

Ewa Żurawińska-Grzelka

Klinika Chorób Wewnętrznych, Hematologii i Onkologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Zastosowanie tabletek podjęzykowych fentanylu w leczeniu bólu przebijającego u chorego z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca

Streszczenie

Rak płuca jest obecnie najczęściej występującym nowotworem złośliwym na świecie (ok. 1,8 mln zachorowań rocznie), zwykle wykrywanym w stadium zaawansowanym, o agresywnym przebiegu, którego wyniki leczenia są nadal niezadowalające (1,6 mln zgonów rocznie). W przebiegu raka płuca występuje wiele objawów wymagających leczenia — jednym z najważniejszych jest ból. U chorych na nowotwory występuje kilka rodzajów bólu — ze względu na patomechanizm: ból receptorowy i neuropatyczny, ze względu na czas trwania: ból podstawowy i przebijający. W leczeniu każdego rodzaju bólu stosowane są leki o różnym mechanizmie i czasie działania. W artykule opisano przypadek chorego na przerzutowego raka płuca, u którego zastosowano fentanyl w tabletkach podjęzykowych w leczeniu bólu przebijającego.

Palliat Med Pract 2020; 14, supl. 1: 6–10

Słowa kluczowe: tabletki podjęzykowe fentanylu, ból przebijający, przerzutowy rak płuca

Wstęp

W ogólnej populacji chorych na nowotwory częstość występowania bólu podstawowego lub przebijającego wynosi 59,2%, jednak u chorych hospitalizowanych z zaawansowanym nowotworem częstość ta jest znacznie większa i wynosi około 80% [8]. Ból u chorych na nowotwory to nie tylko subiektywne i przykre odczucie, w którym mieszczą się wszystkie rodzaje bólu występujące w przebiegu choroby nowotworowej, pojawiające się przed rozpoczęciem, bądź podczas terapii przeciwnowotworowej lub będące jej niepożądanym skutkiem, ale również cierpienia z przyczyn psychologicznych, egzystencjalnych lub duchowych.

U chorych z bólem przewlekłym istotnym zagadnieniem, oprócz skutecznego leczenia bólu podstawowego, pozostaje ból przebijający. Ból przebijający (BTP, *break-through pain*) to nagle i przemijające nasilenie dolegliwości bólowych u chorych z towarzyszącym bólem podstawowym w przebiegu choroby nowotworowej [1]. Z uwagi na napadowy charakter, szybkie narastanie (3–5 min), znaczne nasilenie i krótki czas trwania (30–90 min), BTP wymaga zastosowanie skutecznego leczenia.

Opis przypadku

Chory lat 70 z rozpoznaniem zaawansowanego raka płuca prawego został przyjęty do Kliniki Onko-

Adres do korespondencji:

Ewa Żurawińska-Grzelka

Klinika Chorób Wewnętrznych, Hematologii i Onkologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa

tel.: +48 22 599 13 91, e-mail: ewa.zurawinska@uckwum.pl



Palliative Medicine in Practice 2020; 14, supl. 1, 6–10

Copyright © Via Medica, ISSN 2545-0425

DOI: 10.5603/PMPI.2020.0033

logii 10 grudnia 2019 roku w celu włączenia leczenia systemowego. Chory, z zawodu rolnik, obecnie na emeryturze. W wywiadzie POCHP i nikotynizm (50 paczkolet). Wywiad rodzinny w kierunku chorób nowotworowych negatywny.

W sierpniu 2019 roku wystąpiła u chorego infekcja dróg oddechowych, niepoddająca się leczeniu antybiotykami stosowanymi ambulatoryjnie (amoksylicynę z kwasem klawulanowym, następnie klarytromycynę). W wykonanym RTG klatki piersiowej stwierdzono poszerzenie cienia śródpiersia i guz płuca prawego o średnicy 10 cm. W październiku 2019 roku wykonano tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej, w której stwierdzono w prawej wnęce płucnej i w płacie dolnym płuca prawego guz o wymiarach 115 × 87 × 102 mm, powiększone węzły chłonne śródpiersia i guzowato zmienione nadnercza. Na podstawie badania histopatologicznego materiału pobranego z guza podczas biopsji przezoskrzelowej rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca G3, najprawdopodobniej płaskonabłonkowego (IHC: p40+, CK 5/6+, CK7-/+ , TTF1-/+ , Synaptofizyna+). Badanie w kierunku mutacji EGFR i ALK/ROS dało wynik ujemny, ekspresja antygenu PD-L1 poniżej 1%.

