

Fentanyl podpoliczkowy w leczeniu bólu przebijającego u chorego na mastocytozę układową – opis przypadku

Fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough pain in systemic mastocytosis – a case study

Anna Zasowska-Nowak, Aleksandra Ciałkowska-Rysz

Zakład Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Ponad połowa chorych na mastocytozę układową doświadcza dolegliwości bólowych ze strony układu mięśniowo-szkieletowego wywołanych działaniem mediatorów uwalnianych z pobudzonych komórek tucznych, obecnością zaburzeń struktury kości lub naciekaniem kości oraz tkanek miękkich przez mastocyty. W leczeniu bólu postępowaniem z wyboru jest stosowanie leków hamujących degranulację mastocytów, takich jak antagonisty receptora H_1 lub receptora H_2 w połączeniu z lekami przeciwbólowymi oraz koanalgetykami. Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz analgetyków opioidowych obarczone jest jednak ryzykiem wystąpienia objawów związanych z degranulacją pobudzonych mastocytów, w tym również reakcji anafilaktycznej. Z tego względu należy preferować leki cechujące się najmniejszym potencjałem aktywacji komórek tucznych. W artykule przedstawiono przypadek chorego z mastocytozą układową zgłaszającego silne dolegliwości bólowe ze strony układu kostno-stawowego. Pacjent wymagał przewlekłej terapii silnymi opioidami o kontrolowanym uwalnianiu. W leczeniu bólów przebijających stosował fentanyl w postaci tabletek podpoliczkowych. Lek zapewniał dobrą kontrolę bólu incydentalnego związanego z aktywnością i tym samym zapewniał pacjentowi możliwość wykonywania pracy pomimo choroby.

Słowa kluczowe: mastocytoza, ból przebijający, fentanyl przezśluzówkowy, tabletki podpoliczkowe.

Abstract

More than half of patients with mastocytosis experience musculoskeletal pain, caused by mediators released from stimulated mast cells, the presence of bone structure disorders or infiltration of bone and soft tissues by mast cells. In the treatment of pain drugs capable of inhibiting mast cells degranulation, such as H_1 receptor antagonists or H_2 receptor antagonists, in combination with analgesics and coanalgesics should be administered. However, the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid analgesics are associated with the risk of symptoms related to the degranulation of mast cells, including anaphylactic reaction. For this reason, drugs with the lowest potential to activate mast cells should be preferred. The article presents a case of systemic mastocytosis complicated by severe pain of bones and joints, requiring a chronic therapy with strong, controlled-release opioids. Transmucosal fentanyl buccal tablets have been used to treat breakthrough pain, providing good control of incidental pain triggered by physical activity and thus ensuring the opportunity to work despite the disease.

Key words: mastocytosis, breakthrough pain, transmucosal fentanyl, buccal tablets.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Zasowska-Nowak, Zakład Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, e-mail: anna.zasowska-nowak@umed.lodz.pl

WSTĘP

Mastocytoza układowa (*systemic mastocytosis*) jest jednostką chorobową zaliczaną do nowotworów mie-

loproliferacyjnych, u której podłoża leży proliferacja klonalna oraz patologiczne gromadzenie się mastocytów (komórek tucznych) w różnych narządach, m.in. w szpiku kostnym, skórze, wątrobie, śledzionie oraz

węzłach chłonnych [1]. W obrazie klinicznym choroby charakterystycznym zmianom skórny towarzyszą objawy będące skutkiem działania mediatorów uwalnianych z ziarnistości pobudzonych komórek tucznych (świąd, napadowy rumień skóry, bóle brzucha, biegunka, nudności i wymioty, hipotensja, zaburzenia rytmu serca, duszność oraz reakcje nadwrażliwości) lub objawy wynikające z upośledzenia funkcji poszczególnych narządów wskutek ich naciekania przez mastocyty (niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, hepato- lub splenomegalia, limfadenopatia, biegunka, zespół złego wchłaniania) [2].

