

Sprawozdanie z udziału w *Expert Forum: New direction in BTcP management*

Paryż, 6–7 listopada 2009 r. – Bóle przebijające (BTcP)

Aleksandra Kotlińska-Lemieszek¹, Małgorzata Roitt²

¹Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Nycomed Pharma Sp. z o.o.

W dniach 6–7 listopada odbyła się w Centrum Kongresowym Hotelu Marriott w Paryżu konferencja – Forum Ekspertów – dotycząca nowych kierunków leczenia bólów przebijających u pacjentów z chorobą nowotworową. W konferencji brali udział przedstawiciele większości krajów europejskich. Zarówno wykładowcy, eksperci w dziedzinie zagadnień bólowych, jak i zaproszeni goście – specjaliści leczenia bólu – w trakcie spotkania mieli możliwość podzielenia się swoją wiedzą i doświadczeniem. W trakcie sesji wykładowych oraz warsztatów, oprócz aktualnej wiedzy dotyczącej bólów przebijających, omówiono badania kliniczne oraz praktyczne aspekty walki z bólem nowotworowym. Ostatnie doniesienia naukowe są związane w dużej mierze z wprowadzeniem na rynek nowych preparatów w leczeniu bólów przebijających – fentanylu przesuźluzówkowego i donosowego o szybkim początku działania, stwarzającym nowe możliwości terapeutyczne.

Pierwszą sesję otworzył dr Stein Kaasa. Poruszył problem niedostatecznej wiedzy chorych i ich rodzin, ale również lekarzy na temat bólów przebijających, prawidłowego ich diagnozowania i leczenia. Podkreślił potrzebę szerzenia takiej wiedzy. Bóle przebijające wpływają istotnie na pogorszenie jakości życia pacjenta, nie pozwalają na prawidłowe funkcjonowanie, często sprawiają, że sam chory traci wiarę w skuteczność leczenia. Konieczne jest zastosowanie w takiej sytuacji leku, który zadziałałby szybko, był skuteczny, łatwy w użyciu przez samego chorego i przede wszystkim byłby lekiem bezpiecznym.

Dr Zeppetella rozważał zagadnienie bólu przebijającego, przytaczając różne jego definicje proponowane przez kolejnych autorów, począwszy od pracy Portenoya z 1990 r. Jak wskazywał, częstość rozpoznania incydentów bólu przebijającego znacząco się różni w zależności od badanej populacji i przyjętej definicji. Najwyższe odsetki bólów przebijających są zgłaszane przez autorów, którzy do tej

kategorii zaliczają tzw. bóle końca dawki. W ostatnich latach panuje zgodne przekonanie, że bóle te świadczą o niezadowalającym leczeniu bólu podstawowego i konieczności jego zweryfikowania.

Od 20% do 60% pacjentów z bólem nowotworowym, u których ból podstawowy (ciągły, uporczywy, występujący ponad 12 godz. na dobę) jest właściwie uśmierzony przy zastosowaniu opioidów i leków wspomagających, doświadcza przejściowego zaostrzenia bólu, tzw. bólu przebijającego.

Ten z kolei można podzielić na :

- ból spontaniczny, czyli idiopatyczny, który występuje samoistnie, bez żadnego uchwytnego czynnika wywołującego,
- ból incydentalny, który powodowany jest czynnikiem przewidywalnym – np. ruchem przy zmianie pozycji ciała pacjenta, porannej toalecie, lub nieprzewidywalnym – np. kaszel.

Ból końca dawki, występujący regularnie przed przyjęciem następnej dawki leku podstawowego lub pojawiający się podczas miareczkowania opioidu, nie jest natomiast bólem przebijającym. Leczeniem z wyboru w tym przypadku jest podwyższenie dawki opioidu podstawowego.

Ból przebijający to ból, którego nasilenie istotnie przewyższa ból podstawowy (silny, bardzo silny, nie do zniesienia) i który charakteryzuje się:

- krótkim czasem do wystąpienia najsilniejszego bólu (często nasilenie gwałtowne – średnio do 3 min),
- krótkim czasem trwania ataku (średnio 30 min),
- liczbą ataków na dobę – średnio 4 epizody.

