

VÝSLEDKY SLEDOVÁNÍ FEN-PAIN-1 U ONKOLOGICKÉ BOLESTI, JEJICH ANALÝZA A KOMENTÁŘ

RESULTS OF FEN-PAIN-1 OBSERVATION IN ONCOLOGICAL PAIN: ANALYSIS AND COMMENTARY

HŘIB R., HAKL M.

CENTRUM PRO LÉČBU BOLESTI, ANESTEZILOGICKO-RESUSCITAČNÍ KLINIKA FAKULTNÍ NEMOCNICE U SVATÉ ANNY V BRNĚ

Souhrn: Východiska: Bolesti se vyskytují u více než 1/3 nemocných v časném stadiu, u 70 % pacientů v pokročilém stadiu a u téměř 90% pacientů v terminálním stadiu onkologického onemocnění. Většina onkologických nemocných udává, že výraznější podíl na obavách a strachu z nádorového onemocnění má představa silných bolestí než sama nemoc. **Typ studie a soubor:** Otevřené prospektivní výzkumné šetření, zabývající se léčením silné chronické onkologické bolesti, s nutností nasazení silných opioidů. Ověření účinnosti a bezpečnosti podání transdermálního fentanylu v přípravku Durogesic. Důraz v hodnocení byl kladen na analgezii, kvalitu spánku a výskyt nežádoucích účinků, tedy faktory tzv. kvality života pacienta. Sběr dat prostřednictvím strukturovaného dotazníku, vyplňovaného lékařem. Sledováno bylo 466 pacientů trpících bolestí na základě onkologického onemocnění, podíl žen a mužů byl přibližně stejný. **Metoda a výsledky:** V souboru se vyskytovala převážně nociceptivní bolest, nezanedbatelný byl podíl bolesti neuropatické. Intenzita bolesti byla hodnocena na 10 stupňové analgetické škále (VAS – visual analog scale, 0-10), další parametry byly hodnoceny většinou pětibodovou stupnicí. K nejvýraznějšímu ovlivnění došlo v hlavním sledovaném faktoru, kde intenzita bolesti poklesla v průběhu 2 měsíců sledování o více než 50 %, na VAS menší než 3. Zaznamenáno bylo výrazné vylepšení spánku, výrazné zlepšení denních pracovních i rodinných aktivit pacientů. Spektrum a četnost nežádoucích účinků se nelišily od údajů udávaných výrobcem, tedy nižším četností než při jiné opioidní medikaci. **Závěr:** Naše sledování potvrdilo všeobecně známou informaci, že Durogesic je vynikajícím lékem proti bolesti. Při srovnání s jinými aplikačními formami opioidní medikace vykazuje výrazně nižší výskyt nežádoucích účinků. Proto také drtivá většina pacientů našeho souboru dávala přednost tomuto způsobu léčení. Durogesic je vhodným způsobem léčby silné chronické onkologické bolesti.

Klíčová slova: Bolest, spánek, fentanyl, Durogesic

Summary: Backgrounds: Pain appears in more than 1/3 of patients in early stage of cancer, 70% patients in advanced stage and almost in 90% patients in terminal stage. Most of the patients with malignant illnesses state that the fear of severe pain presents the major share of distress caused by cancer rather than the illness itself. **Design and Subjects:** Open-label prospective evaluation regarding the management of severe chronic pain requiring the use of strong opioids. Proving efficacy and safety of transdermal fentanyl (trade name Durogesic). The focus was upon so called Quality of Life factors, such as analgesia, quality of sleep and adverse effects occurrence. Totally, 466 patients suffering from pain caused by malignant disease were included with practically equal proportion of male and female participants. **Methods and Results:** Among this set of patients, nociceptive pain prevailed, however the share of neuropathic pain was inconsiderable, as well. The intensity of pain was evaluated using a 10-point analgesia scale (VAS scale – Visual Analog Scale; 0 to 10), whereas additional parameters were mostly assessed on a 5-point scale. The most pronounced influence was seen in pain intensity, the main evaluated factor, which decreased by 50%, i.e. score less than 3 on VAS, during 2 month evaluation. Clear improvements in sleep and normal daily as well as family activities were recorded. No differences in profile and incidence of adverse effects have been seen compared to the manufacturer's specification, i.e. their less frequent occurrence compared to other opioid products. **Conclusions:** Our research has confirmed a generally known fact that Durogesic is an outstanding analgesic. There are markedly less adverse effects when compared with other pharmaceutical forms of opioid preparations. For this reason, an overwhelming majority of patients from our group preferred this type of treatment. Durogesic is a suitable remedy to treat severe chronic cancer related pain.

