

Postępowanie w bólu przebijającym u chorego na nowotwór gruczołu krokowego – opis przypadku

Breakthrough pain management in a patient diagnosed with prostate cancer – a case report

Krzysztof Nosek¹, Wojciech Leppert²

¹Niepubliczny Zakład Opieki Paliatywnej Świętego Łazarza w Biskupcu

²Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

W pracy przedstawiono przypadek chorego z rozpoznaniem nowotworu gruczołu krokowego i podejrzeniem przerzutów do kości, u którego, pomimo stosowania równocześnie 3 opioidów, występował ból podstawowy o silnym natężeniu – 7 wg skali NRS (*Numerical Rating Scale*) – oraz ból przebijający spontaniczny i incydentalny dobrowolny nasilający się przy ruchu. Skuteczny efekt przeciwbólowy uzyskano poprzez modyfikację leczenia bólu podstawowego i zastosowanie fentanylu podawanego drogą donosową w terapii bólu przebijającego.

Słowa kluczowe: nowotwór, ból przebijający, fentanyl, leczenie, opioidy.

Abstract

The article discusses a patient diagnosed with prostate cancer with suspected bone metastases, who suffered from severe background pain (*Numerical Rating Scale* – NRS 7) despite using concurrently 3 opioids and breakthrough pain: spontaneous and voluntary incident pain intensifying on movement. Effective analgesia was achieved after modifying the background pain treatment and using fentanyl administered by the intranasal route in the therapy of breakthrough pain.

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

Adres do korespondencji:

Krzysztof Nosek, Niepubliczny Zakład Opieki Paliatywnej Świętego Łazarza w Biskupcu, ul. Armii Krajowej 4, 11-300 Biskupiec, tel. +48 606 904 711, e-mail: hnnh@wp.pl

WSTĘP

Ból należy do najczęstszych objawów występujących u chorych na nowotwory [1]. Według Twycrossa dolegliwości bólowe występują u ok. 75% chorych na zaawansowane nowotwory. W przypadku raka trzustki, przelyku i piersi odsetek ten sięga 90%, przy czym 80% pacjentów odczuwa 2 lub więcej, a ponad 30% pacjentów 4 lub więcej rodzajów bólu [2]. Jeżeli ból występuje dłużej niż 12 godzin na dobę, nazywany jest bólem podstawowym (*background pain*), wówczas zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Opieki Paliatywnej wymagane jest regularne stosowanie leków przeciwbólowych, najczęściej opioidów o kontrolowanym uwalnianiu, podawanych w regularnych odstępach czasu [3].

U ok. 40–60% pacjentów występuje ból przebijający, nazywany również epizodycznym lub incydentalnym (*breakthrough pain, episodic pain, incident pain*), definiowany jako krótkotrwałe nasilenie bólu o szybkim wzroście natężenia (kilkadziesiąt sekund do kilku minut), krótkim czasie trwania (zwykle ok. 20–30 minut), znacznym natężeniu [najczęściej powyżej 5 w skali NRS (*Numerical Rating Scale*)], o napadowym i przemijającym charakterze [4]. Częstość występowania epizodów bólu przebijającego waha się w granicach od 1 do 10 lub więcej na dobę, jednak najczęściej występują 2–4 ataki bólu [5]. Do bólu przebijającego nie zalicza się bólu końca dawki, którego wystąpienie wskazuje na niewłaściwe leczenie bólu podstawowego, co wymaga wówczas odpowiedniej modyfikacji [6].

Występowanie bólu przebijającego obniża jakość życia, utrudnia leczenie, powoduje istotny wzrost kosztów terapii (większa częstość hospitalizacji, dłuższe pobyty w szpitalu) oraz większe nasilenie lęku i depresji.

