

## Zastosowanie podpoliczkowych tabletek fentanylu – przegląd najnowszych doniesień

*The use of buccal fentanyl tablets – a recent evidence review.*

Tomasz Dzierżanowski

Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

### Streszczenie

Tabletki podpoliczkowe fentanylu mają wieloletnią ugruntowaną pozycję w strategii leczenia bólu przebijającego. W niniejszej publikacji dokonano przeglądu dostępnej literatury z lat 2010–2021 dotyczącej fentanylu w formie tabletek podpoliczkowych, ze zwróceniem uwagi na nowe wskazania i sposoby zastosowania oraz aspekty mniej znane lub niedostrzegane, które wykraczają poza ugruntowaną wiedzę przekazywaną w charakterystyce produktu leczniczego. Omówiono możliwości inicjacji leczenia fentanylem przezśluzówkowym w proporcji do dobowej dawki opioidów, wpływ na efekt proporcjonalny do dawki także w zakresie przekraczającym zalecane dawki maksymalne, na bezpieczeństwo i stabilne dawkowanie podczas wielomiesięcznego stosowania oraz na leczenie wielokrotnymi dawkami w ciągu doby. Przedstawiono zastosowania pozarejestryjne będące w obszarze zainteresowania badawczego, takie jak profilaktyczne podanie w premedykacji czy leczenie zaostrzeń bólu o etiologii innej niż nowotworowa. Poddano dyskusji korzystny profil bezpieczeństwa w zakresie ewentualnego nadużywania przez osoby uzależnione od substancji psychoaktywnych. Zwrócono też uwagę na ugruntowujący się w zaleceniach klinicznych nowy obszar zastosowania fentanylu przezśluzówkowego – leczenie duszności epizodycznej.

**Słowa kluczowe:** fentanyl, tabletki podpoliczkowe, ból nowotworowy, ból przebijający, duszność.

### Abstract

Fentanyl buccal tablets have a long-standing position in the treatment of breakthrough pain. This publication reviews the available literature from 2010–2021 on fentanyl buccal tablets, paying attention to new indications and methods of use and less known or overlooked aspects that go beyond or extend the well-established knowledge contained in the summary of product characteristics. The possibilities of initiating the treatment with transmucosal fentanyl in proportion to the daily dose of opioids, the dose-proportional effect also in the range exceeding the recommended maximum doses, the safety, and stable dosing during many months of use and the treatment with multiple doses throughout the day are discussed. Off-label applications of research interest, such as prophylactic premedication or treatment of pain exacerbations of a non-cancer etiology, are presented. The favorable safety profile concerning possible abuse by people addicted to psychoactive substances has been discussed in detail. Attention was also drawn to the new application of transmucosal fentanyl in clinical recommendations – the treatment of episodic dyspnoea.

**Key words:** fentanyl, buccal tablets, cancer pain, breakthrough cancer pain, dyspnea.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Tomasz Dzierżanowski, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska,  
e-mail: [t.dzierzanowski@termedia.pl](mailto:t.dzierzanowski@termedia.pl)

### WSTĘP

Wieloletnie powszechne stosowanie fentanylu w formach przezśluzówkowych w leczeniu zaostrzeń bólu nowotworowego ugruntowało jego

pozycję jako leku ratunkowego o najszybszym początku działania i dobrej tolerancji. Zainteresowanie badaczy zgłębianiem różnych aspektów leczenia bólu, jak również wykorzystywaniem leków poza wskazaniami rejestracyjnymi nie słabnie.

Zamierzeniem niniejszego opracowania jest przegląd aktualnych doniesień klinicznych na temat zastosowania tabletek podjęzykowych fentanylu (FBT) ze zwróceniem uwagi na sytuacje szczególne, nowe wskazania i sposoby zastosowania oraz aspekty mniej znane, by umożliwić czytelnikowi zapoznanie się z aktualnym stanem dostępnych dowodów oraz kompleksowe spojrzenie na perspektywę zastosowania fentanylu przezśluzówkowego w różnych wskazaniach klinicznych. W niniejszym opracowaniu przedstawiono syntezę wyłącznie tych faktów, które wykraczają poza ugruntowaną wiedzę przekazywaną w charakterystyce produktu leczniczego. Pominięto zatem wielokrotnie omawiane i znane publikacje.

Warto pamiętać, że przede wszystkim należy stosować się do zapisów rejestracyjnych zawartych w charakterystyce danego produktu leczniczego, jednak w szczególnych sytuacjach klinicznych konieczne jest oparcie się na najnowszych doniesieniach i publikacjach, dlatego także w zaleceniach klinicznych nierzadko wymienia się pozarejestracyjne zastosowanie leków.

## MATERIAŁ I METODY

W celu przygotowania niniejszego opracowania dokonano identyfikacji publikacji zawierających frazę *fentanyl buccal tablet* w tytule/streszczeniu znajdujących się w bazie PubMed z lat 2010–2019 oraz w bazach Access Medicine, Cochrane Library, EBSCOhost, Embase, Medline Complete, ProQuest, ScienceDirect, UptoDate z lat 2010–2019. Przeprowadzono analizę 39 pełnotekstowych artykułów w języku angielskim (tab. 1). Następnie dokonano przeglądu streszczeń dostępnych 29 publikacji, dodatkowo zyskując dwie publikacje (w tym jedna w języku niemieckim). Uwzględniono również dwie publikacje z lat 2020–2021, które ukazały się po dokonaniu kwerendy.