Podczas przyjęcia do Kliniki chory w stanie ogólnym dość dobrym zgłaszał osłabienie, brak apetytu, okresowo bóle w klatce piersiowej ustępujące po podaniu jednej tabletki paracetamolu z tramadolem 2 razy na dobę. Stan sprawności ECOG 1/2. Chory był wydolny oddechowo (saturacja O₂ 96%) i krążeniowo. Wykonano CT klatki piersiowej i jamy brzusznej w celu oceny zaawansowania choroby przed włączeniem leczenia systemowego.

W opisie CT z dnia 11 grudnia 2019 roku stwierdzono w prawej wnęce płucnej naciek o wymiarach 70 × 140 mm uciskający tylną część prawej przepony, całkowicie zamykający oskrzele dolnopłątowe i prawie całkowicie oskrzele górnopłątowe i płata środkowego. Całkowita niedodma płata dolnego, duże zmiany niedodmowo — zapalne płata środkowego i dolnego. Guz nacieka prawą tętnicę płucną, znacznie ją zwężając, zmiana nacieka obydwie żyły płucne prawe, z zachowanym widocznym przepływem. Zmiany uciskają żyłę główną górną, widoczne krążenie oboczne. Nie można wykluczyć naciekania osierdzia. W osierdziu płyn do 12 mm. Powiększone przerzutowe węzły chłonne:

- śródpiersia górnego do 14 mm;
- przytchawicy dolny prawy 32 mm;
- okna aortalno-płucnego do 14 mm;
- podostrogowy do 16 mm.

Płyn w prawej jamie opłucnej do 23 mm. Przerzutowy guz 17 mm w opłucnej płata górnego prawego.

Guz nadnercza prawego o wymiarach 20 × 14 mm i lewego o wymiarach 10 × 14 mm. Zaawansowanie choroby oceniono jako T4N2M1C — stopień zaawansowania klinicznego (CS) IVB. Chory został zakwalifikowany do chemioterapii paliatywnej według protokołu PG (cisplatyna 75 mg/m² dzień 1, gemcytabina 1000 mg/m², dzień 1,8, cykl, co 21 dni), część I cyklu chemioterapii podano w dnia 13 grudnia 2019 roku.

Podczas hospitalizacji obserwowano dolegliwości bólowe pomimo stosowanego leczenia tabletkami paracetamolu z tramadolem, jednak chory nie wyraził zgody, aby przy wypisie zmienić leczenie przeciwbólowe, twierdząc, że w domu ból był skutecznie leczony przy zastosowaniu wymienionego produktu. Zalecono wsparcie żywieniowe Nutramil 2 razy dziennie. Włączono profilaktykę przeciwzakrzepową w postaci enoksaparyny 40 mg raz dziennie drogą podskórną. W terminie podania drugiej części I cyklu wystąpiła gorączka, w badaniach laboratoryjnych wzrost CRP do 250 mg/l. Odroczone podanie cytostatyków, zastosowano antybiotykoterapię empiryczną.

W dniu 8 stycznia 2020 roku podano pierwszą część II cyklu schematu PG (75% dawki należnej z powodu osłabienia). W dniu 16 stycznia 2020 roku podano drugą część II cyklu PG. Podczas drugiego cyklu PG chory zgłosił nasilenie bólu w klatce piersiowej i wystąpienie nowych dolegliwości bólowych w okolicy kręgosłupa piersiowego i lędźwiowo-krzyżowego o natężeniu 7–8 w skali numerycznej natężenia bólu (NRS, *numerical rating scale*). Za zgodą chorego zdecydowano o zmianie leczenia przeciwbólowego. Odstawiono paracetamol z tramadolem, włączono paracetamol w dawce 2 razy dziennie 1 g, deksketoprofen 2 razy dziennie 50 mg, fentanyl TTS 25 µg/godzinę, pregabalinę 2 razy dziennie 75 mg. Przy występowaniu BTP zlecono fentanyl w postaci aerozolu podawanego drogą donosową, rozpoczynając od dawki 100 mcg w razie BTP, dawkę stopniowo zwiększono do 400 µg.