Key words: pain, sleep, fentanyl, Durogesic

Úvod

Bolesti se vyskytují u více než 1/3 nemocných v časném stadiu, u 70 % pacientů v pokročilém stadiu a u téměř 90 % pacientů v terminálním stadiu onkologického onemocnění. Každý den na světě trpí více než 4 milióny nemocných bolestmi souvisejícími s nádorovým onemocněním. Bolesti jsou u onkologických nemocných nejčastějším příznakem probíhající choroby.

Většina onkologických nemocných udává, že výraznější podíl na obavách a strachu z nádorového onemocnění má představa silných bolestí než sama nemoc.

Nádorové bolesti bývají obvykle chronické a trvalé, jejich sig-

nální význam (informace o tkáňovém poškození) je však typickou vlastností bolesti akutní. Proto není bolest u onkologických onemocnění definována jako typická chronická bolest, ale jako sled bolestivých syndromů, které se stupňují v závislosti na progresi onemocnění a které se v průběhu času chronifikují.

K léčbě bolestí nádorových i nenádorových má lékař k dispozici celou škálu medikamentů. Jedním z pilířů farmakologické léčby onkologické bolesti jsou opioidní analgetika. Umožňují pacientům trpícím chronickou bolestí zlepšit kvalitu jejich života. Kvalita života je jistě velice široký, těžko přesně definovatelný pojem, stejně jako bolest samotná. Jistými ukazate-

li kvality života jsou určité úrovně bolesti, kvalita a kvantita spánku a množství vedlejších nežádoucích účinků daného způsobu léčby.

Léčbu opioidy ovšem provázejí, stejně jako jinou léčbu, určité nežádoucí účinky. Je snahou každého lékaře, který se léčbou onkologicky nemocných zabývá, omezit tyto nežádoucí účinky. Lze toho docílit racionální léčbou, adjuvantními léky a používáním moderních preparátů. Požadavky na moderní preparát splňuje v algeziologické praxi silné opioidní analgetikum fentanyl v transdermálním systému u preparátu Durogesic. Díky zajištění stabilní hladiny analgetika v krvi předchází výkyvům v analgetickém působení. Komfortní požívání v náplastové formě a výrazně nižší výskyt nežádoucích účinků předurčují možnosti jeho širokého použití. Jelikož je stále častěji používán k léčbě silných bolestí, rozhodli jsme se provést sledování nazvané FEN-PAIN-1, abychom měli možnost jeho žádoucí i nežádoucí účinky zhodnotit.

Cílem studie bylo zhodnocení léčby pacientů, kterým byl podáván přípravek Durogesic.

Metodika.

Prospektivní dvouměsíční sledování FEN-PAIN-1 bylo prováděno v minulém roce na několika desítkách pracovišť v České republice, zabývajících se silnou opioidní léčbou u indikovaných onkologických pacientů. Nejvíce byla zastoupena pracoviště onkologická, méně algeziologická, v menší míře i pracoviště neurologická a pracoviště ostatních specialistů.

Data byla získávána metodou písemných záznamů o léčbě. Byl vytvořen strukturovaný formulář, který vyplňovali samostatně lékaři, jenž příslušné pacienty léčili. Byla zaznamenána diagnóza, typ bolesti, délka trvání bolesti a předchozí analgetická léčba a její nežádoucí účinky. Po shromáždění dotazníků byla data převedena do elektronické formy a zpracována základními statistickými postupy, které umožňují detailní třídění zpracovávaných informací pro jejich nejlepší interpretaci.

Celkem bylo sledováno 466 pacientů s chronickou onkologickou bolestí. Jejich průměrný věk byl 63,1 roku. Ve skupině mírně převažovali muži (51,7 %) nad ženami (46,8 %).

