

Leczenie bólu przebijającego u chorych na nowotwory

- Charakterystyka bólu przebijającego
- Terapia bólu przebijającego na podstawie zaleceń European Association for Palliative Care i European Society for Medical Oncology
- Zasady stosowania leków w zależności od formy ich podania



dr n. med. Monika Rucińska

Katedra Onkologii, Wydział Lekarski Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
Centrum Opieki Paliatywnej im. Jana Pawła II w Olsztynie

kontakt@medical-tribune.pl

Ból przebijający (breakthrough pain) to ostry, przemijający, napadowy ból nakładający się na dotychczas istniejące stałe dolegliwości lub przebijający się podczas skutecznej terapii przeciwbólowej¹. W literaturze pojawiają się różne, rzadziej używane nazwy tego bólu:

- ból przemijający (transient pain)
- ból krótkotrwały (transitory pain)
- ból epizodyczny (episodic pain)
- zaostrzenie bólu (exacerbation of pain)
- wybuch bólu (pain flare).

Tego rodzaju ból zaczęto opisywać dopiero w czasach, gdy do leczenia bólu nowotworowego wprowadzono preparaty opioidowe o przedłużonym czasie działania podawane według zegara. Po raz pierwszy pojęcie bólu przebijającego wprowadzili Portenoy i Hagen w 1990 r., definiując go jako przemijające nasilenie bólu o natężeniu większym niż umiarkowany u chorych ze stabilnym bólem podstawowym².

Bóle przebijające występują u 40-80% chorych na nowotwory³ i mogą się pojawiać na każdym etapie choroby nowotworowej, zawsze wtedy gdy pacjent odczuwa ból przewlekły i otrzymuje leczenie przeciwbólowe z zastosowaniem preparatów długo działających. Ból przebijający jest też zjawiskiem częstym u osób z przewlekłymi bólami nienowotworowymi⁴. Występowanie bólu przebijającego, jego częstotliwość i natężenie nie mają związku z płcią, wiekiem, rodzajem nowotworu ani z natężeniem bólu przewlekłego^{5,6}.

Nie należy mylić bólu przebijającego z:

- niekontrolowanym bólem podstawowym
- bólem pojawiającym się bez bólu podstawowego
- bólem pojawiającym się bez stosowania długo działającego leku przeciwbólowego podawanego według zegara
- bólem pojawiającym się podczas miareczkowania leku przeciwbólowego.

Bóle przebijające można więc rozpoznawać jedynie w przypadku, gdy u chorego występuje ból przewlekły i gdy jest on dobrze kontrolowany za pomocą podstawowego długo działającego leku przeciwbólowego. Konieczne jest zebranie bardzo dokładnego wywiadu dotyczącego: dolegliwości bólowych podstawowych i napadowych, nasilenia bólu podstawowego i skuteczności jego kontrolowania, częstości występowania epizodów zaostrzenia bólu, ich patomechanizmu, charakteru, nasilenia oraz czasu trwania⁷. Dotychczas nie uzyskano konsensusu w zakresie jednoznacznego zdefiniowania natężenia bólu, przy którym uznaje się leczenie bólu podstawowego za zadowalające (najczęściej przyjmuje się wartość ≥ 4 w wizualnej skali oceny bólu [VAS – Visual Analogue Scale] lub w skali numerycznej [NRS – Numerical Rating Scale])⁸. Bóle przebijające mogą mieć charakter zarówno bólów receptorowych, neuropatycznych, jak i mieszanych. Bóle przebijające nie mają objawów prodromalnych, cechują się nagłym początkiem, dużym nasileniem (w skali VAS lub NRS >5), szybkim narastaniem nasilenia (3-5 minut), krótkim czasem trwania (około 30 minut), mają charakter podobny do bólu podstawowego i to samo umiejscowienie^{9,10}.

Od właściwego bólu przebijającego należy odróżnić tzw. ból incydentalny i ból końca dawki.

