

Léčba bolesti u onkologických pacientů se zaměřením na průlomovou bolest

Lukáš Pochop

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Nádorem vyvolaná chronická bolest postihuje značnou část onkologických pacientů. Velká podskupina z těchto pacientů trpí i průlomovou bolestí, která taktéž výrazně zasahuje do kvality života pacientů. Pro terapii bolesti lze využít jak farmakologické tak nefarmakologické postupy. Několik posledních let používáme i novou formu trans mukózních opioidů. Díky jednoduchému použití a rychlému nástupu účinků jsou vhodnou lékovou skupinou k řešení průlomové bolesti.

Klíčová slova: nádorová bolest, průlomová bolest, opioidy, fentanyl.

Treatment of pain in cancer patients, focusing on breakthrough pain

Cancer induced chronic pain affects great percentage of oncologic patients. Major subgroup of these patients also suffers from breakthrough pain which negatively influences their quality of life. Pharmacological or non-pharmacological approaches can be used to treat cancer pain. Recently we have been using new formula of transmucosal opioids. Their simple usage and quick pain relief represent an adequate medical form to treat breakthrough pain.

Key words: cancer pain, breakthrough pain, opioids, fentanyl.

Onkologie 2015; 9(5): 239–241

Úvod

Bolest dělíme na chronickou a akutní, ale většina pacientů, kteří trpí chronickou formou bolesti, mají i akutní složku v podobě průlomové bolesti. Procentuální počet pacientů, kteří mají zkušenost s bolestí, závisí jednak na onkologické diagnóze, ale zejména na stadiu onemocnění. V terminálním stadiu onemocnění se jedná až o 90 % pacientů (1). Základním předpokladem terapie je dobré zvládnutí chronické bolesti, většinou řešitelné farmakologicky. Přes velmi širokou paletu terapeutických možností zůstává až 40 % pacientů (2), kteří nemají dobře nastavenou terapii chronické bolesti. Intenzita bolesti kolísá v průběhu dne a ovlivňuje ji mnoho proměnných. Pokud se máme postarat o dobrou kvalitu života našich pacientů, je třeba řešit i průlomovou bolest, která může v terminálním stadiu onemocnění postihovat až 80 % pacientů. K tomuto slouží zejména farmaka v ideálním případě kopírující nástup průlomové bolesti.

Všeobecná pravidla

U chronické bolesti obvykle postupujeme dle pravidel Světové zdravotnické organizace (WHO) definovaných v tzv. analgetickém žebříčku. Tento, ale i další pravidla managementu nádorové bolesti, nalezneme také v doporučeních České onkologické společnosti tzv. Modrá kniha, v kapitole Farmakoterapie nádorové bolesti (3). U onkologických pacientů dominuje středně silná a silná bolest, kdy pro tuto intenzitu bolesti jsou doporučené středně silné a silné

opioidy. Je třeba se vyvarovat zbytečně dlouhého setrvávání na středně silných opioidech (tramadol, kodein), které nevede ke zkvalitnění léčby. Proto se doporučuje včasné zahájení léčby silnými opioidy, i když třeba v nižších dávkách (WHO princip „elevator“). V mnohých případech přidáváme k opioidům koanalgetika ze skupiny NSA, antikonvulziv, antidepresiv, popřípadě kortikoidů.

Důvody k nastavení pravidelné medikace

Nezbytným předpokladem je dobře zvládnutá chronická bolest. Optimálním cílem je, aby pacient hodnotil stav jako „žádná nebo mírná bolest“ popřípadě na numerické stupnici (0 až 10) v rozmezí 0 až 4, což ve většině případů lze nastolit pravidelnou farmakoterapií. Podstatným faktorem k dosažení tohoto cíle je pravidelná aplikace léků navozující stabilní a efektivní plazmatické koncentrace. Měla by být také zohledněna dynamika bolesti v průběhu dne. Jestliže je bolest spojena s denní aktivitou, je vhodné navýšit ranní medikaci tak, aby kopírovala dynamiku bolesti, stejně tak s noční bolestí navyšujeme naopak večerní medikaci. Preparát je třeba volit s ohledem na charakter, délku a intenzitu bolesti. S efektem může být použito i ne-opioidní analgetikum v dostatečné dávce jako například metamizol nebo paracetamol. V případě opioidu je vhodnější držet se tzv. „čisté linie“, tedy preparátů působících na stejných receptorech, ale není to podmínkou.

