

## Nowe możliwości leczenia bólu epizodycznego

### *New prospects for the treatment of episodic pain*

Tomasz Dzierżanowski<sup>1</sup>, Aleksandra Ciałkowska-Rysz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospicjum Onkologiczne FHO w Warszawie

<sup>2</sup>Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### Streszczenie

Uważa się, że ból epizodyczny to codzienny problem w medycynie paliatywnej, który w sposób istotny utrudnia skuteczne leczenie przeciwbólowe oraz obniża jakość życia chorych. W większości jest to zjawisko krótkotrwałe, przemijające po półgodzinie. Morfina zaczyna działać zbyt późno, zatem nie spełnia oczekiwań jako leku skutecznego w leczeniu bólu przebijającego, pozostaje jednak dobrym rozwiązaniem w zapobieganiu bólowi incydentalnemu. Nowo wprowadzone preparaty fentanylu – musujące tabletki podjęzykowe oraz aerozol donosowy – cechują się znacznie szybszym początkiem i krótszym czasem działania, dobrą tolerancją i istotnie poprawiają jakość leczenia przeciwbólowego w schyłkowym okresie choroby.

**Słowa kluczowe:** ból epizodyczny, ból przebijający, morfina, fentanyl, doustny przezśluzówkowy cytrynian fentanylu, tabletki podjęzykowe, aerozol donosowy.

### Abstract

Episodic pain is regarded as an everyday problem in palliative care patients that significantly interferes successful pain control and decreases health related quality of life. Usually this is a short lasting phenomenon, declining after half an hour. Traditionally applied morphine starts its effect too late, so does not meet expectations towards effective breakthrough pain relief. It remains good solution in prophylaxis of incidental pain though. Newly launched fentanyl formulations: buccal tablets and intranasal spray, act quicker and shorter, are well tolerated and meaningfully improve quality of pain control in terminally ill patients.

**Key words:** episodic pain, breakthrough pain, morphine, oral transmucosal fentanyl citrate, fentanyl buccal tablets, intranasal fentanyl spray.

Adres do korespondencji:

Tomasz Dzierżanowski, Hospicjum Onkologiczne FHO w Warszawie, ul. Pileckiego 105, 02-781 Warszawa, tel. +48 601 33 40 01, e-mail: praktyka@adiutus.pl

### WPROWADZENIE

Ból, zgodnie z definicją Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu, to przykre doświadczenie zmysłowe i emocjonalne, związane z istniejącym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek [1].

Ból przewlekły występuje u ok. 50% pacjentów z nowotworem i u 75% pacjentów w schyłkowym okresie choroby, przy czym w niektórych rodzajach nowotworów (rak przełyku, trzustki, piersi) odsetek ten bywa jeszcze wyższy, sięgając nawet 90%. Powszechność bólu jest przyczyną traktowania go

jako immanentnej konsekwencji choroby nowotworowej.

W trakcie zbierania wywiadu ważne jest dokładne ustalenie, oprócz charakteru i lokalizacji, okoliczności występowania, czasu trwania, czynników wyzwalających, możliwej przyczyny i mechanizmu oraz objawów towarzyszących bólowi. Ból stały, o długim czasie trwania (powyżej 12 godzin/dobę), określa się jako ból uporczywy lub podstawowy (*persistent pain, background pain*). W ostatnich latach wprowadzono wiele skutecznych, długo działających opioidowych leków przeciwbólowych, poda-

wanych w regularnych odstępach czasu wraz z lekami adiuwantowymi oraz niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, dzięki którym udaje się kontrolować ból w znakomitej części przypadków, zgodnie z trójstopniową drabiną analgetyczną. Strategią leczenia bólu podstawowego jest takie dobranie leku analgetycznego i jego dawek, aby intensywność bólu nie obniżała w sposób istotny jakości życia pacjenta. Skuteczność dobranej dawki ocenia się najczęściej za pomocą 11-stopniowej numerycznej skali oceny bólu (*numeric rating scale* – NRS). Rzadko natężenie bólu jest właściwością niezmienną.