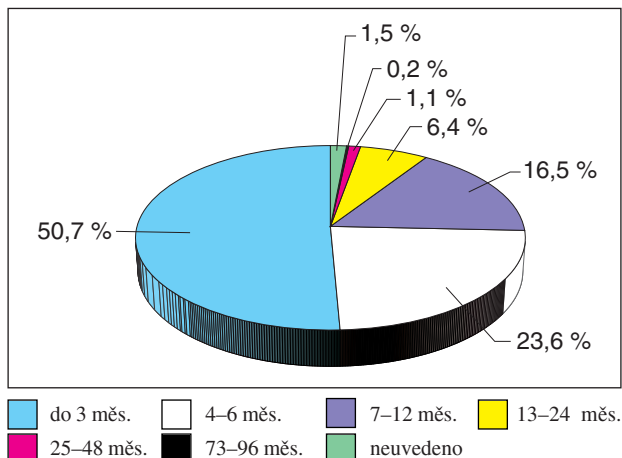
Nejvýrazněji byly zastoupeny diagnózy C15-C26 27,04 %, dále C30-C39 17,6 % a C50 15,45 %, podíl dalších diagnóz nepřevyšil 10 %.

Sledovány byly samozřejmě analgetické účinky, vliv na běžné činnosti, vliv na aktivitu rodiny, ovlivnění nálady, vliv na kvalitu spánku. Dále byl sledován výskyt nežádoucích účinků, vývoj dávky a vztah pacienta k léčbě Durogesicem.

Výsledky a jejich analýza.

Chronickou onkologickou bolestí v délce trvání do 3 měsíců před nasazením přípravku trpěla téměř polovina pacientů, bolest trvající do 6 měsíců měla téměř 1/4 pacientů (Graf 1).

Graf 1: Doba trvání bolesti před léčbou.



Nejčastěji se vyskytujícím typem bolesti byla bolest nociceptivní, kterou udávaly téměř 2/3 pacientů (61 %), neuropatickou bolestí trpělo 13,5 % pacientů a smíšenou 25 % pacientů. Zajímavé je i rozdělení pacientů podle předcházející analgetické medikace. Léčbu silným opioidem mělo 38,6 % pacientů, slabým opioidem 39,1 % pacientů, 15 % užívalo pouze nesteroidní analgetika.

Jedním z hlavních hodnotících faktorů analgetické léčby je pochopitelně ovlivnění úrovně bolesti. V našem vzorku pacientů došlo k významné úlevě od bolesti již po prvním nasazení preparátu při hodnocení po 1. měsíci od začátku léčby, při další kontrole po 2 měsících již nebyl proti předchozí kontrole pokles úrovně bolesti tak strmý, nicméně průměrná hodnota VAS skóre na 10 stupňové škále (0-10) byla pod hranicí 3. Po dvou měsících podávání Durogesicu došlo k poklesu intenzity bolesti o více než 50 % (Graf 2).

Přitom průměrná dávka Durogesicu při jeho nasazení byla 47,7 µg/hod., po 1. kontrole 64,2 µg/hod a po druhé kontrole 72,9 µg/hod.

Z dalších parametrů bylo hodnoceno ovlivnění (narušení) běžné denní činnosti, ovlivnění (narušení) běžných rodinných aktivit a ovlivnění (zhoršení) nálady vlivem bolesti.

Hodnocení proběhlo v 5 stupních od „vůbec ne“ (1) do „velmi hodně“ (5). Průměrně došlo za 2 měsíce léčby bolestí Durogesicem ke zlepšení parametrů o 1–1,5 stupně (tj. o 20–25 %) (Graf 3).

Dalším důležitým ukazatelem úspěšnosti analgetické léčby je ovlivnění spánku pacienta. Opět byla použita k hodnocení 5 bodová škála, obdobná jako u předchozích otázek. V průběhu sledování došlo k výraznému zlepšení kvality spánku, konkrétně o 1,3 stupně škály. K výraznějšímu zlepšení kvality spánku došlo už po prvním nasazení Durogesicu (Graf 4).

Jako každý lék přináší s sebou i Durogesic nežádoucí účinky. Vyskytovaly se většinou obecné nežádoucí účinky opioidní léčby. Nejčastěji se vyskytovala únava v 35 %, zácpa v 30 %, nechutenství v 30 %, nevolnost v 18 % a zvracení v 10 %, ostatní nežádoucí účinky se vyskytovaly s četností pod 1 % (Graf 5).

Zajímavý je údaj o vývoji celkové četnosti nežádoucích účinků po nasazení Durogesicu. Před nasazením preparátu se vyskytovaly nežádoucí účinky léčby bolestí v 70,6 % případů, při první kontrole u 58 % případů a při druhé kontrole již jen v 53,8 % případů.