Ból jest jednym z częściej występujących objawów u pacjentów ze schorzeniami związanymi z nieprawidłową czynnością komórek tucznych (*mast cell activation disease* – MCAD), dotyczy także chorych z mastocytozą układową [3]. Jest skutkiem działania mediatorów uwalnianych z komórek tucznych prowadzących do sensytyzacji obwodowej oraz ośrodkowej lub efektem naciekania poszczególnych tkanek lub narządów przez komórki tuczne [4]. Chorzy skarżą się na bóle w klatce piersiowej, bóle brzucha, kości i stawów, mięśni oraz bóle związane z uszkodzeniem nerwów i tkanki łącznej [5].

W pracy przedstawiono przypadek kliniczny mężczyzny chorego na mastocytozę układową cierpiącego z powodu silnego bólu w zakresie układu kostno-stawowego. Pacjent wymagał przewlekłej terapii silnymi opioidami o kontrolowanym uwalnianiu. W leczeniu bólów przebijających zastosowano podpoliczkowy preparat fentanylu, uzyskując zadowalający efekt kliniczny oraz dobrą tolerancję leczenia.

OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna chory na mastocytozę układową, 42 lata, został przyjęty na Oddział Medycyny Paliatywnej z powodu źle kontrolowanego silnego bólu. Chorobę rozrostową rozpoznano u niego w wieku 36 lat, wówczas poddany został chemioterapii (6 cykli kładrybiny). Od tego czasu pozostawał pod stałą opieką poradni hematologicznej. Od około 2 lat chory skarżył się na silne dolegliwości bólowe o charakterze kostno-stawowym zlokalizowane w obrębie kończyn górnych, dolnych oraz kręgosłupa. Dolegliwości stopniowo nasilały się, z tego powodu został objęty ambulatoryjną opieką paliatywną. Według pacjenta znaczne nasilenie bólu utrzymywało się od kilku tygodni, z tego powodu kilka razy w ciągu doby przyjmował krótko działający fentanyl w postaci tabletek podpoliczkowych. Z powodu częstego przekraczania czterech podań na dobę lekarz opiekujący się pacjentem w poradni medycyny paliatywnej podjął podejrzenie rozwijającego się uzależnienia od fentanylu przezśluzówkowego i skierował pacjenta na Oddział Medycyny Paliatywnej. Przed przyjęciem

na oddziału chory przyjmował oksykodon w postaci tabletek o kontrolowanym uwalnianiu w dawce 80 mg co 8 godzin, gabapentynę w dawce 300 mg co 8 godzin oraz fentanyl przezśluzówkowy w postaci tabletek podpoliczkowych w dawce 200 μ g doraźnie w zaostrzeniach bólu. Incydenty zaostrzeń bólu były związane z aktywnością fizyczną pacjenta, który pomimo choroby starał się normalnie żyć i w niepełnym wymiarze wykonywał pracę zawodową. Z wywiadu zebranego od chorego wiadomo, że z uwagi na brak zadowalającej analgezji pomimo regularnego stosowania oksykodonu i gabapentyny wielokrotnie w ciągu doby przyjmował jedną tabletkę podpoliczkową fentanylu w celu redukcji dolegliwości bólowych. Leczenie zaostrzeń bólu było w ocenie chorego skuteczne po zastosowaniu fentanylu w powyższej formie i dawce, jednak często stosował 6 podań fentanylu na dobę. Podkreślał, że pomimo silnych dolegliwości bólowych starał się nie nadużywać leków, świadomie ograniczając liczbę przyjmowanych tabletek podpoliczkowych.

Podczas badania podmiotowego w czasie przyjęcia na oddział chory poinformował, że w przeszłości podejmowano u niego próby leczenia przeciwbólowego z zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych, paracetamolu, metamizolu, tramadolu oraz morfiny, jednak występowały po nich reakcje nadwrażliwości w postaci objawów wstrząsu anafilaktycznego. W zaostrzeniach bólu w przeszłości stosowano ponadto fentanyl przezśluzówkowy w postaci tabletek podjęzykowych, po których chory zgłaszał piekący ból zębów i dziąseł, oraz fentanyl w postaci aerozolu do nosa, który został odstawiony z uwagi na nawracające objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Chory ponadto skarżył się na występujące w przeszłości reakcje nadwrażliwości po spożyciu niektórych pokarmów, m.in. ryb, serów, truskawek oraz kofeiny.

