

Monika Rucińska^{1,2}, Piotr Jakubów^{2,3}, Dariusz Kożuchowski², Jakub Jabłoński⁴,
Jan J. Braszko³, Marek Z. Wojtukiewicz¹

¹Zakład Onkologii Akademii Medycznej w Białymstoku

²Hospicjum Domowe w Białymstoku

³Zakład Farmakologii Klinicznej Akademii Medycznej w Białymstoku

⁴Zakład Toksykologii Akademii Medycznej w Białymstoku

Ocena skuteczności fentanylu podawanego przezśluzówkowo w terapii bólów przebijających u chorych na nowotwory

Evaluation of the effectiveness of oral transmucosal fentanyl in the treatment of breakthrough pain in cancer patients

Streszczenie

Wstęp. Bóle przebijające, które występują u chorych na nowotwory leczonych z powodu bólu przewlekłego, stanowią ważny problem kliniczny. W terapii tego rodzaju bólu stosuje się tzw. dawki ratujące silnie i szybko działających leków przeciwbólowych. Celem badania była ocena przeciwbólowego efektu roztworu cytrynianu fentanylu podawanego przezśluzówkowo.

Materiał i metody. Badaniem objęto 26 pacjentów Hospicjum w Białymstoku, u których stosowano fentanyl przezskórny jako podstawową terapię bólu oraz wodny roztwór morfiny doustnie lub roztwór cytrynianu fentanylu przezśluzówkowo w wypadku wystąpienia bólu przebijającego. Oceniano natężenie bólu podstawowego oraz przebijającego, czas od podania leku do ustąpienia bólu przebijającego, preferencje w wyborze leku oraz stężenie fentanylu w surowicy krwi.

Wyniki. Średnie natężenie bólu podstawowego oceniono w skali VAS na 2,1, zaś bólu przebijającego na 6. Stopień analgezji po podaniu obu preparatów był analogiczny, przy czym fentanyl podany przezśluzówkowo działał zamiennie szybciej niż morfina podana doustnie. Stężenie fentanylu w surowicy krwi wahało się w granicach 0,39–1,86 ng/ml i nie ulegało wykrywalnemu podwyższeniu po podaniu dodatkowej dawki preparatu w formie przezśluzówkowej.

Wnioski. Fentanyl podawany przezśluzówkowo stanowi skuteczną i akceptowaną przez pacjentów formę terapii bólów przebijających u chorych na nowotwory.

Słowa kluczowe: fentanyl, ból przebijający

Abstract

Background. In cancer patients persistent pain can co-exist with acute, severe pain, so called breakthrough pain. This kind of pain is relatively common, and difficult to treat. Breakthrough pain is usually managed with supplemental strong and short-acting analgesic medications. The objective of this work was to evaluate effectiveness of oral transmucosal fentanyl citrate for the management of the breakthrough pain.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Marek Z. Wojtukiewicz

Zakład Onkologii AM

ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok

tel. +48 (0 85) 743 55 10, tel./faks: +48 (0 85) 732 04 81



Polska Medycyna Paliatywna 2004, 3, 1, 3–7

Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1644-115X

Materials and methods. 26 adult patients of Hospice of Białystok with persistent cancer pain were recruited into this study. Patients received transdermal fentanyl for persistent pain and oral morphine or transmucosal fentanyl for breakthrough pain. Chronic and breakthrough pain intensity, time to pain relief and patients' satisfaction scores were recorded.

Results. The median of chronic pain intensity was 2.1 and median of breakthrough pain was 6 according to visual analogue scale (VAS). There was no difference between oral morphine and submucosal fentanyl in pain relief, but time to pain relief was significantly shorter in case of fentanyl. Plasma fentanyl concentrations ranged between 0.39 and 1.86 ng/ml and did not increase after transmucosal administration of fentanyl.

Conclusions. Transmucosal fentanyl appears effective in the management of breakthrough pain. Cancer patients found this therapy acceptable.

