Faktory ovlivňující průlomovou bolest

Lukáš Pochop

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Poprvé byl pojem průlomová bolest definován v roce 1990, od té doby se vyvíjí jednak definice, ale i terapeutické možnosti. Velkým přínosem k farmakologickému řešení průlomové bolesti jsou transmukózní fentanyl, ale nejen tyto posouvají naše možnosti terapie kupředu. U každého pacienta je třeba komplexně zhodnotit jednotlivé faktory tak, aby management průlomové bolesti byl řešen pro konkrétního pacienta na míru. S rozšiřujícími možnostmi terapie průlomové bolesti se zvyšuje i množství kombinací a postupů, které mohou pacientovi ulevit. Orientace v této problematice zvyšuje jistotu zdravotníků a efektivitu terapie při léčbě pacientů.

Klíčová slova: průlomová bolest, transmukózní fentanyl, opioidy, psychoonkologie.

Factors affecting breakthrough pain

The term “breakthrough pain” was coined in 1990; however, the concept as well as therapeutic approaches have significantly evolved since that time. It was not only transmucosal fentanyl formulations that have broadened the armamentarium of treatment options and contributed to effective breakthrough pain management. Moreover, the abundance of analgesic interventions have also increased the number of combinations and strategies used for pain relief. Therapeutic decisions should be tailored for each patient based on a comprehensive assessment of individual aspects of pain and patient preferences. Understanding of this issue increases the expertise of health professionals and improves treatment outcomes in patients with breakthrough pain.

Key words: breakthrough cancer pain, transmucosal fentanyl, opioids, psycho-oncology.

Úvod

První zavedl pojem průlomová bolest Portenoy a Hagen takřka před 30 lety (1). Postupně se tento pojem ukotvil v základním managementu bolesti. Vývoj našeho poznání upravuje i definici pojmu průlomová bolest a stejně tak i terapeutických možností. V rámci nádorové bolesti rozeznáváme různé druhy chronické bolesti, kdy má každý typ bolesti odlišný farmakologický postup. Stejně tak rozlišujeme různé epizodické bolesti a jednou z těchto je i průlomová bolest (2). Je třeba dobře zhodnotit, jaký typ bolesti nám pacient popisuje a zvážit, zda se jedná o průlomovou bolest, a tedy zda je na místě použít některý z farmakologických postupů, který je k jejímu řešení doporučen. Četnost průlomové bolesti u onkologických pacientů je popisována v širokém rozmezí 19% až 95% a takto široké rozmezí je nejspíše způsobeno

sobeno prozatím nejednoznačným vymezením pojmu.

Co je průlomová bolest?

Dříve byla definována průlomová bolest jako přechodné zhoršení intenzity bolesti, které přichází spontánně, nebo je vyvolané předvídatelným či nepředvídatelným faktorem u pacienta, který má většinu dne analgetickou medikací dobře zmírněnou bolest (3). Tato definice je však nespecifická a lze ji použít v mnoha případech, které ale nemají povahu průlomové bolesti. Proto panuje shoda, že by měly být splněny tyto podmínky, abychom stav mohli definovat jako průlomovou bolest (4).

- Pacient má trvalou analgetickou medikaci při chronické bolesti
 - při intermitentní bolesti nebo pouze mírné bolesti, která nevyžaduje pravidelnou

medikaci, v takovém případě se nejedná o průlomovou bolest.

- Základní bolest je stabilně a adekvátně kontrolována.
 - bolest je více jak 12 hodin z celého dne pod kontrolou – tedy zmírněna na minimálně mírnou bolest (numerická škála 0 až 4 z 10).
- U pacienta vzniká přechodné zhoršení bolesti
 - není určeno, jaké intenzity bolest musí dosáhnout, aby se určovala jako průlomová, ale z klinického pohledu je smysluplné, pokud se jedná o silnou bolest (numerická škála 7 až 10 z 10).
- Průlomová bolest je spojována s rychle působícími silnými opioidy
 - použití je bezpečné u pacientů, kteří užívají pravidelně silné opioidy

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Lukáš Pochop, pochop@mou.cz
Masarykův onkologický ústav, Klinika komplexní onkologické péče
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2019; 13(4): 162–166
Článek přijat redakcí: 20. 5. 2019
Článek přijat k publikaci: 1. 7. 2019

- pokud používáme transdukční fentanyl, měl by mít pacient dávku dlouhodobého opioidu alespoň 60 mg perorálního morfinu za den.