W dniu przyjęcia na oddział w badaniu podmiotowym stan ogólny chorego został oceniony jako dość dobry, ECOG 1, kontakt słowno-logiczny prawidłowy. Na skórze tułowia oraz kończyn zaobserwowano liczne zmiany plamisto-grudkowe o zabarwieniu czerwono-brązowym; stwierdzono obecność objawu Dariera. Chory zgłaszał dolegliwości bólowe o charakterze kostno-stawowym o średnim natężeniu NRS 5 (5 pkt w 11-stopniowej [0–10] skali numerycznej – NRS), nasilające się wielokrotnie w ciągu dnia do NRS 10. Dolegliwości bólowe zlokalizowane były m.in. w obrębie kości przedramienia, łopatek, kręgow kręgosłupa w odcinku lędźwiowym, w okolicy drobnych stawów rąk i stóp oraz stawów kolanowych. Miały negatywny wpływ na nastrój chorego oraz jakość jego snu. Istotnym działaniem niepożądanym stosowanego leczenia było uporczywe zaparcie stolca.

W pierwszej dobie hospitalizacji podjęto decyzję o modyfikacji leczenia przeciwbólowego. Dokonano zmiany dotychczas stosowanego jako koanalgetyk leku przeciwpadaczkowego: odstawiono gabapentynę, włączając pregabalinę w dawce dobowej 150 mg, którą po kilku dniach zwiększono do 300 mg (150 mg co 12 godzin). Kolejnym krokiem było zwiększenie dawki oksykodonu do 100 mg co 8 godzin. Z uwagi na zgłaszane przez chorego zaparcie stolca zastosowano dodatkowo preparat o kontrolowanym uwalnianiu zawierający 20 mg oksykodonu i 10 mg naloksonu. W leczeniu zaostrzeń bólu utrzymano fentanyl przezsłuzówkowy w dotychczas stosowanej postaci i dawce, jako lek dobrze tolerowany i skuteczny w ocenie chorego. Od pierwszej doby hospitalizacji szczegółowo notowano liczbę przyjmowanych przez chorego tabletek fentanylu; początkowo chory przyjmował 3–4 tabletki dziennie. Od czwartej doby hospitalizacji zaostrzenia bólu wymagające stosowania fentanylu chory zgłaszał nie częściej niż raz w ciągu doby. Po modyfikacji leczenia odnotowano również poprawę w zakresie średniego natężenia bólu podstawowego; chory oceniał go na NRS 2 z 1–2 zaostrzeniami wymagającymi podania fentanylu krótko działającego, wykluczono więc uzależnienie pacjenta od leku. W czasie hospitalizacji podjęto także próbę podawania tabletek oksykodonu co 12 godzin zamiast co 8 godzin, weryfikując odpowiednio dawkę, jednak z powodu bólu końca dawki optymalne okazało się pozostawienie terapii bólu podstawowego z zastosowaniem oksykodonu z częstością co 8 godzin. Podawanie preparatu złożonego oksykodonu z naloksonem poprawiło też częstość wypróżnień.

Z powodu bólu kostnego oraz braku możliwości przeprowadzenia odpowiedniej diagnostyki w warunkach Oddziału Medycyny Paliatywnej po zakończeniu hospitalizacji chorego w trybie pilnym skierowano do poradni leczenia osteoporozy w celu przeprowadzenia dalszej diagnostyki w kierunku zaburzeń struktury kośćca.