- Ból incydentalny (incident pain) to ból przewidywalny, związany z pewnymi okolicznościami (przewidywaną aktywnością chorego czy procedurami higienicznymi, np. ruchem, kaszlem, połykaniem, myciem). Można mu zapobiegać, podając odpowiednio wcześniej (30-45 minut) krótko działający lek przeciwbólowy odpowiadający 10-20% dawki dobowej analgetyku potrzebnego do skutecznego opanowania bólu podstawowego lub innego leku z tego samego szerebla drabiny analgetycznej.
- Ból końca dawki (end-of-dose failure) to ból powtarzający się regularnie przed porą podania kolejnej dawki długo działającego analgetyku, wynikający ze zbyt małej dawki lub przyspieszonego metabolizmu leku, co wymaga zwiększenia dawki podstawowego leku przeciwbólowego lub częstszego dawkowania.

Leczenie bólu przebijającego

Ból przebijający ze względu na swoją specyfikę wymaga odrębnego postępowania – odpowiedniej diagnostyki i leczenia. Standardy leczenia bólu przebijającego zostały opisane w najnowszych zaleceniach European Association for Palliative Care (EAPC)¹¹ i European Society for Medical Oncology (ESMO)¹². Zalecenia te zostały zaadaptowane i przyjęte do stosowania także w Polsce^{13,14}.

Przed podjęciem decyzji terapeutycznych konieczne jest zebranie dokładnego wywiadu dotyczącego dolegliwości bólowych oraz rozpoznanie bólu przebijającego⁷. Dostępnych jest kilka zwalidowanych narzędzi służących do oceny bólu przebijającego, ale jak na razie nie są one powszechnie stosowane (Breakthrough Pain Assessment Tool [BAT]; Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool for Cancer Patients)⁸. Zaadaptowany kwestionariusz Memorial Pain Assessment Card też uwzględnia ból przebijający¹⁵.

Przed wszystkim należy zadać sobie pytanie, czy podstawowe leczenie prowadzone jest prawidłowo. Notorycznie pojawiające się zaostrzenia bólu (częściej niż 3 razy na dobę) mogą świadczyć o stosowaniu zbyt małej dawki podstawowego leku przeciwbólowego; w takiej sytuacji należy rozważyć zwiększenie dawki analgetyku długo działającego.

W leczeniu bólu przebijającego podaje się dodatkową/ratunkową dawkę leku przeciwbólowego. Musi to być lek odpowiednio skuteczny, dopasowany do szczebla drabiny analgetycznej World Health Organization, z którego leki pacjent otrzymuje, o szybkim początku działania, względnie krótko działający, o akceptowalnych działaniach niepożądanych.

W leczeniu bólu przebijającego stosuje się:

- proste analgetyki
 - paracetamol (w postaci musującej, iniekcje dożylnie)
 - metamizol (tabletki, iniekcje dożylnie)
- słabe opioidy
 - tramadol krótko działający (tabletki, krople, czopki, iniekcje podskórne)

- silne opioidy
 - morfinę (tabletki, syrop, iniekcje podskórne)
 - oksykodon (tabletki)
 - fentanyl (tabletki podpoliczkowe, tabletki podjęzykowe, postać donosowa).

O ile to możliwe, w leczeniu bólu przebijającego, podobnie jak w terapii bólu podstawowego, należy stosować analgezję doustną, ostatecznie podskórną¹⁶. Iniekcje domięśniowe i dożylnie nie są zalecane. Dożylnie stosowanie morfiny w bólu przebijającym możliwe jest przy użyciu pomp PCA (patient controlled analgesia). Wiąże się to jednak z koniecznością wykonania i utrzymania dostępu do żyły (przy czym trzeba wziąć pod uwagę ewentualne tego powikłania), wymaga doświadczenia personelu medycznego i odpowiedniego nadzoru^{5,17}.

