

Klinický obraz a současné možnosti léčby průlomové bolesti u onkologických pacientů

MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.

Ambulance podpůrné a paliativní onkologie, Klinika komplexní onkologické péče, MOU, Brno

Průlomová bolest (PB) bývá definována jako přechodné zhoršení bolesti u pacienta, který má relativně stabilní a adekvátně zmírněnou základní bolest. PB trpí dle různých průzkumů 40–70 % onkologických pacientů. Patofyziologický charakter PB obvykle souvisí se základní chronickou bolestí, již pacient trpí. Léčebný plán PB musí zohlednit charakteristiky pacienta (základní diagnóza, prognóza, emoční stav, dosavadní snášenlivost léků atd.) i bolestivého stavu (charakter PB, délka trvání, frekvence). Využíváme farmakologické i nefarmakologické postupy. Významný přínos v léčbě krátkých epizod průlomové bolesti představují preparáty transmukózního fentanylu.

Klíčová slova: průlomová bolest, základní bolest, záchranná medikace, transmukózní fentanyl.

Breakthrough cancer pain: clinical characteristics and modern strategies to its management

Breakthrough pain (BP) is a transient exacerbation of pain in patient with stable and adequately controlled background pain. The prevalence of BP is 40–70 % among cancer patients. Pathophysiological character of BP is usually linked to the character of background pain. The management of BP has to be „tailored“ individually and combines pharmacological and non-pharmacological approaches. Transmucosal fentanyl formulations represent an important and interesting progress in BP management.

Key words: breakthrough pain, background pain, rescue medication, transmucosal fentanyl.

Paliat. med. lieč. boles., 2011, 4(3): 94–96

Úvod

Doporučení pro léčbu chronické bolesti obvykle vycházejí z představy, že je třeba pravidelným podáváním analgetika dosáhnout dostatečné a vyrovnané plazmatické koncentrace léčiva tak, aby byla bolest trvale „pokryta“ adekvátní koncentrací analgetika. 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 pouze otázkou dostatečné dávky vhodně zvoleného analgetika podávaného ve správných intervalech. Řada studií ale i každodenní klinická zkušenost však ukazuje, že u většiny pacientů intenzita bolesti během dne v závislosti na řadě různých faktorů výrazně kolísá. Fáze dobře kontrolované bolesti jsou přerušovány epizodami často velmi silné bolesti. Podrobnější analýza časového průběhu bolesti vedla v posledních 15 letech k formulování konceptu tzv. průlomové bolesti (PB).

Definice průlomové bolesti

Neexistuje jednotná definice průlomové bolesti. Většina definic PB ale pracuje s představou, že pacient s chronickou bolestí trpí tzv. *základní bolestí* („background“, „baseline“, „basic“ pain), která je prakticky trvalá a má stabilní intenzitu. Tato základní bolest by měla být dobře zmírněna pravidelně podávanou „základní“ medikací. Na pozadí této základní

bolesti dochází k rozvoji *průlomové bolesti*. Průlomová bolest bývá definována jako *přechodné zhoršení bolesti u pacienta, který má relativně stabilní a adekvátně zmírněnou základní bolest* (1). Epizody průlomové bolesti mohou být pravidelně spojené s určitým pohybem nebo činností. Tyto činnosti mohou být volní nebo mimovolní. Část epizod PB (asi 30 %) se objevuje zcela nečekaně, bez identifikovatelné vyvolávající příčiny. Tyto nečekané epizody silné bolesti pro pacienty představují významný psychický stresor a pokud nejsou náležitě léčeny, mohou vést k pocitu „ztráty kontroly“ nad bolestí. 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 % (1).

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 intenzitu základní bolesti „středně silnou“ až „silnou“, 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 dávkového intervalu („end of dose pain“). Bolest je zde působena neadekvátním dávkováním analgetika (nízká dávka nebo příliš dlouhý dávkový interval).

Základní charakteristiky průlomové bolesti dle výsledku projektu PARMA

V roce 2010 proběhl v ČR v rámci projektu PARMA (Pain Relief Management) dotazníkový průzkum mezi onkologickými pacienty léčenými v onkologických, algeziologických a paliativních zařízeních, jehož cílem bylo popsat základní klinické charakteristiky PB a obvyklé způsoby léčby PB. Celkem byly získány a zhodnoceny odpovědi od 474 onkologických pacientů. Jedná se o největší soubor pacientů s PB, který byl v ČR publikován (2). Výsledky lze shrnout následovně:

- Průlomovou bolestí trpí dle různých průzkumů více než 75 % onkologických pacientů, kteří pro chronickou bolest pravidelně užívají analgetika.
- Pacienti mají nejčastěji 2–3 epizody PB denně (graf 1).
- Trvání epizody průlomové bolesti je v průměru kolem 30–60 minut, ve skutečnosti ale sahá od několika sekund po několik hodin (graf 2).