Po około miesiącu od zakończenia hospitalizacji chory zgłosił się na wizytę kontrolną do poradni medycyny paliatywnej. Z uwagi na powrót do aktywności fizycznej, związanej z podejmowaną w ciągu dnia pracą zawodową, doszło u niego do zwiększenia częstości występowania zaostrzeń bólu. W związku z tym ustalone uprzednio dawki podpoliczkowego cytrynianu fentanylu stosował regularnie 4 razy w ciągu dnia z dobrym efektem przeciwbólowym utrzymującym się w ocenie chorego nawet do 6 godzin. W dniach, w których pacjent pozostawał w domu, nie wymagał więcej niż 2 podań fentanylu podpoliczkowego. Ustalone podczas hospitalizacji dobowe dawki oksykodonu i pregabalinę zapewniały dobrą kontrolę bólu podstawowego w ciągu doby na poziomie NRS 2–3. Zdecydowano

o utrzymaniu dotychczasowego leczenia. Fentanyl stosowany doraźnie w postaci tabletek podpoliczkowych zapewniał dobrą kontrolę bólu incydentalnego związanego z aktywnością i tym samym umożliwiał pacjentowi wykonywanie pracy.

OMÓWIENIE

W obrazie klinicznym mastocytozy układowej oraz jednostek chorobowych przebiegających z zespołem objawów będących skutkiem zaburzeń czynności komórek tucznych (MCAD) dolegliwości bólowe są częstym objawem pogarszającym jakość życia i funkcjonowanie chorych [3, 6]. W badaniu Jennings i wsp. [5], w którym przebadano łącznie 420 chorych z MCAD, najczęstszą lokalizacją dolegliwości bólowych była jama brzuszna (73%), przy czym bóle nadbrzusza zgłaszało około 56% chorych, natomiast bóle podbrzusza – 46%. Bóle kości i stawów zgłaszało odpowiednio 56% i 61% chorych, natomiast u około 45% ból osiągał natężenie umiarkowane do silnego. W badaniu Hermine i wsp. [7] ból mięśniowo-szkieletowy zgłaszało 54% chorych na mastocytozę, spośród których 18% uznało go za istotną przyczynę niepełnosprawności. Według danych przedstawionych przez Afrin i wsp. [8] bólu mięśniowo-szkieletowego doświadcza nawet 75% chorych z MCAD, nierzadko z towarzyszącymi cechami obwodowej neuropatii, słabo reagującego na niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz opioidy. Co ważne, ból mięśniowo-szkieletowy jest, obok zmęczenia, tym objawem, który w największym stopniu wpływa negatywnie na jakość życia chorych na mastocytozę [6].

Patogeneza bólu o charakterze mięśniowo-szkieletowym u chorych na mastocytozę układową jest złożona, wywołana nie tylko aktywnością mediatorów prozapalnych uwalnianych z pobudzonych komórek tucznych (m.in. histamina, bradykinina, substancja P, tryptaza, czynnik wzrostu nerwów – NGF, czynnik martwicy nowotworów α – TNF- α) [3, 4]. Badania pokazują, że nawet w 70–75% przypadków obserwuje się rentgenograficzne cechy osteolizy lub osteosklerozy, szczególnie często zlokalizowane w obrębie kości kręgosłupa oraz w dystalnych częściach kości długich [9]. Stwierdzone u niektórych chorych cechy osteoporozy mogą prowadzić do złamań patologicznych, będących przyczyną zlokalizowanego bólu kostnego, podobnie jak w przypadku pojedynczych zmian kostnych o charakterze *mastocytoma* [9]. Obserwowane u chorych na mastocytozę układową zaburzenia struktury kośćca są najczęściej skutkiem działania mediatorów uwalnianych z mastocytów, takich jak interleukiny IL-1b i IL-6, TNF- α , histamina, heparyna i proteazy, jak również efektem bezpośredniego uszkodzenia tkanki kostnej przez naciekanie szpiku kostnego i rozrost nowotworowy

mastocytów [2, 10, 11]. Bóle mięśniowo-szkieletowe są zazwyczaj opisywane przez chorych jako napadowe, pulsujące bóle o zmiennej lokalizacji, osiągające w krótkim czasie wysokie natężenie, choć w niektórych przypadkach mogą mieć również charakter stały i nużący [3]. Degranulacja mastocytów zlokalizowanych w bliskości włókien nerwowych aferentnych A δ i C może skutkować współistnieniem bólu o charakterze neuropatycznym [3], zazwyczaj w postaci czuciowej lub ruchowej neuropatii dystalnej [8].

