

ROČNÍK

ČÍSLO

ROK

4

3

22

PODPŮRNÁ LÉČBA

ČASOPIS PRO ODBORNÍKY PEČUJÍCÍ O ONKOLOGICKÉ PACIENTY

R E P R I N T



**Léčba průlomové bolesti
sublingválním fentanylem**



Léčba průlomové bolesti sublingválním fentanylem

Souhrn

V České republice každoročně postihne více než 80 000 lidí onkologické onemocnění. Bolest je nejobavějším příznakem nádorového onemocnění. V okamžiku diagnózy trpí bolestí přes 30 % pacientů, v pokročilé fázi onemocnění je to již 70 % a v terminálním stadiu cca 90 % nemocných. Vysokou prevalenci bolesti mají zejména nádory postihující skelet (až 80 %) jak primárně, tak sekundárně, nádory pankreatu, ve více než v 70 % se vyskytují bolesti u nádorů hlavy, krku, jícnu, dělohy, prostaty a močových cest. Povědomí o možnostech léčby nádorové bolesti (NB) se sice zvýšilo, přesto však i v současné době mnoho pacientů trpí zbytečně bolestí v důsledku nedostatečného využití dostupných léčebných možností. Hlavní příčinou je neznalost možností léčby, nezáměr o problematiku a neopodstatnělá obava z opioidů – opiofobie.

Klíčová slova: průlomová bolest, farmakoterapie, opioidy, fentanyl

Nádorová bolest představuje heterogenní skupinu algických syndromů, kde lze identifikovat prvky akutní i chronické bolesti. Z patofyziologického hlediska může mít bolest nociceptivní, neuropatický a smíšený charakter. Nádorová bolest bývá způsobena i onkologickou léčbou (chirurgická léčba, radioterapie, chemoterapie, diagnostické zákroky apod.), nebo jiným stavem, který může onkologické onemocnění doprovázet (např. *herpes zoster*). V léčbě NB se může zásadně uplatnit paliativní protinádorová léčba (radioterapie, chemoterapie, hormonální léčba apod.) a paliativní chirurgické postupy (např. střevní anastomóza u chronického ileu).

Léčba NB představuje stále velkou medicínskou výzvu. Základní metodou léčby NB je farmakoterapie. Klíčovou roli a největší uplatnění mají silné opioidy. Vedle základní bolesti trpí 30–60 % onkologických pacientů i tzv. průlomovou bolestí (PB). Při profesionálně vedené farmakoterapii

lze přibližně v 85 % případů dosáhnout náležité kontroly základní (bazální) bolesti. Velký léčebný problém však stále představuje kontrola PB.

Definice průlomové bolesti

Průlomová bolest (PB) se definuje jako přechodné vzplanutí intenzivní bolesti, které přichází spontánně, nebo je vyvoláno působením specifického předvídatelného či nepředvídatelného faktoru i přes relativně stabilní kontrolu základní bolesti.

Přibližně až dvě třetiny pacientů s NB trpí i PB. Průlomová bolest je velmi často nepoznaná a neléčená. Představuje negativní prognostický faktor onkologického onemocnění. Mívá vysokou intenzitu, snižuje rozsah základních denních aktivit a snižuje kvalitu života. U pacientů s PB také výrazně stoupají nároky na čerpání zdravotní péče. Nástup a trvání analgetického účinku současně používaných silných *p. o.* opioidů s krátkodobým účinkem (morfin IR, immediate release) používaných v léčbě PB není v souladu s klinickým průběhem nejobvyklejšího typu PB. Adekvátním řešením není ani parenterální aplikace morfinu, jelikož pacient epizody PB prožívá především doma, podání injekce přichází pozdě a je vázáno na účast zdravotnického profesionála.

