

Postavení sublingválního fentanylu (Lunaldin®) v klinické praxi onkologa

Luboš Holubec^{1,2}, Ondřej Fiala^{1,2}, Vít Martin Matějka¹, Jindřich Fínek¹

¹Onkologická a radioterapeutická klinika FN a LF UK Plzeň

²Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze

Následující článek s uvedenou klinickou kazuistikou upozorňuje na úskalí, která se často vyskytují v běžné praxi klinického onkologa. V úvodu je charakterizován management léčby nádorové bolesti se zaměřením na chyby, které se mohou v naší každodenní praxi vyskytnout. Dále je podrobně analyzován algoritmus diagnostiky a léčby průlomové bolesti. Následná klinická kazuistika poukazuje na důležitost kvalitní kombinace léčby chronické a průlomové bolesti, která může zásadním způsobem přispět ke zlepšení kvality života a celkové délky přežití nemocného s mnohočetně generalizovaným nádorovým onemocněním.

Klíčová slova: algoritmus léčby bolesti, chronická bolest, průlomová bolest, kvalita života.

Position of sublingual fentanyl (Lunaldin®) in oncological clinical practice

The present article accompanied by a clinical case report highlights the pitfalls frequently encountered in the common practice of a clinical oncologist. In the introduction, the management of tumour pain is characterized with a focus on errors that can occur in everyday practice. Next, the algorithm of diagnosing and treating breakthrough pain is analyzed in detail. The present case report emphasizes the importance of a good-quality combination therapy for chronic and breakthrough pain that can substantially contribute to improving the quality of life of a patient with multiple generalized tumour disease.

Key words: pain treatment algorithm, chronic pain, breakthrough pain, quality of life.

Onkologie 2015; 9(2): 93–95

Úvod do problematiky

Základním cílem léčby onkologické bolesti by mělo být zlepšení kvality života pacienta. Je všeobecně známo, že bolest patří mezi nejčastější doprovodné příznaky pokročilého nádorového onemocnění (1). Adekvátní léčba bolesti je proto z hlediska paliativní medicíny jednou ze základních modalit, která se podílí na výsledné kvalitě života a má zcela jednoznačně vliv na celkové přežití nemocných s nádorovým onemocněním (2). V klinické praxi onkologa však dochází často k mnoha chybám, které kvalitu života nemocných s pokročilým nádorovým onemocněním negativně ovlivňují.

Velmi často se jedná o nedostatečné rozlišení mezi akutní a chronickou bolestí, což často vede k neadekvátní léčbě (WHO analgetický žebříček: systém step down, step up). Při hodnocení intenzity bolesti se mimo klinické či observační studie většinou nepoužívá v rutinní onkologické praxi žádný systém pro hodnocení intenzity bolesti. Jedná se především o hodnotící škály (vizuální, a nebo číselné), vedení deníku bolesti pacientem apod. Obecným problémem zůstává, že škály a dotazníky používané k hodnocení bolesti nejsou často validovány (3).

Velmi často se setkáváme s podceněním afektivní složky bolesti, což vede k nedostatečnému využití celé řady koanalgetik (adjuvantních analgetik), která mohou zásadním způsobem ovlivnit kvalitu léčby chronické nádorové bolesti. U chro-

nické bolesti zahájí lékař velmi často léčbu příliš vysokou dávkou opioidních analgetik, což může vést k celé řadě nežádoucích účinků, které pacient neočekává. S tím souvisí často náhlé ukončení léčby, kdy nemocný není informován, že léčbu nemůže spontánně ukončit, což vede k projevům abstinčních příznaků (oběhové, psychické, GIT toxicita, neurovegetativní příznaky, nové bolesti), které nejsou adekvátně léčeny (4). Podobným problémem je naopak podcenění pomocné léčby nežádoucích účinků analgetik, vedoucích k ukončení analgetické léčby (např. zácpa, nevolnost a zvracení, celkový útlum organismu po opiátech, delirantní stavy) (5).