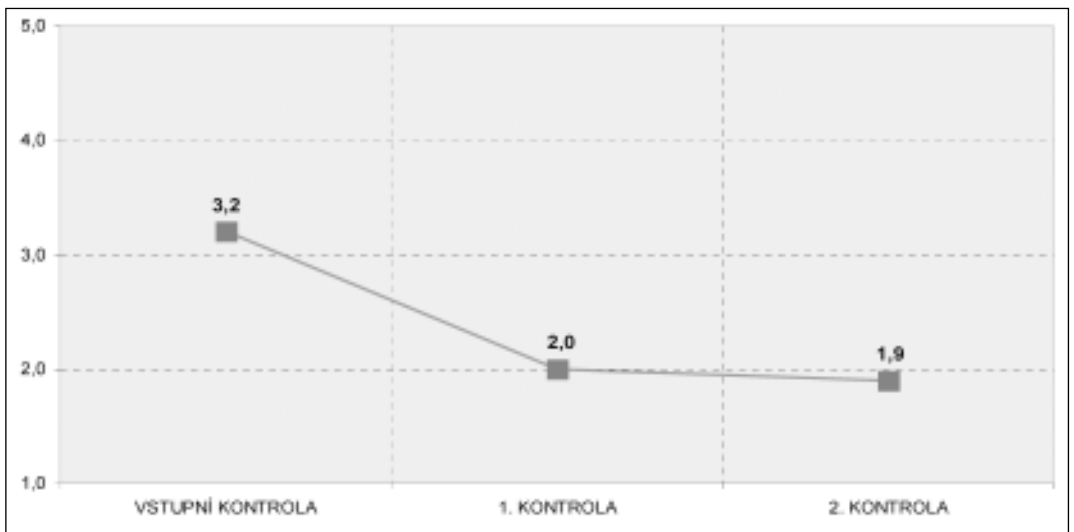
Dále byla hodnocena celková kvalita života. Byla opět hodnocena na 5 stupňové škále (do „velmi dobrá“ až po „velmi špatná“). V průměru došlo ke zvýšení kvality o 20 % u pacientů sledovaného souboru.

Pacientům byl při první i druhé kontrole v rámci sledování položen dotaz, zda by preferovali léčbu formou náplasti nebo perorální léčbu. Léčbu Durogesicem by preferovalo 92,2 % pacientů po první návštěvě, po druhé návštěvě to bylo 88,8 % pacientů. Po první návštěvě ukončilo léčbu Durogesicem 14,9 % pacientů. Téměř polovina z nich mezi první a druhou návštěvou v rámci sledování zemřela, u 11,6 % byla důvodem k ukončení léčby progresse onemocnění a zhoršení stavu, u 10,1 % pacientů bylo důvodem k ukončení léčby zvracení. Další důvody se vyskytovaly méně často.

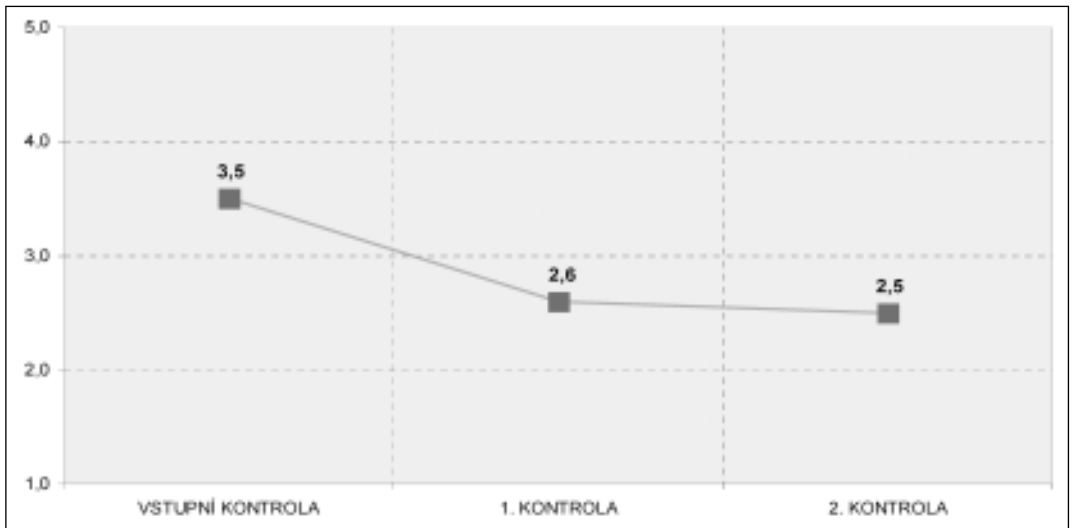
Diskuse.