Charakteristika PNB

- Rychlý nástup
- Vysoká intenzita
- Krátké trvání
- Zvýšené anxiózně-depresivní ladění
- Vysoká interference s aktivitami denního života
- Zvýšený požadavek na ošetření ve zdravotnickém zařízení
- Zvýšení přímých i nepřímých nákladů na léčbu
- Negativní prognostický faktor

Klinické kategorie PB

Průlomová bolest nemá jednotnou charakteristiku, příčinu (nádor, onkologická léčba, konkomitantní onemocnění) a patofyziologii (bolest nociceptivní, neuropatická a smíšená, fan-

PRŮLOMOVÁ BOLEST

tomový typ bolesti). Lze rozlišit dvě základní kategorie:

- **Spontánní PB** – epizody bolesti nemají jasný vztah k vyvolávající příčině a probíhají nepředvídatelně (cave: insuficientní denní dávka opioidu – „end of dose“ PB = nepravá PB).
- **Incidentální PB** – epizody bolesti mají vztah k vyvolávající příčině a jsou částečně předvídatelné. **Tři subkategorie:**
 - > PB vyvolaná volní aktivitou (např. vertikalizace, chůze);
 - > PB vyvolaná mimovolně (kašel, kýchnutí, singultus...);
 - > PB incidentální.

Klinický obraz PB

Nemocní s nádorovou bolestí mívají typicky tři až čtyři epizody PNB denně, nástup bolesti přichází obvykle během několika minut a trvání obvykle nepřesahuje 30–45 minut. Bolest bývá střední až vysoké intenzity. Nejčastější deskriptory bolesti: tupá, ostrá, bodavá, vrtavá, píchavá, vystřelující, pálivá, palčivá, křečovitá, svíravá, mučivá, šokující.

Diagnostika PNB

1. Cílené pátrání po PB – klinické vyšetření (viz obecný diagnostický algoritmus), specifický dotazník určený pro pacienta.
2. Vyhodnocení PB – etiopatogeneze, patofyziologický typ, intenzita, nástup a trvání, frekvence, charakter, iradiace, lokalizace, doprovodné symptomy, reakce na analgetika, vyvolávací faktory, faktory přinášející úlevu.

Léčebný postup u PB

1. **Stabilizace farmakoterapie základní bolesti** podle algoritmu WHO pro léčbu nádorové bolesti – optimalizace opioidního režimu (rotace opioidů, otevření terapeutického okna...) neopiooidní analgetika, adjuvantní analgetika a adjuvantní léčiva.
2. Nefarmakologické (fyzikální metody, polohování, psychoterapie) a paliativní postupy (radioterapie, radiofarmaka, chemoterapie, chirurgická léčba), které se mohou podílet na snížení frekvence a intenzity PNB.
3. V 1. linii je v některých případech indikované ověření analgetického účinku *p. o.* morfinu IR.
4. Není-li *p. o.* morfin IR analgeticky efektivní, je indikované **nasazení trans mukózního fentanylu (TMF)**. Předpokladem pro nasazení TMF je předchozí využití všech možností komplexní farmakoterapie.
 - TMF jsou indikovány pro léčbu PNB u opioid-tolerantních pacientů. Pacient je považován za opioid-tolerantního, pokud užívá ekvivalent denní dávky 60 mg morfinu *p. o.*

- Účinná dávka TMF se musí individuálně titrovat, jelikož není v korelaci s celkovou denní dávkou opioidu.
 - V 1. linii jsou TMF indikovány u pacientů s dysfunkcí GIT.
 - Volba TMF – jednotlivé trans mukózní lékové formy fentanylu (sublingvální, bukální, intranazální) jsou terapeuticky vzájemně zaměnitelné. Vlastní volba záleží na rozhodnutí lékaře, celkovém klinickém kontextu a individuálních preferencích pacienta.
 - Léčba s TMF se ukončuje, pokud již pacient netrpí PB.
5. Při selhávání léčby nádorové bolesti a PNB zvažovat **využití intervenčních technik léčby nádorové bolesti** – svodné blokády, epidurální a intratékální analgezie, neurolytické techniky, neurochirurgie bolesti. Je vhodné konzultovat algeziologické pracoviště.

Na pracovišti autora se nejvíce osvědčila sublingvální varianta TMF – sublingvální fentanyl. Škála dostupných dávek od 100 mcg do 800 mcg je vyhovující. Důležité je poskytnout pacientovi podrobné instrukce o povaze léčby a způsobu užívání. Přínosné je velmi jednoduché a pohodové užívání. Efektivitu léčby PB sublingválním fentanylem demonstruje kazuistika onkologického pacienta.