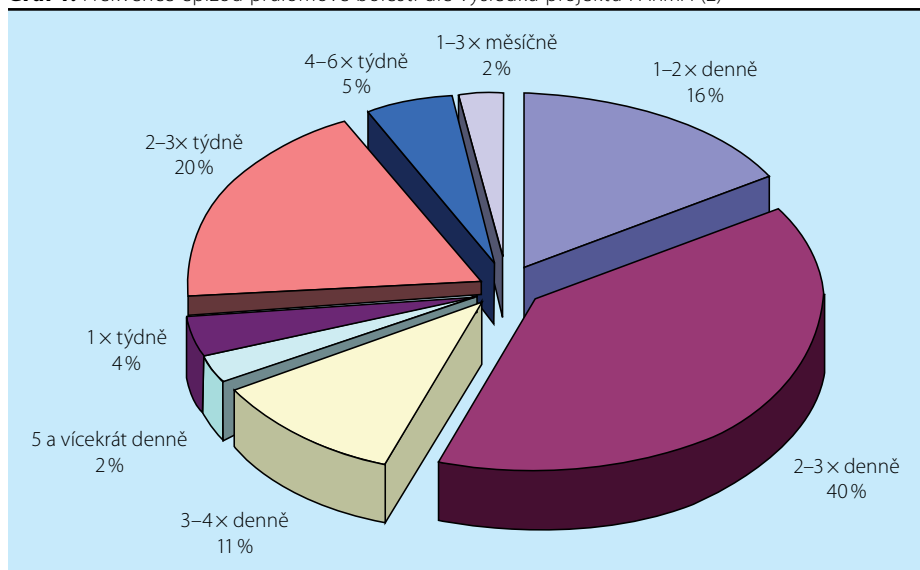
Současné možnosti léčby průlomové bolesti

Průlomová bolest je souhrnné označení pro pestrou skupinu bolestivých stavů. Nejedná se tedy o samostatnou nozologickou jednotku, kterou by bylo možné hodnotit a léčit bez ohledu na širší klinický kontext (3). PB je třeba vždy hodnotit ve vztahu k základní chronické bolesti a její léčbě. 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). Vždy kombinujeme jednu nebo více obecných léčebných strategií. Využíváme farmakologické i nefarmakologické postupy.

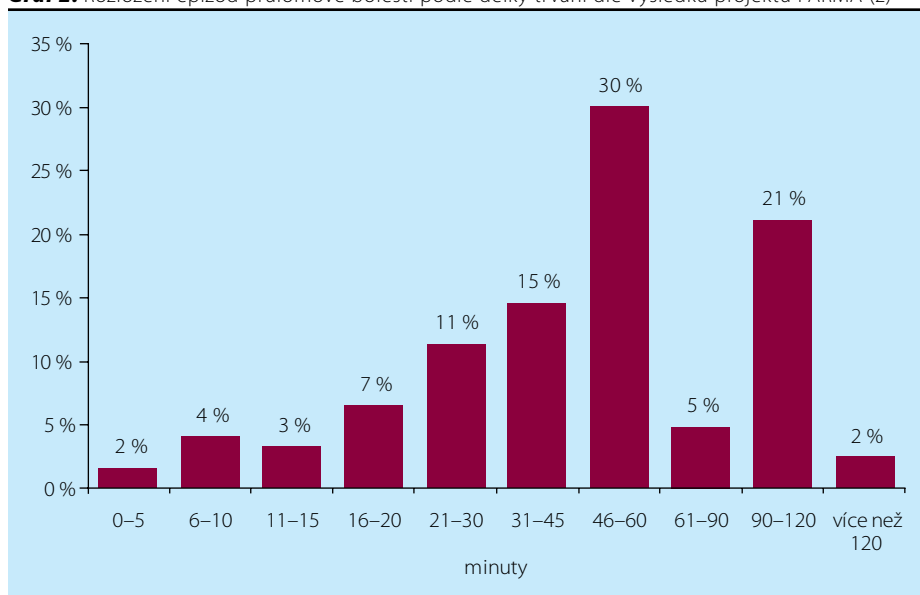
Základní léčebné strategie při řešení průlomové bolesti