Za zásadní považuji vysvětlit pacientům, že v případě trvalé bolesti je „užívání léků jen v případě nejvyšší nouze“ nevhodné, protože nebude ustálena plazmatická hladina a toto rozkolísání může vést k zhoršování intenzity, délky a počtu bolestivých epizod. Na bolest si nelze zvyknout, pakliže se snažíme ji vydržet, akcentuje se stresová reakce cestou hypotalamu, hypofýzy a následně nadledvin, odkud jsou vyplavovány další stresové hormony (vasopresin, kortizol), které mohou vést k dalšímu zhoršení obtíží (4).

Koncept průlomové bolesti

Klasifikace průlomové bolesti se ustálila na přechodném zhoršení bolesti různé intenzity, které přichází spontánně, nebo je vyvolané předvídatelným či nepředvídatelným faktorem, i přes relativně stabilní kontrolu bolesti (5). Pokud však pacient neuznává pravidelně analgetika a občas pocituje epizody bolesti, nelze hovořit o průlomové bolesti. Zároveň se nejedná o průlomovou bolest, pokud není dostatečně řešena chronická bolest. Pokud pocituje bolest na konci dávkového intervalu, je třeba hledat řešení v úpravě dlouhodobých opioidů. Přesto se vyskytuje průlomová bolest dle různých pramenů mezi 40 až 70 % pacientů, kteří trpí bolestí. Obvykle se objevují 2 až 3 epizody denně. Trvání jednotlivých epizod je různě dlouhé od několika sekund po několik hodin. Průměrné trvání ataky je mezi ½ až 1 hodinou, ale až 50 % atak dosáhne svého maxima do 5 minut (6). Patofyziologie průlomové bolesti je provázaná

Tabulka 1. Přehled silných opioidů

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Trvání účinku	Obvyklá počáteční dávka	Max. denní dávka	Poznámka
Morfin s rychlým uvolňováním (též k léčbě průlomové bolesti)	p.o., p.r., s.c., i.m., i.v.	20–30 min	4–6 h	10 mg á 4 hod	Není stanovena	Ekvianalgetické poměrné dávky: p.o. : p.r. = 1 : 1 p.o. : s.c. = 2-3 : 1 p.o. : i.v. = 3 : 1
Morfin s řízeným uvolňováním	p.o., p.r.	3–5 h	12 h	30 mg á 12 hod.	Není stanovena	
Fentanyl TTS	náplast	8–12 h	72 h	25 µg/hod.	Není stanovena	
Oxycodon s řízeným uvolňováním	p.o., p.r.	1–3 h	8–12 h	10 mg á 12 hod.	Není stanovena	
Buprenorfin s rychlým uvolňováním	sublingv.	0,5–1 h	6 h	0,2 mg á 6 hod.	0,4 mg á 6 hod	
Buprenorfin TDS	náplast	10–12 h	72 h	35 µg/hod.	140 µg/h	
Hydromorfon s řízeným uvolňováním	p.o.	3–5 h	12 h	4–6 mg á 12 hod.	Není stanovena	

Silné opioidy určené k léčbě průlomové bolesti

Fentanyl citrát ve formě nosního spreje	Instanyl	10 minut dle SPC *	3–4 h	50 µg	4–6 léčebných dávek	Léčebnou dávku je třeba individuálně stanovit. Pohybuje se v rozmezí 50–400 µg
Fentanyl citrát ve formě sublingvální tablety	Lunaldin	10 minut dle SPC *	3–4 h	100 µg	4–6 léčebných dávek	Léčebnou dávku je třeba individuálně stanovit. Pohybuje se v rozmezí 100–800 µg
Fentanyl citrát ve formě bukalních tablet	Effentora	10–15 minut dle SPC *	3–4 h	100 µg	4–6 léčebných dávek	Léčebnou dávku je třeba individuálně stanovit. Pohybuje se v rozmezí 100–800 µg
Fentanyl citrát ve formě bukalního filmu	Breakyl	15 minut dle SPC **	3–4 h	200 µg	4–6 léčebných dávek	Léčebnou dávku je třeba individuálně stanovit. Pohybuje se v rozmezí 200–1 200 µg CAVE: není přidatná dávka