Další častou chybou je špatná stratifikace léčby bolesti v závislosti na věku a pohlaví. U starších pacientů jsou často používány nesteroidní antiflogistika (i v kombinaci) na úkor léků, které u starších pacientů fungují – jedná se především o podcenění paracetamolu (6).

Často bývá podceňována léčba neuropatické bolesti (např. po oxaliplatině či taxanech), kdy bývají často používány silné opioidy na úkor antikonvulziv a moderních antidepresiv (7).

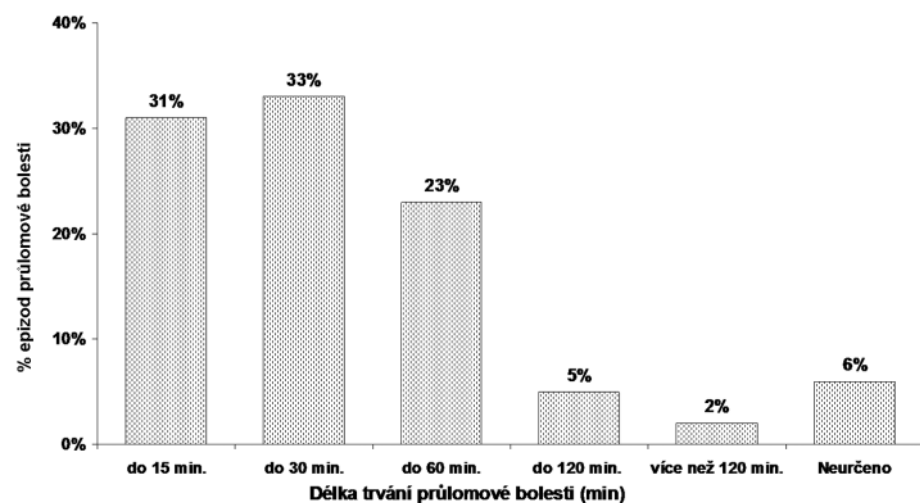
Ze strany onkologů je časté podceňování spolupráce s anesteziology při používání invazivních přístupů (např. použití implantabilních systémů pro subarachnoidální a epidurální blokády, periferní nervové blokády, sympatické blokády). Problémem onkologa v rutinní klinické praxi je skutečnost, že invazivní postupy nepo-

važuje za „adjuvantní“, ale jako „poslední možnost“, kterou můžeme pacientovi nabídnout. Přitom včasný invazivní výkon – např. neurolyza plexus coeliacus u nemocných s pokročilým nádorem pankreatu, může výrazně snížit spotřebu opiátů a zlepšit kvalitu života nemocného (8).

Samostatnou kapitolou je diagnostika a včasné zahájení léčby průlomové bolesti v běžné praxi klinického onkologa. Četnost průlomové bolesti závisí na studované populaci a definici průlomové bolesti (9, 19). Za průlomovou bolest považujeme náhlé, přechodné a krátkodobé vzplanutí bolesti, které se objeví u pacientů chronicky léčených opioidy se stabilizovaným algickým syndromem. Četnost průlomové bolesti závisí na studované populaci a definici průlomové bolesti. Průlomová bolest postihuje zhruba 60–85 % pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním. Je charakterizována nástupem během několika vteřin až minut a krátkou dobou trvání – obvykle od 15 do 60 minut, v malém procentu i déle, či není pacient délkou trvání bolesti schopen určit (viz obrázek 1) (10). V literatuře se udává, že četnost závisí na úrovni základní léčby chronické bolesti. Frekvence jejích výskytů se pohybuje od několika atak týdně až po 4 ataky denně. Při vyšším výskytu bolestivých záchvatů je indikováno navýšení základní analgetické terapie (11). Průlomovou bolest dělíme dle vyvolávající

Tabulka 1. Algoritmus komplexního přístupu zvládnání průlomové bolesti

Management léčby průlomové bolesti
1. Individuální zhodnocení situace: trpí pacient s chronickou bolestí atakou průlomových bolestí ?
2. Individuální zhodnocení průlomové bolesti:
■ charakter bolesti ■ intenzita bolesti ■ frekvence atak bolesti ■ vyvolávající faktory/předvídatelnost průlomové bolesti
3. Cílené otázky pro pacienta s průlomovou bolestí:
■ Kolikrát za den trpíte náhlou atakou bolesti (průlomovou bolestí)? ■ Jak rychle dosáhne bolest svého vrcholu? ■ Jak dlouho bolest (ataka, epizoda) trvá? ■ VAS stupeň (intenzita bolesti)? ■ Jaké léky/analgetika užíváte při náhlé atace bolesti (průlomové bolesti)?

