Léčba průlomové bolesti u onkologických pacientů

Management of Breakthrough Cancer Pain

Sláma O.

Ambulance podpůrné a paliativní onkologie, Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Průlomová bolest je definována jako přechodné zhoršení bolesti u pacienta, který má relativně stabilní a adekvátně zmírněnou základní bolest. Více než polovina pacientů s chronickou nádorovou bolestí trpí nějakou formou průlomové bolesti. Při řešení průlomové bolesti kombinujeme farmakologické a nefarmakologické postupy. Základním předpokladem je optimalizace pravidelné analgetické medikace a volba vhodné záchranné medikace. Nové lékové transmukózní formy fentanylu představují významné rozšíření našich možností v léčbě průlomové bolesti.

Klíčová slova

průlomová bolest – fentanyl – opioidy – optimalizace analgetické medikace – záchranná medikace

Summary

Breakthrough cancer pain has been defined as a transitory increase in pain intensity that occurs despite relatively stable and adequately controlled background pain. More than half of cancer patients with chronic pain suffer by some form of breakthrough cancer pain. The management of breakthrough cancer pain is comprehensive and includes pharmacological and non-pharmacological approaches. The principal treatment strategies are optimization of regular analgesic medication combined with effective rescue medication. The new transmucosal forms of fentanyl represent an important improvement in our treatment options.

Key words

breakthrough pain – fentanyl – opioids – optimization of analgesic medication – rescue medication

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have 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. Ondřej Sláma, Ph.D.

Ambulance podpůrné a paliativní onkologie
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: oslama@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 2. 4. 2013

Přijato/Accepted: 19. 4. 2013

Úvod

V posledních 35 letech bylo v léčbě nádorové bolesti dosaženo významných pokroků. Základním paradigmatem pro léčbu chronické bolesti se stala představa, že je třeba pravidelným podáváním analgetika dosáhnout dostatečné a vyrovnané plazmatické koncentrace léčiva tak, aby byla bolest trvale „pokryta“ [1]. Vývoj perorálních a transdermálních lékových forem s prodlouženým uvolňováním umožnil dosáhnout vyrovnaných plazmatických koncentrací jednoduchým a neinvazivním způsobem. Mohlo by se zdát, že účinná léčba nádorové bolesti je nyní pouze otázkou dostatečné dávky vhodně zvoleného analgetika podávaného ve správných intervalech. Řada studií, ale i každodenní klinická zkušenost však ukazují, že u většiny pacientů intenzita bolesti během dne výrazně kolísá v závislosti na řadě různých faktorů. Fáze dobře kontrolované bolesti jsou přerušovány epizodami často velmi silné bolesti. Větší pozornost věnovaná časovému průběhu intenzity bolesti vedla v posledních 15 letech k formulování konceptu tzv. průlomové bolesti (PB).

Definice průlomové bolesti

Průlomová bolest bývá definována jako přechodné zhoršení bolesti u pacienta, který má relativně stabilní a adekvátně zmírněnou základní bolest [2]. V souladu s výše uvedenou definicí je možné vymezit, co není typická průlomová bolest.

Co není průlomová bolest

- Pokud pacient netrpí chronickou základní bolestí, neužívá pravidelně analgetika a pouze občas pociťuje epizody středně silné nebo silné bolesti, jedná se o intermitentní epizodickou bolest, a nikoliv o bolest průlomovou.
- Pokud má pacient většinu dne základní bolest nedostatečně mírněnou („středně silná“ a „silná“ bolest), nemá smysl při hodnocení a léčbě pracovat s konceptem průlomové bolesti. Jedná se obvykle o neadekvátně léčenou základní bolest.
- Pokud pacient pravidelně poslední hodiny před další časovanou aplikací analgetika pociťuje bolest, jedná se obvykle o tzv. bolest na konci dávko-

vého intervalu („end of dose pain“). Bolest je zde působena neadekvátním dávkováním analgetika (nízká dávka nebo příliš dlouhý dávkový interval).

Základní charakteristiky průlomové bolesti [2,3]

- Průlomovou bolestí trpí dle různých průzkumů 40–70 % onkologických pacientů, kteří pro chronickou bolest pravidelně užívají analgetika.
- Pacienti mají obvykle 2–3 epizody PB denně (rozmezí 1–60).
- Trvání epizody průlomové bolesti je v průměru kolem 30–60 min, ve skutečnosti ale sahá od několika sekund po několik hodin.
- PB má obvykle rychlý nástup. Maxima intenzity bolesti je dosaženo během několika desítek vteřin až několika minut. Pomalejší postupný rozvoj bolesti pozorujeme cca u 40 % pacientů.
- Patofyziologický charakter průlomové bolesti obvykle souvisí se základní chronickou bolestí, již pacient trpí. V jednom větším souboru bylo zastoupení typů průlomové bolesti následující: bolest somatická 33 %, viscerální 20 %, neuropatická 27 % a smíšená 20 % [2].
- Epizody průlomové bolesti mohou být pravidelně spojené s určitým pohybem nebo činností. Tyto činnosti mohou být volní nebo mimovolní. Část epizod PB (cca 30 %) se objevuje zcela nečekaně, bez identifikovatelné vyvolávající příčiny.