## BÓL EPIZODYCZNY JAKO WYZWANIE TERAPEUTYCZNE

Istotnym problemem leczenia bólu nowotworowego jest jego zaostrzenie nazywane bólem epi-

zodycznym (*episodic pain* – EP) [1]. Jeśli pojawia się on u pacjenta, u którego zapanowano nad bólem tła po zastosowaniu silnych analgetyków opioidów w regularnych odstępach czasu, to takie zaostrzenia nazywa się bólem przebijającym (*breakthrough cancer pain* – BTCP) [2]. Nie ma jednak jednej definicji BTCP. W najnowszych wytycznych European Society of Medical Oncology (ESMO 2018) przyjęto, że do rozpoznania BTCP nie jest konieczna optymalna kontrola bólu tła, wystarczy jeśli po zastosowaniu stabilnych dawek silnych opioidów uzyska się przynajmniej nieznaczną trwałą analgezję [3]. Do BTCP nie zalicza się tzw. bólu końca dawki występującego regularnie przed podaniem kolejnej dawki analgetyku podstawowego. Ból końca dawki wymaga podwyższenia dawki leku podstawowego lub zwiększenia częstości jego podawania.

BTCP występuje u 59% pacjentów z bólem nowotworowym, znacznie częściej u chorych objętych stacjonarną opieką paliatywną (80,5%) [4]. Ból przebijający może mieć tę samą lub różną patofizjologię co ból tła [5]. U 49% chorych z bólem przebijającym występują przerzuty do kości i dlatego poruszanie się stanowi najistotniejszy czynnik etiologiczny incydentów BTCP (chodzenie w 33%, poruszanie się w obrębie łóżka w 31%) [6]. W 27% epizodów nie można ustalić czynnika wyzwalającego (ból idiopatyczny) [6].

W 60% przypadków BTCP ma charakter napadowy z nagłym początkiem i znacznym nasileniem, rozumianym jako zwiększenie natężenia w stosunku do bólu tła o co najmniej NRS 2 (*numeric rating slub*) [5]. Zaostrzenia narastają szybko, w 43% epizodów osiągając natężenie maksymalne w ciągu pierwszych 3 minut [6]. Trwają od kilku sekund do kilku godzin, przy czym 31% epizodów nie dłużej niż 15 minut, 64% do 30 minut, a 87% do 60 minut [5]. Częstość epizodów zwykle nie przekracza średnio trzech na dobę (najczęściej jest to jeden – 67% chorych, dwa – 20%, lub trzy epizody na dobę – 9% chorych) [5]. Niemal połowa – 46%, to epizody o natężeniu umiarkowanym i aż 38% – silnym do bardzo silnego [5].

## ZASADY LECZENIA ZAOSTRZEŃ BÓLU NOWOTWOROWEGO

Zasadą leczenia zaostrzeń bólu jest zastosowanie szybko i krótko działających analgetyków po wcześ-

Tabela 1. Formuły wyszukania w bazie PubMed

Search	Query	Items found
#3	Search (((fentanyl buccal tablet) AND („2010/01/01”[Date - Publication] : „3000”[Date - Publication]))) AND fentanyl buccal tablet[Title/Abstract]	39
#2	Search (fentanyl buccal tablet) AND („2010/01/01”[Date - Publication] : „3000”[Date - Publication])	68
#1	Search fentanyl buccal tablet	99

niejszej poprawie bólu tła [1]. Lekami ratunkowymi z wyboru są opioidy, których dawka powinna być dobrana indywidualnie [1].

Najszybciej uzyskuje się analgezję po podaniu dożylnym – już po 2–5 minutach można spodziewać się efektu analgetycznego u większości pacjentów z bólem ostrym [7]. Ze względu na ryzyko związane z dostępem dożylnym takie podanie może zapewnić jedynie personel medyczny. Równie szybko analgezję można uzyskać poprzez podanie dooponowe z zastosowaniem wszczepionego dooponowo urządzenia do podawania leków, które zapewnia samodzielne podanie bolusa oprócz wlewu ciągłego [8]. Pomimo niewątpliwych korzyści z tej technologii, koszt procedury, nakład pracy, możliwe powikłania i związana z tym konieczność nadzoru anestezjologicznego nie pozwala na powszechne jej stosowanie.

Przez wiele lat jedynym dostępnym postępowaniem w leczeniu BTCP była morfina podawana doustnie w postaci roztworu wodnego oraz w tabletkach o szybkim uwalnianiu. Po jej przyjęciu pierwszy efekt przeciwbólowy pojawia się po 20–30 minutach, osiąga swój szczyt po 60–90 minutach i trwa 3–6 godzin. Dwie trzecie epizodów bólu przebijającego ustępuje samoistnie w ciągu 30 minut, zanim morfina zacznie działać. Z tego powodu jej stosowanie zalecane jest jedynie w przypadku epizodów przewidywalnych z 30 minutowym wyprzedzeniem, jak również w niewielu przypadkach powtarzających się zaostrzeń trwających godzinę lub dłużej [3]. Podanie podskórne morfiny przynosi analgezję najwcześniej po kilkunastu minutach, nie różni się więc istotnie pod względem czasu wystąpienia efektu przeciwbólowego od podania doustnego.