Graf 1. Stratifikace průlomové bolesti podle délky trvání epizody

Upraveno dle Gómez-Batiste et al. J Pain Symptom Manage 2002; 24(1): 45–52

příčiny na spontánní (nemá žádnou patrnou vyvolávající příčinu) a incidentální (průlomové bolesti jsou vyvolány konkrétním vnějším, nebo vnitřním podnětem) (12).

V rutinní klinické praxi onkologa se opět můžeme setkat s celou řadou problémů. Nedostatečná znalost onkologů, co je průlomová bolest, jaká je její příčina a její charakteristika. Často se poté setkáváme s nespokojeností, nemocných, kdy ataka průlomové bolesti odezní dříve, než podaná analgetika začnou účinkovat (např. podání retardované formy tramadolu, bez nastavené základní medikace chronické bolesti) (13). Průlomová bolest se tak stává pro nemocné s pokročilým nádorovým onemocněním utrpením, které se projevuje v oblasti fyzické, psychické i společenské. Při často se opakujících atakách průlomové bolesti pacienti ze strachu před jejím znovuobjevením stále více omezují svůj pohyb v běžných denních aktivitách. To má za následek úbytek svalové hmoty a akceleraci nádorové kachektizace, malnutrici a imobilitu spojenou s rizikem proleženin a tromboembolických komplikací. Všechny tyto faktory poté vedou ke zkrácení celkového přežití nemocných (1, 14).

Léčba průlomové bolesti by měla být komplexní, založená na multioborové spolupráci. Algoritmus komplexního přístupu zvládnání průlomové bolesti je uveden v tabulce 1 (15).

Účinná léčba průlomové bolesti záleží především na vybavení pacienta záchrannou medikací. Ideální lék pro léčbu průlomové bolesti by měl mít rychlý nástup účinku, rychlé odeznění účinku, silný analgetický účinek, způsob jednoduché neinvazivní aplikace a spolehlivý bezpečnostní profil (16). Vzhledem k formě aplikace, kterou zvládne sám pacient, se jako nejlepší řešení jeví použití trans mukózních forem fentanylu, které právě vynikají rychlým nástupem účinku a jeho rychlým odezněním. V současné době jsou na našem trhu k dispozici preparáty v několika aplikačních formách: nosní sprej, efervescentní tablety a náplasti k bukalní aplikaci a tablety k sublingvální aplikaci. Výhodou současné legislativy je, že v roce 2014 byla některá tato silná opioidní analgetika zbavena podmínky delegované preskripce od algeziologa, což v rutinní praxi znamenalo nemožnost preskripce především vyšších dávek tohoto armamentaria klinickým onkologem. Tato strategie byla nyní opuštěna, což má za následek zlepšení možností léčby prů-