Wykazano, iż fentanyl podawany przezśluzówkowo przynosi lepsze rezultaty w leczeniu bólu przebijającego niż morfina krótko działająca – działa szybciej, skuteczniej i krócej^{5,18}. Fentanyl podawany przezśluzówkowo jest więc polecanym sposobem terapii bólu przebijającego na III szczeblu drabiny analgetycznej. Lek ten jest silnym selektywnym agonistą receptora μ i słabym agonistą receptora δ . Ma niską masę cząsteczkową i charakteryzuje się bardzo dobrą rozpuszczalnością w tłuszczach, dobrze i szybko wchłania się przez błony śluzowe. Działa bez tzw. efektu pierwszego przejścia. 25-50% fentanylu wchłania się przez błonę śluzową jamy ustnej lub nosowej, 50-75% jest połykane, z czego 1/3 (czyli kolejne 20-25%) jest absorbowana w przewodzie pokarmowym¹⁹. Fentanyl podawany przezśluzówkowo działa najszybciej ze wszystkich krótko działających opioidów – początek działania obserwuje się już po 5-10 minutach. Tramadol, morfina, oksykodon zaczynają działać dopiero po około 30 minutach. Paracetamol i metamizol wykazują działanie przeciwbólowe także po około 30 minutach, a paracetamol w postaci musującej może zadziałać już po 10 minutach, ale zazwyczaj jego siła działania jest za słaba. Nie ma dowodów na szybsze i skuteczniejsze działanie morfiny podanej dożylnie od fentanylu podanego przezśluzówkowo⁵. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej nie wpływa na wchłanianie fentanylu, podobnie zapalenie górnych dróg oddechowych nie zaburza absorbowania tego leku przy podaniu donosowym. W przypadku kserostomii możemy mieć jednak do czynienia z upośledzonym wchłanianiem⁸.

Dawka morfiny w leczeniu bólu przebijającego powinna wynosić 1/6 dawki dobowej stosowanej w leczeniu bólu podstawowego; przy wysokiej dawce morfiny długo działającej na dobę stosuje się dawki ratunkowe odpowiadające 5-15% dawki podstawowej²⁰.

Wykazano natomiast, że dawka fentanylu podawanego przezśluzówkowo stosowana w leczeniu bólu przebijającego jest niezależna od dobowej dawki podstawowego opioidu^{21,22}. Dawkowanie fentanylu podawanego przezśluzówkowo ustala się indywidualnie w drodze miareczkowania, tak aby stosowana dawka zapewniła odpowiednią kontrolę bólu przy tolerowanym poziomie działań niepożądanych. W przypadku wprowadzania fentanylu pod postacią tabletek podpoliczkowych leczenie rozpoczyna się od 100 μ g

fentanylu na dawkę. Jeżeli nie uzyska się ustąpienia bólu, należy powtórzyć tę samą dawkę po 30 minutach, a przy następnym epizodzie bólu przebijającego podać dawkę podwójną, czyli 200 μ g fentanylu. **Nie należy przekraczać 800 μ g fentanylu na dawkę.** W przypadku tabletek podjęzykowych u wszystkich pacjentów leczenie należy rozpocząć od podania jednej tabletki zawierającej 133 μ g fentanylu. Jeśli w ciągu 15-30 minut od jej zastosowania nie wystąpi požądane działanie przeciwbólowe, podaje się kolejną tabletkę o tej samej zawartości substancji czynnej. W przypadku wystąpienia kolejnego epizodu bólu przebijającego należy zastosować 266 μ g fentanylu. Zwiększanie dawki (o kolejne 133-266 μ g fentanylu) należy kontynuować stopniowo, aż do wystąpienia požądanego działania przeciwbólowego. Stosując tabletki podpoliczkowe lub podjęzykowe, nie należy przekraczać 800 μ g fentanylu na dawkę.

Dawkowanie fentanylu w postaci aerozolu do nosa także dobiera się indywidualnie w drodze miareczkowania, rozpoczynając od podania jednej dawki odpowiadającej 50 μ g. Jeżeli po 10 minutach nie uzyska się należącego efektu przeciwbólowego, można powtórzyć dawkę, a w kolejnym epizodzie bólu przebijającego podać dwie dawki, czyli 100 μ g, i w razie potrzeby zwiększyć zastosowanie leku do 200 μ g na dawkę. W przypadku stosowania preparatu, który w najslabszej postaci zawiera 100 μ g fentanylu, pacjenci powinni odczekać przynajmniej 4 godziny do kolejnego zastosowania tego produktu w celu leczenia bólu przebijającego. Jeżeli początkowa dawka okazała się nieskuteczna, pacjent powinien przyjąć dawkę podwójną, czyli 200 μ g fentanylu, i ewentualnie systematycznie zwiększać ją do 800 μ g.

Ból przebijający uznawany jest za poważny problem kliniczny u osób cierpiących z powodu bólu przewlekłego ze względu na częste występowanie i powikłania. Nielezione lub źle leczone bóle przebijające pogarszają jakość życia, powodując zmniejszenie aktywności, upośledzenie samodzielnego funkcjonowania, zaburzenia snu i odpoczynku, brak apetytu, obniżenie nastroju i nasilenie lęku. Może też dojść do rozwoju depresji i znacznego zmniejszenia satysfakcji z terapii.