Leczenie bólu u chorego z mastocytozą układową ma szczególne znaczenie nie tylko w kontekście poprawy jakości życia, lecz także przeciwdziałania wystąpieniu objawów związanych z działaniem mediatorów uwalnianych z nadmiernie pobudzonych mastocytów. Pozostaje także prawdziwym wyzwaniem dla zespołu opiekującego się chorym. Z jednej strony ból jako jeden z czynników prowadzących do aktywacji oraz degranulacji komórek tucznych powinien być szybko i efektywnie leczony, zwłaszcza w przypadkach jego zaostrzeń, z drugiej – znaczna część spośród stosowanych w medycynie paliatywnej analgetyków (zwłaszcza niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz większość leków opioidowych) może prowadzić do uwolnienia z mastocytów mediatorów prozapalnych, a zatem do nasilenia bólu lub braku efektywności leku, jak również do bardzo poważnych powikłań w postaci reakcji anafilaktycznej, w tym także wstrząsu.

Podstawowe znaczenie w profilaktyce i leczeniu bólu u chorego z mastocytozą ma unikanie czynników zdolnych do aktywacji komórek tucznych, a poprzez to prowadzących do zaostrzeń bólu [1]. Do czynników tych należą m.in. jady owadów błonkoskrzydłych, ekspozycja na wysoką oraz niską temperaturę otoczenia, promieniowanie słoneczne, stres emocjonalny, wysiłek fizyczny, lateks, alkohol, niektóre pokarmy, dodatki spożywcze lub konserwanty żywności, ostre przyprawy oraz alergen [1]. Zdaniem niektórych ekspertów szczególnie istotne jest unikanie tych czynników, które są rzeczywistą przyczyną zaostrzeń objawów u danego chorego, natomiast bezwzględnie zakazana jest ekspozycja na te czynniki, które w przeszłości wywołały u chorego wystąpienie reakcji anafilaktycznej [1]. W profilaktyce i leczeniu bólu jako leczenie wspomagające u chorych z mastocytozą niektórzy eksperci postulują ponadto stosowanie diety eliminacyjnej pozbawionej pokarmów zawierających gluten, białka mleka krowiego, wołowiny oraz drożdży [3].

W leczeniu objawów wywołanych działaniem mediatorów uwalnianych z mastocytów postępowaniem z wyboru jest stosowanie leków hamujących ich degranulację, takich jak antagonisty receptora H₁ lub antagonisty receptora H₂, kwas kromoglikanowy czy ketotifen [3]. Zalecenia te dotyczą również dolegliwości bólowych o charakterze mięśniowo-szkie-

letowym. W przypadku braku optymalnej analgezji po zastosowaniu leczenia antagonistą receptora H₁ przyjmowanym w optymalnej dawce stosuje się metamizol lub NLPZ należące do wybiórczych inhibitorów cyklooksigenazy-2 (COX-2), tzw. koksyby [3]. Postępowanie takie jest uznawane za bezpieczne, w odróżnieniu od stosowania tzw. klasycznych NLPZ, takich jak kwas acetylosalicylowy [12]. Przedstawiony w niniejszej pracy chory przyjmował przewlekle feksofenadynę w jednorazowej dawce dobowej 180 mg. Z uwagi na obserwowane w przeszłości objawy wstrząsu anafilaktycznego po zastosowaniu zarówno NLPZ, takich jak ketoprofen i ibuprofen, jak i paracetamolu oraz metamizolu, a także nietolerancję morfiny, zdecydowano o optymalizacji leczenia przeciwbólowego poprzez zwiększenie dawki dotychczas stosowanego przez chorego opioidu – oksykodonu, oraz zastąpieniu gabapentyny pregabaliną.