Silné opioidy, které nejsou vhodné k léčbě chronické nádorové bolesti

Pethidin, piritramid, sufentanil, remifentanil

* hodnoceno jako čas, kdy pacient zaznamená signifikantní rozdíl mezi účinnou látkou a placebem

** hodnoceno jako signifikantní snížení intenzity bolesti hodnocenou jako součet rozdílů v intenzitě bolesti (SPID) v porovnání s placebem

s chronickou bolestí, podílí se na ní tedy v různém poměru somatická, viscerální i neuropatická složka. Pokud jsou epizody spojeny s určitou činností jako je hygiena, nebo pohybem, pak je možné jim farmakologicky předcházet, ale cca 30 % epizod je zcela nečekaných, v takovémto případě je třeba používat medikaci, která má nejrychlejší možný nástup účinku.

Hodnocení průlomové bolesti

O charakteru průlomové bolesti je třeba získat maximum informací, abychom mohli zvolit vhodnou medikaci. Měli bychom tedy znát odpovědi na tyto otázky:

- Jak rychlý je nástup bolesti?
- Jak dlouhá epizoda bývá?
- Jaká je intenzita ataky?
- Kolik epizod v průběhu dne obvykle proběhne?
- Je bolest předvídatelná resp. je spojena s nějakou činností?
- Užíváte nějakou medikaci na průlomovou bolest a pokud ano s jakým efektem?

Přestože známe odpovědi na tyto otázky, není možné průlomovou bolest řešit bez znalos-

tí širšího kontextu. Vyjádření intenzity bolesti, ať již na numerické stupnici nebo slovně, nevypovídá pouze o intenzitě, ale může být modifikováno psychosociálními faktory. S těmito je intenzita bolesti značně provázána, mezi tyto patří – deprese, frustrace, popření nemoci, i obavy o své blízké. Je tedy třeba u každého pacienta postupovat individuálně a vytvořit určitou strategii terapie bolesti, kde jsou zohledněny jednotlivé potřeby pacienta a pokud to lze, zahrnuje i nefarmakologické postupy jako jsou rehabilitační pomůcky a různé formy psychosociální podpory.

Řešení průlomové bolesti

Řešení průlomové bolesti zahrnuje optimální využití protinádorové terapie ve formě chemoterapie, radioterapie a v současné době i cílené léčby. Dále pak operační řešení v podobě stabilizace a fixace hrozcících patologických fraktur. V případě kostní nádorové bolesti v zařazení bisfosfonátů nebo protilátky anti-RANKL (denosumab) do trvalé medikace a při masivním postižení skeletu i aplikaci radionuklidů. Ve spolupráci s ostatními odbornými lékaři je třeba zajistit vhodné pomůcky, vhodná lůžka, ortézy, berle, ale i poučení pacienta a jeho rodiny

o vhodných denních aktivitách. V případě, že je pacient ochoten spolupracovat s psychologem, může autogenní trénink, řízená imaginace, popřípadě dlouhodobější psychoterapie přispět ke snížení spotřeby analgetik.

Praktické řešení průlomové bolesti

Záchranná medikace by měla mít co nejrychlejší nástup a zároveň výraznou proti bolestivou aktivitu i krátké trvání účinku. Této charakteristice se blíží transmukózní formy fentanylu, které splňují i příznivý profil nežádoucích účinků. Při zohlednění intenzity a délky nástupu průlomové bolesti je možné některé epizody zvládnout NSA či paracetamolem popřípadě metamizolem. V určitých situacích lze akceptovat i kombinaci silných a slabých opioidů – tedy v záchranné medikaci lze použít i tramadol. V případě volby perorální formy silných opioidů s rychlým uvolňováním se udává jako záchranná dávka 5 až 15 % z celodenní dávky. Je třeba však počítat s delším nástupem účinku, kdy jeho začátek je mezi 20 až 40 minutami s dosažením maxima cca po 1 hodině. V případě nastavování analgetické medikace za hospitalizace je používán zejména morfin s.c. Výhodou je zde relativně

