

Wybór leku w terapii bólu przebijającego, czyli jak przekładać profil farmakokinetyczny leków na praktykę kliniczną

Drug selection in the treatment of breakthrough pain: how the pharmacokinetic profile of drugs is to be translated into clinical practice

Jarosław Woroń

Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków

Streszczenie

Ból przebijający (BTP), nazywany także epizodycznym bądź incydentalnym, występuje u znacznego odsetka chorych na nowotwory (40–60%). Ból przebijający u chorych na nowotwory cechuje szybki wzrost (w okresie kilkudziesięciu sekund bądź kilku minut) i znaczne natężenie w skali numerycznej zawsze powyżej 5 oraz ograniczony czas trwania, najczęściej do około 60 minut. Wybór leku w praktyce klinicznej powinien być oparty na dokładnej znajomości patomechanizmu bólu przebijającego i parametrów farmakokinetycznych stosowanych leków.

Słowa kluczowe: ból przebijający, leczenie, farmakokinetyka leków

Przedrukowano za zgodą z: *Palliative Medicine Practice* 2019; 13 (4): 216–220

(Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Woroń J., Drug selection in the treatment of breakthrough pain: how the pharmacokinetic profile of drugs is to be translated into clinical practice. *Palliat. Med. Pract.* 2019; 13 (4): 211–215, DOI: 10.5603/PMPI.2019.0021. Należy cytować wersję pierwotną.)

Wstęp

Ból przebijający (BTP, *breakthrough pain*), nazywany także epizodycznym bądź incydentalnym, występuje u znacznego odsetka (40–60%) chorych na nowotwory [1–4]. Klinicznie wyróżniono dwa rodzaje BTP: **spontaniczny**, w którym trudno wskazać jasno identyfikowalne czynniki wywołujące, i **incydentalny**, w którym epizody bólowe związane są ze sprecyzowanymi czynnikami wywołującymi, zależnymi i niezależnymi od pacjenta. Ta dwojakość czynników wywołujących implikuje podział bólu incydentalnego na: **dobrowolny**, który wywołany jest przez określone aktywności zależne od pacjenta, na przykład czynności higieniczne, zmiana pozycji w łóżku, ruch, i **niedobrowolny**, który wywołany jest przez czynniki niezależne od woli pacjenta,

na przykład kaszel, kichnięcie, defekację. Ból przebijający spontaniczny stanowi około 39% wszystkich epizodów BTP, natomiast incydentalny około 44%. U około 17% chorych występuje ból mieszany, czyli połączenie bólu samoistnego i incydentalnego. Maksymalne natężenie bólu narasta średnio przez około 3–15 minut (zakres < 1–240 min) dla wszystkich epizodów BTP. Średnie tempo narastania jest szybsze w bólu incydentalnym niż w bólu spontanicznym i wynosi, odpowiednio 10 minut i 20 minut. Średni czas trwania nieleczonych epizodów BTP wynosi około 60 minut (zakres < 1 min do 8 godz.). Natomiast mediana liczby epizodów bólu przebijającego wynosi 3 na dobę (zakres 2 na 7 dni do 24/dobę). Natężenie bólu przebijającego z reguły oscyluje wokół 7 w skali numerycznej (NRS, *numerical rating scale*).

Adres do korespondencji: Jarosław Woroń, Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedry Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków, ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków, e-mail: farmakologjawiapraczyce@woroń.eu

Znajomość cech charakterystycznych dla BTP i umiejętność różnicowania jego rodzajów, na podstawie czynników wywołujących, odgrywa istotną rolę w klinice, bowiem pozwala na odróżnienie BTP od epizodów bólu, które pojawiają się podczas miareczkowania dawki opioidu stosowanego do leczenia przewlekłego bólu nowotworowego [5, 6] i od bólu końca dawki. Ból końca dawki występuje u około 15–20% pacjentów i wynika bezpośrednio z okresu półtrwania analgetyku zastosowanego w leczeniu bólu podstawowego, który implikuje odpowiednie odstępy czasowe pomiędzy kolejnymi dawkami leku [3]. Należy mieć świadomość, że wiele leków i suplementów diety może zaburzać okres półtrwania analgetyków stosowanych w leczeniu bólu podstawowego. Taka sytuacja może dotyczyć na przykład morfiny i oksykodonu, które eliminowane są głównie przez nerki. Obydwa leki są słabymi zasadami, co powoduje w praktyce, że diuretyki pętlowe, zwłaszcza furosemid, i leki zakwaszające mocz (witamina C w dużych dawkach, żurawina) mogą znacznie skracać czas ich działania przeciwbólowego [7–9]. W przypadku wystąpienia bólu końca dawki należy zwiększyć dawkę analgetyku lub skrócić odstępy czasowe pomiędzy kolejnymi podaniami leku.