Należy podkreślić, że w przypadku podejrzenia lub stwierdzenia zmian osteoporotycznych w przebiegu mastocytozy układowej rekomendowane jest skierowanie chorego do specjalistycznego ośrodka leczenia osteoporozy oraz włączenie preparatów zawierających wapń i witaminę D₃, a także bisfosfonianów lub innych odpowiednich leków, w zależności od wyniku badania densytometrycznego kości wykonanego techniką dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej (DEXA) [1]. Postępowanie to ma na celu nie tylko zapobieganie złamaniom patologicznym, ale wykazuje również działanie przeciwbólowe [13]. Z tego względu po zakończeniu hospitalizacji, podczas której niemożliwe było przeprowadzenie odpowiedniej diagnostyki, przedstawionego w artykule chorego skierowano do poradni leczenia osteoporozy.

W przypadku dolegliwości bólowych o charakterze neuropatycznym postępowaniem z wyboru jest włączenie jednego z leków przeciwpadaczkowych będących agonistami podjednostki α_2 - δ otwieranego przez zmianę napięcia błonowego kanału wapniowego (gabapentyna, pregabalina) [14]. W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych oraz hodowli ludzkich komórek tucznych wykazano, że lekiem niewywołującym degranulacji komórek tucznych jest gabapentyna [15], brakuje natomiast danych dotyczących wpływu pregabaliny na aktywność mastocytów. W prezentowanym przypadku po włączeniu pregabaliny stwierdzono poprawę analgezji, nie obserwowano natomiast żadnych objawów niepożądanych, zwłaszcza będących wynikiem aktywacji mastocytów. Postępowanie takie wydaje się wobec tego bezpieczne, wymaga jednak potwierdzenia w badaniach laboratoryjnych oraz klinicznych.

Stosowanie agonistów receptorów opioidowych u chorych na mastocytozę układową jest kwestią dyskusyjną. Wśród leków związanych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktycznej

w tej grupie chorych wymienia się kodeinę, morfinę i petydynę [1]. Z drugiej strony, tramadol oraz fentanyl i jego pochodne (sufentanyl, alfentanyl, remifentanyl) odznaczają się najmniejszym potencjałem aktywacji komórek tucznych [16, 17] oraz niskim ryzykiem wywołania reakcji anafilaktycznej [1]. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania buprenorfiny, oksykodonu i metadonu u chorych na mastocytozę są sprzeczne lub niepełne [17–20]. W prezentowanym przypadku chory od kilku miesięcy był leczony oksykodonem w postaci tabletek o kontrolowanym uwalnianiu. Lek był dobrze tolerowany przez chorego, nie obserwowano incydentów reakcji anafilaktycznej również podczas zwiększania dawek leku oraz włączenia preparatu zawierającego połączenie oksykodonu z naloksonem.

Niewątpliwym wyzwaniem było ustalenie bezpiecznego i skutecznego leku stosowanego w zastrzeniach bólu. Spośród leków stosowanych w tym wskazaniu (krótko działająca morfina, przezśluzówkowe preparaty fentanylu) chory w przeszłości stosował morfinę, po której wystąpiły objawy wstrząsu anafilaktycznego. Z uwagi na występujące w ciągu doby bóle przebijające o charakterze incydentalnym, ale nieprzewidywalnym, związane głównie z podejmowaną przez chorego aktywnością dnia codziennego, zastosowano fentanyl w postaci preparatu przezśluzówkowego, jako leku bezpiecznego dla chorych na mastocytozę. W przypadku gdy epizody bólu przebijającego mają charakter nieprzewidywalny, podstawową zasadą postępowania jest jak najwcześniejsze podanie leku o najszybszym możliwym początku działania, takiego jak przezśluzówkowe preparaty cytrynianu fentanylu [21]. Spośród dostępnych na rynku farmaceutycznym przezśluzówkowych preparatów fentanylu u każdego chorego należy dokonać wyboru odpowiedniego leku ratunkowego, po uwzględnieniu nie tylko czasu trwania epizodów bólu u danego chorego, lecz także stanu śluzówki jamy ustnej i nosa, możliwości manualnych chorego i jego preferencji oraz sytuacji szczególnych [21]. Prezentowany w niniejszym artykule chory początkowo przyjmował fentanyl w postaci aerozolu do nosa, jednak z uwagi na nawracające cechy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lek został odstawiony. Podejmowano również próbę zastosowania fentanylu w postaci tabletek podjęzykowych, które zostały odstawione przez chorego z powodu występowania nieprzyjemnych subiektywnych wrażeń w postaci piekącego bólu zębów i dziąseł. Zaakceptowanym przez chorego leczeniem był fentanyl przezśluzówkowy w formie tabletek podpoliczkowych.