Výsledky šetření nejsou nijak překvapivé, potvrzují předpoklad, že Durogesic je výborným analgetickým lékem, komfortní v používání a výrazně šetrnější v nežádoucích účincích. Jeho širší uplatnění brzdí dle našeho názoru rozšířený názor o nákladnosti terapie a určité administrativní omezení. Vzhledem k výrazně menšímu výskytu nežádoucích účinků je nutno počítat i s výrazně nižšími náklady na jejich léčbu, které naopak léčbu jinými preparáty prodražují. Z tohoto hlediska tedy celková terapie Durogesicem není nákladnější než léčba jinými preparáty. Administrativní omezení, tedy kód P, kdy je předpis léku omezen indikací jistě také není nepřekonatelným problémem.

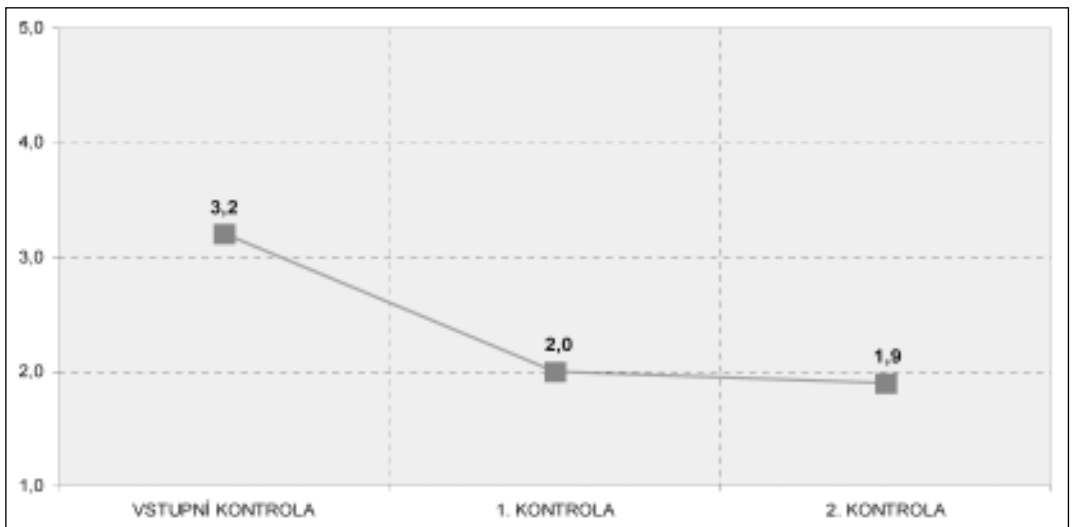
Graf 2: Intenzita bolesti sledovaná pomocí



Graf 3: Vývoj vlivu bolesti na běžné denní činnosti během léčby.



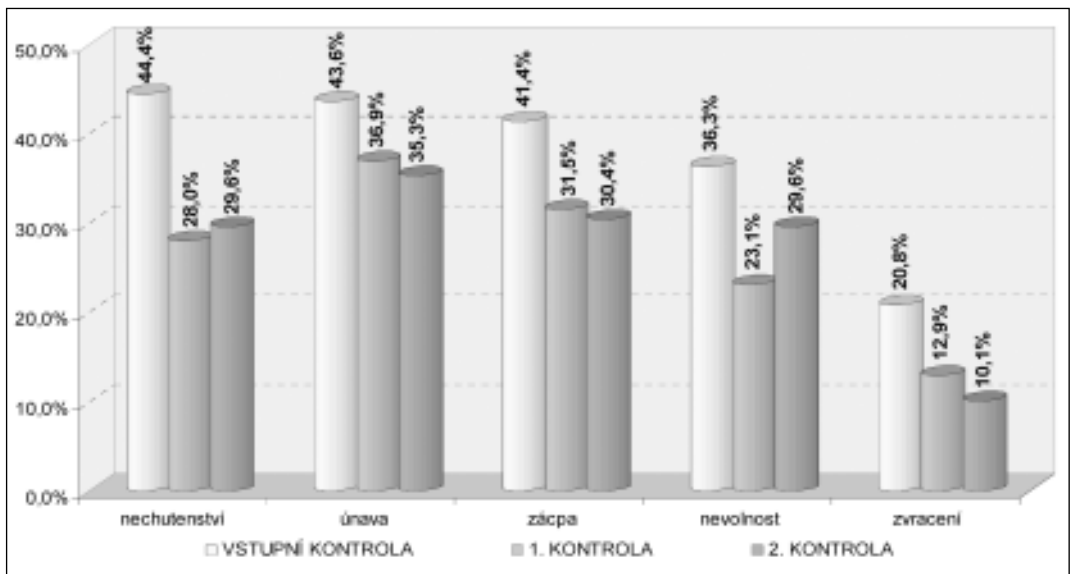
Graf 4: Vývoj vlivu bolesti na kvalitu spánku během léčby.