Alternatywą wobec powyższych metod, będącą obecnie złotym standardem leczenia BTCP, są przezśluzówkowe preparaty fentanylu. Stosuje się je z wyboru w przypadku krótkotrwałych epizodów bólu przebijającego nie dających się przewidzieć. Podobnie jak morfina może być podawany przed spodziewanym incydentem bólu, np. przed toaletą czy przemieszczaniem się, jednak to wyprzedzenie powinno być krótsze – wystarczy 15 minut.

#### ZALETY PRZEŚLUZÓWKOWEGO PODANIA LEKU

W celu uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego wiele leków podawanych jest doustnie, ponieważ jama ustna jest bardzo unaczyniona, a krew odprowadzana do żyły szyjnej wewnętrznej, zatem bezpośrednio do krążenia centralnego. Fentanyl jest silnie lipofilny i ma małą cząsteczkę, doskonale więc pokonuje naturalne membrany i nadaje się do stosowania przezśluzówkowo.

Dostępne w Polsce tabletki podpoliczkowe fentanylu (*fentantyl buccal tablets* – FBT; Teva Pharmaceuti-

als Polska Sp. z o.o.) zawierają cytrynian fentanylu. Dzięki zastosowaniu technologii OraVescent® z chwilą umieszczenia tabletki między dziąsłem a policzkiem albo podjęzykowo dochodzi do uwalniania dwutlenku węgla i zmienia się przejściowo pH środowiska na optymalne dla dysocjacji i wchłaniania cytrynianu fentanylu. To znacznie przyspiesza wchłanianie fentanylu do krążenia centralnego w porównaniu z preparatami niemusującymi. FBT to tabletki musujące nie wymagające minimalnej wilgotności śluzówki. Dzięki szybkiemu uwalnianiu i wchłanianiu fentanylu około połowa dawki dostaje się do krążenia centralnego przez śluzówkę. Całkowita biodostępność po podaniu FBT w dawce 400 µg wynosi 65% [9]. Stężenie maksymalne zależy liniowo od podanej dawki w zakresie 100–1300 µg i następuje po 20 minutach do 4 godzin od podania [9]. Efekt przeciwbólowy pojawia się już po 5 minutach – znacznie wcześniej niż stężenie maksymalne [10].

#### PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA NA TEMAT PODPOLICZKOWYCH TABLETEK FENTANYLU STOSOWANYCH W LECZENIU BÓLU

##### Ustalanie dawki ratunkowej w proporcji do dawki dobowej

Leczenie BTCP przezśluzówkowymi preparatami fentanylu jest na ogół dobrze tolerowane i bezpieczne. W przeciwieństwie do morfiny, dla której wylicza się dawkę ratunkową w proporcji jednej szóstej dawki dobowej, zaleca się, aby ustalać dawki fentanylu przezśluzówkowego, zaczynając od najniższych [11]. W badaniu Kleeberga (2015) stwierdzono nie gorszą skuteczność i bezpieczeństwo, dawkując FBT od 200 µg zamiast od 100 µg, co zwykle prowadzi do przedłużania cierpienia pacjenta [12].

Mercadante (2012) wykazał, że u pacjentów otrzymujących doustnie dawki równoważne morfiny >120 mg na dobę znacznie większa liczba pacjentów uzyskała zmniejszenie intensywności bólu o co najmniej 50% w grupie otrzymującej FBT w dawce proporcjonalnej do dobowej (grupa P) w porównaniu z grupą, której dawkę FBT ustalano poprzez „miareczkowanie” (grupa T) [13]. Konieczność zastosowania leków ratunkowych była znacznie częściej zgłaszana w grupie T w pierwszym epizodzie BTCP. Nie zaobserwowano różnic częstości działań niepożądanych między obiema grupami. Nie zgłoszono żadnych różnic w zadowoleniu pacjentów.

W kolejnym badaniu Mercadante (2015) poszedł dalej [14]. Dowiódł, że FBT, podobnie jak morfina, może być stosowany w dawkach proporcjonalnych do stosowanych w leczeniu bólu podstawowego, w wysokości jednej szóstej dawki całkowitej dobowej opioidów, przyjmując wskaźnik konwersji fen-

tanylu do morfiny 1 : 100 (100  $\mu$ g fentanylu = 10 mg morfiny doustnej). Nie wykazano żadnej różnicy w tolerancji obu leków. Co więcej, aż 76,5% pacjentów przyjmujących FBT poczuło ulgę o co najmniej jedną trzecią w ciągu 15 minut od podania tabletki, zaś tylko 33% w przypadku morfiny, a ulga była istotnie większa po FBT niż po morfinie. Po 30 minutach od podania ulgę tę odnotowano u 89% pacjentów leczonych FBT i 55% – morfiną. Zatem ustalanie dawki poprzez „miareczkowanie”, zaczynając od najmniejszej możliwej, w świetle tego badania nie znajduje uzasadnienia. Rozpoczynanie dawkowania FBT w proporcji do dobowej dawki opioidów okazało się równie bezpieczne, jak w przypadku morfiny. Upraszczało sposób ustalania dawki i skracало czas do osiągnięcia dawki skutecznej. Wydaje się, że stopniowe zwiększanie dawki fentanylu przezśluzówkowego jedynie przedłuża cierpienie pacjenta i nie zwiększa tolerancji i bezpieczeństwa leczenia. U pacjentów otrzymujących wysokie dawki opioidów nie powinno się rozpoczynać od bardzo niskich dawek fentanylu, co zostało zauważone w niektórych rekomendacjach klinicznych [1, 15].