- Optimální využití onkologické léčby.** Aplikace zevní radioterapie a radionuklidů vede ke zmírnění intenzity průlomové bolesti u pacientů s nádorovou kostní nemocí (4, 5). 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 u pacientů s metastatickým postižením skeletu vede ke snížení intenzity základní bolesti i frekvence a intenzity PB u pacientů s nádorem prostaty a prsu (6).
- Operační postupy.** Stabilizace a fixace přítomných a hrozících patologických fraktur na obratlích a dlouhých kostech. Vertebroplastiky a kyfoplastiky při metastatickém postižení obratlů (7).
- 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 (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, přiměřené rozložení denních aktivit atd.).
- Psychologické postupy.** Publikované průzkumy a každodenní praxe ukazuje, že pacienti sami nebo pod odborným vedením v léčbě své bolesti využívají postupy jako meditaci, autogenní trénink, řízenou ima-

Graf 1. Frekvence epizod průlomové bolesti dle výsledků projektu PARMA (2)



Graf 2. Rozložení epizod průlomové bolesti podle délky trvání dle výsledků projektu PARMA (2)



- ginaci a hypnózu. Pokud jsou tyto postupy analgeticky efektivní, je vhodné je podpořovat.
- Optimalizace pravidelné opioidní i neopiooidní medikace.** Úprava a navýšení dávek především opioidních analgetik je základní strategií v léčbě velmi krátkých epizod průlomové bolesti (např. ostré pleurální nebo skeletální bolesti trvající desítky vteřin až několik minut). Snažíme se nastavit maximální dávku, která je provázena ještě přijatelnými nežádoucími účinky (8). Při nepříznivém poměru úleva od bolesti/nežádoucí účinky zvažujeme rotaci opioidů. S ohledem na charakter bolesti kombinujeme analgetika a koanalgetika (v případě neuropatické bolesti především antikonvulziva a antidepresiva).
- Využití intervenčních algeziologických metod.**
- Podání tzv. záchranné medikace.** Koncept „záchranné medikace“ vychází z představy, že epizody vzestupu intenzity bolesti lze řešit podáním rychle působícího analgetika. Některé epizody PB lze zvládnout neopiooidními analgetiky (např. paracetamol 1 000 mg, diclofenac 50 mg, ibuprofen 400 mg, metamizol 500–1 000 mg), nebo kombinovanými analgetiky (paracetamol + codein, paracetamol + tramadol). Úskalím tohoto přístupu je poměrně pomalý nástup účinku (u perorálních forem asi za 20–40 minut) a při opakovaném podání riziko překročení denních bezpečných dávek. Častěji jsou proto v léčbě PB jako záchranná medikace užívány opioidy (tramadol, morfin, fentanyl,

piritramid). Ve zdravotnických zařízeních jsou opioidy nejčastěji aplikovány parenterálně. Jednoznačně by měla být dávana přednost intravenóznímu a subkutánnímu podání. Intramuskulární podání je bolestivější, je spojené s většími riziky a v současné době je – zvláště za předpokladu opakovaných aplikací – považováno za nevhodné. Nástup analgetického účinku je při parenterálním podání v závislosti na aplikační cestě 3–15 minut. Zásadním omezením parenterálních forem je nutnost podání zdravotníkem nebo dávkovací pumpou (např. systém PCA). Parenterální podání proto obvykle není vhodné k léčbě průlomové bolesti u pacientů v domácím prostředí. V domácím prostředí obvykle při léčbě PB volíme perorální formy. Perorální opioidy s rychlým uvolňováním (různé preparáty tramadolu a po stažení preprátu SEVREDOL z trhu také „magitaliter“ přípravky morfinu) se vyznačují jednoduchou aplikací. Účinek však nastupuje po 20–30 minutách a dosahuje maxima až za 60 minut a trvá dalších 4–6 hodin. Velká část epizod průlomové bolesti do této doby spontánně odezní. Pro léčbu krátkých epizod silné bolesti (trvání 5–30 minut) z tohoto důvodu nejsou dostupná perorální analgetika optimální. Významný přínos pro léčbu této formy průlomové bolesti představují preparáty fentanylu k trans mukózní aplikaci.