Powyższe wskazuje na niezwykle istotny element, jakim pozostaje prowadzenie dokładnej oceny bólu. W ocenie klinicznej chorych na nowotwory z dolegliwościami bólowymi należy brać pod uwagę zarówno ból podstawowy, jak i ból przebijający. Ocena bólu przebijającego powinna obejmować początek, promieniowanie, częstość występowania, charakter bólu, natężenie w skali NRS, czas trwania epizodu, czynniki nasilające i łagodzące ból, skuteczność stosowanych analgetyków i innych metod leczenia, objawy towarzyszące i wpływ bólu na codzienną aktywność chorego. Do oceny bólu przebijającego można stosować kwestionariusz oceny bólu przebijającego u chorych na nowotwory (*Breakthrough Pain Assessment Tool – BAT*) [7], *Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool for Cancer Patients* [8] i Kartę Oceny Bólu Memorial (*Memorial Pain Assessment Card – MPAC*), która służy do oceny zarówno bólu podstawowego, jak i przebijającego, przy czym narzędzie zostało zaadaptowane do warunków polskich [9].

OPIS PRZYPADKU

Pacjent, 78 lat, od 2015 r. mieszkający w Polsce, u którego przed 10 laty rozpoznano nowotwór gruczołu krokowego potwierdzony badaniem histopatologicznym. Chory został skierowany do Zakładu Opieki Paliatywnej przez lekarza rodzinnego z powodu bardzo silnych dolegliwości bólowych lewej kończyny dolnej, ograniczających w znacznym stopniu możliwość poruszania się. Podczas pobytu w Niemczech chory nie wyraził zgody na diagnostykę i na leczenie przyczynowe. Po przyjeździe do Polski pacjent był konsultowany w Poradni Urologicznej, gdzie otrzymał skierowanie na badanie rezonansem magnetycznym jamy brzusznej i miednicy z powodu bólu brzucha, kręgosłupa i kończyn dolnych, którego nie wykonał. Chory nie wyraził również zgody na inne procedury diagnostyczne i lecznicze, w tym na radioterapię.

Dodatkowo, u pacjenta rozpoznano nadciśnienie tętnicze, jednak chory nie stosował zalecanego leczenia. Pacjent został poinformowany o stanie zdrowia i świadomie podejmował decyzje dotyczące leczenia. Podczas przyjęcia do hospicjum domowego na karcie oceny bólu zaznaczył okolicę lewego uda i kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego, przy czym natężenie bólu w skali NRS wynosiło 7. Bóle nasilały się przy ruchu, z tego powodu pacjent przemieszczał się jedynie do toalety za pomocą balkonika, dodatkowo skarżył się na bóle brzucha. Otrzymywał

fentanyl drogą przezskórną w dawce 150 μg /godzinę co 60 godzin, morfinę o kontrolowanym uwalnianiu 3 x 100 mg, oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu 2 x 20 mg i z powodu zaparcia stolca oksykodon/nalokson 2 x 20 mg, które po zastosowaniu preparatu ustąpiło. W razie nasilenia dolegliwości bólowych (NRS 9/10) chory pobierał morfinę o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 10–20 mg, którą przyjmował 5–6 razy na dobę.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono bolesność opukową w odcinku lędźwiowo-krzyżowym kręgosłupa, bolesne ruchy w stawie biodrowym lewym, hiperalgezę i allodynię w zakresie kończyny dolnej lewej, poza tym nie stwierdzono odchyień od stanu prawidłowego. Według pacjenta, pomimo zwiększania dawek opioidów, natężenie bólu nie uległo istotnemu zmniejszeniu. Chory zgłaszał częste, bardzo silne, krótkotrwałe epizody nasilenia dolegliwości bólowych, przy czym morfina o natychmiastowym uwalnianiu powodowała zmniejszenie natężenia bólu po upływie 40 minut, dodatkowo pacjent doświadczał nasilonej senności po podaniu każdej dawki leku.

Ze względu na występowanie u chorego hiperalgezji opioidowej, w okresie 6 tygodni zalecono stopniowe zmniejszenie dawki morfiny o kontrolowanym uwalnianiu do 2 x 100 mg, zmniejszenie dawki fentanylu do 125 μg /godzinę co 72 godziny, dołączono dwie tabletki preparatu Magne-B6 na dobę, deksametazon w dawce 4 mg/dobę i ketoprofen w dawce 200 mg/dobę. W przypadku wystąpienia bólu przebijającego zaproponowano pacjentowi leczenie fentanylem podawanym drogą donosową w postaci aerozolu z pektyną (PecFent), w dawce początkowej 100 μg . Powyższa modyfikacja leczenia zapewniła znaczne zmniejszenie natężenia bólu podstawowego (NRS 3) i skuteczne leczenie bólu przebijającego fentanylem podawanym 2–3 razy dziennie drogą donosową w dawce 200 μg .