Idealna terapia bólów przebijających powinna zapewnić:

- działanie leku ściśle odpowiadające profilowi typowego BTcP,
- szybkie działanie przeciwbólowe,

- krótkie działanie (żeby uniknąć niepotrzebnej przedłużonej ekspozycji pacjenta na działanie opioidów),
- minimum skutków ubocznych,
- łatwy, wygodny dla chorego i efektywny sposób podawania leku.

W dzisiejszych czasach do nowoczesnych leków stosowanych w leczeniu bólów przebijających zalicza się przezśluzówkowe preparaty fentanylu, które:

- zapewniają szybkie (w ciągu kilku minut) ustąpienie dolegliwości bólowych,
- charakteryzują się krótkim czasem trwania działania przeciwbólowego,
- są łatwe w użyciu.

Takie możliwości daje donosowy preparat fentanylu, który zapewnia prawidłowe wchłanianie leku również w grupie chorych z suchością śluzówek.

Kolejny wykładowca, prof. Ola Dalle z Trondheim, z Norwegii omówił korzyści lecznicze wynikające z podania donosowego fentanylu. Przypomniał anatomie i fizjologię nosa. Zwrócił uwagę na fakt, że pomimo małej objętości (15–20 ml) powierzchnia absorpcyjna jamy nosa jest dość znaczna (150–180 cm²), co zapewnia dobre wchłanianie. Podanie donosowe leku cechuje się wieloma korzyściami: szybką absorpcją, wysoką biodostępnością, szybkim osiąganiem stężenia terapeutycznego w surowicy i – co się z tym wiąże – szybkim efektem przeciwbólowym. Może być stosowane u pacjentów z zespołem suchości jamy ustnej, również z zaburzeniami połykania. Jest poza tym łatwe i proste w użyciu, może być stosowane przez samego pacjenta.

W porównaniu z innymi preparatami przezśluzówkowymi fentanyl donosowy ma znacznie krótszy czas, w którym osiąga maksymalne stężenie w surowicy (T_{max} – 12–15 min), wyższą biodostępność (89%) i krótszy czas działania całkowitego.

W związku z tym, że pH fentanylu donosowego jest zbliżone do fizjologicznego pH śluzówki nosa, prawdopodobieństwo występowania efektu drażniącego wydaje się mniejsze. Wymaga to jednak potwierdzenia w codziennej praktyce lekarskiej.

Doktor Rudiger Nave z Nycomedu omówił farmakokinetykę fentanylu donosowego. Przytoczył badania kliniczne porównujące użycie fentanylu donosowego u pacjentów w różnych sytuacjach klinicznych. U pacjentów z infekcjami górnych dróg oddechowych nie obserwowano zmian w absorpcji leku, nie ma więc potrzeby modyfikowania dawki w tej grupie chorych. U chorych z sezonowym alergicznym zapaleniem śluzówki nosa badano wpływ oksymetazoliny na absorpcję donosowego fentanylu. W tej grupie chorych leki obkurczające naczynia nieznacznie zmniejszały C_{max} i wydłużały czas użycia T_{max} , jednakże biodostępność fentanylu

była podobna. Inne próby kliniczne wykazały porównywalny profil farmakokinetyczny w grupie zdrowych ochotników w podeszłym wieku (po 65. roku życia) do grupy młodszej wiekowo. Inne badania wykazały liniowość farmakokinetyki Instanylu donosowego w zakresie 50–400 µg na dawkę.

Na koniec dr Stein Kaasa omówił badania kliniczne Instanylu, od badań farmakokinetycznych fazy II przez fazę III – skuteczności i tolerancji leku.

Wysoką skuteczność kliniczną, szybkie i dobrze tolerowane działanie fentanylu potwierdziły próby kliniczne przeprowadzone m.in. w wielu ośrodkach na terenie Polski.