Fentanyl k trans mukózní aplikaci

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 intenzivní medicíny, 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 lipofilii 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 analgetický účinek nastupuje po 3–10 minutách a trvá

1–2 hodiny. Řada studií prokázala dlouhodobou bezpečnost a účinnost těchto lékových forem (9, 10) u pacientů, kteří pravidelně užívají silné opioidy (minimálně 60 mg perorálního morfinu nebo 25 μ g/h transdermálního fentanylu). 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 však velmi vzácné. U pacientů léčených dlouhodobě silnými opioidy dochází po aplikaci trans mukózního fentanylu někdy k rozvoji útlumu, 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. Při výrazném sedativním účinku je třeba přehodnotit pacientovu souběžnou medikaci a dle možností na minimum omezit další potenciálně sedativní léky (např. benzodiazepiny, antidepresiva, antipsychotika). Z publikovaných studií vyplývá, že není korelace mezi velikostí bazální dávky opioidu a velikostí jednotlivé záchranné dávky. Velikost záchranné dávky je třeba individuálně titrovat, vždy od nejnižší dávky pro danou lékovou formu. Trans mukózní fentanyl mnohem přesněji „kopíruje“ dynamiku krátkých epizod průlomové bolesti. Představuje tak bezpečnou a účinnou alternativu k parenterálně podávaným opioidům. V roce 2011 jsou v ČR na trhu preparáty: fentanyl ve spreji k nazální aplikaci (INSTANYL) a tablety k sublingvální aplikaci (LUNALDIN). Registrovaná je také forma tablet k bukalní aplikaci (EFFENTORA). Všechny preparáty TMF jsou indikovány k léčbě silné průlomové bolesti u pacientů, kteří pravidelně užívají silné opioidy. V současné době (březen 2011) jsou v ČR preparáty TMF hrazeny jako lék „druhé volby“ po selhání perorálního morfinu nebo nemožnosti jeho podání. Preskripce je omezena na specialistu v oboru paliativní medicína a léčba bolesti. Mezi jednotlivými lékovými formami existují určité rozdíly, které mohou být u konkrétních pacientů významné. Intranazální podání předpokládá intaktní nosní sliznici, může však být výhodné tam, kde pacient trpí výraznou suchostí sliznic dutiny ústní, popř. bolestivou mukozitidou. Někteří pacienti naopak dávají pro léčbu bolesti přednost „klasické“ formě tablet před nosním sprejem, který mají ze zkušenosti spojený s léčbou respiračních infekcí a alergií. Z hlediska analgetického účinku jsou všechny lékové formy TMF v ekvianalgetických dávkách srovnatelné.

Závěr

Průlomovou bolestí trpí více než 3/4 onkologických pacientů s chronickou bolestí. Management PB vyžaduje komplexní přístup s využitím farmakologických i nefarmakologických postupů. Velmi slibnou lékovou skupinou v léčbě průlomové bolesti jsou preparáty trans mukózního fentanylu. V nejbližších letech bude třeba vytvořit jednotnou klasifikaci PB a vypracovat optimální léčebné postupy pro jednotlivé typy PB. Význam jednotlivých léčebných strategií bude třeba ověřit klinickými studiemi.

Literatura

1. Portenoy RK, Forbes K, Lussier D, Hanks G. Difficult pain problems: an integrated approach. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K, editors. Oxford textbook of palliative medicine. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2004: 438–458.
2. Sláma O, Lejčko J, Kozák J, et al. Epidemiologie a léčba průlomové bolesti u onkologických pacientů v ČR. Bolest 2011; 14(1): 158–160.
3. Haugen DF, Hjermstad MJ, Hagen N, et al. Assessment and classification of cancer breakthrough pain: A systematic literature review. Pain 2010; 149: 476–482.
4. 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.
5. Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T, Seregni E, Maccauro M, Bombardieri E. Incident pain and analgesic consumption decrease after samarium infusion: a pilot study. Supp Care Cancer 2007; 15: 339–342.
6. Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T, Giardina V, Brunelli C, Pigni A, 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. Supp Care in Cancer 2007; 15: 1177–1184.
7. 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.
8. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A. Optimization of opioid therapy for preventing incident pain associated with bone metastases. J Pain Sympt Manage 2004; 28: 505–510.
9. Vondráčková D. Nové cesty léčení průlomové bolesti. Bolest 2009; 12(3): 153–160.
10. Nosková P. Průlomová bolest a její léčba. Onkologie 2010; 4(2): 94–100.
11. Zeppetella G, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. Cochrane Database Syst Rev 2006; 1: CD004311.

Článek je převzatý z Onkologie 2011; 5(2): 87–90.

MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.

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