OMÓWIENIE

Ból przebijający stanowi nagle, krótkotrwałe, przemijające nasilenie bólu, które występuje u chorych na nowotwory podczas właściwego leczenia bólu podstawowego. Ból przebijający cechuje napaadowy charakter i szybki wzrost natężenia (zwykle obserwowany w czasie 3–5 minut), znaczne natężenie (istotny wzrost w skali NRS, ≥ 2 , w porównaniu z bólem podstawowym) i krótki czas trwania (najczęściej 20–30 minut). Częstość występowania bólu przebijającego, w zależności od przyjętych kryteriów rozpoznania, metodologii i badanej populacji pacjentów, może być różna i dotyczy 30–90% chorych na nowotwory. Ból przebijający może wykazywać cechy bólu receptorowego (somatycznego)

– 38–41% chorych, trzewnego – 14–31%), neuropatycznego (27–36%) i mieszanego (18%) [6]. Nowsze publikacje szerzej traktują ból przebijający, określając jako ból epizodyczny przejściowe zaostrzenia dolegliwości bólowych, które mogą wystąpić niezależnie od obecności bólu podstawowego, skuteczności jego leczenia i stosowania opioidów [10].

Wyróżniono dwa rodzaje bólu przebijającego:

- ból spontaniczny (idiopatyczny), który jest rozpoznawany przy braku znanych czynników wywołujących,
- ból incydentalny, który podzielono na dwa podtypy: ból niedobrowolny wywołany przez czynniki niezależne od woli chorego, i ból dobrowolny, kiedy następuje dobrowolna aktywność chorych, procedury diagnostyczne, terapeutyczne, transport czy zabiegi higieniczne.

W leczeniu bólu przebijającego spontanicznego i incydentalnego niedobrowolnego można zastosować fentanyl przezśluzówkowy o szybkim początku działania przeciwbólowego drogą donosową (Instanyl bądź PecFent), podjęzykową (Vellofent) lub dopoliczkową (Effentora). Fentanyl dzięki dobrej rozpuszczalności w tłuszczach łatwo przechodzi przez barierę krew–mózg i wykazuje ok. 100 razy silniejszy efekt przeciwbólowy w porównaniu z morfiną. Ze względu na niską masę cząsteczkową lek cechuje bardzo dobre wchłanianie po podaniu drogą przezskórną i przezśluzówkową. Fentanyl łączy się w ok. 84% z białkami (albuminami) osocza, ulega szybkiej dystrybucji do tkanki tłuszczowej, mięśniowej i płuc. Wykazuje 3-kompartmentową farmakokinetykę dystrybucji: T_{max} (czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy krwi) po podaniu drogą dożylną wynosi 6 minut, 1 godzinę i 13 godzin. Fentanyl w niewielkim stopniu ulega wchłanianiu z przewodu pokarmowego. Poszczególne preparaty fentanylu cechuje różna farmakokinetyka, zależna od drogi podania i postaci leku. Warto pamiętać o drodze metabolizmu fentanylu poprzez CYP3A4, co jest istotne przy równoczesnym stosowaniu leków modyfikujących aktywność, zwłaszcza inhibitorów, wymienionego enzymu [11].