W porównaniu z pacjentami, u których nie stwierdzono BTP, chorzy z rozpoznaniem bólu przebijającego częściej wykazują zaburzenia funkcjonowania, wyższy poziom lęku i depresji oraz znacznie gorszą jakość życia. Co więcej, w tej grupie pacjentów zwiększeniu ulega zużycie leków nasennych i innych grup leków psychotropowych, co w konsekwencji może doprowadzić do pogorszenia skuteczności terapii przeciwbólowej i wzrost ryzyka występowania niekorzystnych interakcji z analgetykami [7–9].

Strategia postępowania w BTP powinna opierać się na dokładnym rozpoznaniu rodzaju bólu i jego przyczyn. Leczenie epizodów bólu przebijającego wymaga zastosowania dodatkowych analgetyków, które charakteryzuje optymalny profil farmakokinetyczny w odniesieniu do różnych rodzajów BTP [8]. W przeciwnym razie leczenie bólu przebijającego będzie nieskuteczne, przy zwiększonym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych lub zwiększonym ryzykiem uzależnienia. Dodatkowa trudność w doborze odpowiedniego leku wynika z faktu, że różne rodzaje BTP mogą występować naprzemiennie u jednego pacjenta, dlatego wybór leczenia powinien opierać się nie tylko na analizie jednej cechy BTP, na przykład szybkości narastania epizodu bólowego, ale także obejmować możliwy czas trwania i liczbę epizodów w okresie doby i ich częstotliwość w dłuższej perspektywie czasowej, na przykład 7 dni.

Jak farmakokinetykę leków przełożyć na praktykę kliniczną

Mając na względzie cechy BTP, a zwłaszcza jego nasilenie, w wyborze leczenia należy preferować „silne” analgetyki opioidowe. W warunkach polskich jednym z naj-

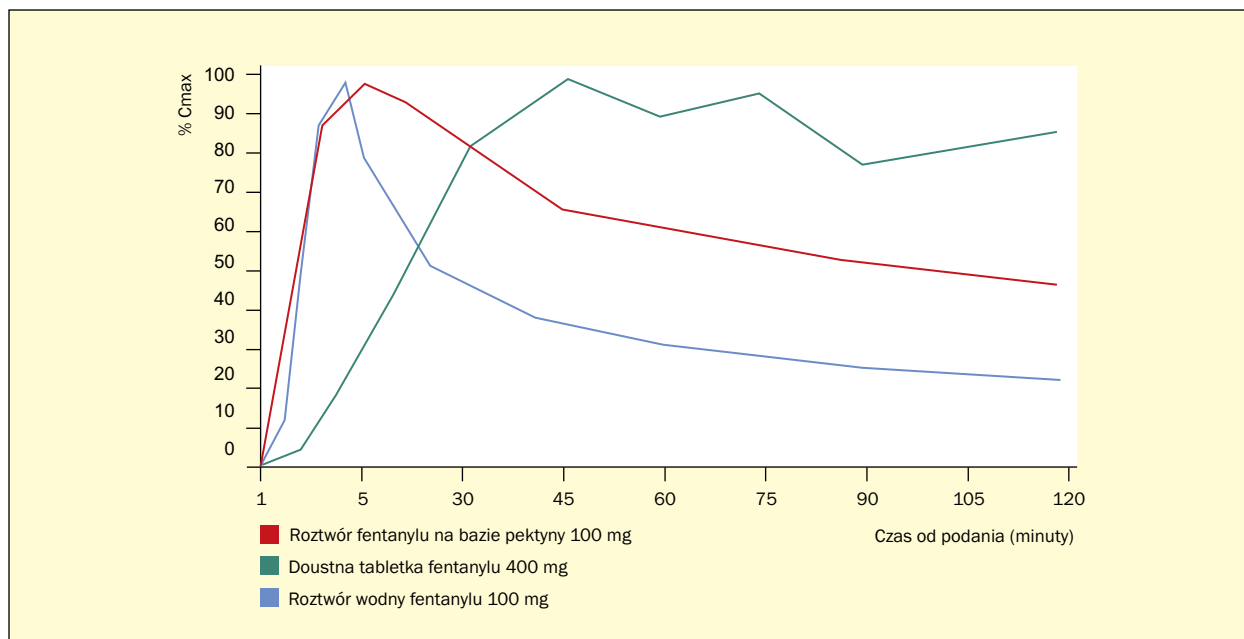
częściej stosowanych leków jest morfina podawana drogą doustną w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, znacznie rzadziej w postaci roztworu wodnego. Wadą tej drogi stosowania morfiny jest niska biodostępność, znaczny efekt pierwszego przejścia i długi początek działania, który występuje dopiero po 30–40 minutach od podania, co w odniesieniu do charakterystyki BTP istotnie ogranicza skuteczność leczenia różnych rodzajów bólu przebijającego. Z praktycznego punktu widzenia „doustna” morfina może być skuteczna w leczeniu bólów incydentalnych dobrowolnych. Wówczas pacjent mając świadomość zbliżającej się aktywności wywołującej ból, powinien z odpowiednim wyprzedzeniem otrzymać szybko działającą morfinę drogą doustną. Należy jednak dodać, że podanie leku mające na celu wyprzedzenie bólu jest związane z ryzykiem przyjęcia „opioidu bez potrzeby”, ponieważ nie zawsze spodziewany bodziec będzie wywoływał BTP.