lomové bolesti klinickým onkologem. Na našem pracovišti (Onkologická a radioterapeutická klinika (ORAK) FN v Plzni) máme největší zkušenost ve spolupráci s našimi algeziology s fentanylem ve formě sublingválních tablet, která je k dispozici pod firemním názvem Lunaldin®. U tohoto preparátu je výhoda dlouholeté, historické zkušenosti s aplikací sublingválních tablet pro léčbu kardiálních bolestí nitroglycerinem u nestabilní anginy pectoris. Zásadní strategií je fakt, že na základě zkušenosti víme, že pacient zvládá titraci účinné látky i ve stresové situaci, jakou ischemické, kardiální bolesti zcela jistě představují (1, 17). Proto je i předpoklad, že pacient zvládne tuto formu léčby i v případě ataky průlomové bolesti. Výhodou sublingválního fentanylu je jeho rychlá absorpce, kdy je signifikantní účinek snížení intenzity průlomové bolesti udáván již v časovém intervalu 5–10 minut (18). Optimální management dávky nezbytně k zaléčení bolestivé ataky se zjišťuje titračním způsobem, který po instrukci zvládá bez potíží pacient sám. Jedná se tak o relativně jednoduchou aplikaci, bez nutnosti polohování a přípravek funguje i u nemocných, kteří mají potíže s polykáním. Výhodou je také široká titrační škála sublingválního fentanylu (100 µg–800 µg). Iniciální dávka 100 µg je při nedostatečném analgetickém efektu po 15–30 minutách zopakována. Následná léčba další ataky již opět vychází z navýšení dávky. Sublingvální tablety se aplikují přímo pod jazyk pacienta, není vhodné tablety kousat a je třeba nechat tablety pod jazykem do úplného rozpuštění. Nemocní by neměli jíst a pít do rozpuštění tablety, které je velmi krátké cca 20 vteřin. Sublingvální fentanyl je dobře snášen. Výhodou Lunaldinu ve srovnání s dalšími trans mukózními fentanyly (TF) je možnost podání Lunaldinu při další epizodě průlomové bolesti již po 2 hodinách. U ostatních TF je uváděna doba podání 4 hodiny od předcházející epizody průlomové bolesti. Racionální je léčba maximálně 4 atak průlomové bolesti denně, při vyšším počtu bolestivých záchvatů je vhodné navýšení základní analgetické léčby (1, 19). Účinná léčba průlomové bolesti u nemocné s generalizovaným karcinomem prsu je předmětem následující klinické kazuistiky.

Popis klinického případu

Předmětem klinického případu je nemocná, které v době stanovení diagnózy bylo 55 let. Nemocná do svých 50 let nestonala, rodinná anamnéza byla stran onkologických onemocnění bezvýznamná. Nemocná byla pouze 2 roky léčena pro arteriální hypertenzi. Nemocná podstoupila v červenci 2007 parciální resekci tumoru pravého prsu s exstirpací sentinelové uzliny pro duktální

invasivní karcinom, klasifikace: pT1c pN0 (sn) M0, grade 2, pozitivita ER a PgR receptorů byla shodně 70%, mitotická aktivita MiB1 25%, Her2/Neu- cerbB2 negativní. Nemocná následně podstoupila ozáření pravého prsu do dávky 50 Gy a lůžka tumoru do celkové dávky 66 Gy (10–11/2007 ORAK FN Plzeň). Nemocná dále zahájila hormonální terapii nesteroidním inhibitory aromatáz – anastrozolem. V lednu 2010 nemocná podstoupila kontrolní PET/CT vyšetření s nálezem mnohočetných metastáz na plicích, játrech a mnohočetně ve skeletu. Nemocná následně podstoupila paliativní chemoterapii na bázi antracyklinů a taxanů s parciální regresi ve všech lokalitách metastatického postižení. Nemocná zároveň zahájila léčbu bisfosfonáty. Při očekávaném analgetickém účinku bisfosfonátů nemocná ze začátku vystačila s terapií neopioindními analgetiky: paracetamolem, COX-2 neselektivními i COX-2 preferenčními nesteroidními antiflogistiky. Poměrně brzo však byla tato léčba neúčinná. Léčba slabými opioidy a jejich kombinace s paracetamolem, či jinými neopioindními analgetiky (které si často nemocná kombinovala sama) nevedla ke snížení intenzity chronické bolesti. Dalším problémem byla opětovná progresse nádorového onemocnění ve všech nádorových lokalizacích, kde následná změna hormonální léčby, paliativní chemoterapie i změna léčby bisfosfonáty s postupným přechodem na RANKL inhibitory nevedla k očekávané regresi mnohočetných metastáz. U nemocné byla zahájena léčba fentanylovou náplastí o síle 25 µg/h s výměnou po 3 dnech. Tato medikace byla postupně navýšena na finální dávku 100 µg/h každé 3 dny. K této medikaci byl nejdříve přidán morfin s postupným uvolňováním, posléze oxycodon v dávce 20 mg po 12 hodinách. Hlavním vedlejším účinkem byla u nemocné opioidy indukovaná střevní dysfunkce (úporná zácpa, nadýmání, pocity plnosti) a proto byla medikace změněna na kombinaci oxycodon/naloxon 20/10 mg (přípravek Targin®), kdy naloxon (anestetikum) jako antagonistu µ-opioidních receptorů zcela utlumil příznaky indukované střevní dysfunkce. Nemocná navštěvovala po celou dobu sledování na naší klinice specializovanou nutriční poradnu. Nemocná podstoupila v srpnu 2011 analgetické ozáření obratlů Th7–Th12 do celkové dávky 30 Gy (ORAK FN Plzeň). Závažnou komplikací zdravotního stavu byla v dubnu 2012 vzniklá patologická fraktura proximálního femuru vlevo s náhradou TEP, kde příčinou bylo progredující metastatické postižení pertrochanterické oblasti s postižením přilehlých měkkých tkání. Histologicky byla prokázána metastáza invazivního ductálního karcinomu prsu. V květnu 2012 bylo provedeno následné ozáření horní třetiny levého femuru do celkové dávky 30