U wielu pacjentów na tle bólu podstawowego pojawia się przejściowe, zmienne w czasie zaostrzenie, które może zaburzać skuteczne leczenie bólu nowotworowego. To nagle nasilenie doznania bólowego, najczęściej w tej samej lokalizacji i tego samego charakteru co ból podstawowy, określa się jako ból epizodyczny lub przebijający (*episodic pain, breakthrough pain*) [2], który – w zależności od okoliczności wystąpienia – można podzielić na [3]:

- ból idiopatyczny – pojawiający się spontanicznie, bez uchwytniej przyczyny wywołującej,
- ból incydentalny albo związany z określonym czynnikiem wyzwalającym (*incidental pain, movement-related pain*) – zarówno przewidywalny (kiedy jego wystąpienie prowokowane jest zmianą pozycji ciała, wypróżnieniem, poruszaniem się, czynnościami pielęgnacyjnymi, bolesnymi procedurami itp.), jak i nieprzewidywalny (wywołany np. kaszlem).

Jeżeli nasilenie doznania bólowego następuje regularnie przed przyjęciem kolejnej dawki analgetyku, to jest to tzw. ból końca dawki – świadczy on o zbyt niskiej dawce leku podstawowego. Obecnie nie zalicza się tego rodzaju bólu do kategorii bólu epizodycznego.

Należy zaznaczyć, że nie ma zgodności co do definicji bólu przebijającego [4], co prawdopodobnie wpływa na zbyt częste rozpoznawanie tego zjawiska. Kwestia praktyczna leży w możliwości przewidzenia wystąpienia incydentu bólu, a co za tym idzie – podania szybko działającego leku przeciwbólowego profilaktycznie, przed wystąpieniem epizodu.

Ból przebijający charakteryzuje się:

- znacznym nasileniem w porównaniu z bólem podstawowym,
- napadowym, przemijającym charakterem,
- szybkim narastaniem,
- krótkim czasem trwania, najczęściej poniżej 30 min (od kilku sekund do kilku godzin),
- występowaniem kilka razy na dobę.

W zależności od badanej populacji, średnia liczba incydentów bólu przebijającego na dzień wynosi 3–4, przy czym u pacjentów leczonych w hospicjach

jest prawdopodobnie wyższa [5]. Należy podkreślić, że bóle przebijające mogą występować nawet u 89% pacjentów (niektóre publikacje podają wyższe odsetki), a u 38% charakteryzować się znaczną intensywnością. Kwestią dyskusyjną pozostają tak wysokie odsetki częstości występowania tego bólu, ponieważ mogą wynikać albo z różnie przyjętych definicji, albo niewłaściwie dobranego (lub zbyt niskiej dawki) leku podstawowego. Bezsprzecznie jednak, jeśli u pacjenta występuje ból przebijający, to w sposób istotny utrudnia skuteczne leczenie przeciwbólowe oraz obniża jakość życia [6].

Istotne jest to, że większość bólów przebijających trwa bardzo krótko [7]:

- 31% do 15 min,
- 64% do 30 min,
- 87% do 60 min.

Jak wynika z powyższych danych, 2/3 pacjentów doznaje zaostrzenia bólu trwającego krócej niż pół godziny i aby dobrze kontrolować ból przebijający, należy zastosować taki lek, którego początek działania nastąpi w ciągu kilku minut od podania. Idealny lek powinien także cechować się stosunkowo krótkim początkiem działania, dobrą tolerancją oraz dobrym profilem bezpieczeństwa [2]. Niewątpliwie ważne są łatwość i nieinwazyjność podawania leku.

## DOSTĘPNE ŚRODKI

Zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz paracetamolu, zarówno drogą doustną, jak i doodbytniczą, może być zalecane jedynie u wybranych pacjentów, u których bóle epizodyczne nie są bardzo intensywne. Biorąc pod uwagę stosunkowo szybko osiąganą dobową dawkę maksymalną (np. dla paracetamolu 4 g/dobę) i stosunkowo słabe działanie przeciwbólowe, leki te nie są często stosowane.

Niemal natychmiastową ulgę przynoszą preparaty morfiny podawane drogą dożylną, jednak – ze względu na inwazyjność oraz zazwyczaj konieczność wykonania iniekcji przez przeszkolony personel – nie są często stosowane w warunkach domowych. Droga podskórna jest mniej inwazyjna, nie wymaga przeszkolonego personelu i w wielu ośrodkach bywa powszechnie wykorzystywana, szczególnie w sytuacji niemożności doustnego podawania leku. Efekt przeciwbólowy występuje po ok. 15 min.