### Efekt proporcjonalny do dawki

Problemem jest brak rezultatu po podpoliczkowym podaniu pierwszej tabletki FBT. Podanie drugiej (pod drugi policzek) zwiększa efekt proporcjonalnie do sumy dawek przyjętych tabletek. W badaniu Darwisha (2012) wykazano liniowość stężeń w surowicy po podaniu FBT w dawkach od 100 aż do 1300  $\mu$ g, czyli znacznie wyższych niż zalecana maksymalna (800  $\mu$ g) [9]. Z zastrzeżeniem, że powyższe badanie farmakokinetyki FBT wykonano na zdrowych ochotnikach. Dla klinicyści istotny jest fakt, że w przypadku konieczności powtórzenia dawki FBT można spodziewać się efektu proporcjonalnego większego do sumy podanych dawek. W przypadku preparatów donosowych liniowość nie jest pewna z względu na zjawisko spływania roztworu wodnego do gardła, a w przypadku aerozolu pektynowego – blokowania wchłaniania kolejnych aplikacji na co najmniej 15 minut. Należy podkreślić jednak, że nie tylko efekt przeciwbólowy jest liniowo zależny od przyjętej dawki, ale także związane z fentanylem działania niepożądane.

### Wielomiesięczne stabilne dawkowanie

W badaniu Nalamachu (2011) oceniano dawkowanie, bezpieczeństwo i tolerancję długotrwałego stosowania FBT [16]. Na uwagę zasługuje fakt, że po ustaleniu dawki jedynie 27% pacjentów wymagało zwiększenia dawki w ciągu 6 miesięcy stosowania. To świadczy nie tylko o pewności uzyskania kontroli nad BTCP, ale też utrzymującego się przez wiele miesięcy efektu.

Studując tę pracę, zwraca uwagę też fakt, że łącznie 59–65% całkowitej dobowej dawki opioidów pochodziło z FBT. Należy więc pamiętać, że leki ratunkowe mogą odpowiadać za większość dobowej dawki opioidów, co trzeba uwzględnić choćby w kontekście obciążenia opioidami i profilaktyki zaparcia poopoidowego [16].

W 18-miesięcznym badaniu obserwacyjnym na grupie 646 pacjentów bez nowotworu dotyczącym terapii podtrzymującej bólu FBT okazał się lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym oraz przynosił stałą poprawę funkcjonowania pacjentów mierzoną kwestionariuszem Brief Pain Inventory [17]. Ponadto w półtorarocznym okresie obserwacji odnotowano tylko dwa przypadki przypadkowego przedawkowania FBT bez skutku śmiertelnego.

### Liczba podań na dobę

Zgodnie z charakterystyką preparatów przezśluzówkowych fentanylu, w tym FBT, zalecana liczba podań nie powinna przekraczać czterech na dobę. W publikacji Luksa (2018) [18] przedstawiono wyniki analizy danych z 32 ośrodków w Niemczech biorących udział w europejskim wieloośrodkowym badaniu kohortowym Kleeberga (2012) [12]. Ustalano dawkę FBT w dwóch grupach porównawczych, rozpoczynając od 100  $\mu$ g, albo od 200  $\mu$ g. Uzyskano efektywną dawkę analgetyczną u 74% pacjentów i poprawę natężenia bólu mierzoną zmodyfikowaną skalą Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-7S), nie odnotowano różnic w porównywanych grupach. Na uwagę zasługuje fakt, że do badania włączano pacjentów, którzy mieli co najmniej cztery epizody BTCP na dobę, a otrzymywali FBT do ośmiu podań na dobę z dobrą tolerancją. Chociaż w czasie dostosowywania dawki oraz w leczeniu podtrzymującym przed rozpoczęciem leczenia kolejnego epizodu BTCP pacjenci powinni odczekać co najmniej 4 godziny [19], w powyższym badaniu odstępstwa te z racji liczby podań w ciągu doby z całą pewnością nie były przestrzegane. W świetle wyników przytoczonego badania w przypadku konieczności podania FBT częstszego niż zalecane 4 na dobę, istnieją dowody na bezpieczeństwo i skuteczność takiego postępowania. Co do zasady, jeśli pacjenci zgłaszają wystąpienie ponad czterech epizodów BTCP w ciągu 24 godzin, powinno się rozważyć podwyższenie dawek leków podstawowych [19]. Nie jest to jednak zalecenie bezwzględne, a zaleceniem o najwyższym stopniu rekomendacji jest indywidualizacja leczenia [1].

### Skuteczność tabletek podpoliczkowych fentanylu

Tabletki podpoliczkowe fentanylu są lekiem powszechnie stosowanym, a ich skuteczność była

przedstawiana w licznych publikacjach. Mimo to warto wskazać niektóre pominięte, nowe i interesujące doniesienia z badań klinicznych.