rychlý nástup účinku do 15 minut. Nicméně pokud pacienta propouštíme do domácí péče, je třeba mít na paměti, že parenterální forma není ekvivalentem perorální formy – je třeba přepočítat dávku na per os formu (např. Morfin 10 mg s.c. odpovídá přibližně Sevredol 20 až 30 mg tbl.). Je třeba počítat i s tím, že pokud nastavujeme analgetickou medikaci za hospitalizace, může být spotřeba analgetik vyšší, v porovnání s nastavováním ambulantní cestou. Klíčovým faktorem je délka jednotlivé ataky, dle této volíme záchrannou medikaci. V případě krátkých epizod v řádu sekund až minut s převahou neuropatické bolesti, analgetika dle potřeby nemají prakticky efekt a je třeba navyšovat buď základní opioid popřípadě posilovat koanalgetickou medikaci. Pokud trvá ataka středně dlouhou dobu, je vhodným řešením právě trans mukózní fentanyl kvůli jeho profilu. Naopak pokud bolest obtěžuje v řádech hodin s postupným nástupem, pak je řešením tabletová forma některého z rychle se uvolňujících opioidů. Svým profilem a dostupností jsou trans mukózní fentanyly výrazným posunem v terapii průlomové bolesti.

Fentanyl a jeho trans mukózní formy

Fentanyl je čistý agonista mí opioidních receptorů s vysokou relativní účinností (fentanyl: morfin = 1 : 100). Jeho značná lipofilita mu umožňuje rychlý průnik přes buněčnou membránu, kdy tato vlastnost umožňuje intranasální či sublinguální aplikační formu. Díky této cestě přenosu do cévního řečiště, neprochází přes jaterní parenchym, což nesnižuje plazmatickou hladinu (first pass efekt). Dále pak rychlost nástupu se udává mezi 5 až 15 minutami a délka efektu mezi 1 až 4 hodinami. V současné době jsou dostupné tyto fentanylové preparáty: Instanyl – intranasální sprej, Lunaldin – sublinguální tablety, Effentora – bukalní tablety, a Breakyl – bukalní film. Tyto jsou určeny k terapii průlomové bolesti u pacientů užívajících opioidy s ekvivalentem základní dávky 60 mg morfinu za den. Nežádoucí účinky jsou totožné s ostatními formami fentanylu. Může se vyskytnout útlum, pocit nevolnosti až zvracení, závratě, pocení a zřídka útlum dechového centra či hypotenze. Při aplikační formě se navíc může vyskytnout podráždění v hrdle či nosní sliznice. Je třeba upozornit, že není korelace mezi základní dávkou opioidů a velikostí jednotlivé záchranné dávky (7). Velikost jednotlivé dávky je třeba titrovat od nejnižší dávky. Pokud nedojde do 10 až 20 minut k úlevě je možné tuto dávku zopakovat. Při další atace průlomové bolesti se užívá předchozí účinná dávka. Pokud titrujeme dávku Lunaldinu nad 400 µg, pak je pří-

datná dávka v síle 200 µg. Obdobně u Effentory v případě titrace nad 600 µg je přídatná dávka 200 µg a čas do přídatné dávky je prodloužen na 30 minut. Výjimku zde tvoří Breakyl, kde sice je postupná titrace, ale již zde není přídatná dávka. V případě, že efekt nenastoupí do požadované doby, měl by být pacient ještě vybaven jinou záchrannou medikací. Při další epizodě se použije dvojnásobná dávka. U všech preparátů by v průběhu dne pacient neměl překročit 4 aplikace, v opačném případě je třeba přehodnotit základní dávku opioidů popřípadě koanalgetik. Mezi kontraindikace těchto preparátů patří samozřejmě alergie, ale také radioterapie obličeje či krku, epistaxe (Instanyl) či poškození sliznice dutiny ústní (Effentora, Lunaldin, Breakyl) ve smyslu xerostomie či těžší mukositivity. Otázkou je aplikace u pacientů se sníženou schopností sebeobsluhy a zhoršenou jemnou motorikou.