Hodnocení průlomové bolesti v klinické praxi

Pro posouzení charakteru PB a rozhodnutí o volbě správného léčebného postupu je třeba odpovědět na následující otázky:

- Jak rychle bolest nastupuje?
- Jak dlouho epizoda bolesti trvá?
- Jaká je intenzita epizodické bolesti?
- Kolik epizod za den pacient má?
- Je nástup bolesti předvídatelný?
- Je bolest vyvolána pohybem?

Současné možnosti léčby průlomové bolesti

Průlomová bolest je souhrnné označení pro pestré skupině bolestivých stavů. Nejedná se tedy o samostatnou nozolo-

gickou jednotku, kterou by bylo možné hodnotit a léčit bez ohledu na širší klinický kontext. PB je třeba vždy hodnotit ve vztahu k základní chronické bolesti a její léčbě [4]. Je třeba mít na mysli metodologická úskalí měření intenzity bolesti jednoduchými nástroji typu numerické nebo analogové škály bolesti u pacientů s chronickou bolestí. Změna intenzity bolesti často souvisí s krátkodobými, spíše psychosociálními příčinami – únavou, frustrací, nadměrnou aktivitou, úzkostí a změnami nálady. Všechny tyto faktory mohou významně ovlivnit stupeň bdělosti, vnímání bolesti i distres, který bolest působí. Léčebný plán PB musí být vždy „šitý na míru“ s ohledem na charakteristiky pacienta (základní diagnóza, prognóza, emoční stav, dosavadní snášenlivost léků atd.) i bolestivého stavu (charakter PB, délka trvání, frekvence). V léčbě PB kombinujeme jednu nebo více obecných léčebných strategií. Využíváme farmakologické i nefarmakologické postupy.

Základní léčebné strategie při řešení průlomové bolesti [5]

1. Optimální využití onkologické léčby.

Aplikace zevní radioterapie a radionuklidů vede k zmírnění intenzity průlomové bolesti u pacientů s nádorovou kostní nemocí [6,7]. Podobný efekt má protinádorová chemoterapie a hormonální léčba u pacientů s chemosenzitivními typy nádorů (např. mnohočetný myelom, prs, prostata, malobuněčný nádor plic). Pravidelná aplikace bisfosfonátů a denosumabu u pacientů s metastatickým postižením skeletu vede ke snížení intenzity základní bolesti i frekvence a intenzity PB u pacientů s nádorem prostaty a prsu [8].

2. Operační postupy. Stabilizace a fixace přítomných a hrozících patologických fraktur na obratlích a dlouhých kostech má výrazný analgetický potenciál. Významnou úlevu od bolesti mohou přinést výkony typu vertebroplastiky nebo kyfoplastiky při metastatickém postižení obratlů [9].

3. Ovlivnění vyvolávajících a spouštěcích faktorů průlomové bolesti.

V závislosti na charakteru bolesti je třeba upravit pacientovo prostředí

(vhodné lůžko, toaletní křeslo, vozík), zajistit protetické pomůcky (např. ortézy, berle, chodítka), léčit související patologické stavy (např. podání antitusik a laxativ u bolestí vyvolaných kašlem, resp. defekací při zácpě). Velmi důležité je pacienta edukovat o vhodných pohybových vzorcích (např. vstávání z lůžka a křesla, vhodné rozložení denních aktivit atd.).

4. Psychologické postupy. Publikované průzkumy a každodenní praxe ukazují, že někteří pacienti sami nebo pod odborným vedením využívají v léčbě své epizodické bolesti postupy jako meditace, autogenní trénink, řízená imaginace a hypnóza. Pokud jsou tyto postupy analgeticky efektivní, je vhodné je podporovat.

