

## Wieloletnia obserwacja chorej stosującej Instanyl do leczenia bólów przebijających występujących w przebiegu zaawansowanego procesu nowotworowego

*Long term observation of patient using Instanyl for breakthrough pain treatment during advanced neoplastic process*

Iwona Furman<sup>1</sup>, Beata Jadwiga Stypuła-Ciuba<sup>2</sup>

<sup>1</sup>NZOZ Prosen, Warszawa

<sup>2</sup>Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

### Streszczenie

Opis przypadku dotyczy 75-letniej chorej leczonej w Poradni Leczenia Bólu Przychodni Specjalistycznej Prosen. Pacjentka z zaawansowaną chorobą nowotworową uczestniczyła w badaniu klinicznym, które miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu donosowego fentanylu w leczeniu epizodów bólu przebijającego. Protokół badania klinicznego przewidywał udział w fazie otwartej leczenia tak długo, jak będzie wymagała tego sytuacja kliniczna chorego lub do czasu dostępności i refundacji preparatu w lecznictwie otwartym. Przedstawiona chora przyjmowała lek badany (Instanyl) w stabilnych dawkach od 2007 r. W przypadku tej chorej wieloletnie przyjmowanie preparatu Instanyl było skuteczne, bezpieczne i w istotny sposób wpłynęło na poprawę jakości jej życia.

**Słowa kluczowe:** ból przebijający, nowotwór, fentanyl.

### Abstract

The case study presents a 75-year-old female patient treated at the Outpatient Clinic Prosen. The patient with advanced cancer disease participated in a clinical trial that aimed at evaluating the efficacy and safety of treatment with intranasal fentanyl used for treating breakthrough pain episodes. The study protocol assumed participation in the open label phase of treatment as long as the patient's clinical situation required. Then, the treatment was continued with the drug being available and refundable on an outpatient basis. The patient has been treated with the study medication (Instanyl) in stable doses since 2007. The present case study of a long-term Instanyl treatment proved effective, safe and significantly improved the quality of life of the patient in question.

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

Adres do korespondencji:

Beata Jadwiga Stypuła-Ciuba, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Curie-Skłodowskiej,  
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, e-mail: bciuba@coi.waw.pl

Fentanyl – silny agonista receptora  $\mu$ , zsyntetyzowany w latach 50. ubiegłego wieku, został wprowadzony do lecznictwa w latach 60. Od tego czasu stosowany jest głównie jako silny analgetyk, podawany parenteralnie w trakcie znieczulenia ogólnego lub sedacji, np. na oddziałach intensywnej terapii. Wynalezienie 20 lat później terapeutycznych systemów transdermalnych pozwoliło na wykorzystanie tej substancji

w leczeniu bólu przewlekłego. Od kilku lat dostępne są przezskórkowe formy fentanylu. Profil farmakokinetyczny leku podawanego tą drogą odpowiada dynamice zmian natężenia dolegliwości w epizodach bólu przebijającego, dlatego preparaty przezskórkowe znalazły zastosowanie w ich leczeniu.

Bóle przebijające to znaczne zaostrzenia dolegliwości bólowych występujące u chorych skutecznie

leczonych z powodu bólu przewlekłego preparatami opioidowymi o długim czasie działania. Przez wiele lat nie rozpoznawano u chorych tego rodzaju bólu. Jeden z pierwszych artykułów opisujących bóle przebijające jako istotny problem w terapii bólu ukazał się w 1990 r. na łamach „Pain” (Portenoy RK, Hagen NA. *Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics*). Bóle przebijające występują u ok. 50% osób z procesem nowotworowym, a w zaawansowanym stadium nawet u 90% chorych. Zważywszy na fakt, że natężenie dolegliwości w trakcie epizodu bólu przebijającego sięga często 10 w skali numerycznej (*Numerical Rating Scale* – NRS), ból narasta gwałtownie i trwa bardzo krótko (1/3 epizodów trwa 15 minut) [1, 2], a w przypadku bólu spontanicznego nie można przewidzieć momentu jego wystąpienia – bóle przebijające są zjawiskiem w istotny sposób wpływającym na jakość życia chorego i wymagają specjalistycznego postępowania terapeutycznego. Wytyczne EAPC 2012 leczenia bólu przewidują stosowanie u chorych z chorobą nowotworową, u których ból przewlekły jest skutecznie leczony długo działającym lekiem opioidowym, podawanie szybko uwalnianych i krótko działających preparatów opioidowych [3]. W warunkach polskich do dyspozycji lekarza pozostają doustne preparaty morfiny o natychmiastowym uwalnianiu lub przeszczepkowe (dopoliczkowe i donosowe) preparaty fentanylu. W przypadku bólu spontanicznego, incydentalnego, niedającego się przewidzieć oraz bólu przebijającego o bardzo krótkim czasie trwania lekami pierwszego wyboru powinny być przeszczepkowe preparaty fentanylu [4, 5].

