

# Mukozitida dutiny ústní a faryngu – možnosti ovlivnění bolesti

## Oropharyngeal Mucositis – Pain Management

Vokurka S.

Hematologicko-onkologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň

### Souhrn

Mukozitida dutiny ústní a faryngu je klinicky významnou a bolestivou komplikací po intenzivní chemoterapii nebo aktinoterapii v oblasti hlavy a krku. V přístupu k pacientovi ohroženému touto komplikací je důležité zajistit především vhodná a obecně doporučovaná profylaktická opatření a v případě pacientů s již rozvinutou mukozitidou pak zajistit účinnou a bezpečnou léčbu bolesti. Základem péče je lokální aplikace roztoků, sprejů nebo viskózních gelů s rozličně intenzivním potenciálem přispívajícím k omezení bolestivosti. V těžších případech jsou lékem volby systémová analgetika typu tramadolu a morfinu, případně lze využít i transdermální fentanyl nebo buprenorfin. Volba vhodného postupu má být individuální.

### Klíčová slova

mukozitida – bolest – analgetika – fentanyl – buprenorfin

### Summary

Oropharyngeal mucositis is a clinically significant and painful complication of an intensive chemotherapy or head and neck radiotherapy. The management of a patient in risk of this complication must include appropriate and generally recommended prophylactic measures. An effective and safe treatment must be offered to patients who have developed oropharyngeal mucositis. The basic care involves local mouthwashes, sprays or viscous gels with variable effect on pain reduction. In more serious cases, tramadol and morphine are the drugs of choice; transdermal fentanyl or buprenorphine can be considered as an alternative. Pain management must be individualized.

### Key words

mucositis – pain – analgesics – fentanyl – buprenorphine

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



**MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.**  
Hematologicko-onkologické  
oddělení  
Fakultní nemocnice Plzeň  
Alej Svobody 80  
304 60 Plzeň  
e-mail: vokurka@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 3. 2011

Přijato/Accepted: 9. 5. 2011

## Úvod

Mukozitida dutiny ústní a faryngu (MDÚ) je významnou komplikací intenzivní chemoterapie nebo radioterapie pacientů s nádory hlavy a krku [1–4]. Jedním z klinických a typických projevů této komplikace je bolest, jejíž léčba je nedílnou součástí péče o postiženého pacienta. Vhodným přístupem lze obtíže zmírnit nebo zcela potlačit, a tím přispět ke zlepšení perorálního příjmu a kvality života pacienta. Problematika MDÚ je také proto pravidelným tématem analýz a doporučení skupin MASCC/ISOO – Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology, ESMO – European Society for Medical Oncology a NCCN – National Comprehensive Cancer Network [2–4], a otázce řešení bolesti u onkologických pacientů se věnuje opakovaně i česká onkologická literatura [5–8].

## Obecný přístup

V léčbě bolesti při MDÚ lze všeobecně uplatnit doporučené zásady a postupy popsané v metodických pokynech pro farmakoterapii nádorové bolesti [7], nicméně vystupují zde navíc některá další specifika.

Zcela jistě by neměla být opomíjena profylaktická opatření, která jsou doporučována skupinami MASCC/ISOO, ESMO nebo NCCN [2–4] a která mají za cíl významně snížit riziko rozvoje MDÚ. Mezi základní a běžně zajistitelná opatření patří:

1. zajištění kryoterapie (led, ledová tříšť, ledová voda) dutiny ústní při bolusové či krátkodobé (do 15 minut) nitrožilní aplikaci fluorouracilu, edatrexátu a melfalanu,
2. zajištění radiačního clonění při aktinoterapii v oblasti hlavy a krku,
3. zajištění výplachů dutiny ústní a kloktání roztoků s benzydaminem při středně intenzivní aktinoterapii tumorů hlavy a krku.

Ve snaze omezit rozvoj MDU je využíván v současné praxi také roztok s vysokým obsahem kalciových a fosfátových iontů (Caphosol, EUSA Pharma), který rovněž podle dosavadních pozorování přispívá k redukci výskytu a tíže MDU u pacientů po transplantaci krvetvor-

ných buněk nebo po aktinoterapii pro nádory hlavy a krku [9–11].