Key words: fentanyl, breakthrough pain

Wstęp

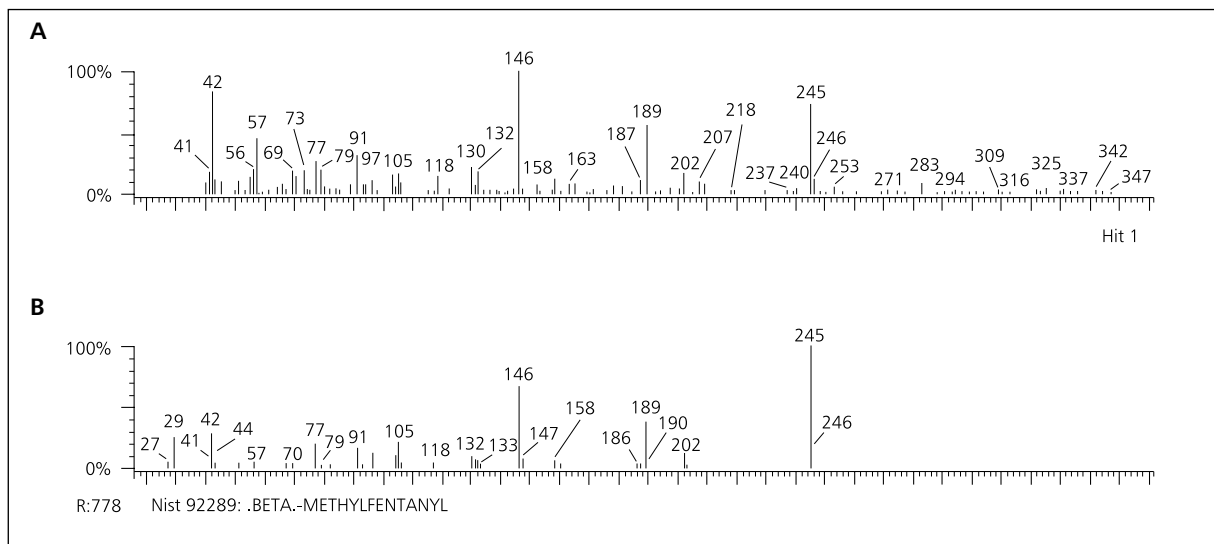
Ból jest jednym z głównych objawów towarzyszących chorobie nowotworowej. Około 50% pacjentów leczonych przyczynowo z powodu nowotworów odczuwa dolegliwości bólowe, a w terminalnej fazie choroby nowotworowej ból przewlekły występuje u 75–95% chorych [1, 2]. W leczeniu przewlekłego bólu związanego z chorobą nowotworową obecnie obowiązują zasady opracowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [3]. Zaproponowana przez WHO tzw. trójstopniowa drabina analgetyczna umożliwia dobrą kontrolę bólu u 70–90% chorych odczuwających nawet silne bóle [4–6].

Nadal jednak istotny problem terapii przeciwbólowej stanowią tzw. bóle przebijające, występujące u większości chorych [7, 8]. Bóle przebijające zaczęto obserwować i opisywać w latach 90., gdy do terapii wprowadzono preparaty opioidowe o przedłużonym czasie działania [9]. Ból przebijający jest to „ostry, przemijający, napadowy ból nakładający się na dotychczas istniejące, stałe dolegliwości lub przebijający się podczas skutecznej terapii przeciwbólowej” [1]. Ból przebijający charakteryzuje się nagłym początkiem, szybkim narastaniem natężenia, które w przeciągu 3–5 min osiąga wartość przekraczającą 5 w skali VAS (*visual analogue scale*), oraz krótkim (ok. 30 min) czasem trwania [9–11]. Występuje z różną częstością — zazwyczaj kilka razy dziennie [10, 11]. U większości chorych (60–80%) nie obserwuje się objawów prodromalnych poprzedzających ból przebijający. Obecność tego typu bólu znacznie pogarsza komfort życia chorych na nowotwory. Dotychczas jednoznacznie nie określono sposobów leczenia bólu przebijającego.