## OPIS PRZYPADKU

W 2006 r. w Przychodni Specjalistycznej PROSEN NZO rozpoczęto badanie kliniczne z zastosowaniem donosowego preparatu fentanylu w leczeniu bólu przebijającego u osób z chorobą nowotworową. Badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego preparatu i składało się z fazy zaślepionej oraz otwartej, w trakcie której chory mógł przyjmować ustaloną dawkę leku badanego tak długo, jak było to niezbędne [6]. Większość uczestniczących w badaniu chorych przyjmowała lek do końca życia. Dwie z uczestniczek badania przyjmują donosowy fentanyl (Instanyl) do dnia dzisiejszego, to jest przez okres ponad 5 lat. Poniżej przedstawiono opis przypadku długoletniego przyjmowania donosowego preparatu fentanylu.

Kobieta, lat 75, u której w 1992 r. rozpoznano raka piersi, po zabiegu mastektomii prawostronnej pozostawała wyłącznie w obserwacji do 2005 r., kiedy to wystąpiły silne dolegliwości bólowe kręgosłupa piersiowego i lędźwiowego – badanie metodą rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) uwi-

doczniło liczne zmiany przerzutowe do trzonów kręgów piersiowych. Rozpoczęto wówczas chemioterapię. Ze względu na utrzymujące się dolegliwości: bóle kostne oraz ból neuropatyczny obejmujący praktycznie całą kończynę dolną lewą, zastosowano naświetlania zmian kostnych. Włączono leczenie farmakologiczne: morfinę w preparacie długo działającym, stopniowo dochodząc do dawki 260 mg/dobę, fentanyl przezskórnie w dawce 50 µg/godz., 25 mg amitriptyliny, 3 × 1000 mg paracetamolu, 1600 mg kłodonianu dwusodowego, doraźnie w razie silnego bólu 20 mg morfiny, 100 mg ketoprofenu, profilaktykę nudności i zaparć. Wykonano dwukrotnie blokady korzeni nerwowych w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, stosując połączenie ksylokainy i metyloprenizolonu z dobrym skutkiem. W 2006 r. w kolejnych badaniach kontrolnych uwidoczniło zmiany przerzutowe do kości miednicy, kości udowych obustronnie, kości ramiennej prawej oraz złamanie patologiczne w obrębie kości łonowej prawej. Ponownie zastosowano radioterapię części zmian kostnych oraz rozpoczęto hormonoterapię. W tym czasie chora skarżyła się na utrzymujący się przewlekły ból kręgosłupa i miednicy o nasileniu w skali NRS 3–4 pkt, ból neuropatyczny kończyny dolnej lewej – nasilenie w skali NRS 3–4 pkt. Kilka razy (5–6) w ciągu doby występowały epizody bólu przebijającego, spontaniczne i prowokowane ruchem, o nasileniu w skali NRS 8–10 pkt. Dolegliwości bólowe w tym czasie spowodowały znaczne ograniczenie samodzielności chorej w jej codziennym funkcjonowaniu – obniżenie jej aktywności do minimum. Zmodyfikowano leczenie analgetyczne, chora przyjmowała: morfinę długo działającą w dawce 320 mg/dobę, fentanyl przezskórnie w dawce 100 µg/godz., 2 × 25 mg amitriptyliny, 90 mg /4 tyg. kwasu pamidronowego dożylnie. Doraźnie w bólu przebijającym chora przyjmowała morfinę w dawce 20–40 mg, średnio 120 mg/dobę. Uzyskano zmniejszenie odczuwania bólu podstawowego i neuropatycznego (NRS 1–2 pkt) oraz zmniejszenie częstości występowania epizodów bólu przebijającego do 3–4 na dobę, NRS 8 pkt. W styczniu 2007 r. kobieta wyraziła zgodę na udział w badaniu klinicznym z zastosowaniem preparatu fentanylu donosowego (Instanylu) w leczeniu bólów przebijających. Zgodnie z protokołem badania chora uczestniczyła początkowo w fazie podwójnie ślepej próby – przyjmowała losowo dobrane dawki leku lub placebo. Oceniała w dzienniczku pacjenta czas do rozpoczęcia działania przeciwbólowego leku badanego, jego skuteczność w uśmierzaniu bólu oraz notowała zdarzenia niepożądane. W fazie otwartej badania, w okresie miareczkowania ustalono dawkę terapeutyczną na 200 µg, w tej dawce chora stosuje Instanyl od 2007 r. do dnia dzisiejszego. W kwietniu 2011 r. stan chorej był na tyle stabilny, a dolegliwości bólowe dobrze kontrolowane, że po uzgodnieniu z chorą stopniowo zmniejszono