5. Optimalizace pravidelné opioidní i neopoidní medikace. Jak vyplývá z definice, má smysl o PB hovořit pouze za předpokladu, že základní bolest je většinu denní a noční doby zmírněna na dobře snesitelnou intenzitu (tj. pacient bolest hodnotí jako „žádná bolest“ nebo „mírná bolest“, popř. udává intenzitu 0–4 na číselné škále). Tohoto lze dosáhnout adekvátním nastavením dávek analgetik a koanalgetik. S ohledem na rozdílnou dynamiku bolesti během dne a během noci je třeba nastavit takové dávkování analgetik, které tyto rozdíly kopíruje. U pacienta, který trpí bolestí především během dne, musí být denní dávka výrazně vyšší než dávka noční (např. při léčbě transdermálním fentanylem lze denní dávku opioidů navýšit formou jedné ranní dávky perorálního silného opioidu, např. oxycodonu). Navýšení dávek především opioidních analgetik je základní strategií v léčbě velmi krátkých epizod PB, které trvají několik vteřin až několik minut (např. ostré pleurální nebo skeletální bolesti při kostních metastázách). Rovněž u krátkých epizod neuropatické bolesti je třeba preventivně nastavit účinnou dávku analgetik a koanalgetik. Léčba analgetiky „dle potřeby“ u těchto bolestí obvykle nebývá účinná. V léčbě nádorové bolesti se nemůžeme spokojit s úlevou od bolesti u pacienta v klidu, vleže. Cílem by měla být kontrola bolesti, která pa-

cientovi umožní bezbolestný pohyb a aktivitu. Podáváme proto maximální dávku, která je analgeticky účinná a je provázána ještě přijatelnými nežádoucími účinky [10]. Při nepříznivém poměru úleva od bolesti / nežádoucí účinky zvažujeme rotaci opioidů.

6. Využití intervenčních algeziologických metod (např. neurolytická blokáda ggl. celiacum). Na tyto metody je třeba myslet a včas pacienty odesílat do specializovaných pracovišť léčby bolesti. Pro pacienty mohou znamenat zásadní přínos v řešení chronické i epizodické bolesti.

7. Podání tzv. záchranné medikace. Podání záchranné medikace vychází z představy, že krátkodobé a střednědobé epizody intenzivní bolesti lze řešit přidáním krátkodobě rychle působícího analgetika. Některé epizody PB lze zvládnout perorálními neopoidními analgetiky (např. paracetamol 1 g, diclofenac 50 mg, ibuprofen 400 mg, metamizol 500–1 000 mg). Úskalím tohoto přístupu je poměrně pomalý nástup účinku (u perorálních forem cca za 20–40 min) a při opakovaném podání riziko překročení denních bezpečných dávek. Častěji jsou proto v léčbě PB jako záchranná medikace užívány opioidy. V lůžkových zdravotnických zařízeních jsou opioidy nejčastěji aplikovány parenterálně (morfin i.m., i.v., s.c., fentanyl i.v., s.c., piritramid i.m., s.c., pethidin i.m., s.c.). Nástup analgetického účinku je v závislosti na aplikační cestě 3–15 min. Zásadním omezením parenterálních forem je nutnost podání zdravotníkem nebo dávkovací pumpou (např. systém PCA). To je obvykle možné pouze za hospitalizace. Při řešení průlomové bolesti u pacientů v domácím prostředí je parenterální podání „logisticky“ komplikované. Perorální opioidy s rychlým uvolňováním (např. tramadol 50 mg tbl. nebo preparát Sevredol [morfinIR]) se vyznačují jednoduchou aplikací. Účinek však nastupuje po 20–40 min, dosahuje maxima za 60 min a trvá dalších 4–6 hod. Velká část epizod průlomové bolesti do této doby spontánně odezní. Z tohoto důvodu pro léčbu krátkých epizod silné bolesti nejsou dostupné perorální

opioidy optimální [11]. Zásadní přínos pro léčbu této formy PB představují preparáty fentanylu k trans mukózní aplikaci.

Fentanyl k trans mukózní aplikaci (TMF)

Fentanyl je vysoce lipofilní syntetický čistý agonista μ opioidních receptorů s přibližně 80–100násobnou analgetickou potencí ve srovnání s morfinem. V léčbě bolesti se užívá od začátku 60. let 20. století. Parenterální lékové formy se běžně užívají v léčbě bolesti v prostředí ARO, transdermální (náplastové) lékové formy jsou užívány v léčbě chronické bolesti. Od konce 90. let 20. století jsou postupně vyvíjeny různé lékové formy trans mukózního fentanylu určené specificky k léčbě průlomové bolesti u pacientů dlouhodobě léčených opioidy. Díky vysoké lipofilnosti dochází k rychlému přestupu přes bukalní nebo nazální sliznici do cévního řečiště bez průchodu játry, který u fentanylu jinak vede k významnému snížení plazmatické koncentrace (first pass effect). Klinicky významný účinek nastupuje po 5–10 min a trvá 1–2 hod. Řada studií prokázala dlouhodobou bezpečnost a účinnost těchto lékových forem u pacientů, kteří pravidelně užívají silné opioidy (min. 60 mg perorálního morfinu nebo 50 mg/hod transdermálního fentanylu) [12–15]. Při trans mukózní aplikaci fentanylu se mohou vyskytnout všechny klasické nežádoucí účinky silných opioidů. Výskyt závažných nežádoucích účinků jako útlum dechového centra a hypotenze jsou velmi vzácné. U pacientů léčených dlouhodobě silnými opioidy dochází po aplikaci trans mukózního fentanylu někdy k rozvoji utlumenosti, někdy současně s pocitem celkové nevolnosti se zvracením, závratí, podráždění v hrdle a zvýšeného pocení. Tyto nežádoucí účinky však svou intenzitou bývají nejvýše mírné až středně silné. Z publikovaných studií vyplývá, že není korelace mezi velikostí bazální dávky opioidu a velikostí jednotlivé záchranné dávky [14,15]. Velikost záchranné dávky je třeba individuálně titrovat, vždy od nejnižší dávky pro danou lékovou formu. V roce 2013 jsou v ČR registrovány tři preparáty: fentanyl ve spreji k nazální