Pokud si vymezíme pojem těmito podmínkami, dojde ke zúžení situací, které můžeme označit jako průlomovou bolest.

Navíc rozeznáváme spontánní a incidentální průlomovou bolest.

- Spontánní epizody se objevují nečekaně bez jasně vyvolávající příčiny. Takovéto ataky vyvolávají frustraci a úzkost, což může vést k vyšší spotřebě medikace, právě pro obavy z další epizody.
- Incidentální epizody jsou vázané na předvídatelnou příčinu. Jedná se o pohybové aktivity, fyzickou zátěž, ale i mikci nebo defekaci. V některých případech to umožňuje preventivní opatření, jako je změna pohybu, pomůcky v podobě ortézy či hole. Popřípadě preventivní medikace v dostatečném předstihu před činnostmi způsobujícími bolest.

Jak je důležitý čas a intenzita?

Délka a průběh jednotlivé epizody je podstatným faktorem pro rozhodování o vhodném terapeutickém postupu. Neméně důležitým aspektem je čas k dosažení maximální intenzity bolesti. Oba tyto faktory jsou velmi individuální od několika sekund až po desítky minut. V observačních studiích u 1 000 onkologických pacientů zkoumali rozložení bolestivých epizod v čase. Délku bolestivé epizody méně než 20 minut udávalo 28 %, epizoda mezi 20 až 60 minutami byla popisována již u 35 % pacientů a epizodu trvající více jak 60 minut udávalo dokonce 37 % pacientů. Velmi podstatné je, že 61 % pacientů udávalo dosažení maximální intenzity bolesti do 10 minut, navíc 62 % pacientů udávalo maximální intenzitu jako silnou bolest (5). Čas a intenzita bolesti hraje důležitou roli v terapeutickém postupu. Zároveň je nutné mít podrobné znalosti o nástupu a trvání účinku jednotlivých analgetik, bez těchto informací se nelze dobře rozhodnout.

- V případě krátkých průlomových bolestí v trvání do několika minut není na místě podávat léky na průlomovou bolest, ale upravit základní dávku stávajících léků nebo přidat dlouhodobě působící koanalgetika.
- V případě středně dlouhých epizod je vhodný transdukční fentanyl – rychlost nástupu je

mezi 5 až 30 minutami a délka efektu mezi 1 až 4 hodinami.

- Při dlouhé epizodě s postupným nástupem bolesti, která trvá několik hodin, je vhodnější použít tabletovou formu rychle se uvolňujícího opioidu, tedy například IR morfin – rychlost nástupu 20 až 40 minut a délka trvání efektu mezi 4 až 6 hodinami.

Jak postupovat?

Podle charakteru bolestivé epizody a stávající medikace lze využít v některých případech i NSA, paracetamol či metamizol. V poslední době je přípustná i kombinace silných a slabých opioidů (příkladem transdermální Fentanyl + rychle se uvolňující Tramadol). V případě rychle se uvolňujícího morfinu je možnost výpočtu záchranné dávky, která činí 5 až 15 % z celodenní spotřeby silných opioidů. Vhodnou formou medikace na průlomovou bolest jsou transdukční fentanyly, jejich výhoda spočívá v aplikační formě: intrasální, sublinguální. Díky přímému přenosu do cévního řečiště, neprochází tyto preparáty přes jaterní parenchym, což nesnižuje jejich plazmatickou hladinu. Rychlost nástupu preparátů se udává mezi 5 až 30 minutami. Zařazení do medikace je možné u pacientů léčených pravidelně silnými opioidy v minimální ekvivalentní dávce 60 mg perorálního morfinu za den. Jejich nevýhodou je, že nelze vypočítat jednotlivou efektivní dávku z celkové denní spotřeby opioidů, také proto titrujeme od nejnižší možné dávky. Ve specifických situacích je variantou aplikace subkutánního morfinu s nástupem efektivity mezi 3 až 10 minutami.

Jak se vyvarovat chyb?

- Dobře vyhodnotit situaci a zasadit ji do kontextu je základem úspěšné intervence. Přibývá pacientů, u kterých nejsou dostatečně ošetřeny další symptomy spojené s onkologickým onemocněním. Tito pacienti trpí úzkostí, depresemi a frustracemi při maladaptaci na základní onkologické onemocnění, ale i z nedostatečně nebo nevhodně nastavené základní analgetické medikace. Časté epizody bolesti mohou být projevem frustrace a úzkosti. V takovém případě použití rychle působících opioidů působí eskalací dávek a spíše než požadovaná úleva se projevuje nežádoucí účinky a v extrémních případech i závislost. V praxi to znamená, že si

pacient říká o záchrannou medikaci, jakmile je to možné a efektivita nebývá dostatečná.