Od lat „złotym standardem” jest morfina w postaci doustnej. Przez wiele lat roztwory wodne morfiny (najczęściej 0,5–2-procentowe) były jedyną dostępną doustną formą tego leku i nadal są preferowane u chorych z zaburzeniami połykania. Obecnie powszechnie stosuje się morfinę w tabletkach o szybkim uwalnianiu, dla której czas do

wystąpienia stężenia szczytowego ( $T_{max}$ ) wynosi średnio 1,1 godz. (0,2–3,5 godz.) [8], a efekt przeciwbólowy pojawia się dopiero po upływie ok. 30 min, czyli w momencie, kiedy u 2/3 pacjentów ból przebijający już ustąpił. Niemniej udowodniono skuteczność morfiny o szybkim uwalnianiu i pozostaje ona dobrą alternatywą, szczególnie w przypadku przewidywalnych bólów incydentalnych, pod warunkiem wystarczająco wczesnego podania. Warto podkreślić łatwość ustalenia skutecznej dawki ratunkowej. Przyjmuje się, że dawka ratunkowa powinna wynosić 1/6 dobowej dawki morfiny. Spośród analgetyków opioidowych zarejestrowanych w Polsce do leczenia bólów epizodycznych jest to obecnie jedyny lek refundowany (roztwory wodne oraz tabletki Sevredol®), a zatem dostępny dla większej liczby chorych.

#### DOUSTNE PREPARATY PRZEZŚLUZÓWKOWE FENTANYLU

Od wielu lat w leczeniu bólów przebijających stosowane są doustne preparaty przezśluzówkowe, do niedawna niedostępne w Polsce. Bardzo wysoka lipofilność i mała cząsteczka fentanylu zapewniają dobre i szybkie wchłanianie przez błonę śluzową jamy ustnej. Dodatkowo, ominięcie drogi przewodu pokarmowego i efektu pierwszego przejścia zwiększa biodostępność całkowitą z 33 do 47% [9]. Należy pamiętać, że występują istotne różnice pomiędzy preparatami oraz sposobem umieszczenia ich w jamie ustnej. Podanie w formie lizaka (*oral transmucosal fentanyl citrate* – OTFC, preparat Actiq®, niedostępny w Polsce) czy tabletek podjęzykowych (preparat Abstral®, niedostępny w Polsce) powoduje obfitsze wydzielanie śliny i polykanie substancji czynnej, co przedłuża wchłanianie leku oraz zmniejsza jego biodostępność. Aby tego uniknąć, preparaty nowej generacji w postaci tabletek musujących (*fentanyl buccal tablet* – FBT, preparat Effentora®, tabl. 100, 200, 400, 600 i 800 µg) umieszcza się pomiędzy górnym dziąsłem a policzkiem, co sprawia, że fentanyl szybko wchłania się przez błonę śluzową jamy ustnej z ominięciem krążenia wrotnego i w niewielkim stopniu spływa ze śliną do przewodu pokarmowego. O ile  $T_{max}$  dla preparatów starszej generacji wynosił średnio 91 min, o tyle dla musujących tabletek podpoliczkowych skraca się do 47 min. Stężenie osoczowe fentanylu po podaniu w postaci tabletek podpoliczkowych również znacząco wzrosło w stosunku do tabletek podjęzykowych (odpowiednio 1,02 ng/ml, 0,63 ng/ml). Zastosowanie tabletek musujących, a co za tym idzie – zwiększenie powierzchni wchłaniania, zwiększyło biodostępność bezwzględna leku aż do 65%, co daje przewidywalność i powtarzalność efektu lecznicze-

go. W badaniu kontrolowanym placebo efekt przeciwbólowy istotnie różny w stosunku do placebo odczuwany był już po 10 min i utrzymywał się przez 2 godz. [10].

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 [11]. Znaczenie może mieć jednak kserostomia (suchość błony śluzowej jamy ustnej), występująca u 22–26% populacji ogólnej, u 54–55% pacjentów onkologicznych oraz aż u 78–82% chorych w schyłkowym okresie choroby nowotworowej [12], związana najczęściej z antycholinergicznym działaniem opioidów i innych leków oraz samą chorobą podstawową. U tych pacjentów uwalnianie i wchłanianie, a co za tym idzie, skuteczność przeciwbólowa mogą być zaburzone i należy rozważyć inną drogę podawania.

Wielomiesięczne stosowanie tabletek podpoliczkowych jest dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa nieodbiegający do rejestrowanego w badaniach krótkoterminowych [13].