W wielokrotnie omawianym wielośrodkowym europejskim badaniu obserwacyjnym Daviesa (2015) zwrócono uwagę, że istotą skuteczności FBT jest nie tylko ulga w bólu epizodycznym, ale – co ważniejsze – zmniejszenie jego wpływu na wszystkie aspekty codziennego życia i poprawa ogólnej aktywności, nastroju, zdolności poruszania się, normalnej pracy, relacji międzyludzkich, snu i radości z życia [20]. W badaniu tym obserwacje trwały średnio 204 dni (maksymalnie 684 dni). Warto zauważyć, że ból podstawowy podczas leczenia epizodów zaostrzeń za pomocą FBT pozostawał długotrwale na niezmiennym poziomie NRS 4, dzięki czemu nie było konieczności zmiany dawkowania czy podania opioidu.

W wielośrodkowym japońskim badaniu otwartym wykazano, że o ile zwiększenie dawki FBT zmniejsza natężenie bólu przebijającego, to zwiększenie dawek analgetyków podawanych w regularnych odstępach czasu zmniejsza częstość jego epizodów, ale nie wpływa na jego natężenie w chwili pojawienia się [21]. Jest to bardzo ważny dowód wspierający strategię leczenia zaostrzeń bólu przy pomocy kombinacji leków długo działających oraz fentanylu przezsłuzówkowego.

W badaniu nieinterwencyjnym niedawno przeprowadzonym w 64 ośrodkach w Austrii z udziałem 263 pacjentów dokonano weryfikacji łatwości i wykonalności stosowania FBT [22]. Po ustaleniu dawki FBT w 36% epizodów BTCP ulga pojawiała się w czasie krótszym niż 5 minut, do 10 minut w 68% i do 15 minut w 95% przypadków. Zatem ulga w ciągu kilku-kilkunastu minut jest niemal pewna. Ból podstawowy zmniejszył się średnio z NRS 6 do 4, a liczba epizodów BTCP z 2–5 do < 1–3 epizodów na dzień. Skuteczność, początek działania, siła działania, tolerancja i bezpieczeństwo FBT zostały ocenione jako doskonałe lub dobre przez 89–99% pacjentów. Działania niepożądane zarejestrowano u 3%. Stosowanie FBT dodatkowo wiązało się ze zmniejszeniem liczby epizodów zaostrzeń oraz z obniżeniem bólu podstawowego.

Bólem o skrajnie silnym natężeniu jest ból niedokrwienny. Zdarza się on również u chorych z nowotworem, na przykład kiedy dochodzi do zawałów narządowych. Populacją szczególnie dotkniętą nawracającymi regularnie epizodami ostrego bólu niedokrwiennego są chorzy z niedokrwistością sierpowatą, u których jedynym skutecznym leczeniem jest okresowe stosowanie silnych opioidów. W badaniu skrzyżowanym z udziałem 20 pacjentów FBT okazał się skuteczną strategią leczenia epizodów ostrego bólu o etiologii niedokrwiennej [23]. Wnioski z badania dotyczą wszelkich epizodów zaostrzeń bólu związanych z ostrym niedokrwieniem, także

u chorych z nowotworem, jak na przykład w zawale splotu ramiennego czy zatorach czopami nowotworowymi.

#### ASPEKT UZALEŻNIENIA PSYCHICZNEGO OD SZYBKO UWALNIANYCH FORM FENTANYLU

Istnieje ryzyko uzależnienia psychicznego od opioidów. Zwykle jednak jest ono nieistotne u chorych cierpiących z powodu bólu nowotworowego w obliczu krótkiego rokowania przeżycia. Aby jednak zminimalizować możliwość jego wystąpienia, stosuje się preparaty długo działające, podawane w oznaczonych stałych odstępach, o powolnym uwalnianiu i stabilnych stężeniach, a dawkę dobiera się tak, by nie występował tzw. ból końca dawki.

W opiece paliatywnej problem uzależnienia od opioidów ma drugorzędne znaczenie. Niemniej, wskutek epidemii opioidowej w Stanach Zjednoczonych, w dużej mierze spowodowanej nieprawidłowym przepisywaniem leków, w środkach masowego przekazu i mediach społecznościowych powstał szum informacyjny i opioidofobia, która ma wpływ na zachowania pacjentów. Warto więc odnieść się do tego problemu w kontekście fentanylu przezsłuzówkowego.

Szybko uwalniane formy opioidów, w tym przezsłuzówkowe fentanylu, bardzo szybko wchłaniają się i osiągają stężenie maksymalne, dlatego mogą powodować euforyzację, a w konsekwencji uzależnienie psychiczne i zaburzenia związane z używaniem opioidów (*opioid use disorder* – OUD). Racjonalne są zatem obawy przed ich stosowaniem, z czego wynikają obwarowania, takie jak możliwość zastosowania wyłącznie u chorych przyjmujących długo działające opioidy na ból tła.