Kazuistika

Souhrn

U pacienta JR, 43 let, byl v roce 2017 diagnostikován karcinom distálního jícnu podle CT nálezu bez generalizace. Byla provedena ezofagektomie s náhradou tubulizovaným žaludkem. Závěr z histologického vyšetření: nízcí diferencovaný adenokarcinom se signet ring cell diferenciací, lymfovaskulární invaze, v některých uzlinách patrná infiltrace adenokarcinomem. Následně byla aplikována chemoterapie a radioterapie. Zdravotní stav byl pravidelně kontrolován, opakovaně bylo provedeno endoskopické vyšetření, recidiva tumoru se neprokázala. V roce 2018 přichází do Centra léčby bolesti s problémy v oblasti hrudníku, lokalizovanými retrosternálně, zejména v návaznosti na příjem stravy (vázl příjem tuhé stravy). U pacienta byla identifikována bazální bolest s prvky incidentální PB.

- **Přidružená onemocnění:** roztroušená skleróza t. č. v remisi, chronická bronchitida.
- **Konkomitantní medikace:** Remood, Emanera.
- **Analgetická medikace chronické bolesti:** Tramadol, paracetamol.

- **Vstupní analgetická medikace PB:** Algifen.
- **Změna analgetické medikace PB:** byla zahájena léčba opioidy v transdermální formě. Transtec netoleroval (kontaktní kožní alergie, vertigo), proto byla provedena rotace na fentanyl 12,5 mcg/g (snížená tolerabilita opioidů), posléze 25 mcg/h. Po adaptaci na opioidní medikaci byl k léčbě PB indikován Lunaldin 100 s následnou titrací.

Diagnostika a léčba PB

- **Počet atak PB/den:** 3–6.
- **Intenzita PB při vstupním vyšetření:** 8 podle NRS (0/10).
- **Charakter bolesti, spouštěče:** křečovitá palčivá bolest následující většinou po příjmu tužší stravy, někdy však i spontánně.
- **Lokalizace bolesti:** retrosternální oblast s propagací k nadbříšku.
- **Titrace přípravku Lunaldin:** iniciálně Lunaldin 100, následně 200, aktuálně 400.
- **Intenzita PB při léčbě přípravkem Lunaldin:** do 10 minut významný pokles intenzity bolesti z 8 na 2–3 podle NRS.
- **Délka trvání léčby PB přípravkem Lunaldin:** 2 roky.
- **Vliv léčby PB přípravkem Lunaldin na kvalitu života pacienta:** výrazné zlepšení kontroly bolesti, zejména její limitující průlomové formy.

Průběh léčby PB

Pacient byl v průběhu léčby pravidelně kontrolován chirurgem a onkologem. Nikdy se neprokázala recidiva adenokarcinomu a na endoskopickém vyšetření byla vždy diagnostikována dobrá průchodnost anastomózy. Patofyziologickým podkladem PB je pravděpodobně spastický viscerální mechanismus v úrovni horního GIT. Taxonomicky považujeme stav za nádorovou bolest v důsledku komplexní onkologické léčby. Z patofyziologického hlediska je bolest klasifikována jako hluboká viscerální bolest. Pečlivá analýza bolestivého syndromu je velmi důležitá a má význam pro správnou volbu farmak a individualizaci terapie. Zásadní je zajištění kontroly základní bolesti. Po PB je třeba aktivně pátrat. Efektivní léčbu bolesti u tohoto pacienta zpočátku blokovala zvýšená citlivost na opioidy s výsky-

tem nežádoucích účinků (sedace, vertrigo). Pomalou titrací a s využitím adjuvantních farmak (haloperidol) se pacient postupně na opioidní medikaci adaptoval. Kontrola bolesti se stabilizovala (aktuálně fentanyl 75 mcg/h), ale velkým problémem byla stále PB. Osvědčilo se použití transmukózního fentanylu Lunaldinu. První známky analgezie se objevují někdy již po 5 minutách, účinek Lunaldinu se plnohodnotně rozvíjí do 10–15 minut. Jako přínosná se ukázala preemptivní aplikace cca 15–20 minut před příjmem stravy. Lunaldin aplikuje 3–4× denně. Kontrola bolesti včetně její průlomové varianty zřetelně zlepšila celkovou kvalitu života. Velkou předností sublingvální transmukózní lékové formy je vedle spolehlivé účinnosti i uživatelsky jednoduchá a pohodová aplikace. U pacienta vedle dalšího onkologického dohledu předpokládáme dlouhodobou terapii bolesti.