#### DONOSOWE PREPARATY FENTANYLU

Zupełnie nowe możliwości daje nowo wprowadzony donosowy preparat fentanylu (*intranasal fentanyl spray* – INFS, preparat Instanyl™ spray donosowy, 50, 100 i 200 µg na dawkę). Po podaniu do nozdrza lek wchłania się bardzo szybko i już po 13 min osiąga stężenie maksymalne ( $T_{max}$  12–15 min w zależności od dawki [14]), zatem blisko czterokrotnie szybciej niż fentanyl podany w postaci musujących tabletek podpoliczkowych i siedmiokrotnie szybciej od pozostałych doustnych form przezśluzówkowych. Należy się zatem spodziewać najszybszego efektu przeciwbólowego ze wszystkich form nieiniekcyjnych fentanylu – efekt przeciwbólowy pojawia się już po 7 min i utrzymuje się przez średnio tylko 56 min. W badaniu porównawczym skuteczności wskazuje się na szybsze działanie aerozolu donosowego w porównaniu z musującymi tabletkami podpoliczkowymi (czas do wystąpienia „znaczącej” ulgi wyniósł odpowiednio 11 min vs 16 min), przy czym już w 5. min u 25,3% pacjentów vs 6,8% wystąpiła redukcja bólu o co najmniej 33% (wartość uznana w badaniu jako istotna klinicznie) [15]. Na uwagę zasługuje wysoka biodostępność (89%) po podaniu donosowym. To szybkie i niemal całkowite wchłanianie fentanylu podanego donosowo, zbliżone do farmakokinetyki po podaniu iniekcyjnym (średnio  $T_{max}$  13 min vs 6 min), jak również brak miejscowego podrażnienia i istotnej zmienności osobniczej sprawiają, że fentanyl w formie aerozolu donosowego wydaje się naj-

bardziej spełniać kryteria idealnego leku zwalczającego bóle przebijające [16].

Nie bez znaczenia pozostaje również łatwość podania leku. Tabletki podpoliczkowe wymagają powstrzymania się przez kilkanaście minut od ich założenia od przyjmowania pokarmu i napojów. Donosowe podanie fentanylu trwa 1 s i nie wymaga specjalnej sprawności manualnej, aspektu szczególnie istotnego u pacjentów wyniszczonych i w podeszłym wieku.

O ile donosowe podanie fentanylu omija dość częsty problem suchości błony śluzowej jamy ustnej, o tyle istotne jest, w jakim stopniu na jego wchłanianie ma wpływ nieżyt nosa czy stosowane powszechnie w jego leczeniu leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa. W badaniu przeprowadzonym u pacjentów z infekcją górnych dróg oddechowych nie stwierdzono istotnej różnicy w farmakokinetyce (AUC) w porównaniu z osobami zdrowymi, zatem u takich pacjentów nie zachodzi konieczność modyfikacji dawki [17]. U pacjentów z sezonowym nieżytem alergicznym, leczonych uprzednio oksymetazoliną, stężenie szczytowe fentanylu w osoczu było wprawdzie istotnie niższe niż u pacjentów nieprzyjmujących oksymetazoliny, jednakże nie zaobserwowano wpływu na ekspozycję na fentanyl (AUC) [18], dlatego nie przypuszcza się, by zachodziła konieczność modyfikacji dawki.

Podobnie jak formy doustne fentanylu, spray donosowy cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa.

Istotnym aspektem dotyczącym wszystkich preparatów przezśluzówkowych, zarówno doustnych [19], jak i donosowych, jest brak możliwości ustalenia skutecznej dawki ratunkowej na podstawie dobowej dawki opioidu podstawowego. Dawkę ustala się poprzez fazę miareczkowania, rozpoczynając od najmniejszej dostępnej dawki i zwiększając ją do minimalnej skutecznej, zgodnie z instrukcją w charakterystyce produktu leczniczego każdego preparatu.

## INNE ŚRODKI I METODY LECZNICZE

W przypadku bólu epizodycznego opornego na leczenie opioidami stosuje się również inne leki, takie jak subanestetyczne dawki ketaminy (rozpoczynając od 5 mg s.c. lub 2,5 mg w przypadku skrajnie niskiej masy ciała), także w połączeniu z midazolamem w formie iniekcyjnej [20].

Trzeba wspomnieć o zabiegach nefarmakologicznych zmniejszających skłonność do występowania zaostrzeń bólu, takich chociażby, jak odpoczynek, zmiana ułożenia ciała, ciepło, masaż, rozmowa wspierająca, uspokojenie chorego, poprawa nastroju, muzykoterapia czy odwrócenie uwagi. Leżą one u podstaw fizjoterapii oraz terapii zajęciowej.

Podobnie pomoce ortopedyczne mogą pozwolić na wykonywanie ruchów przez pacjentów z przerzutami do kości bez narażenia na wystąpienie bólu.