Individualizovaný přesto multioborový přístup

V dnešní době je velmi široká paleta analgetik, kdy používáme NSA až po silné opioidy. Navíc se přidávají koanalgetika jako jsou kortikoidy, antikonvulziva, antidepresiva. Léčba bolesti se stává komplexní záležitostí, do které vstupují i jednotlivé poddruhy bolesti jako kostní nádorová bolest, u které jsou součástí terapie bisfosfonáty popřípadě protilátka proti RANKL (denosumab). Je třeba se velmi rychle zorientovat a rozklíčovat, které faktory nejvíce ovlivňují bolest u konkrétního pacienta. Máme sice vypracované „guidelines“, ale pokud s pacientem nepromluvíme nejen o somatických obtížích, ale i o psychickém rozpoložení pacienta, nemusí doporučené postupy fungovat. Pokud není mezi lékařem a pacientem navozený vztah důvěry, je v některých případech prakticky nemožné dosáhnout dobrého nastavení analgetické medikace. Zcela rozdílný přístup v terapii bolesti je v případě pokročilého karcinomu pankreatu a na druhé straně například u karcinomu ledviny se solitárním postižením skeletu. Je třeba pomýšlet i na operační metody a intervenční techniky, ale neopomíjet ani práci psychologů s pacienty ve smyslu couplingových strategií. Brát ohled na faktory, které také ovlivňují terapii bolesti jako jsou věk, psychosociální faktory a sociální zázemí.

Zamyšlení nad vývojem

Rychlý vývoj v medicíně neopomínají ani léčba bolesti, nyní máme k dispozici další specifickou skupinu léků v podobě trans mukózních fentanylů. Postupně se v České republice zvyšuje spotřeba opioidů, kdy v tomto doháníme vyspělé země, ale je třeba se zaměřit na detailně-

ší hodnocení příčin bolesti tak, abychom byli schopni dle tohoto upravit léčbu jednotlivému pacientovi na míru. Nepoužívat jenom nejmódnější postupy a léky, ale mít dobře zvládnuté ty stávající. Učit se efektivně komunikovat nejenom s pacienty, ale i s kolegy neboť stejně jako v jiných oborech vyžaduje léčba bolesti již multioborový přístup. Vzhledem k počtu pacientů, kteří trpí bolestí a s ohledem na rozvoj možností jejich léčby, je na místě zvážení spolupráce ať již s algeziologickou či paliativní ambulancí. V některých studiích byl prokázán vliv na kvalitu, ale i na délku života (8), při konceptu brzké paliativní péče. Tedy pokud pacient měl ošetřujícího onkologa i paliativního lékaře zároveň. Na druhou stranu každý lékař by měl mít základní znalosti léčby bolesti včetně té průlomové.

Závěr

Z doposud publikovaných prací vyplývá, že trans mukózní fentanyly jsou účinnější než placebo, ale i než perorálně užívaný morfin s rychlým uvolňováním. Tyto preparáty jsou novou formou, která vede k lepší kontrole průlomové bolesti a ve svém důsledku k lepší kvalitě života pacientů.

Literatura

1. Greco MT, Roberto A, Corli O, Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. See comment in PubMed Commons below J Clin Oncol. 2014; 32(36): 4149–4154.
2. Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. Ann Oncol. 2008; 19(12): 1985–1991.
3. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/32-farmakoterapie-nadorove-bolesti/>.
4. Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J, Obecná onkologie, Praha – Galén 2011: 235–243.
5. Haugen DF, Hjermstad MJ, Hagen N, Assessment and classification of cancer breakthrough pain: a systematic literature review. Pain. 2010; 149(3): 476–482.
6. Kabelka L, Kozak J, Lejčko J et al. Doporučený postup pro léčbu průlomové nádorové bolesti. Bolest 2011; 14(Suppl 1): 1–5.
7. Lennernas 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.
8. Temel JS, Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer, N Engl J Med. 2010; 363(8): 733–742.
9. WHO. Cancer pain relief. 2nd ed. Geneva: World Health Organization 1996.
10. Douilton B, Pharmacologic management of adult breakthrough cancer pain. Can Fam Physician. 2014; 60(12): 1111–1114.

Článek doručen redakci: 31. 7. 2015

Článek přijat k publikaci: 7. 9. 2015

MUDr. Lukáš Pochop

Klinika komplexní onkologické péče,
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
pochop@mou.cz