Závěr

Předpokladem pro nasazení TMF je předchozí využití všech možností komplexní farmakoterapie. Z ekonomického hlediska je tato léčba poměrně nákladná, ale indikace je z etického hlediska nezpochybnitelná. Přestože klíčovým parametrem používaným ve všech klinických studiích na PB je PID (pain intenzity difference – rozdíl v intenzitě bolesti před a po intervenci, hodnota 2 a více se považuje již za významnou známku analgetické účinnosti), z psychologického a klinického hlediska je však pro pacienta důležitější nástup prvního analgetického efektu a celkový dojem, který je dán dosažením maximálního účinku v době, která je pro nemocného ve vztahu k průběhu PB ještě přijatelná. Tento požadavek sublingvální fentanyl splňuje. Jak ukázala současná klinická praxe, TMF (orální a intranazální lékové formy) jsou účinnými a při správném použití i bezpečnými analgetiky pro kontrolu PB. Efektivní léčba PB významně přispívá ke zlepšení kvality života pacientů s NB.

MUDr. Jan Lejčko

Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice,
Plzeň KARIM, Centrum pro léčbu bolesti

e-mail: lejcko@fnplzen.cz

TIRÁŽ

Podpůrná léčba

NAKLADATELSTVÍ A VYDAVATELSTVÍ WE MAKE MEDIA, S. R. O.

JEDNATELKA: MUDr. Ivana Kaderková | **ADRESA:** Italská 24, 120 00 Praha 2, Česká republika | **TEL:** +420 778 476 475

E-MAIL: info@wemakemedia.cz | www.wemakemedia.cz

PŘEDSEDA REDAKČNÍ RADY: prof. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D. | **ČLENOVÉ REDAKČNÍ RADY:** doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.,
prof. MUDr. Zdeněk Ráčil, Ph.D., doc. MUDr. Iveta Kolářová, Ph.D., Mgr. Simona Šípová, MBA

ODPOVĚDNÁ REDAKTORKA: PhDr. Jana Vytlačilová, j.vytlacilova@wemakemedia.cz | **JAZYKOVÁ REDAKTORKA:** PhDr. Hana Kaiserová

ZLOM A GRAFICKÁ ÚPRAVA: We Make Media, s. r. o.

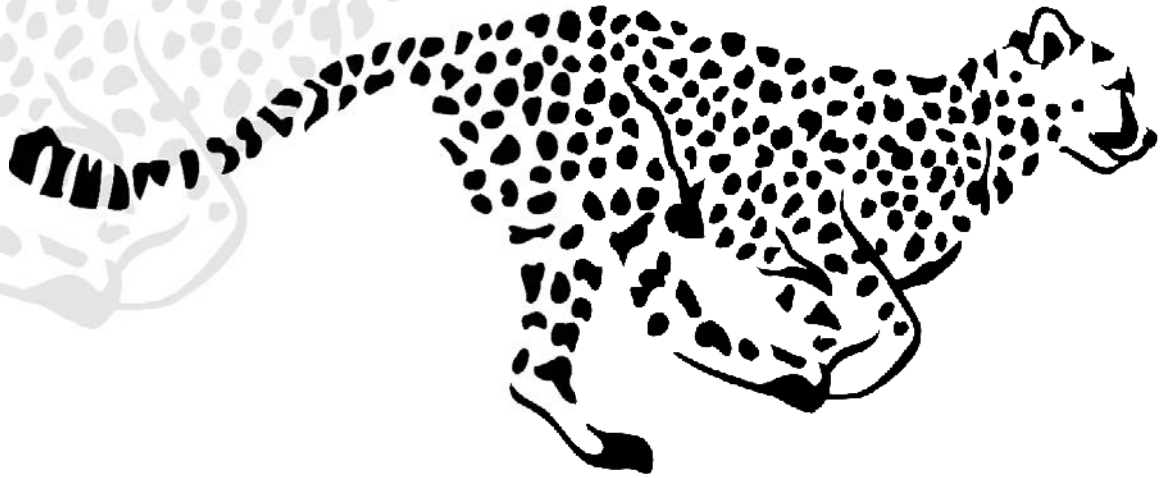
REPRINT ČLÁNKU: J. Lejčko Léčba průlomové bolesti sublingválním fentanylem | **IN:** Podpůrná léčba č. 3/2022