W wielośrodkowym trwającym 12 tygodni badaniu otwartym częstość występowania nieprawidłowych zachowań związanych z przyjmowaniem opioidów była podobna u pacjentów przyjmujących FBT i tradycyjne krótko działające opioidy (odpowiednio u 18 i 20% pacjentów) [24]. W obu grupach odsetek pacjentów, którzy wykazywali możliwe nieprawidłowe zachowania związane z przyjmowaniem leków był mały ( $\leq 14\%$ ).

We wspomnianym wcześniej 18-miesięcznym badaniu Fine'a (2010) odnotowano w grupie ponad 600 pacjentów tylko 4 przypadki uzależnienia związanego z FBT, w tym 3 w powiązaniu z alkoholem lub innymi opioidami [17]. Ryzyko uzależnienia od szybko uwalnianych form fentanylu przezsłuzówkowego, chociaż istnieje, to jest jednak relatywnie nieduże.

Layton i wsp. (2014) podjęli się zbadania wykonalności systematycznej oceny ryzyka na podstawie czynników ryzyka – uzależnienia i nieprawidłowości

wych zachowań pacjenta przed włączeniem FBT do leczenia [25]. Takie narzędzie oceny ryzyka mogłoby pomóc w identyfikacji pacjentów z historią uzależnień lub ryzykiem rozwoju uzależnień, u których należałoby zachować szczególną ostrożność i obserwację. Wykazano, że co najmniej jeden czynnik ryzyka uzależnienia występował u 26% pacjentów przed włączeniem FBT, podczas gdy częstość nieprawidłowych zachowań obserwowanych później podczas leczenia wynosiła jedynie 8%. Warto zauważyć, że pomimo istnienia ryzyka uzależnienia, zaostrzenie bólu uśmierzano przy pomocy FBT, a FBT okazał się dobrym wyborem w leczeniu zaostrzeń bólu u chorych z czynnikami ryzyka uzależnienia. Ryzyko uzależnienia nie uprawnia lekarza do odstąpienia od leczenia bólu.

Częścią niedawno przeprowadzonego kanadyjskiego badania była analiza postów internetowych na temat FBT [26]. Spośród 932 zidentyfikowanych wpisów tylko w 4,3% wspominało o niezgodnym z prawem zastosowaniu FBT, co sugeruje, że FBT jest stosunkowo mało atrakcyjną formą dla osób stosujących fentanyl w celach nielecniczych. Jednocześnie w badaniu tym zauważono, że tylko 14% recept na FBT było wystawionych zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, pozostała część dotyczyła leczenia pacjentów bez nowotworu lub leczenia bólu podstawowego.

Podsumowując, stosowanie FBT w opiece paliatywnej jest bezpieczne także u osób z podwyższonym ryzykiem uzależnienia od substancji psychoaktywnych, jest dobrą opcją, gdy zachodzi konieczność leczenia zaostrzeń bólu.

## PERSPEKTYWY NOWYCH ZASTOSOWAŃ PODPOLICZKOWYCH TABLETEK FENTANYLU

### Fentanyl przezśluzówkowy w premedykacji

Ze względu na dobrą tolerancję i skuteczność FBT nie słabnie zainteresowanie badaczy tym lekiem w kontekście rozszerzenia wskazań. W badaniu II fazy skuteczności i bezpieczeństwa FBT 100  $\mu\text{g}$  na 10 minut przed zabiegiem w premedykacji wszczepienia portu naczyniowego u chorych nieprzyjmujących wcześniej opioidów 94% chorych poddanych takiej analgezji nie odczuwało bólu albo tylko znikomy ból podczas procedury, a żaden pacjent nie skarżył się na silny ból [27]. Podanie FBT chorym opioid-naïve (nieprzyjmujących wcześniej opioidów) wiązało się z szybko przemijającymi działaniami niepożądanymi (głównie sennością oraz nudnościami i wymiotami), dlatego autorzy badania sugerują profilaktyczne łączne podanie środka przeciwwymiotnego.

### Lek ratunkowy w duszności epizodycznej

Zaostrzenia duszności stanowią problem podobny do zaostrzeń bólu. W ostatnich latach coraz częściej postuluje się wprowadzenie pojęcia duszności epizodycznej, na wzór bólu epizodycznego i postępowania analogicznego, to znaczy regularne podawanie leków tłumiących duszność oraz leków ratunkowych. Dotychczasowym lekiem w interwencji przeciw duszności była morfina. W przeprowadzonym z inicjatywy badacza wielośrodkowym otwartym randomizowanym badaniu na grupach naprzemiennych II fazy (Simon 2016) porównano skuteczność FBT i tabletek morfiny o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu epizodów duszności [28]. W przypadku podania FBT średni czas doznania ulgi w duszności wyniósł około 13 minut, zaś w przypadku morfiny 24 minuty. Nie uzyskano istotności statystycznej dla różnicy czasu ze względu na bardzo małą grupę badaną (6 chorych). Niemniej stwierdzono statystycznie szybszy początek działania FBT oraz różnicę natężenia duszności w pierwszych 15 minutach. Wyniki okazały się obiecujące.