Dwukrotnie podczas leczenia z powodu nasilenia duszności (ale bez spadku saturacji krwi tlenem) wykonano torakocentezę, ewakuując za każdym razem około 1000 ml płynu z prawej jamy opłucnej. Podczas kolejnych hospitalizacji stwierdzono hiperkalcemię, dlatego podawano kwas zoledronowy. Stan kliniczny chorego z narastającym poziomem płynu w prawej jamie opłucnej, nasilającymi się dolegliwościami bólowymi budził podejrzenie progresji choroby nowotworowej. W wykonanej CT potwierdzono progresję choroby: prawa jama opłucnej prawie całkowicie wypełniona płynem i spadniętym prawym płucem, guz płuca nie do odróżnienia wśród spadniętego mięszu, powiększone węzły chłonne szyjne głębokie — prawy 9 mm, lewy 6 mm. Powiększone węzły chłonne w klatce piersiowej do 30 mm, obecna zmiana

Tabela 1. Wyniki badań laboratoryjnych

Hemoglobina [g/dl]	12,2
Hematokryt (%)	36,2
WBC [$10^3/\mu\text{l}$]	11,05
Granulocyty obojętnochłonne [$10^3/\mu\text{l}$]	8,53
PLT [$10^6/\mu\text{l}$]	395
Sód [mmol/l]	136,7
Potas [mmol/l]	4,82
Wapń [mmol/l]	2,71
Glukoza [mg/dl]	111
Kwas moczowy [mg/dl]	3,6
Kreatynina [mg/dl]	0,72
GFR według MDRD [ml/min/1,73 m ²]	95
Mocznik [mg/dl]	31
ALT [U/l]	43
AST [U/l]	23
Bilirubina [mg/dl]	0,24
D-dimery [ng/ml]	3026

lityczna w nasadzie łuku kręgu L2 średnicy 22 mm ze złamaniem górnej blaszki granicznej na jej poziomie. Pomimo stwierdzenia progresji choroby stan chorego pozostawał dość dobry. Nie obserwowano niewydolności oddechowej ani krążeniowej. Po włączeniu octanu megestrolu uzyskano poprawę apetytu i stanu odżywienia.

Leczenie przeciwbólowe modyfikowano — dawkę fentanylu TTS zwiększono do 75 mcg/godzinę. Okresowo występowały krwawienia z nosa, dlatego uznano leczenie BTP fentanylem donosowym za postępowanie nieoptymalne i dokonano zmiany na fentanyl w tabletkach podjęzykowych, rozpoczynając od dawki początkowej 133 μg , następnie stopniowo zwiększając do dawki skutecznej 400 μg . Uzyskanie skutecznej analgezji, poprawy stanu odżywienia i stanu ogólnego chorego umożliwiły kontynuację leczenia systemowego. Leczenie bólu obejmowało:

- fentanyl TTS 75 μg /godzinę;
- paracetamol 1 g, co 12 godzin;
- deksketoprofen 2 razy dziennie 50 mg;
- pregabalina 2 razy dziennie 75 mg;
- fentanyl w postaci tabletek podjęzykowych w dawce początkowej 133 μg do stosowania doraźnego w przypadku wystąpienia BTP.

Chory został zakwalifikowany do leczenia II linii w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia niwolumabem. W dniu 12 lutego 2020 roku podano pierwszy wlew drogą dożylną niwolumabu w monoterapii, w dawce 200 mg. Chorego skierowano do radioterapeuty w celu zastosowania paliatywnej radioterapii zmiany przerzutowej w kręgu L2. Wcześniej wykonano CT dla oceny zmian w układzie kostnym — poza lityczną zmianą w L2 nie stwierdzono innych zmian przerzutowych w kościach, jedynie cechy zaawansowanej dyskopatii i zmian zwyrodnieniowych L4/L5 i L5/S1. W dniu 26 lutego 2020 roku pacjent

był napromieniowany jedną frakcją 8 Gy na zmianę przerzutową w kręgu L2. W kontrolnej CT w dniu 13 maja 2020 roku stwierdzono stabilizację choroby. Chory kontynuuje leczenie niwolumabem, pozostaje w dość dobrym stanie ogólnym, dolegliwości bólowe są skutecznie leczone (tab. 1).