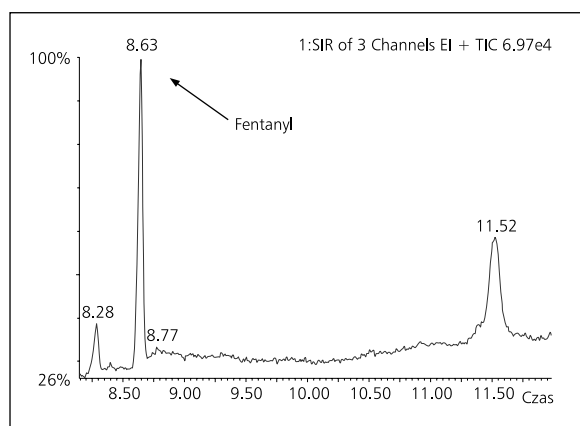
Celem badania była ocena skuteczności przeciwbólowego działania fentanylu podawanego przezśluzówkowo w leczeniu bólów przebijających u chorych na nowotwory leczonych fentanylem przezskórnym (TTS).

Materiał i metody

Badaniem objęto 26 pacjentów Hospicjum Domowego i Stacjonarnego w Białymstoku (14 mężczyzn, 12 kobiet; średnia wieku 65 lat) leczonych z powodu bólu w przebiegu choroby nowotworowej. Wszyscy chorzy byli w dobrym lub dość dobrym stanie ogólnym (0–2 wg skali WHO). Pacjenci wymagali terapii silnymi lekami opioidowymi i otrzymywali fentanyl TTS (w dawce 25 $\mu\text{g}/\text{h}$ lub 50 $\mu\text{g}/\text{h}$). U wszystkich poddanych badaniu chorych występowały okresowo silne bóle, niemożliwe do opanowania za pomocą podstawowej dawki opioidu, zakwalifikowane jako bóle przebijające. Bóle przebijające miały ten sam charakter i lokalizację, co ból podstawowy. W terapii bólów przebijających stosowano wodny roztwór chlorowodoru morfiny (10 mg/10 ml) podawany doustnie lub roztwór cytrynianu fentanylu (50 $\mu\text{g}/1\text{ml}$) przetrzymywany w jamie ustnej przez około 5 min i wchłaniający się przez jej śluzówki. Do oceny bólu podstawowego i bólu przebijającego użyto 10-stopniowej skali wizualno-analogowej (VAS, *visual analogue scale*), gdzie 0 oznaczało brak bólu, a 10 — maksymalny ból, jaki chory mógł sobie wyobrazić [12]. Oceniano czas od podania leku do ustąpienia bólu przebijającego, akceptację formy przezśluzówkowej leku przeciwbólowego i preferencje pacjentów w wyborze leku (do analizy statystycznej wykorzystano test *t*-Studenta). Ponadto u 8 chorych oznaczono stężenie fentanylu w surowicy krwi podczas stosowania podstawowej dawki fentanylu TTS oraz 20 min po podaniu fentanylu przezśluzówkowo za pomocą chromatografii gazowej z detekcją w spektrometrze masowym (GCMS, *gas chromatography-mass spectrometry*). Fentanyl zidentyfikowano, porównując uzyskane widmo masowe z widmem referencyjnym z biblioteki widm masowych NIST (*National Institute of Standards and Technology*) (ryc. 1). Analizę ilościową przeprowadzono za pomocą chromatografu PerkinElmer TurboMass metodą SIR, z wykorzystaniem jonów charakterystycznych 146, 189 i 245 (ryc. 2).



Rycina 1. Widmo masowe fentanylu. A — widmo uzyskane z badanej próby. B — widmo referencyjne z biblioteki NIST
Figure 1. Mass spectrum of fentanyl. A — taken from examined patient's plasma sample. B — from NIST mass spectral library



Rycina 2. Przykładowy chromatogram uzyskany z surowicy krwi pacjenta leczonego fentanylem TTS w dawce 50 µg/h
Figure 2. Chromatogram obtained from blood serum of patients with fentanyl TTS 50 µg/h

Wyniki

Średnie natężenie bólu podstawowego u obserwowanych pacjentów w skali VAS wyniosło 2,1. Tylko 2 chorych skarżyło się na ból o natężeniu przekraczającym wartość 3 w skali VAS. Natężenie bólu przebijającego w skali VAS średnio wynosiło 6 (4,8–8,2). Po podaniu szybko działającego opioidowego leku przeciwbólowego natężenie bólu obniżało się średnio do wartości 2,5 w skali VAS (tab. 1). Nie zaobserwowano różnic w stopniu analgezji uzyskanym po zastosowaniu morfiny podawanej doustnie i fentanylu podawanego przezszluzówkowo. Natomiast wykazano istotnie szybsze ustępowanie bólu po podaniu fentanylu przezszluzówkowo