Podobne wyniki uzyskano w kolejnym badaniu (Hui 2017) podwójnie zaślepionym kontrolowanym placebo z udziałem 22 pacjentów [29]. Dotyczyło ono profilaktycznego zastosowania FBT w duszności epizodycznej wysiłkowej. Podawano FBT w dawce równoważnej 20–50% całkowitej dobowej dawki opioidów na 30 minut przed testem marszu 6-minutowego (6MWT). Istotną ulgę w duszności uzyskiwano w ciągu pierwszych 6 minut (zmniejszenie średnio o 2,4 w skali NRS 0–10), przy czym zaobserwowano także zmniejszenie częstości oddechów średnio o 2,6 na minutę. Zastosowanie FBT w profilaktyce duszności epizodycznej zostało ujęte w najnowszych zaleceniach klinicznych ESMO 2020, jednak na podstawie pojedynczych badań z udziałem niewielkich grup pacjentów [30]. Podobnie jak morfina fentanyl przezśluzówkowy staje się istotnym elementem strategii postępowania wobec duszności u chorych na raka. Zaznaczyć warto, że zarówno dla morfiny, jak i fentanylu jest to zastosowanie pozarejestryjne.

Rola form przezśluzówkowych fentanylu w leczeniu duszności epizodycznej została zaznaczona także w najnowszych zaleceniach klinicznych ASCO 2021 [31]. W chwili obecnej brak jest przekonujących dowodów na skuteczność innych opioidów (hydromorfon, oksykodon, metadon, hydrokodon). Należy się spodziewać jednak nowych badań w tym kierunku.

## PODSUMOWANIE

Reasumując, tabletki podpoliczkowe fentanylu stanowią kluczowy element leczenia bólu przebiegającego. Przedstawiono nowe spojrzenie na inicjację

leczenia fentanylem przezśluzówkowym w proporcji do dobowej dawki opioidów, na efekt proporcjonalny do dawki także w zakresie przekraczającym zalecane dawki maksymalne, na bezpieczeństwo i stabilne dawkowanie podczas wielomiesięcznego stosowania oraz na próby wielokrotnego podawania w ciągu doby. Zwrócono uwagę na zainteresowanie w profilaktycznym zastosowaniu FBT w premedykacji i w bólu o etiologii innej niż nowotworowa. Podkreślono korzystny profil bezpieczeństwa w zakresie ewentualnego nadużywania przez osoby uzależnione od substancji psychoaktywnych. Zwrócono również uwagę na nowy obszar zastosowania fentanylu przezśluzówkowego w leczeniu duszności epizodycznej.

*Autor otrzymywał wynagrodzenia za wygłoszenie wykładów i opracowania eksperckie od firmy Teva Pharmaceuticals.*