Omówienie

Całościowa ocena sytuacji klinicznej przedstawionego pacjenta prowadzi do wniosku, że ból u chorych na nowotwory, w tym przypadku obecny od rozpoznania, początkowo skutecznie leczony paracetamolem w połączeniu z tramadolem ulega zwykle stopniowo nasileniu i może być objawem progresji nowotworu. W przebiegu większości nowotworów występują dolegliwości bólowe, jednak częstość występowania i nasilenie bólu jest zależne od stopnia zaawansowania nowotworu, jego biologii i umiejscowienia. Brak skutecznego leczenia bólu może mieć bowiem wiele negatywnych następstw. Ból, zwłaszcza o umiarkowanym i silnym natężeniu, jest znacznym bodźcem stresowym dla organizmu. W konsekwencji niekontrolowane dolegliwości bólowe mogą wyphywać na osłabienie funkcji układu odpornościowego, pośrednio sprzyać progresji choroby nowotworowej, zmniejszać możliwość leczenia przeciwnowotworowego poprzez pogorszenie stanu sprawności ogólnej chorego, gorszą tolerancję i wyniki terapii oraz stwarzać konieczność dłuższego czasu rekonwalescencji. Ponadto, niekontrolowane dolegliwości bólowe zdecydowanie pogarszają jakość życia i przyczyniają się do szybszej utraty niezależności funkcjonalnej. W leczeniu przewlekłego bólu u chorych na nowotwory można wykorzystać leki z każdego stopnia drabiny analgetycznej, pojedynczo lub odpowiednio łącząc, zwłaszcza leki o różnych mechanizmach działania przeciwbólowego.

W leczeniu BTP należy stosować leki przeciwbólowe na żądanie, czyli w razie wystąpienia bólu spontanicznego (idiopatycznego). Jednak nie wszystkie leki z III stopnia drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) znajdują zastosowanie w takich sytuacjach klinicznych (tab. 2). Pierwszym lekiem stosowanym w terapii BTP był siarczan morfiny w dawce 10–15% (1/12–1/6) dobowej dawki długodziałającego produktu z uwzględnieniem dawek równoważnych. Wobec specyfiki bólów przebijających, niezwykle istotne jest stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych o ściśle określonym profilu farmakokinetycznym. Bardzo korzystnymi właściwościami w tym zakresie charakteryzuje się fentanyl, który jest czystym agonistą receptora opioidowego μ o małej masie cząsteczkowej, wysokiej lipofilności i łatwej penetracji przez barierę

Tabela 2. Drabina analgetyczna Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)

Stopień drabiny analgetycznej WHO	Leki
I	Nieopiodowe leki przeciwbólowe: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), paracetamol, metamizol, nefopam (nieopiodowy analgetyk o działaniu ośrodkowym) i flupirtyna (analgetyk wpływający na neuronalne kanały potasowe)
II	„Słabe” opioidowe leki przeciwbólowe: tramadol, kodeina, dihydrokodeina Do drugiego stopnia drabiny są zaliczane niektóre z „silne” opioidy w małych dawkach podawane drogą doustną (morfina do 30 mg/dobę, oksykodon do 20 mg/dobę)
III	„Silne” opioidowe leki przeciwbólowe: morfina, oksykodon, oksykodon/nalokson, fentanyl, buprenorfina, tapentadol, metadon, hydromorfon

kręć-mózg. Stosowany w postaci tabletek podjęzykowych, podpoliczkowych i aerozolu donosowego cechuje się szybkim początkiem działania, jest zatem odpowiedni w terapii spontanicznych epizodów BTP. Mając na względzie powyższe, do terapii dołączono fentanyl w postaci tabletek podjęzykowych.

Opioidowe leki przeciwbólowe stanowią jedną z najważniejszych grup leków stosowanych w farmakologicznej terapii bólu nowotworowego. Najczęściej wykorzystuje się leki zaliczane do III stopnia drabiny analgetycznej WHO („silne” opioidy), do których należą przede wszystkim: morfina, fentanyl, buprenorfina, metadon, oksykodon, tapentadol i nalbufina [2]. W przebiegu choroby nowotworowej mogą pojawić się bóle o różnej patofizjologii, które mogą wymagać odrębnego postępowania. Przykładem jest ból neuropatyczny, powstający na skutek uszkodzenia bądź podrażnienia elementów somatosensorycznych układu nerwowego, na przykład w wyniku leczenia przeciwnowotworowego, wówczas korzystne jest stosowanie adjuwantów analgetycznych (koanalgetyków), zwłaszcza gabapentyny lub pregabaliny [4]. Oba rodzaje bólu należy uwzględnić w terapii. Ból podstawowy kontrolowano za pomocą silnego opioidowego leku przeciwbólowego — fentanyl TTS (ból trzewny) w połączeniu z koanalgetykiem — pregabaliną (ból neuropatyczny).

Gabapentyna, pregabalina są zaliczane do leków przeciwpadaczkowych, jednak charakteryzują się również wysoką skutecznością w przypadku bólów neuropatycznych. Zastosowanie tych leków pozwala w wielu sytuacjach klinicznych na zmniejszenie dawki opioidowego leku przeciwbólowego, co zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych opioidów [5, 6]. Powyższe postępowanie jest uzasadnione nie tylko patofizjologią bólu, ale jest także wynikiem badań klinicznych. W badaniu z randomizacją obejmującym wielu chorych na nowotwory w wieku 40–75 lat z bólem o silnym natężeniu stwierdzono, że zastosowanie „silnych” opioidów w połączeniu z gabapentyną zapewniło skuteczne leczenie bólu.