aplikaci (Instanyl), efervescentní tablety k bukalní aplikaci (Effentora) a sublingvální aplikaci (Lunaldin). Mezi jednotlivými lékovými formami existují určité rozdíly, které mohou být u konkrétních pacientů významné. Intranazální podání předpokládá intaktní nosní sliznici a správnou techniku aplikace spreje, může však být výhodné tam, kde pacient trpí výraznou suchostí sliznic dutiny ústní, popř. bolestivou mukozitidou. Sublingvální podání je jednoduché a intuitivně dobře přijatelné pro pacienty zvyklé na tabletové lékové formy. Transmukózní fentanyl mnohem přesněji „kopíruje“ dynamiku PB. Představuje tak bezpečnou a účinnou alternativu k parenterálně podávaným opioidům. Umožní i pacientům s komplikovanými bolestivými stavy pobývat v domácím prostředí.

Závěr

Průlomová bolest zásadním způsobem ovlivňuje celkový vliv bolesti na kvalitu života a spokojenost pacientů s léčbou. Management průlomové bolesti vyžaduje aktivní léčebný přístup, efek-

tivní komunikaci a zapojení pacienta do hodnocení a léčby bolesti. U většiny pacientů lze PB optimalizací pravidelné analgetické medikace a podáváním účinné záchranné medikace uspokojivě zmírnit.

Literatura

1. Hanks GW, Conno F, Cherny N et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84(5): 587–593.
2. Portenoy RK, Forbes K, Lussier D et al. Difficult pain problems: an integrated approach. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N (eds). *Oxford textbook of palliative medicine*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press 2003: 438–458.
3. Sláma O, Lejčko J, Kozák J et al. Epidemiologie a léčba průlomové bolesti u onkologických pacientů v ČR. Výsledky výzkumného projektu PARMA. Část 1. Prevalence a klinické charakteristiky průlomové bolesti. *Bolest* 2011; 14(1): 158–160.
4. Mercadante S. Breakthrough pain: on the road again. *Eur J Pain* 2009; 13(4): 329–330.
5. Kabelka L, Lejčko J, Kozák J et al. Doporučený postup pro léčbu průlomové nádorové bolesti. *Farmakoterapie* 2011; 7(5): 521–523.
6. Wu JS, Monk G, Clark T et al. Palliative radiotherapy improves pain and reduces functional interference in patients with painful bone metastases: a quality assurance study. *Clin Oncol* 2006; 18(7): 539–544.
7. Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T et al. Incident pain and analgesic consumption decrease after samarium infusion: a pilot study. *Support Care Cancer* 2007; 15(3): 339–342.
8. Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T et al. Decreases in pain at rest and movement-related pain during zoledronic acid treatment in patients with bone metastases due to breast or prostate cancer: a pilot study. *Support Care Cancer* 2007; 15(10): 1177–1184.
9. Burton AW, Reddy SK, Shah HN et al. Percutaneous vertebroplasty: a technique to treat refractory spinal pain in the setting of advanced metastatic cancer: a case series. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30(1): 87–95.
10. Mercadante S, Villari P, Ferrera P et al. Optimization of opioid therapy for preventing incident pain associated with bone metastases. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28(5): 505–510.
11. Zeppetella G, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD004311.
12. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001; 91(1–2): 123–130.
13. Blick SK, Wagstaff AJ. Fentanyl buccal tablet: in breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer. *Drugs* 2006; 66(18): 2387–2395.
14. Lennernäs B, Hedner T, Holmberg M et al. Pharmacokinetics and tolerability of different doses of fentanyl following sublingual administration of a rapidly dissolving tablet to cancer patients: a new approach to treatment of incident pain. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59(2): 249–253.
15. Kress HG, Orońska A, Kaczmarek Z et al. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 µg for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III multinational, randomised, double blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open label extension treatment period. *Clin Ther* 2009; 31(6): 1177–1191.