Należy podkreślić konieczność rozpoczęcia leczenia od stosowania najniższych dawek danego preparatu fentanylu zalecanych przez producenta leku oraz miareczkowania do uzyskania skutecznej analgezji i akceptowalnych działań niepożądanych. Zasada miareczkowania od najniższej dawki dotyczy każdej zmiany preparatu fentanylu, także dla tej samej drogi podania (np. PecFent na Instanyl bądź odwrotnie) i istotnych modyfikacji analgezji podstawowej, np. zamiana (rotacja) opioidu. Warto zapoznać się z charakterystykami produktów leczniczych (ChPL) wybranego preparatu fentanylu, według których leczenie ograniczone jest do cho-

rych z tolerancją na opioidy (7 dni leczenia morfiną w dawce dobowej podawanej drogą doustną, co najmniej 60 mg lub równoważną dawką morfiny podawanej innymi drogami bądź innego opioidu). Ponadto, istotne jest przestrzeganie sposobu miareczkowania dawki i zalecanych odstępów czasowych pomiędzy podaniem kolejnych dawek danego preparatu, a także maksymalnej liczby podanych dawek w ciągu doby.

W przypadku tabletek podjęzykowych zapalenie jamy ustnej nie zaburza wchłaniania leku, dlatego nie jest wymagana modyfikacja dawki leku. W przypadku stosowania preparatów dopoliczkowych niezbędna jest minimalna ilość śliny, dlatego przed podaniem leku można zwilżyć śluzówkę w związku z często występującą (u ok. 80% chorych na nowotwory) kserostomią, która może utrudniać wchłanianie fentanylu. Podjęzykowa droga podania fentanylu jest skuteczna z powodu bogatego unaczynienia śluzówki dna jamy ustnej okolicy podjęzykowej i ominięcia układu wrotnego. Preparat Vellofent ma strukturę warstwową: neutralny rdzeń, na którym występuje warstwa z substancją czynną – cytrynianem fentanylu, pokryta płaszczem z substancji alkalinizującej, co zapewnia szybkie wchłanianie leku, porównywalne z drogą donosową.

W przypadku aerozolu podawanego drogą donosową infekcja górnych dróg oddechowych nie zaburza wchłaniania fentanylu, natomiast nieżyt alergiczny, oksymetazolina zmniejszają wchłanianie, bez konieczności modyfikowania dawki leku. Zastosowanie systemu pektynowego (preparat PecFent) zapobiega spływaniu do gardła i polykaniu leku.

W bólu incydentalnym dobrowolnym częściej stosowane są tradycyjne preparaty opioidów o natychmiastowym uwalnianiu drogą doustną (najczęściej morfiny i oksykodonu, z grupy „słabych” opioidów najczęściej krople tramadolu) lub podskórną bądź dożylną w warunkach oddziały. Dawka jest ustalana indywidualnie, jednak najczęściej wynosi ok. 10–20% dawki dobowej opioidu stosowanego regularnie. Tradycyjne opioidy mogą być również stosowane w leczeniu bólu przebijającego spontanicznego, jednak ich działanie występuje później w porównaniu z preparatami fentanylu podawanymi przezśluzówkowo [5].

Hiperalgacja wywołana opioidami (*opioid induced hyperalgesia* – OIH) przejawia się zwiększeniem tolerancji na efekt analgetyczny opioidów i obniżeniem progu bólowego. Patomechanizm OIH jest złożony i do końca niewyjaśniony; obejmuje m.in. aktywację receptorów *N*-metylo-*D*-asparaginowych (NMDA), zahamowanie transportera glutaminianów, aktywację receptorów neurokininowych 1 (NK-1), zwiększenie stężenia dynorfin przez opioidy, zwiększenie stężenia morfino-3-glukuronidu (M3G), który poprzez aktywację komórek gleju w rdzeniu krę-

gowym powoduje zwiększenie stężenia interleukiny 1 (IL-1). W leczeniu stosowana jest zamiana lub zmniejszenie dawki opioidu, który powoduje OIH, leki z grupy antagonistów receptorów NMDA (ketamina, dekstrometorfan), siarczan magnezu ($MgSO_4$), ultraniskie dawki naloksonu, lidokaina, klonidyna, pregabalina, gabapentyna i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) [12].