Velmi důležité je také zajistit informovanost pacienta, který je ohrožen rozvojem MDÚ, aby znal projevy této komplikace, věděl o riziku bolesti a možnostech jejich ovlivnění. Případná bolest má být s pacientem pravidelně hodnocena a její léčba musí být zahájena včas, přičemž lze dodržovat rámec odpovídající principům a algoritmu třístupňového analgetického žebříčku WHO pro léčbu nádorové bolesti, jak je popsáno také v české literatuře [7].

## Lokální léčba

Lokální péče zaměřená na udržení čistoty a vlhkosti sliznic je vždy základem. Napomáhá udržení dobrých hygienických poměrů a přispívá do určité míry i k úlevě od dyskomfortu a mírné bolestivosti [4]. V otázce volby vhodných prostředků je nutný individuální přístup s ohledem na rozdílnou toleranci roztoků, sprejů nebo viskózních gelů. Pro své dráždivé účinky nejsou obecně doporučovány roztoky s obsahem alkoholu. Zklidňující pocit mohou navozovat prosté výplachy s fyziologickým roztokem, přípravky s výtažky šalvěje nebo řada komerčních přípravků, které sám pacient považuje za jemu pomáhající. Teplotu a frekvenci výplachů nebo kloktání by si měl určit sám pacient, aby pro něj byly co nejpříjemnější a snesitelné.

Mezi přípravky určené k léčbě dyskomfortu, bolesti a případně suchosti sliznic dutiny ústní patří především produkty s viskózními základy a obsahem kyseliny hyaluronové, jako jsou např. Gelclair (Grünenthal) a GUM-Aftamed (Butler-GUM). Přípravek Bioxtra (Bioxtra) obsahuje bioaktivní antimikrobiální složky – laktoferin, lysozym a laktoperoxidázu. Podle stupně viskozity vytváří tyto přípravky jemný film na sliznici, který adhezí na defekty a překrytím odhalených nervových zakončení zajišťuje mírné analgetické působení a přispívá k udržení vlhkosti sliznice. Dosavadní studie ukazují na mírný a krátkodobý analgetický efekt Gelclairu a jeho vcelku dobrou tolerabilitu u pacientů po aktinoterapii i chemoterapii [12–15]. Jde však větší o studie malé, nerandomizované.

V případě mírných MDÚ lze pacientovi nabídnout k vyzkoušení také pastilky s obsahem benzocainu (Septotele, Krka), případně s obsahem antimikrobiálního chlorhexidinu navíc (Hexoral, Parke-Davis GmbH Berlin). Roztoky, pastilky nebo sprej s benzydaminem (Tantum, Medicom International) rovněž přináší do určité míry úlevu od bolesti, ale u některých pacientů mohou vyvolávat počáteční štiplavou bolestivost [16,17], obzvláště při obsahu etanolu.

Další možností lokálního ovlivnění bolesti v dutině ústní jsou magistraliter připravované roztoky nebo viskózní přípravky s obsahem lokálních anestetik, např. lidocainu nebo trimecainu. Není však vhodné doporučovat jejich kloktání, obzvláště u roztoků s vyšší koncentrací léku, z důvodu rizika útlu polykacího reflexu s nebezpečným aspirací do dýchacích cest. Výraznější místní znečistlivění sliznic může také zvýšit riziko traumatu při žvýkání a kousání a při větších defektech sliznice je nutné počítat i s vyšší resorpcí anestetik s jejich systémovým působením. Vhodnou alternativou je lokální aplikace viskóznějších přípravků s anestetikem cíleně do míst bolestivých defektů.

Opakované výplachy dutiny ústní s roztokem 1 % nebo 2 % morfinu u pacientů po chemoradioterapii pro karcinom hlavy a krku mohou rovněž přispívat ke snížení intenzity a trvání lokálních bolestí při poměrně dobré toleranci a bez zásadních celkových nežádoucích účinků. Morfin může vyvolávat mírné štiplavé pocity na sliznici u menší části pacientů a nebyly prokázány detekovatelné koncentrace morfinu v systémovém oběhu [18–20].

Analgetizující efekt s trváním čtyř hodin u 37 % pacientů a doprovázený jen mírným dyskomfortem byl pozorován také při lokálním použití tricyklického antidepresiva doxepinu v roztoku 5 mg/ml [21].