- V případě postižení skeletu je třeba zvážit, zda je možné vybavit pacienta i ortézou či kompenzační pomůckou, protože v případě, že řešíme pouze záchrannou medikaci, vystavujeme pacienta zbytečnému riziku eskalace dávek. V praxi je vhodné pacientovi například před hygienou nebo jinou plánovanou činností podat v dostatečném předstihu rychle působící analgetickou medikaci.
- Při titraci medikace je třeba mít s pacientem dostatečný kontakt, abychom mohli posoudit, zda provedené úpravy mají efekt a jaký je výskyt nežádoucích účinků. V praxi to znamená, že v úvodu je třeba být v kontaktu s pacientem alespoň jedenkrát týdně (možná je i telefonická forma). Vyvarujeme se tak častému užívání nízkých neúčinných dávek.
- V případě hospitalizace se na průlomovou bolest zvykle používá Morfin 10 mg s.c., ale při dimisi pacienti přechází právě na perorální formu rychle uvolňovaného silného opioidu, která však není ekvivalentní. Proto je třeba přepočítat adekvátní množství dle tabulky (příkladem: Morfin 10 mg s.c. odpovídá cca Sevredol 20 až 30 mg tbl. per os nebo IR Oxycodon 15 až 20 mg per os). V případě převodu na transdukční fentanyl je třeba pacienta edukovat o titraci. Vždy začínáme od nejnižší dávky, ale v případě nedostatečného efektu do 10 až 20 minut lze dávku zopakovat. Při další epizodě bolesti užije pacient předchozí účinnou dávku. V praxi to znamená kontrolovat efektivitu námi nastavené medikace.
- Pokud v rámci bolesti dominuje neuropatická složka, jsou základní medikací antikonvulziva, antidepresiva. Do pravidelné medikace zařazujeme nejčastěji tyto preparáty: gabapentin a pregabalin. Pro kontrolu základní neuropatické bolesti je vhodnější strategii postupné zvyšování dávek pregabalinu, než navyšování spotřeby oxycodonu (6). V praxi je podstatná postupná titrace gabapentinu k předcházení nežádoucím účinkům a prozatím je pregabalin až druhou volbou.
- Uvědomit si vývoj bolesti v čase, při pravidelných bolestech na konci dávkového intervalu je třeba myslet na možnost rychlejšího metabolismu preparátů. V praxi je

řešením zkrácení intervalu mezi jednotlivými dávkami. Také se při úpravě medikace varovat přidání více léků současně, protože v případě nežádoucích účinků není zřejmé, který z léků reakci způsobil. Změny neprovádět příliš často, aby mohlo dojít k ustálení plazmatické hladiny jednotlivých farmak.

Jak jsme zdatní v léčbě průlomové bolesti?

Terapie bolesti je ovlivněna vzděláním lékařů, kteří jsou v každodenním kontaktu s pacienty: praktičtí lékaři, onkologové, ale i internisté. Neméně podstatným faktorem je dostupnost lékařů se specializací v léčbě bolesti, jako jsou algeziologové či paliativní lékaři. Dalším podstatným faktorem je množství léčených pacientů a s tímto spojená sebedůvěra ve výběru vhodného postupu. Značné jsou i geografické rozdíly v terapii průlomové bolesti.

Dotazníkový průzkum zaměřený na průlomovou bolest v Německu, Španělsku, Itálii a Francii přinesl překvapivé výsledky. Dotazováni byli onkologové, algeziologové, paliatři, ale i praktičtí lékaři, specializované sestry a pacienti. Ukázalo se, že průměrný čas od diagnózy průlomové bolesti do zahájení terapie je velmi rozdílný, ve Španělsku 13 týdnů a naopak v Německu až 58 týdnů. Prakticky v 80 % se na diagnostice a zahájení terapie podíleli onkologové. Další management průlomové bolesti však byl svěřen praktickým lékařům cca v 50 %