U przedstawionego pacjenta rozpoznano hiperalgeję wywołaną opioidami. Oprócz nasilenia bólu podczas zwiększania dawek opioidów, na rozpoznanie OIH wskazywało stosowanie wysokich dawek i długi czas leczenia morfiną i fentanylem oraz komponent bólu neuropatycznego. Dodatkowo, u chorego rozpoznano występowanie bólu incydentalnego dobrowolnego spowodowanego ruchem i bólu spontanicznego. Pacjent odmówił przyjmowania kolejnych tabletek, twierdząc, że ich większa ilość nie przynosi ulgi i nasila ból. Morfina o natychmiastowym uwalnianiu nie zapewniła w odpowiednim czasie skutecznej analgezji.

Występowanie bólu wywołanego ruchem skłaniało do zastosowania fentanylem nieinwazyjną drogą donosową, z zapewnieniem szybkiej i skutecznej analgezji. Po przedyskutowaniu możliwości terapeutycznych i poznaniu preferencji chorego podjęto decyzję o zastosowaniu aerozolu drogą donosową w formie zawiesiny fentanylem z pektyną. Dawkę preparatu dostosowano do indywidualnych potrzeb chorego. W przypadku preparatu PecFent dawka początkowa wynosi 100 μg , także jeżeli ból przebijający u chorego był wcześniej leczony tradycyjnymi opioidami o natychmiastowym uwalnianiu bądź innym preparatem fentanylem, również podawanym drogą donosową (aerozol wodny), niezależnie od wielkości stosowanych dawek wymienionych analgetyków. Przy braku skutecznego efektu przeciwbólowego po 4 godzinach można ponownie podać PecFent w dawce 200 μg . Jeżeli zastosowana dawka jest nieskuteczna, wielkość kolejnej dawki preparatu wynosi 400 μg , jeżeli nadal brak skutecznej analgezji, podaje się dawkę 800 μg (po 400 μg do każdego nozdrza). Po ustaleniu skutecznej dawki lek jest podawany do 4 razy na dobę.

U prezentowanego pacjenta dawka 200 μg preparatu PecFent okazała się skuteczna (lek podawano 2–3 razy dziennie) i dobrze tolerowana. Dzięki modyfikacji leczenia bólu podstawowego i zastosowaniu fentanylem drogą donosową w terapii bólu przebijającego uzyskano znaczną poprawę jakości życia chorego poprzez zmniejszenie natężenia bólu podstawowego, rzadsze i skuteczniej leczone incydenty bólu przebijającego oraz poprawę stanu psychicznego pacjenta.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Twycross R. The extent of the problem. W: Pain Relief in Advanced Cancer. Twycross R. Churchill Livingstone, Edinburgh 1994; 1-15.
2. Van den Beuken-van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Loosten EAJ i wsp. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51: 1070-1090.
3. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S i wsp. European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC), on behalf of the European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-e68.
4. Davies AN, Dickman A, Reid C i wsp. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009; 13: 331-338.
5. Caraceni A, Davies A, Poulain P i wsp. Guidelines for the Management of Breakthrough Pain in Patients With Cancer. *J Natl Comp Canc Netw* 2013; 11: S29-S36.
6. Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J. Chory na nowotwór – kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2013.
7. Webber K, Davies A, Zeppetella G i wsp. Development and validation of the breakthrough pain assessment tool (BAT) in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2014; 48: 619-631.
8. Hagen NA, Stiles C, Nekolaichuk C i wsp. The Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool for cancer patients: a validation study using a delphi process and patient think-aloud interviews. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 136-152.
9. Leppert W, Majkovicz M. Adaptacja Karty Oceny Bólu Memorial (Memorial Pain Assessment Card) do warunków polskich – propozycja standardowego narzędzia służącego do oceny bólu i monitorowania leczenia bólu u chorych na nowotwory. *Med Paliat* 2011; 3: 207-213.
10. Løhre ET, Klepstad P, Bennett MI i wsp. From "Breakthrough" to "Episodic" Cancer Pain? A European Association for Palliative Care Research Network Expert Delphi Survey Towards a Common Terminology and Classification of Transient Cancer Pain Exacerbations. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51: 1013-1019.
11. Leppert W, Forycka M, Nosek K. Ból przebijający i epizodyczny u chorych – nowe spojrzenie. *Med Paliat* 2016; 8: 9-16.
12. Lee M, Silverman S, Hansen H i wsp. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2011; 14: 145-161.