Tabela 1. Natężenie bólu u analizowanych chorych oceniane w skali VAS

	Natężenie bólu w skali VAS	
	Wartość średnia	Zakres
Ból podstawowy	2,1	0,5–4,2
Ból przebijający	6,0	4,8–8,2
Ból przebijający po podaniu morfiny doustnie	2,6	1,6–3,4
Ból przebijający po podaniu fentanylu przezszluzówkowo	2,5	1,6–3,2

VAS (visual analogue scale) — skala wizualno-analogowa

Tabela 2. Czas upływający od podania leku do ustąpienia bólu przebijającego

	Czas od podania leku do ustąpienia dolegliwości (min)	
	Średnio	Zakres
Po podaniu morfiny doustnie	25	20–40
Po podaniu fentanylu przezszluzówkowo	10	5–15

w porównaniu z morfiną stosowaną doustnie (śr. 10 i 25 min; $p < 0,05$) (tab. 2). Chorzy w zasadzie akceptowali przezszluzówkową postać leku przeciwbólowego, jednak nie wykazywali żadnych preferencji w wyborze formy doustnej czy przezszluzówkowej.

Stężenie fentanylu w surowicy krwi u pacjentów leczonych fentanylem przezskórnym w dawce 25 µg/h wyniosło średnio 0,51 ng/ml (0,39–0,78 ng/ml), natomiast przy stosowaniu dawki 50 µg/h osiągnęło war-

tość 0,84 ng/ml (0,71–1,86 ng/ml). Nie zaobserwowano podwyższenia stężenia fentanylu w surowicy krwi po dodatkowym podaniu tego samego leku w formie przezśluzówkowej. Dwadzieścia minut po podaniu (tj. w czasie, kiedy stężenie fentanylu podawanego przez śluzówkę uzyskuje najwyższą wartość) u żadnego badanego pacjenta stężenie fentanylu nie przekraczało 1,86 ng/ml, tj. maksymalnej wartości uzyskanej u chorych leczonych podstawową dawką fentanylu TTS.

Dyskusja

Terapia bólu przebijającego stanowi istotne i ciągle jeszcze nierozstrzygnięte zagadnienie. Najczęściej w leczeniu tego typu bólu stosuje się dodatkowe dawki leku przeciwbólowego — tzw. dawki ratujące, które mają znosić lub czasami zapobiegać epizodom bólu przebijającego [9, 13]. Zazwyczaj w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego i towarzyszącego mu bólu przebijającego podaje się ten sam lek, odpowiednio w formie preparatów długo- i krótkodziałających [13]. Lek odpowiedni do leczenia tego rodzaju bólu powinien szybko się wchłaniać do krwiobiegu, szybko osiągać we krwi stężenie terapeutyczne i mieć krótki czas działania. Zgodnie z zasadami terapii bólu w przebiegu choroby nowotworowej najkorzystniejszą formą jest leczenie nieinwazyjne, czyli analgezja doustna. Krótkodziałająca morfina podawana doustnie pod postacią roztworu wodnego jest najczęściej stosowanym preparatem w leczeniu bólu przebijającego u chorych na nowotwory otrzymujących leki z III stopnia drabiny analgetycznej WHO. Początek działania morfiny obserwuje się jednak dopiero po 30–45 min od podania leku.

Innym sposobem podawania leków przeciwbólowych w terapii bólów przebijających jest droga przezśluzówkowa, gdyż wchłanianie przez błonę śluzową jamy ustnej jest stosunkowo dobre i szybkie ze względu na bogate unaczynienie tego obszaru. Ponadto przy tej formie podawania leku eliminuje się tzw. efekt pierwszego przejścia przez wątrobę. Morfina, jako związek źle rozpuszczający się w tłuszczach, słabo wchłania się przez śluzówkę. W pH jamy ustnej morfina ulega jonizacji powyżej 90%, co dodatkowo hamuje jej absorpcję do krążenia [14]. Biodostępność morfiny podawanej przezśluzówkowo wynosi około 18% [15]. Podjęzykowe podawanie morfiny zastosowano po raz pierwszy w 1984 roku [16], chociaż ze względu na wspomniane trudności taka forma podawania leku nie upowszechniła się w leczeniu bólów przebijających.