Antiulcerozum a mukoprotektivum sukralfát (např. Ulcogant susp., Merck KGaA) neprokázal jednoznačnou účinnost v případě léčby nebo prevence MDU po chemoterapii nebo aktinoterapii a není běžně doporučován [2–4].

### Celková systémová léčba

V případě neustupujících nebo silnějších bolestí při MDÚ bývá potřeba doplnit celkovou analgetickou léčbu. V souladu s algoritmem třístupňového analgetického žebříčku WHO pro léčbu nádorové bolesti se jako první stupeň nabízí využití nesteroidních antirevmatik (NSA). Jejich limitací zde však bývá slabší účinnost, tabletová forma a v případě intenzivně léčených hematologických pacientů pak také např. riziko zvýšené krvácivosti (ibuprofen) při trombocytopenii a toxicita jaterní, renální a gastrointestinální při opakovaném podávání. Nelze pominout ani antipyretický efekt těchto léků, a tím možnost zamaskování horečky jako první a důležité známky rozvíjející se infekce pacientů s neutropenií.

Vhodným základním analgetikem je zde tedy spíše slabý opioid tramadol. V případě silnějších bolestí, především při MDÚ po aktinoterapii nebo po transplantaci krvetvorných buněk, je pak standardním lékem volby morfin [3,4], podávaný podle aktuální potřeby podkožně (při trombocytopenii) nebo nejčastěji v kontinuální nitrožilní aplikaci lineárními dávkovači či v rámci systému pacientem kontrolované analgezie. Jinou alternativní nebo konkomitantní možností léčby jsou transdermální formy opioidů. Transdermální fentanyl prokázal v řadě studií [22–25] uspokoivý efekt u většiny léčených pacientů, zlepšení spánku a nálady, i přes výskyt mírnějších nevolností a závratí do 30 % a s potřebou překlenutí akutní bolesti morfinem u 11–47 % pacientů.

Dobrá efekt transdermálního buprenorfinu v dávce do 35 µg/h byl pozorován při MDÚ u 19 pacientů léčených radioterapií pro karcinom hlavy a krku, přičemž mírná obštipace a nauzea se vyskytla u třetiny pacientů [26]. V souboru 51 pacientů po alogenní transplantaci krvetvorných buněk [27] přispíval transdermální buprenorfin v dávce 35–52,5 µg/hod k omezení bolestivosti a zabránění progresu intenzity bolesti při MDÚ v úvodních třech až pěti dnech léčby, přičemž vedlejší účinky byly málo

časté (14 %) a zahrnovaly ojediněle nevolnost (většinou byla současně podávána antiemetika), somnolenci a závratě.

V případě využití transdermálních opioidů v léčbě bolesti MDÚ je tedy nutné počítat s limitací ve formě pomalého nástupu účinku a nemožnosti rychlé úpravy dávky podle potřeby např. při akutním zhoršení během polykání a žvýkání. Tato léčba je tedy vhodná spíše u pacientů s předpokladem vysokého rizika rozvoje těžší a dlouhodoběji trvající MDÚ a měla by být zajištěna jejich včasná aplikace.

### Závěr

Léčba bolesti je základní součástí péče o pacienta s MDÚ po chemoterapii nebo radioterapii tumorů hlavy a krku, ale měla by být uplatňována i v případě jiných bolestivých afekcí v oblasti dutiny ústní. Léčba musí být volena individuálně a měla by vždy zahrnovat lokální péči a případně podle potřeby i léčbu systémovou s cílem potlačit bolest nebo ji alespoň redukovat na snesitelnou intenzitu.