Częstość występowania nudności i wymiotów oraz zapaść u chorych leczonych opioidami w skojarzeniu z gabapentyną była mniejsza w porównaniu z chorymi otrzymującymi jedynie opioid, obserwowano również poprawę jakości życia chorych [7].

Chory otrzymywał fentanyl w jednej z optymalnych postaci do leczenia BTP — tabletek podjęzykowych. Poza korzystnym profilem farmakokinetycznym, zastosowanie wspomnianej postaci fentanylu jest również uzasadnione przeprowadzonymi badaniami klinicznymi. Na przestrzeni ostatnich lat zsyntetyzowano przeszłuzówkowe postaci fentanylu przeznaczone do leczenia BTP [9]. Warto podkreślić, że obecność zapalenia jamy ustnej nie wpływa istotnie na wchłanianie postaci podjęzykowych i dopoliczkowych fentanylu. Jednocześnie mają one przewagę nad fentanylem w postaci donosowej w przypadku krwawień z nosa, co zdarza się podczas chemioterapii (uszkodzenie nabłonków przez cytostatyki, małopłytkowości spowodowane chemioterapią, leki przeciwzakrzepowe stosowane, jako profilaktyka zakrzepicy).

Podsumowanie

Zastosowanie opioidowych leków przeciwbólowych o odpowiednich własnościach farmakokinetycznych pozwoliło na prowadzenie skutecznego leczenia farmakologicznego bólu podstawowego i przebijającego, co wraz z leczeniem innych objawów i terapią przeciwnowotworową II linii, zahamowało rozwój nowotworu i zapewniło istotną poprawę jakości życia chorego.

Deklaracja konfliktu interesów

Autorzy oświadczają, że nie występuje konflikt interesów.

Finansowanie

Praca sfinansowana przez Angelini Pharma Polska sp. z o.o.

Manuskrypt nie zawiera informacji, które mogłyby umożliwić identyfikację pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Malec-Milewska M, Sękowska A, Woroń J. Bóle przebijające. In: Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J. ed. Chory na nowotwór – kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2014: 435–446.
2. Zajączkowska R, Wordliczek J, Dobrogowski J. Opioidowe leki przeciwbólowe. In: Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J. ed. Chory na nowotwór – kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2014: 77–93. http://leki.urpl.gov.pl/files/22_Vellofent.pdf (dostęp).
3. Wordliczek J, Zajączkowska R. Mechanizmy powstawania bólu u chorego na nowotwór. In: Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J. ed. Chory na nowotwór – kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2014: 17–30.
4. Woroń J, Jakowicka–Wordliczek J, Filipczak–Bryniarska I, Dobrogowski J. Koanalgetyki w leczeniu bólu. In: Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J. ed. Chory na nowotwór – kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2014: 95–109.
5. Câmara CC, Araújo CV, de Sousa KK, et al. Gabapentin attenuates neuropathic pain and improves nerve myelination after chronic sciatic constriction in rats. *Neurosci Lett.* 2015; 607: 52–58, doi: [10.1016/j.neulet.2015.09.021](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.09.021), indexed in Pubmed: [26391746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26391746/).
6. Chen DL, Li YH, Wang ZJ, et al. The research on long-term clinical effects and patients' satisfaction of gabapentin combined with oxycontin in treatment of severe cancer pain. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(42): e5144, doi: [10.1097/MD.00000000000005144](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005144), indexed in Pubmed: [27759644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27759644/).
7. 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(1): 57–76, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2013.02.015](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.02.015), indexed in Pubmed: [23796584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23796584/).
8. Mercadante S, Portenoy RK. Breakthrough cancer pain: twenty-five years of study. *Pain.* 2016; 157(12): 2657–2663, doi: [10.1097/j.pain.0000000000000721](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000721), indexed in Pubmed: [27653423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27653423/).
9. Darwish M, Kirby M, Jiang JG, et al. Absorption of fentanyl from fentanyl buccal tablet in cancer patients with or without oral mucositis: a pilot study. *Clin Drug Investig.* 2007; 27(9): 605–611, doi: [10.2165/00044011-200727090-00002](https://doi.org/10.2165/00044011-200727090-00002), indexed in Pubmed: [17705569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17705569/).
- 10.