Zarážejícím faktem byl pro nás údaj o délce trvání bolesti před nasazením dostatečné léčby, kdy téměř 40 % pacientů trpělo bolestí více než 1/2 roku. Dále se nám zdála poměrně početná skupina pacientů, kteří měli onkologickou bolest léčenou slabými opioidy (39,1 %), což potvrzuje údaj o určitých rozpacích v nasazení silných opioidů. Zvláště v onkologické boles-

ti není jediného racionálního důvodu k protahování léčby bolesti slabými opioidy, často až nad hranici, kdy je patrný stropový efekt. Tento efekt u TTS fentanylu není a jediným omezením ve velikosti dávky je závažnost případných vedlejších účinků. Pravděpodobně další překážkou v nasazování silných opioidů jsou různé mýty a polopravdy týkající se návy-

Graf 5: Vývoj výskytu nejčastějších nežádoucích účinků.



ku a tolerance. Jenom poznamenáváme, že syndrom z odnětí, při náhlém vysazení opioidu bez náhrady je normální fyziologickou reakcí a jeho výskyt při pobytu pacienta ve zdravotnickém zařízení je prakticky vždy zaviněn iatrogeně. Dalším závažným problémem v předpisu všech silných opioidů je neochota mnoha lékařů vyplňovat recepty s modrým pruhem, při jejichž používání je třeba jistých jednoduchých administrativních úkonů.

Závěr.

Naše sledování potvrdilo všeobecně známou informaci, že Durogesic je vynikajícím lékem proti bolesti. Při srovnání s jinými aplikačními formami opioidní medikace vykazují

výrazně nižší výskyt nežádoucích účinků. Pohodlné užívání a jemně vedená analgezie jsou důvodem k významnému zlepšení kvality života pacientů, obzvláště v jejich základních charakteristikách jako jsou snížení bolestivosti a významné vylepšení spánku pacienta. Proto také drtivá většina pacientů našeho souboru dávala přednost tomuto způsobu léčení. Durogesic je vhodným způsobem léčby silné chronické onkologické bolesti.

Sledování proběhlo za podpory firmy Janssen-Cilag, konzultanty sledování byli MUDr Marek Hakl, MUDr Radovan Hřib, MVDr Petr Matějka, zpracování dat provedla firma Cegedim CZ, Ad-hoc divize.

Literatura

1. Collet, B-J.: Opioid tolerance: the clinical perspective. Br J Anaesth., 1998, vol. 81, p. 58-68.
2. De Conno F, Caraceni A. Manual of Cancer Pain. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 1998: 60.
3. Joranson DE, Ryan KM, Gilson AM, Dahl JL. Trends in medical use and abuse of opioid analgesics. JAMA 2000; 283: 1710-1714.
4. Kongsgaard UE, Poulain P. Transdermal fentanyl for pain control in adults with chronic cancer pain. Eur J Pain 1998; 2: 53-62.
5. Ševčík, P., Vorlíček, J. Léčba bolesti. In Vorlíček, J. a kol. Klinická onkologie. Brno, Vydavatelství Masarykovy univerzity, 1995, s. 199-214.
6. Ševčík, P., Vorlíček, J.: Transdermální fentanyl - nová léková forma podávání opioidů. Remedia, 1998, vol. 8, č. 5, s. 289-293
7. Woodruff, R. Cancer Pain. Melbourne, Asperuly Pty Ltd, 1997. 90 pp.