dawkę morfiny długo działającej do 130 mg/dobę oraz fentanyl w formie transdermalnej do 100 µg/godz., utrzymano leczenie bisfosfonianem dożylnie oraz amitryptyliną w dawce 2 × 25 mg. Bóle przebijające występowały 1–2 razy na dobę i leczono je Instanylem w dawce 200 µg. We wrześniu 2012 r. pomimo stosowanego leczenia onkologicznego rozpoznano kolejne ogniska przerzutowe do kości podudzia prawego. Ze względu na otrzymaną wcześniej maksymalną dawkę promieniowania odstąpiono od naświetlania tych zmian. Utrzymano leczenie analgetyczne, zwiększając dawkę morfiny do 160 mg/dobę. Do zakończenia udziału w otwartej fazie badania klinicznego pacjentka nie zgłaszała zdarzeń niepożądanych. Obecnie stan chorej jest dość dobry pomimo powolnej progresji choroby nowotworowej i obecności nowych ognisk przerzutów do kości oraz węzłów chłonnych i skóry głowy. Z obserwowanych w ciągu ostatnich 12 miesięcy, od zakończenia fazy otwartej badania, zdarzeń niepożądanych (ból głowy, przeziębienia, obrzęki kończyn, wahania ciśnienia tętniczego, zakrzepowe zapalenie żył kończyny dolnej) żadne nie zostało zakwalifikowane jako mające związek z przyjmowaniem preparatu Instanyl. Chora przyjmuje stabilne od wielu miesięcy dawki leków przeciwbólowych, w tym 200 µg Instanylu 1–2 razy na dobę, kontynuowane jest leczenie onkologiczne – hormonoterapia.

## PODSUMOWANIE

Zamieszczony opis przypadku dotyczy chorej przyjmującej Instanyl z powodu silnych bólów przebijających przez ponad 6 lat. W tym czasie proces nowotworowy ulegał powolnej progresji, pojawiały się nowe dolegliwości i objawy zarówno somatyczne, bólowe, jak i psychiczne. Regularny kontakt z pacjentką, początkowo wynikający z reżimu wizyt określonego protokołem badania, a następnie stanowiący standardową opiekę w Poradni Leczenia Bólu, pozwolił na wnikliwą obserwację chorej. Nie obserwowano działań ogólnych, które mogłyby wystąpić po podaniu dużej dawki fentanyl: zawrotów głowy, uspokojenia, sedacji, zaburzeń świadomości, zwolnienia częstości oddechów lub obniżenia ciśnienia tętniczego. Po wielu latach codziennego przyjmowania aerozolu do nosa nie zaobserwowano żadnych dolegliwości związanych z miejscowym działaniem preparatu, takich jak wysuszenie czy wręcz zniszczenie śluzówki nosa, uczucie dyskomfortu, katar lub krwawienia z nosa.

Wieloletnie przyjmowanie preparatu fentanyl w postaci szybko i krótko działającej mogło potencjalnie spowodować tolerancję leku i konieczność zwiększania przyjmowanych dawek. U opisywanej chorej nie obserwowano tego zjawiska. W okresach stabilizacji dolegliwości bólowych zmniejszono dawki

przyjmowanych preparatów opioidowych o przedłużonym działaniu przy jednoczesnym stałym dawkowaniu Instanylu. Obecnie z powodu progresji choroby zwiększono dawkę dobową morfiny o 30 mg, utrzymując dawkę Instanylu na poziomie 200 µg, przyjmowanych 1–2 razy na dobę.

Tak długi okres opieki wśród pacjentów onkologicznych leczonych w Poradni Leczenia Bólu zdarza się rzadko. Warto podkreślić, jak bardzo leczenie przeciwbólowe, pozwalające opanować epizody bólu przebijającego, wpływa na jakość ich życia. Opisywana powyżej chora wielokrotnie w rozmowach podczas wizyt podkreślała, jak bardzo zmiana leczenia – włączenie preparatu Instanyl – wpłynęła na jej komfort życia. Chora mieszka sama, samodzielnie wykonuje wszystkie codzienne czynności domowe. Nie obserwowano w tym czasie istotnego obniżenia nastroju, znacznie zmniejszył się poziom lęku – początkowe obawy przed niespodziewanym „uderzeniem” bólu zastąpiło przekonanie, że jeśli ból zacznie narastać, chora ma do dyspozycji skuteczne i proste w użyciu narzędzie do jego opanowania.

## Konflikt interesów

*Iwona Furman brała udział w badaniach klinicznych finansowanych przez firmę NYCOMED (obecnie TAKEDA).*

## PIŚMIENNICTWO

- Gómez-Batiste X., Madrid F., Moreno F. i wsp. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 45-52.
- Dzierżanowski T., Ciałkowska-Rysz A. Nowe możliwości leczenia bólu epizodycznego. *Medycyna Paliatywna* 2010; 1: 1-5.
- Caraceni A., Hanks G., Kaasa S. i wsp.; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); 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.
- Mercadante S., Radbruch L., Davies A. i wsp. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2805-2815.
- Woroń J., Wordliczek J., Dobrogowski J. Leczenie bólu przebijającego. *Ból* 2012; 13: 25-27.
- Kress H.G., Orońska A., Kaczmarek Z. i wsp. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 microg for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open-label extension treatment period. *Clin Ther* 2009; 31: 1177-1191.