Drugi najczęściej stosowany w leczeniu bólu związanego z chorobą nowotworową opioid — fentanyl — w odróżnieniu się od morfiny jest związkiem lipo-

filnym. W związku z tym szybko wchłania się przez błonę śluzową, a pH śliny dodatkowo ułatwia jego penetrację do mikrokrążenia [16]. Maksymalne stężenie w surowicy krwi stwierdza się po 20 min [17], a działanie analgetyczne już po 5–10 min od przezśluzówkowego podania fentanylu [18]. Działanie to utrzymuje się 25–30 min [19]. Biodostępność tej formy fentanylu wynosi około 50%, tj. 25% podanego fentanylu wchłania się przez śluzówkę jamy ustnej i działa bez tzw. efektu pierwszego przejścia; 75% jest połykane, z czego 1/3 wchłania się do krwiobiegu w przewodzie pokarmowym [17].

Wobec powyższych spostrzeżeń słuszne jest podejmowanie prób zastosowania fentanylu w formie przezśluzówkowej w terapii bólu przebijającego u chorych na nowotwory. Pierwsze doniesienie o zastosowaniu fentanylu przezśluzówkowego opublikowali w 1991 roku Fine i wsp. [20]. Autorzy podawali fentanyl kilkakrotnie w ciągu dnia 10 chorym z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi, uzyskując znamienne zmniejszenie dolegliwości bólowych u większości pacjentów średnio po upływie 10 min od podania leku. Następnie przeprowadzono kilka dalszych badań z użyciem tego leku. Portenoy i wsp. wykazali, iż u 74% spośród 65 pacjentów cierpiących na bóle przebijające, u których stosowano morfinę jako leczenie podstawowe, uzyskano zadowalający efekt przeciwbólowy przy użyciu fentanylu przezśluzówkowego [21]. Analogicznie jak w niniejszym badaniu, natężenie bólu przebijającego określane w skali VAS wynosiło średnio 6. Po 15 min od podania fentanylu natężenie bólu obniżało się do wartości 2,1, w niniejszym materiale do 2,5, mimo że stosowano znacznie mniejszą dawkę fentanylu (50 μ g vs. 200 μ g). Podobnie w badaniu Christie i wsp. [22] fentanyl przezśluzówkowy w sposób zadowalający znosił bóle przebijające u około 75% spośród 62 chorych otrzymujących fentanyl przezskórny. Nie wykazano zależności pomiędzy dawką dobową podstawowego leku opioidowego a dawką fentanylu znoszącą ból przebijający [21, 22]. Fentanyl podawany przezśluzówkowo jest dobrze tolerowany. Najczęściej występujące powikłania są podobne do tych, jakie występują w przypadku innych leków opioidowych i są to: senność, nudności, wymioty, zaparcia [21–23]. Nie stwierdza się ciężkich powikłań. Co ciekawe, okazało się, iż możliwe jest stosowanie tej formy fentanylu także u pacjentów z ostrym odczynem popromiennym ze strony błony śluzowej jamy ustnej w 2 i 3 stopniu — leczenie było efektywne i dobrze tolerowane przez 78% chorych [24]. W dwóch badaniach wykazano, iż większość pacjentów chętniej wybierała fentanyl przezśluzówkowy niż morfinę doustną w kontynuacji leczenia

bólu przebijającego po zakończeniu badania (odpowiednio w 80% i 94%) [23, 25]. Analizowani chorzy nie wykazywali preferencji w wyborze którejs z wymienionych form terapii, mimo iż szybciej uzyskiwali efekt przeciwbólowy po zażyciu fentanylu niż morfiny. Może wynikać to z faktu, iż stosowano roztwór fentanylu, który ma gorzki i nieprzyjemny smak, a ponadto przetrzymywanie i niepołykanie takiej substancji przez 5 min jest trudne i niewygodne.

Stężenie fentanylu w surowicy krwi u pacjentów, którzy otrzymywali fentanyl przezśluzówkowo, nie wzrastało w sposób istotny, co świadczy o bezpieczeństwie stosowania małych dawek tego leku w terapii bólów przebijających.

