R, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999; 81: 129-134.
7. Darwish M, Kirby M, Robertson P Jr, et al. Absolute and relative bioavailability of fentanyl buccal tablet and oral transmucosal fentanyl citrate. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 343-350.
8. Moksnes K, Nolte T, Lefebvre-Kuntz D, et al. Pharmacokinetics of intranasal fentanyl spray in patients with cancer and breakthrough pain. 11th Congress of EAPC, Vienna 2009. Poster S305.
9. Foster D, Upton R, Christrup L, Popper L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal versus intravenous fentanyl in patients with pain after oral surgery. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1380-1387.
10. Slatkin NE, Xie F, Messina J, Segal T. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. *J Support Oncol* 2007; 5: 327-334.
11. Darwish M, Kirby M, Robertson P, et al. Absorption of fentanyl from fentanyl buccal tablet in cancer patients with or without oral mucositis: a pilot study. *Clin Drug Invest* 2007; 27: 605-611.
12. Nave R, Sides EH, Colberg T, et al. Pharmacokinetics of intranasal fentanyl spray (INFS) in subjects with common cold. 6th Congress of EFIC, Lisbon 2009. Poster I443.
13. Nave R, Sides EH, Colberg T, et al. Pharmacokinetics of intranasal fentanyl spray (INFS) in subjects with seasonal rhinitis with and without prior administration of oxymetazoline. 6th Congress of EFIC, Lisbon 2009. Poster I435.
14. Davies A, Bagg J, Lavery D, et al. Salivary gland dysfunction ('dry mouth') in patients with cancer: a consensus statement. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010; 19: 172-177.