Zalecenia

- Pacjent ma prawo do odpowiedniego, skutecznego leczenia bólu, w tym bólu przebijającego.
- Jeżeli pacjent otrzymuje lek przeciwbólowy o długim czasie działania, zawsze należy mu też zalecić lek ratunkowy o krótkim czasie działania w celu uśmierzenia zaostreżeń bólu (równoczesne zaopatrzenie w lek na ból podstawowy i w lek na ból przebijający).
- Można stosować różne silne opioidy jednocześnie.
- Nie należy łączyć silnych opioidów ze słabymi.
- W leczeniu bólu przebijającego w przypadku stosowania silnych opioidów jako leczenia podstawowego preferowane są krótko działające preparaty fentanylu podawanego przezśluzówkowo.
- Fentanyl krótko działający wskazany jest w leczeniu bólu przebijającego u dorosłych, u których stosowane jest leczenie podtrzymujące opioidami w przewlekłym bólu nowotworowym (co najmniej: 60 mg morfiny doustnie/24 h, 25 μ g/h fentanylu przezskórnie, 30 mg

oksykodonu/24 h, 8 mg hydromorfonu doustnie/24 h lub odpowiadająca dawka innego opioidu przez tydzień bądź dłużej). Refundację mogą uzyskać pacjenci, u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzone nieskuteczność tych leków.

Adres do korespondencji:
dr n. med. Monika Rucińska
Katedra Onkologii, Wydział Lekarski Collegium Medicum,
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski
al. Warszawska 30, 10-082 Olsztyn

© 2020 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

ABSTRACT

Management of transient pain in cancer patients

This paper describes characteristics of transient pain, including features and diseases that should be taken into account during a differential diagnosis. The management of transient pain is discussed based on recommendations of the European Association for Palliative Care and the European Society for Medical Oncology, which have also been adapted for use in Poland. Guidelines for the use of different dosage forms of medication are also presented.

Piśmiennictwo

1. Jarosz J, Hilgier M. Leczenie bólów nowotworowych. Lublin: Wydawnictwo Czelej, 1997:43-45
2. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273-81
3. Deandrea S, Corli O, Consonni D, et al. Prevalence of breakthrough cancer pain: A systematic review and a pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:57-76
4. Portenoy RK, Bennett DS, Rauck RJ, et al. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic noncancer pain. *Pain* 2006;7:583-91
5. Zeppetella G. Opioids for the management of breakthrough cancer pain in adults: A systematic review undertaken as part of an EPCRC opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011;25:516-24
6. Petzke F, Radbrouck L, Zech D, et al. Temporal presentation of chronic cancer pain: Transitory pains on admission to a multidisciplinary pain chronic. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:391-401
7. Davies AN, Dickman A, Reid C, et al. 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;13:331-8
8. Leppert W, Forycka M, Nosek K. Ból przebijający i epizodyczny u chorych na nowotwory – nowe spojrzenie. *Med Paliat* 2016;8:9-16
9. Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. Prevalence and characteristic of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:87-92
10. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999;81:129-34
11. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012;13:58-68
12. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2012;23 (Suppl. 7):139-54
13. Ciałkowski-Rysz A, Dzierżanowski T. Podstawowe zasady farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory i inne przewlekłe, postępujące, zagrażające życiu choroby. *Med Paliat* 2014;6:1-6
14. Jarosz J. Postępowanie w bólach nowotworowych. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Gdańsk: Via Medica: 2013:625-37
15. Leppert W, Majkiewicz 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;3:207-13
16. World Health Organization. Cancer Pain Relief, 2nd edition. Geneva: World Health Organization, 1996
17. Mercadante S, Intravaia G, Villari P, et al. Intravenous morphine for breakthrough (episodic-) pain in an acute palliative care unit: a confirmatory study. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:307-13
18. Zeppetella G, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD004311
19. Streisand JB, Varvel JR, Stanski DR, et al. Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 1991;75:223-9
20. Cherny NI, Portenoy RK. Cancer pain management. *Cancer* 1993;72:3392-415
21. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. Transmucosal fentanyl vs intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain. *Br J Cancer* 2007;96:1828-33
22. Mercadante S, Radbruch L, Davies A, et al. 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;25:2805-15