Reasumując, można stwierdzić, iż fentanyl przezśluzówkowy stanowi skuteczną, bezpieczną i dobrze ocenianą przez pacjentów formę leczenia bólu przebijającego u chorych na nowotwory otrzymujących fentanyl przezskórny. Główną zaletą tej formy terapii jest szybkie uzyskanie efektu analgetycznego i stosunkowo krótkie działanie, co znakomicie odpowiada potrzebom pojawiającym się w związku z bólem przebijającym. Na świecie dostępne są już fabryczne preparaty fentanylu do stosowania przezśluzówkowego (pod postacią „lizaków”), niestety nie zostały one jeszcze dopuszczone do użytku w Polsce.

Piśmiennictwo

- Jarosz J., Hilgier M. Leczenie bólów nowotworowych. Wydawnictwo Czelej, Lublin 1997.
- Twycross R. Symptom management in advanced cancer. Wyd. 2. Radcliffe Medical Press Ltd. Oxon UK 1997.
- World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva 1986.
- World Health Organization. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. Wyd. 2. Geneva 1996.
- Mercadante S. Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. *Cancer* 1999; 85: 1849–1858.
- Hanks G.W., de Conno F., Cherny N., Hanna M., Kalso E., McQuay H.J. i wsp. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br. J. Cancer* 2001; 84: 587–593.
- Rucińska M., Iwanowska J., Wojtukiewicz M.Z. Ból przebijający — charakterystyka i leczenie. *Nowotwory* 2001; 51: 289–292.
- Hilgier M. Bóle przebijające w chorobie nowotworowej. *Współczesna Onkol.* 2001; 5: 168–174.
- Portenoy R.K., Hagen N.A. Breakthrough pain: definition prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273–281.
- Zeppetella G., O'Doherty C.A., Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J. Pain Symptom. Manage.* 2000; 20: 87–92.
- Portenoy R.K., Payne D., Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999; 81: 129–134.
- McCaffery M., Pasero C. *Pain: Clinical manual*. Wyd. 2. Mosby St. Louis, Missouri 1999.
- Bruera E., Lawlor P. Cancer pain management. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1997; 41: 146–153.
- Robinson J.M., Wilkie D.J., Campbell B. Sublingual and oral morphine administration. *Nurs. Clin. North. Am.* 1995; 30: 725–743.
- Weinberg D.S., Inturrisi C.E., Reidenberg B., Moulin D.E., Nip T.J., Wallenstein S. i wsp. Sublingual absorption of selected opioid analgesics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1988; 44: 335–342.
- Whitman H.H. Sublingual morphine: A novel route of administration. *Am. J. Nurs.* 1984; 84: 939.
- Streisand J.B., Varvel J.R., Stanski D.R., Le Maire L., Ashburn M.A., Hague B.I. i wsp. Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 1991; 75: 223–229.
- Lichter J.L., Sevarino F.B., Joshi G.P., Busch M.A., Nordbrock E., Ginsberg B. The relative potency of oral transmucosal fentanyl citrate compared with intravenous morphine in the treatment of moderate to severe postoperative pain. *Anesth. Analg.* 1999; 89: 732–738.
- Cleary J.F. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in treatment of breakthrough pain. *Semin. Oncol.* 1997; 24 (supl. 16): 1613–1619.
- Fine P.G., Marcus M., DeBoer A.J., Van der Oord B. An open label study of oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 1991; 45: 149–153.
- Portenoy R.K., Payne R., Coluzzi P., Raschko J.W., Lyss A., Busch M.A. i wsp. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 1999; 79: 303–312.
- Christie J.M., Simmonds M., Patt R., Coluzzi P., Busch M.A., Nordbrock E. i wsp. Dose-titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3238–3245.
- Farrar J.T., Cleary J., Rauck R., Busch M., Nordbrock E. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J. Nat. Cancer Inst.* 1998; 90: 611–666.
- Portenoy R.K., Lapin J., Shaiova L., Manco L.S., Shasha D., Hu K. i wsp. Tolerability and effects of two formulations of oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC; ACTIQ) in patients with oral mucositis. *American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting, Orlando 2002* (streszczenie 243a).
- Coluzzi P.H., Schwartzberg L., Conroy J.D., Charapata S., Gay M., Busch M.A. i wsp. Breakthrough cancer pain: A randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001; 91: 123–130.