W warunkach ośrodków wysokospecjalistycznych dostępne są również techniki inwazyjne (blokada neurolytyczne, analgezja okołordzeniowa), szczególnie cenne w przypadku epizodów bólu niepodlegającego się farmakoterapii.

## PODSUMOWANIE

Opisane powyżej nowo wprowadzone przezśluzówkowe preparaty fentanylu dają nadzieję na lepsze kontrolowanie bólu u pacjentów w schyłkowym okresie choroby. Oczywiście, ich stosowanie wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta oraz uwzględnienia jego preferencji. Na wybór właściwego środka przeciwbólowego będzie również miało wpływ doświadczenie lekarza. Istotne jest, aby dostępność nowych leków była zagwarantowana w systemie refundacyjnym.

Warto nadmienić, że w różnych fazach badań znajduje się szereg innych leków przeciwko bólom przebijającym, m.in. podskórna postać hydromorfonu, fentanyl wziewny (doustny), donosowe formuły morfiny i ketaminy czy metadon podjęzykowy. Wszystkie te leki opierają się na przyspieszonym wchłanianiu lub zmodyfikowanej drodze podania substancji aktywnej [21]. Z uwagi na rozpowszechnienie problemu bólów epizodycznych można spodziewać się wprowadzenia nowych preparatów o coraz krótszym początku działania.

## PIŚMIENNICTWO

1. The International Association for the Study of Pain (IASP); dostępne na: <http://www.iasp-pain.org>.
2. Gunten C.F. [red.]. Textbook of palliative medicine. Hodder Arnold, London 2006; 505-511.
3. Jarosz J. Leczenie bólów nowotworowych. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2009 r. Część I. Krzakowski M., Herman K., Jassem J. i wsp. Warszawa 2009.
4. Modlińska A. Postępowanie w bólu przebijającym u pacjentów z bólem nowotworowym. W: Leczenie bólów nowotworowych. Jarosz J., Hilgier M. (red.). Czelej, Lublin 1997; 65-80.
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.K., Payne D., Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999; 81: 129-134.
7. Gómez-Batiste X., Madrid F., Moreno F. i wsp. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 45-52.
8. Collins S.L., Faura C.C., Moore R. i wsp. Peak plasma concentrations after oral morphine: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 388-402.

9. Darwish M., Kirby M., Robertson P. Jr i wsp. Absolute and relative bioavailability of fentanyl buccal tablet and oral transmucosal fentanyl citrate. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 343-350.
10. Slatkin N.E., Xie F., Messina J. i wsp. 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. i wsp. Absorption of fentanyl from fentanyl buccal tablet in cancer patients with or without oral mucositis: a pilot study. *Clin Drug Investig* 2007; 27: 605-611.
12. Davies A., Bagg J., Lavery D. i wsp. Salivary gland dysfunction ("dry mouth") in patients with cancer: a consensus statement. *Eur J Can Care* 2009; Aug 31. [Epub ahead of print].
13. Weinstein S.M., Messina J., Xie F. Fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic cancer pain. *Cancer* 2009; 115: 2571-2579.
14. Moksnes K., Nolte T., Lefebvre-Kuntz D. i wsp. Pharmacokinetics of intranasal fentanyl spray in patients with cancer and breakthrough pain. 11<sup>th</sup> Congress of EAPC, Vienna 2009. Poster S305.
15. Mercadante S., Radbruch L., Davies A. i wsp. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomized, crossover trial. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2805-2815.
16. Foster D., Upton R., Christrup L. i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal versus intravenous fentanyl in patients with pain after oral surgery. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1380-1387.
17. Nave R., Sides E.H., Colberg T. i wsp. Pharmacokinetics of intranasal fentanyl spray (INFS) in subjects with common cold. 6<sup>th</sup> Congres of EFIC, Lisbon 2009. Poster I443.
18. Nave R., Sides E.H., Colberg T. i wsp. Pharmacokinetics of intranasal fentanyl spray (INFS) in subjects with seasonal rhinitis with and without prior administration of oxymetazoline. 6<sup>th</sup> Congres of EFIC, Lisbon 2009. Poster I435.
19. Portenoy R.K., Payne R., Coluzzi P. i wsp. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 1999; 79: 303-312.
20. Kotlińska-Lemieszek A., Łuczak J. Subanesthetic ketaminy: an essential adjuvant for intractable cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 100-102.
21. Zeppetella G. Dynamics of breakthrough pain vs. pharmacokinetics of oral morphine: implications for management. *Eur J Canc Care* 2009; 18: 331-337.