ISBN (TISK): 978-80-88400-30-1 | **ISBN (ON-LINE):** 978-80-88400-31-8 | **DATUM VYDÁNÍ:** prosinec 2022

Jakékoliv kopírování a šíření obsahu nebo jeho části, a to ať v tištěné, nebo elektronické formě je bez souhlasu vydavatele zakázáno.

XXXXXXX

Rychlá úleva od průlomové bolesti^{1,2}



Unikátní patentovaná technologie F.A.S.T. (Fast Acting Sublingual Technology)

Zkrácená informace o přípravku: LUNALDIN 100, 200, 300, 400, 600, 800 mikrogramů sublingvální tablety.

Složení: Fentanylum 100 µg, 200 µg, 300 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg. **Terapeutické indikace:** Zvládnutí průlomové bolesti u dospělých pacientů užívajících opiáty vzhledem ke chronickým bolestem vyvolaným nádorem. Průlomová bolest je přechodnou exacerbací jinak kontrolované chronické bolesti. **Dávkování a způsob podání:** Lunaldin lze podávat pouze pacientům, kteří jsou považováni za tolerantní vůči své opioidní terapii chronické nádorové bolesti. Pacienti lze považovat za tolerantní, pokud užívají nejméně 60 mg perorálního morfinu denně, nejméně 25 µg transdermálního fentanylu za hodinu, nejméně 30 mg oxycodonu denně, nejméně 8 mg hydromorfonu nebo analgeticky ekvivalentní dávku jiného opioidu po dobu jednoho týdne nebo déle. Lunaldin sublingvální tablety podávejte přímo pod jazyk, a to co nejloubeji. Tablety není vhodné polykat, je nutno je ponechat pod jazykem do úplného rozpuštění bez kousání nebo cucání, bez jídla a pití, dokud se sublingvální tableta zcela nerozpustí. U pacientů, kteří mají sucho v ústech, lze sliznici před užitím Lunaldinu zvlhčit vodou. Optimální dávku stanovte titrací směrem nahoru, dle individuálních potřeb pacienta. Všichni pacienti musí terapii zahájit jedinou 100 µg sublingvální tabletou. Pokud se do 15-30 minut od podání jediné tablety nedostaví přiměřená analgezie, lze podat doplňkovou (druhou) 100 µg tabletu. Pokud se do 15-30 minut od podání první dávky nedostaví přiměřená analgezie, je třeba zvážit při příští epizodě průlomové bolesti zvýšení dávky na následující vyšší lékovou sílu. V dávkách 400 µg a vyšších je vhodné nahradit u dodatečné (druhé) tablety sílu 100 µg za 200 µg. Během titrace dávky je možné pacienty poučit, aby pro jakoukoli jednotlivou dávku užívali násobky tablet s obsahem 100 mikrogramů a/nebo 200 mikrogramů. Při jedné příležitosti nesmí být užito více než čtyři (4) tablety. Během titrace i udržovací fáze mají pacienti počkat s léčbou další epizody průlomové bolesti přípravkem Lunaldin alespoň 2 hodiny. Přechod z jiných fentanylových přípravků nelze provést v dávce 1:1, a to vzhledem k různým absorpčním profilům. Při titraci je nutno vzít v potaz klinické potřeby pacienta, věk a přidružená onemocnění. Vysazení léčby: Pokud u pacienta již nedochází k epizodám akutních atak bolesti, přípravek Lunaldin je třeba ihned vysadit. Léčba přetrvávající základní bolesti má být zachována tak, jak je předepsána. Pokud je potřeba vysadit veškerou léčbu opioidy, musí lékař pacienta pečlivě sledovat a řešit riziko náhlých příznaků z vysazení. Lunaldin nesmí být podáván dětem a dospívajícím do 18 let. Pacienti starší, s dysfunkcí ledvin nebo jater je během titrační fáze přípravku Lunaldin třeba pečlivě sledovat, zda nejsou známky toxicity. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Pacienti bez udržovací léčby opioidy, protože hrozí riziko životu nebezpečné respirační deprese. Těžká respirační deprese nebo těžká obstrukce plic. Léčba jiné akutní bolesti než bolesti průlomové. Pacienti léčení léčivými přípravky obsahujícími natrium-oxylát. **Upozornění:** Udržujte mimo dosah dětí. Před zahájením terapie je důležité stabilizovat užívání dlouhodobě působících opioidů. Po opakovaném podání opioidů, například fentanylu, se může vyvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost. Při terapeutickém použití opioidů se může vyskytnout iatrogenní závislost. U pacientů je třeba sledovat příznaky snahy o získání další dávky léku z důvodu možného zneužití. Je třeba opatrnosti u pacientů: s chronickým obstrukčním plicním onemocněním nebo jinými potížemi, které zvyšují náchylnost na respirační deprese, se zvýšenou citlivostí na nitrolební účinky hyperkapnie, se zraněním hlavy, s bradyarytmiemi, s hypovolémií a hypotenzií, u starších pacientů a u pacientů s dysfunkcí jater nebo ledvin, s poraněním úst a mukozitidou. K vývoji potenciálně život ohrožujícího serotoninového syndromu může dojít při současném užití se serotoninovými léčivými přípravky, SSRI a SNRI a s léčivými přípravky, které narušují metabolismus serotoninu (včetně inhibitorů monoaminoxidázy [IMAO]). K tomu může dojít v rámci doporučeného dávkování. Při absenci adekvátní kontroly bolesti je nutné vzít v úvahu možnost hyperalgie, tolerance a progresse základního onemocnění. Tento léčivý přípravek obsahuje sodík. **Interakce:** Fentanyl je třeba podávat opatrně s inhibitory a induktory CYP3A, s jinými látkami tlumícími činnost CNS. Nedoporučuje se současně užívat inhibitory MAO, alkoholu a parciálních agonistů a antagonistů opiátů (například buprenorfin, nalbufin, pentazocin). **Těhotenství a kojení:** Fentanyl nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné. Dlouhodobá léčba tímto přípravkem během těhotenství může způsobit abstinenci příznaky u novorozence. Fentanyl nepoužívejte během porodu (ani císařským řezem) – fentanyl prochází placentou a může způsobit respirační deprese u plodu či novorozence. Kojící ženy nemají fentanyl užívat a kojení se má znovu zahájit nejdříve za 5 dní po posledním podání fentanylu. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** pacienti mají být upozorněni, že nemají řídit ani obsluhovat stroje, pokud budou během léčby trpět závratí, budou ospalí nebo budou mít rozmazané nebo dvojitě vidění. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji pozorované nežádoucí reakce přípravku Lunaldin zahrnují typické opioidní nežádoucí reakce, jako je nauzea, zácpa, somnolence a bolest hlavy. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky při užívání opiátů jsou respirační deprese, hypotenze a šok. **Velmi časté:** nauzea **Časté:** závrat, bolest hlavy, somnolence, zvracení, zácpa, sucho v ústech, dyspnoe, stomatitida, hyperhidrosis, únava. **Uchovávaní:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Balení:** Dětské bezpečnostní blistry uložené v papírové krabičce. Obal jednotlivých lékových sil je barevně odlišen. Velikost balení: 10 nebo 30 sublingválních tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel registrace:** Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21, 1103 Budapešť, Maďarsko. **Registrační čísla:** Lunaldin sublingvální tablety 100 µg: 65/132/09-C; Lunaldin 200 µg: 65/133/09-C; Lunaldin 300 µg: 65/134/09-C; Lunaldin 400 µg: 65/135/09-C; Lunaldin 600 µg: 65/136/09-C; Lunaldin 800 µg: 65/137/09-C. **Datum schválení:** 18.3.2009 Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, se Souhrnem informací o přípravku.**