## PIŚMIENNICTWO

- Davies AN, Elsner F, Filbet MJ i wsp. Breakthrough cancer pain (BTCP) management: a review of international and national guidelines. *BMJ Support. Palliat. Care* 2018; 8: 241-249. doi:10.1136/bmjspcare-2017-001467.
- Löhre ET, Klepstad P, Bennett MI i wsp. From “breakthrough” to “episodic” cancer pain? A European Association for Palliative Care Research Network Expert Delphi Survey Toward a common terminology and classification of transient cancer pain exacerbations. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51: 6: 1013-1019. doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.12.329.
- Fallon M, Giusti R, Aielli F i wsp. Management of cancer pain in adult patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2018; 29: iv166-iv191. doi:10.1093/annonc/mdy152.
- Deandrea S, Corli O, Consonni D, Villani W, Greco MT, Apollone G. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and a pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: 57-76. doi:10.1016/j.jpainsymman.2013.02.015.
- Gómez-Batiste X, Madrid F, Moreno F i wsp. Breakthrough cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 45-52. doi:10.1016/S0885-3924(02)00421-9.
- Hjermstad MJ, Kaasa S, Caraceni A i wsp. Characteristics of breakthrough cancer pain and its influence on quality of life in an international cohort of patients with cancer. *BMJ Support Palliat Care* 2016; 6: 344-352. doi:10.1136/bmjspcare-2015-000887.
- Larijani GE, Goldberg ME, Gratz I, Warshal DP. Analgesic and hemodynamic effects of a single 7.5-mg intravenous dose of morphine in patients with moderate-to-severe postoperative pain. *Pharmacother* 2004; 24: 1675-1680. doi:10.1592/phco.24.17.1675.52335.
- Wilkes D. Programmable intrathecal pumps for the management of chronic pain: recommendations for improved efficiency. *J Pain Res* 2014; 7: 571. doi:10.2147/JPR.S46929.
- Darwish M, Xie F. Pharmacokinetics of fentanyl buccal tablet: a pooled analysis and review. *Pain Pract* 2012; 12: 307-314. doi:10.1111/j.1533-2500.2011.00491.x.
- Ashburn MA, Slevin KA, Messina J, Xie F. The efficacy and safety of fentanyl buccal tablet compared with immediate-release oxycodone for the management of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic pain. *Anesth Analg* 2011; 112: 693-702. doi:10.1213/ANE.0b013e318209d320.
- Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Zasady postępowania w zastrzeniach bólu u chorych na nowotwory. *Med Palliat* 2016; 8: 1-8.
- Kleeberg UR, Davies A, Jarosz J i wsp. Pan-European, open-label dose titration study of fentanyl buccal tablet in patients with breakthrough cancer pain. *Eur J Pain* 2015; 19: 528-537. doi:10.1002/ejp.577.
- Mercadante S, Gatti A, Porzio G i wsp. Dosing fentanyl buccal tablet for breakthrough cancer pain: dose titration versus proportional doses. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 963-968. doi:10.1185/03007995.2012.683112.
- Mercadante S, Adile C, Cuomo A i wsp. Fentanyl buccal tablet vs. oral morphine in doses proportional to the basal opioid regimen for the management of breakthrough cancer pain: a randomized, crossover, comparison study. *J Pain Symptom Manage* 2015; 50: 579-586. doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.05.016.
- Mercadante S, Marchetti P, Cuomo A, Mammucari M, Caraceni A. breakthrough pain and its treatment: critical review and recommendations of IOPS (Italian Oncologic Pain Survey) expert group. *Support Care Cancer* 2016; 24: 961-968. doi:10.1007/s00520-015-2951-y.
- Nalamachu SR, Narayana A, Janka L. Long-term dosing, safety, and tolerability of fentanyl buccal tablet in the management of noncancer-related breakthrough pain in opioid-tolerant patients. *Curr Med Res Opin* 2011; 21: 751-760. doi:10.1185/03007995.2011.554808.
- Fine PG, Messina J, Xie F, Rathmell J. Long-term safety and tolerability of fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic pain: an 18-month study. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40: 747-760. doi:10.1016/j.jpainsymman.2010.02.009.
- Lux EA, Schwittay A, Kleeberg UR, Papke J. Fentanyl-Buccaltabletten in der Behandlung von Durchbruchschmerzen. *MMW Fortschr Med* 2018; 160: 18-23. doi:10.1007/s15006-018-0728-1.
- Effentora – Charakterystyka Produktu Leczniczego.
- Davies A, Kleeberg UR, Jarosz J i wsp. Improved patient functioning after treatment of breakthrough cancer pain: an open-label study of fentanyl buccal tablet in patients with cancer pain. *Support Care Cancer* 2015; 23: 2135-2143. doi:10.1007/s00520-014-2590-8.
- Takigawa C, Goto F, Tanda S i wsp. Breakthrough pain management using fentanyl buccal tablet (FBT) in combination with around-the-clock (ATC) opioids based on the efficacy and safety of FBT, and its relationship with ATC opioids: results from an open-label, multi-center study in Japanese cancer patients with detailed evaluation. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45: 67-74. doi:10.1093/jcco/hyu167.
- Masel EK, Landthaler R, Gneist M, Watzke HH. Fentanyl buccal tablet for breakthrough cancer pain in clinical practice: results of the non-interventional prospective study ErkentNIS. *Support Care Cancer* 2018; 26: 491-497. doi:10.1007/s00520-017-3853-y.
- De Franceschi L, Mura P, Schweiger V i wsp. Fentanyl buccal tablet: a new breakthrough pain medication in early management of severe vaso-occlusive crisis in sickle cell disease. *Pain Pract* 2016; 16: 680-687. doi:10.1111/papr.12313.
- Passik SD, Narayana A, Yang R. Aberrant drug-related behavior observed during a 12-week open-label extension period of a study involving patients taking chronic opioid therapy for persistent pain and fentanyl buccal tablet or traditional short-acting opioid for breakthrough pain. *Pain Med* 2014; 15: 1365-1372. doi:10.1111/pme.12431.
- Layton D, Osborne V, Al-Shukri M, Shakir SAW. Indicators of drug-seeking aberrant behaviours: the feasibility of use in observational post-marketing cohort studies for risk management. *Drug Saf* 2014; 37: 639-650. doi:10.1007/s40264-014-0193-4.

26. Kaplan S, Bergamasco A, Sergerie M, Castilloux AM, Moride Y. Effectiveness of risk minimization measures for fentanyl buccal tablet (FENTORA) in Canada: a mixed-methods evaluation using surveys, medical chart records and web surveillance. *Drug Saf* 2020; 43: 163-177. doi:10.1007/s40264-019-00882-7.
27. Bortolussi R, Zotti P, Matovic M i wsp. A phase II study on the efficacy and safety of procedural analgesia with fentanyl buccal tablet in cancer patients for the placement of indwelling central venous access systems. *Support. Care Cancer* 2016; 24: 1537-1543. doi:10.1007/s00520-015-2939-7.
28. Simon ST, Kloke M, Alt-Epping B i wsp. EffenDys – fentanyl buccal tablet for the relief of episodic breathlessness in patients with advanced cancer: a multicenter, open-label, randomized, morphine-controlled, crossover, phase ii trial. *J Pain Symptom Manage* 2016; 52: 617-625. doi:10.1016/j.jpainsymman.2016.05.023.
29. Hui D, Kilgore K, Frisbee-Hume S i wsp. Effect of prophylactic fentanyl buccal tablet on episodic exertional dyspnea: a pilot double-blind randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2017; 54: 798-805. doi:10.1016/j.jpainsymman.2017.08.001.
30. Hui D, Maddocks M, Johnson MJ i wsp. Management of breathlessness in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO Open* 2020; 5: e001038. doi:10.1136/esmo-open-2020-001038.
31. Hui D, Bohlke K, Bao T i wsp. Management of dyspnea in advanced cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2021; 39:1389-1411. doi:10.1200/JCO.20.03465.