### Literatura

1. Pála M, Holečková P, Veselý J et al. Konkomitantní chemoradioterapie v léčbě nádorů ORL oblasti. *Výsledky ÚRO* 2002–2005. *Klin Onkol* 2007; 20(3): 248–252.
2. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109(5): 820–831.
3. Peterson D, Bensadoun RJ, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl 4): 174–177.
4. Bensinger W, Schubert M, Ang KK et al. NCCN Task Force Report, prevention and management of mucositis in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6 (Suppl 1): S1–S21.
5. Tontschew G. Léčba bolestí pomocí implantovaného injekčního systému a portabilní pumpy. *Klin Onkol* 1991; 4(3): 88–90.
6. Vorlíček J, Hep A, Vorlíčková H. Léčba bolesti u onkologických nemocných. *Klin Onkol* 1993; 6(6): 171–175.
7. Doležal T, Hakl M, Kozák J et al. Metodické pokyny pro farmakoterapii nádorové bolesti. *Klin Onkol* 2004; 17(3): 114–118.
8. Hřib R, Hakl M. Výsledky sledování FEN-PAIN-1 u onkologické bolesti, jejich analýza a komentář. *Klin Onkol* 2005; 18(2): 51–54.
9. Papas AS, Clark RE, Martuscelli G et al. A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(8): 705–712.
10. Markiewicz M, Dzierzak M, Mietla M, Zielinska P et al. Caphosol mouth rinse diminishes oral mucositis in allo-HSCT recipients. *Blood* 2010; 116: 3498.

11. Miyamoto C, Wobb J, Mically B et al. A retrospective match controlled study of supersaturated calcium phosphate oral rinse vs. supportive care for radiation induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2009; 17(7): 857–1039.
12. Barber C, Powell R, Ellis A et al. Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs Gelclair: a preliminary, double centre, randomised controlled trial on patients with radiotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2007; 15(4): 427–440.
13. Flook C, Calman F, Mant M et al. Gelclair vs Benzydamine in randomise controlled study in patients with oral mucositis due to radical radiotherapy. *Support Care Cancer* 2005; 13: 443–444.
14. Innocenti M, Moscatelli G, Lopez S. Efficacy of gelclair in reducing pain in palliative care patients with oral lesions: preliminary findings form an open pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24(5): 456–457.
15. Škardová J, Kabátová-Maxová K, Vokurka S. Nové možnosti ošetřování mukozitidy dutiny ústní u pacientů po transplantaci krvetvorných buněk. *Vnitřní lékařství* 2008; 54: P91.
16. Lever SA, Dupuis LL, Chan HS. Comparative evaluation of benzydamine oral rinse in children with anti-neoplastic-induced stomatitis. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21(4): 369–361.
17. Prada A, Chiesa F. Effects of benzydamine on the oral mucositis during antineoplastic radiotherapy and/or intra-arterial chemotherapy. *Int J Tissue React* 1987; 9(2): 115–119.
18. Cerchiatti LC, Navigante AH, Bonomi MR et al. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer* 2002; 95(10): 2230–2236.
19. Cerchiatti LC, Navigante AH, Körte MW et al. Potential utility of the peripheral analgesic properties of morphine in stomatitis-related pain: a pilot study. *Pain* 2003; 105(1–2): 265–273.
20. Haritha C, Shankar V. Oral morphine gargles: a cost effective approach for pain relief in patients with chemoradiation induced acute oral mucositis in head and neck cancers. *J Clin Oncol* 2009; 27: Abstract 20504.
21. Epstein JB, Epstein JD, Epstein MS et al. Oral doxepin rinse: the analgesic effect and duration of pain reduction in patients with oral mucositis due to cancer therapy. *Anesth Analg* 2006; 103(2): 465–470.
22. Strupp C, Sudhoff T, Gering U et al. Transdermal fentanyl during high-dose chemotherapy and autologous stem cell support. *Oncol Rep* 2000; 7(3): 659–661.
23. Cai Q, Huang H, Sun X et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl for treatment of oral mucositis pain caused by chemotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(18): 3137–3144.
24. Demarosi F, Lodi G, Soligo D et al. Transdermal fentanyl in HSCT patients: an open trial using transdermal fentanyl for the treatment of oral mucositis pain. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(12): 1247–1251.
25. Kim JG, Sohn SK, Kim DH et al. Effectiveness of transdermal fentanyl patch for treatment of acute pain due to oral mucositis in patients receiving stem cell transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37(10): 4488–4491.
26. Huscher A, Smussi I, Borghetti P et al. Transdermal buprenorphine for oropharyngeal mucositis-associated pain in patients treated with radiotherapy for head and neck cancer. *J Palliat Med* 2010; 13(4): 357–358.
27. Vokurka S, Škardová J, Karas M et al. Oropharyngeal mucositis pain treatment with transdermal buprenorphine in patients after allogeneic stem cell transplantation. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39(6): e4–e6.