Z uwagi na zastosowanie w tabletkce unikalnej technologii OraVescent, zapewniającej zwiększenie szybkości i stopnia wchłaniania fentanylu [22], czas do wystąpienia efektu przeciwbólowego wynosi kil-

ka minut [21]. Lek należy stosować nie częściej niż co 4 godziny, nie przekraczając w ciągu doby dawki 3200 μg [21]. U przedstawionego pacjenta przed hospitalizacją zdarzały się przekroczenia 4 podań fentanylu na dobę – były one spowodowane nasileniem się bólu incydentalnego wynikającego ze zwiększonej aktywności przy niepełnej kontroli bólu podstawowego. W czasie hospitalizacji pacjent otrzymał jednak zalecenie stosowania maksymalnie 4 podań fentanylu w ciągu doby. Opisywane są przypadki tolerancji i dobrej kontroli bólu przy zastosowaniu średnio 6 podań na dobę [23], a w publikacjach niemieckich stosowano z dobrą tolerancją do 8 podań fentanylu w tabletkach podpoliczkowych na dobę [24]. Zdaniem autorów sytuacje stosowania fentanylu przezśluzówkowego częściej niż 4 razy w ciągu doby są dopuszczalne, nie powinny być jednak regułą, lecz uzasadnionymi klinicznie wyjątkami. W przedstawionym przypadku ograniczenia w tym zakresie wydawały się postępowaniem optymalnym z uwagi na przewlekłość choroby i względnie młody wiek pacjenta.

PODSUMOWANIE

Chorzy na mastocytozę układową nierzadko doświadczają silnych dolegliwości bólowych ze strony układu mięśniowo-szkieletowego spowodowanych nie tylko działaniem wywołujących ból mediatorów uwalnianych z pobudzonych komórek tucznych, lecz także zaburzeniami struktury kości w postaci osteopenii/osteoporozy lub naciekaniem kości i tkanek przez mastocyty. W leczeniu bólu postępowaniem z wyboru jest stosowanie leków hamujących degranulację mastocytów, takich jak antagoniści receptora H_1 lub antagoniści receptora H_2 , jak również leczenie objawowe z zastosowaniem analgetyków lub koanalgetyków. Podawanie NLPZ oraz niektórych analgetyków opioidowych jest obciążone ryzykiem wystąpienia objawów związanych z degranulacją pobudzonych mastocytów, w tym również reakcji anafilaktycznej. Z tego względu w leczeniu bólu należy stosować leki cechujące się najmniejszym potencjałem aktywacji komórek tucznych, takie jak tramadol oraz fentanyl. W leczeniu bólu przebijającego postępowaniem z wyboru jest włączenie jednego z przezśluzówkowych preparatów fentanylu, wybranego na podstawie nie tylko właściwości farmakokinetycznych preparatu, lecz również z uwzględnieniem stanu błony śluzowej jamy ustnej i nosa, możliwości manualnych chorego i jego preferencji. Stosowanie morfiny u chorych na mastocytozę układową obciążone jest ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktycznej.

A.Z.-N. otrzymała wynagrodzenie za wygłoszenie wykładu od firmy TEVA. A.C.-R. otrzymała wynagrodzenie za wygłoszenie wykładu od firmy Angelini Pharma oraz firmy TEVA.