případů, ve Francii je předáno do péče praktiků přes 80 % pacientů. Překvapením bylo, že v rámci terapeutických možností použili cca v 25 % navýšení základní medikace, ve Francii bylo toto číslo dokonce 40 %. Specifikem Německa bylo použití antiflogistik a antipyretik ve 28 %. Rozdíl ve využití tabletových forem rychle se uvolňujících opioidů mezi Německem a Španělskem byl 27 %, resp. 18 %. Naopak transmukózní fentanyl byl častěji využíván ve Španělsku 33 %, oproti Německu, kde byl využit k řešení průlomové bolesti pouze v 19 %. Součástí průzkumu byly i dotazy na sebedůvěru lékařů ve volbě terapie. Nejvyšší důvěru ve své schopnosti projeví paliativní lékaři, a to v 63 %, naopak pouhých 54 % praktických lékařů plně důvěřovalo svým schopnostem v léčbě průlomové bolesti (7).

Obdobný průzkum z České republiky prozatím nemáme. Praktičtí lékaři mají možnost v ČR předepisovat silné opioidy, ale nezdá se, že tato možnost nevyužívají. Prozatím u nás nejsou k dispozici ambulance paliativní medicíny, dostupnost algeziologických ambulancí, také není optimální, a proto je situace v ČR o to složitější.

Jsou další faktory?

Aktuální management nádorové bolesti nalezneme v doporučeních, například České onkologické společnosti v tzv. Modré knize, v kapitole Farmakoterapie nádorové bolesti (8). Základní pravidla, však nemohou zohlednit jednotlivé další faktory, jako je psychické rozpoložení pa-

cienta, genetické polymorfismy, ale i pohlaví a barva vlasů.

Genetické polymorfismy zejména na CYP2D6 mohou být spojeny s individuálními rozdíly v efektivitě opioidů, zejména s rychlými metabolizéry. Hlubší znalosti genetické variability nám poskytnou ucelenější informace o citlivosti na opioidy, ale převedení do klinické praxe v rámci jednoduchých rozhodovacích algoritmů bude asi značně náročné (9).

Melanokortinové receptory (MCR) se podílí na pigmentaci, kdy se receptory MC1R mimo jiné podílí i na vnímání bolesti. Zravné ženy mají vyšší efektivitu analgetik na rozdíl od zravných mužů (10). Zároveň se potvrdilo, že jsou zravní jedinci méně citliví k bolestivým podnětům. V běžné praxi bychom měli zohlednit i tyto faktory a přizpůsobit jím výběr léků, jakož i dávky a interval podávání.

Závěr

Průlomová bolest je velmi široký pojem a každou epizodu bolesti je třeba zhodnotit komplexně a individuálně. Naše znalosti o průlomové bolesti se postupně prohlubují. Stejně tak se vyvíjí terapeutické možnosti a díky různým kombinacím se možnosti vhodných postupů ještě násobí. V běžné praxi většina pacientů profituje z běžně dostupné medikace. Klíčem k úspěchu je tedy dobrá a soustavná erudice lékařů, ale také blízký vztah lékaře s pacientem.

LITERATURA

1. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273–281.
2. Løhre ET, Klepstad P, Bennett MI, et al. European Association for Palliative Care Research Network. 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: 1013–1019.
3. Haugen DF, Hjermstad MJ, Hagen N. Assessment and classification of cancer breakthrough pain: a systematic literature review. *Pain*. 2010; 149(3): 476–482.
4. Sláma O. Průlomová nádorová bolest v klinické praxi. *Bolest*. 2017; 20(4): 169–172.

5. Davies A, Buchanan A, Zeppetella G, et al. Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 619–628.
6. Garassino MC, et al. Randomised phase II trial (NCT00637975) evaluating activity and toxicity of two different escalating strategies for pregabalin and oxycodone combination therapy for neuropathic pain in cancer patients. *PLoS One* 2013.
7. O'Hagan P, Mercadante S. Breakthrough cancer pain: The importance of the right treatment at the right time. *Eur J Pain*. 2018; 22(7): 1362–1374.
8. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/modra-kniha/18/698.pdf> (5/2019).

9. Vieira CMP, Frago RM, et al. Pain polymorphisms and opioids: An evidence based review. *Mol Med Rep*. 2019; 19(3): 1423–1434.
10. Mogil JS, Wilson SG, et al. The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100(8): 4867–4872.
11. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al. Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain. *J Clin Oncol*. 2016; 34(5): 436–442.
12. Mercadante S, Prestia G, Casuccio A. The use of sublingual fentanyl for breakthrough pain by using doses proportional to opioid basal regimen. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 1527–1532.