Gy. Po prodělání závažné kostní komplikace došlo u nemocné ke zhoršení algického syndromu. U nemocné byla navýšena dávka fentanylové náplasti na 125 µg/h a zároveň byly navýšeny dávky přípravku Targin® na 40/20 mg. U nemocné však začalo docházet ke vzniku průlomových bolestí, které nebyla schopna chronická medikace eliminovat. Nemocná již užívala koanalgetika. Z antidepressiv se jednalo o SNRI inhibitor venlafaxin a pregabalin. Průlomové bolesti se začaly objevovat v důsledku progresse skeletálního postižení, především v oblasti postiženého levého femuru, dále také v oblasti břicha, kdy v důsledku progresse jaterních metastáz docházelo k napínání jaterního pouzdra a tím k často opomíjeným incidentálním epizodám průlomové bolesti. Průlomové bolesti se z počátku vyskytovaly zhruba 3x týdně, postupně se však intenzita zvyšovala až na 3–4 ataky denně. Za této situace jsme zvolili fentanylové sublingvální tablety Lunaldin®. Postupně jsme titrovali dávku od 100 µg na příhodu, až na optimálních 400–600 µg na jednu ataku průlomové bolesti. Takto nastavenou léčbu průlomové bolesti měla nemocná po dobu 11 měsíců (do úmrtí), kdy kvalita života byla na velmi dobré úrovni. Nemocná byla schopna na kratší vzdálenosti opustit invalidní vozík, což jí před zahájením léčby průlomové bolesti nebylo umožněno. Zároveň bylo možno snížit dávku chronické analgetické medikace, kdy jsme snížili dávku fentanylové náplasti na 75 µg/h z původních 125 µg/h. Zvládnutý management léčby průlomové bolesti ze strany pacientky i ošetřujícího personálu přispěl ke kvalitní paliativní péči o nemocnou s generalizovaným karcinomem prsu.

Závěr

Z úvodu do problematiky i z následně demonstrované klinické kazuistiky vyplývá důležitost včasné diagnostiky a včasného zahájení adekvátní léčby chronické a průlomové bolesti. Významnou roli u včasné diagnostiky průlomové bolesti sehraje i schopnost lékaře správně se pacienta dotazovat. Také častější použití fentanylových sublingválních tablet jako „záchranné medikace“ může zásadním způsobem pozitivně ovlivnit psychiku pacienta. Management léčby průlomové bolesti formou fentanylových sublingválních tablet je bezpečnou formou léčby tohoto druhu bolesti s jednoduchou možností titrace samotným pacientem (20). Adekvátní léčba chronické a průlomové nádorové bolesti je kromě kvalitní nutriční péče nemocných s inkurabilním, metastazujícím, nádorovým onemocněním.

Podporováno projektem ED2.1/03.0076
Evropského fondu pro regionální rozvoj.