PIŚMIENNICTWO

- Lange M, Flisiak I, Kapinska-Mrowiecka ML i wsp. Mastocytosis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the polish dermatological society. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2018; 105: 358-383.
- Zasowska-Nowak A, Ciałkowska-Rysz A. Systemic mastocytosis – a complex problem of symptomatic treatment. *Med Paliat/Palliative Med* 2020; 12: 47-55.
- Wirz S, Molderings GJ. A practical guide for treatment of pain in patients with systemic mast cell activation disease. *Pain Phys* 2017; 20: E849-E861.
- Gupta K, Harvima IT. Mast cell-neural interactions contribute to pain and itch. *Immunol Rev* 2018; 282: 168-187.
- Jennings S, Russell N, Jennings B i wsp. The mastocytosis society survey on mast cell disorders: patient experiences and perceptions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 70-76.
- van Anrooij B, Kluin-Nelemans JC, Safy M i wsp. Patient-reported disease-specific quality-of-life and symptom severity in systemic mastocytosis. *Allergy* 2016; 71: 1585-1593.
- Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS i wsp. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS One* 2008; 3: e2266.
- Afrin LB, Butterfield JH, Raithe M, Molderings GJ. Often seen, rarely recognized: mast cell activation disease – a guide to diagnosis and therapeutic options. *Ann Med* 2016; 48: 190-201.
- Delsignore JL, Dvoretzky PM, Hicks DG, O'Keefe RJ, Rosier RN. Mastocytosis presenting as a skeletal disorder. *Iowa Orthop J* 1996; 16: 126-134.
- Carter MC, Metcalfe DD, Komarow HD. Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 181-196.
- Komi DEA, Rambasek T, Wöhrl S. Mastocytosis: from a molecular point of view. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54: 397-411.
- Bonadonna P, Zanotti R, Varani AB, Pagani M. Mast cell diseases and drug hypersensitivity reactions. *Curr Treat Options Allergy* 2017; 4: 258-267.
- Marshall A. The effect of pamidronate on lumbar spine bone density and pain in osteoporosis secondary to systemic mastocytosis. *Rheumatology* 1997; 36: 393-396.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S i wsp. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-173.
- Schmidt-Rondon E, Wang Z, Malkmus SA i wsp. Effects of opioid and nonopioid analgesics on canine wheal formation and cultured human mast cell degranulation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2018; 338: 54-64.
- Blunk JA, Schmelz M, Zeck S i wsp. Opioid-induced mast cell activation and vascular responses is not mediated by -opioid receptors: an in vivo microdialysis study in human skin. *Anesth Analg* 2004; 364-370.
- Stellato C, Cirillo R, de Paulis A i wsp. Human basophil/mast cell releasability. *Anesthesiology* 1992; 77: 932-940.
- Girotra S, Atray R, Mittal M. No cutaneous histamine release with buprenorphine? *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 301-303.
- Baldo BA, Pham NH. Histamine-releasing and allergenic properties of opioid analgesic drugs: resolving the two. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40: 216-235.
- Ennis M, Schneider C, Nehring E, Lorenz W. Histamine release induced by opioid analgesics: a comparative study using porcine mast cells. *Agents Actions* 1991; 33: 20-22.
- Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Zasady postępowania w zaostreniach bólu u chorych na nowotwory. *Med Paliat/Palliative Med* 2016; 8: 1-8.
- Mercadante S, Porzio G, Aielli F, Averna L, Fiorella C, Casuccio A. The use of fentanyl buccal tablets for breakthrough pain by using doses proportional to opioid basal regimen in a home care setting. *Support. Care Cancer* 2013; 21: 2335-2339.
- Komar-Czapski K, Dzierżanowski T. Management of episodic pain with multiple doses of transmucosal fentanyl – case report. *Med Paliat/Palliative Med* 2019; 11: 97-99.
- Lux EA, Schwittay A, Kleeberg UR, Papke J. Fentanyl-Buccaltableten in der Behandlung von Durchbruchschmerzen. *MMW – Fortschritte der Medizin* 2018; 160: 18-23.