Bóle przebijające stanowią różnicowane zjawisko pod względem patofizjologii, natężenia, czynnika wyzwalającego, szybkości narastania, długości trwania i podatności na leczenie. Pomimo postępów w leczeniu bólu u pacjentów z chorobą nowotworową bardzo wielu chorych cierpi z powodu epizodów nagłego nasilenia bólu, które po zastosowaniu regularnego leczenia mogą stać się rzadsze i mieć mniejsze nasilenie, ale u wielu chorych nie udaje się ich całkowicie wyeliminować. Od wielu lat poszukiwania skupiają się na opracowaniu optymalnych zasad i schematów postępowania w zależności od charakterystyki bólu przebijającego oraz badaniu leków i dróg ich podania. W określonych sytuacjach mogą znaleźć zastosowanie leki opioidowe (morfina, fentanyl, oksykodon, metadon) stosowane doustnie, podskórnie, dożylnie, a od kilku lat również przezśluzówkowo. Preparaty przezśluzówkowe fentanylu stanowią odpowiedź na potrzebę udostępnienia chorym preparatów o bardzo szybkim działaniu (efekt następuje po kilku minutach – podobnie jak po dożylniej morfinie), ale jednocześnie stosowanych w sposób samodzielny i nieinwazyjny. Dostępne aktualnie preparaty dopoliczkowe, podjęzykowe i donosowe różnią się dość istotnie pod względem biodostępności (tj. tego, jaka część leku zostanie efektywnie wykorzystana), czynników wpływających na zmienność tego parametru, szybkości i długości działania. Dalsze lata zastosowania w praktyce (uwaga – preparaty te nie są jak dotąd w Polsce refundowane) pozwolą na opracowanie indywidualnych schematów ich doboru. Znajomość właściwości preparatu donosowego fentanylu (najwyższa biodostępność, najszybszy początek i długość działania ok. 1 godz.) pozwala sądzić, że może on stanowić lek bardzo pomocny u chorych z gwałtownie narastającymi silnymi epizodami bólu przebijającego.

PIŚMIENNICTWO

1. Caraceni A., Portenoy R.K. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP Task Force on

- Cancer Pain. International Association for the Study of Pain 1999; 82: 263-74.
2. Costantino H.R., Illum L., Brandt G. i wsp. Intranasal delivery: physicochemical and therapeutic aspects. *Int J Pharm* 2007; 337: 1-24.
 3. Fine P.G., Busch M.A. Characterization of breakthrough pain by hospice patients and their caregivers. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 179-183.
 4. 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.
 5. Hwang S.S., Chang V.T., Kasimis B. Cancer breakthrough pain characteristics and responses to treatment at a VA medical center. *Pain* 2003; 101: 55-64.
 6. Instanyl® SmPC
 7. Kaasa i wsp. Poster presented at World Congress on Pain. 2008
 8. Kress H.G., Orońska A., Kaczmarek Z. i wsp. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 microg for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open-label extension treatment period. *Clin Ther* 2009; 31: 1177-1191.
 9. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002; 94: 832-839.
 10. Mercadante S. What is the definition of breakthrough pain? *Pain* 1991; 45: 107-108.
 11. Nave i wsp. *Eur J Pain* 2009;13:S206-S207;
 12. Nave i wsp. Poster presented at the 6th Congress of the European Federation of IASP chapters, 2009 (Abstract 717).
 13. Nolte i wsp. Poster presented at European Association for Palliative Care Congress. 2009.
 14. Oronska i wsp. Abstract presented at European Association for Palliative Care Congress. 2009.
 15. Popper i wsp. Poster presented at World Congress on Pain. 2008.
 16. Portenoy R.K., Hagen N.A. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273-281.
 17. Portenoy R.K., Payne D., Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999; 81: 129-134.
 18. Zeppetella G., O'Doherty C.A., Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 87-92.
 19. Nolte i wsp. Poster presented at European Association for Palliative Care Congress. 2009