Literatura

1. Hakl M, a kol. Léčba bolesti – současné přístupy k léčbě bolesti a bolestivých syndromů. Praha. Mladá fronta, 2013: 214–225.
2. Ela S, Espinosa J, Martínez-Muñoz M, Lasmarias C, et al. The WHO collaborating centre for public health palliative care programs: an innovative approach of palliative care development. J Palliat Med, 2014; 17 (4): 385–392.
3. Haugen DF, Hjermstad MJ, Hagen N, et al. European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Assessment and classification of cancer breakthrough pain: a systematic literature review. Pain, 2010; 49 (3): 476–482.
4. Neudertová H. In: Hakl M, a kol. Léčba bolesti – současné přístupy k léčbě bolesti a bolestivých syndromů. Praha. Mladá fronta, 2013: 37–48.
5. Hegmonová E. Léčba chronické bolesti silnými opioidy. Interní Med, 2014; 16 (3): 102–106.
6. Sysáková A. Zásady medikamentózní léčby chronické bolesti v geriatрии. Geriatria, 2013; 2: 68–75.
7. Holubec L, Mrázková P, Matějka VM, et al. Léčba polyneuropatické bolesti u nemocného s generalizovaným, kastroč-ně rezistentním karcinomem prostaty – klinická kazuistika. Klin Onkol, 2013; 26 (5): 354–357.
8. Lejčko J. Možnosti léčby nádorové bolesti. Acta Medica, 2013; 8: 68–72.
9. Mercadante S, Tirelli W, David F, Arcara C, Fulfaro F, Casuccio A, Gebbia V. Morphine versus oxycodone in pancreatic cancer pain: a randomized controlled study. Clin J Pain, 2010; 26 (9): 794–797.
10. Gómez-Batiste X, Madrid F, Moreno F, et al. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. J Pain Symptom Manage, 2002; 24 (1): 45–52.
11. Nosková P. Průlomová bolest a její léčba. Interní Med, 2010; 12 (10): 482–486.
12. Hakl M, Ševčík P. Opioidní analgetika v léčbě chronické bolesti. Remedia, 2012 22 (6): 408–411.
13. Slater H, Briggs AM, Smith AJ, et al. Implementing evidence-informed policy into practice for health care professionals managing people with low back pain in Australian rural settings: a preliminary prospective single-cohort study. Pain Med, 2014; 15 (10): 1657–1668.
14. Kršiak M. Novinky ve farmakologii opioidů s významem pro praxi. Paliat.med. léčba bolesti, 2010; 3 (1): 28–30.
15. Fricová J. Současné možnosti léčby průlomové bolesti u onkologických pacientů. Remedia, 2011; 21:14–19.
16. Jandhyala R, Fullarton JR, Bennett MI. Efficacy of rapid-onset oral fentanyl formulations vs. oral morphine for cancer-related breakthrough pain: a meta-analysis of comparative trials. J Pain Symptom Manage, 2013; 46 (4): 573–580.
17. Überall MA, Müller-Schwefe GH. Sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in daily practice: efficacy, safety and tolerability in patients with breakthrough cancer pain. Curr Med Res Opin, 2011; 27 (7): 1385–1394.
18. Rauck RL, Tark M, Reyes E, et al. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. Curr Med Res Opin, 2009; 25: 2877–2885.
19. Lennernäs B, Frank-Lissbrant I, Lennernäs H, et al. Sublingual administration of fentanyl to cancer patients is an effective treatment for breakthrough pain: results from a randomized phase II study. Palliative Medicine, 2010; 24: 286–293.
20. Moore N, Darwish M, Amores X, Schneid H. A review of the pharmacokinetic profile of transmucosal fentanyl formulations. Curr Med Res Opin, 2012; 28 (11): 1781–1790.

Článek přijat redakcí: 18. 1. 2015

Článek přijat k publikaci: 9. 2. 2015

doc. MUDr. Luboš Holubec, Ph.D., MBA

Onkologická a radioterapeutická klinika FN a LF UK Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň-Lochotín
holubec@fnplzen.cz