Skuteczność przeciwbólowa produktów morfiny o natychmiastowym uwalnianiu stosowanych drogą doustną w pierwszych 30 minutach od podania jest tożsama z efektem placebo, dlatego u większości chorych z BTP, zwłaszcza w epizodach o nieprzewidywalnym początku i czasie trwania, można mówić o „pseudo analgetycznym” efekcie działania szybko działającej morfiny, który może być bardziej związany z samoistnym ustąpieniem bólu niż z efektem analgetycznym.

U pacjentów hospitalizowanych, w przypadku wystąpienia bólu przebijającego można podawać dodatkowe dawki morfiny drogą dożylną, którą cechuje szybki początek działania przeciwbólowego (ok. 5–8 min). Jednak droga dożylna jest trudna do zastosowania u pacjentów przebywających w domu i nierzadko prowadzących normalną aktywność. Okres półtrwania morfiny zmniejsza skuteczność pojedynczej dawki w przypadku epizodów bólu przebijającego o częstotliwości występowania powyżej 4 godzin w ciągu dnia. Także takie czynniki, jak utrudnione połykanie, nudności i wymioty mogą ograniczać lub uniemożliwić doustną drogę podania leku. Należy rozważyć zastosowanie szybko działającej morfiny także w przypadku działań niepożądanych wywołanych przez opioidy stosowane w leczeniu bólu podstawowego. Dodatkowa dawka morfiny może bardzo znacznie nasilać występowanie zapań poopiodowych.

W większości rodzajów BTP skuteczną alternatywą dla „doustnej” szybko działającej morfiny stanowią produkty fentanylu podawane drogą donosową, podjęzykową lub podpoliczkową [1–3]. W praktyce klinicznej istotne jest, aby pamiętać o różnicach parametrów farmakokinetycznych poszczególnych produktów i czynnikach wpływających na drogę podania leku, co pozwala na wybór skutecznej terapii dostosowanej do indywidualnych potrzeb i preferencji pacjenta [1–3, 8, 9].

Na rycinie 1 przedstawiono farmakokinetykę różnych produktów fentanylu stosowanych w leczeniu BTP. Mając na uwagę cechy BTP bardzo istotny w wyborze leku jest T_{max} .



Rycina 1. Farmakokinetyka preparatów fentanylu stosowanego w terapii bólu przebijającego

Tabela 1. Parametry farmakokinetyczne produktów leczniczych zawierających fentanyl przeznaczonych do stosowania w leczeniu bólu przebijającego

| Parametr farmakokinetyczny | Instanyl Roztwór wodny fentanylu | PecFent Roztwór fentanylu na bazie pektyny | Vellofent Tabletka fentanylu | Effentora Tabletka fentanylu |
|---|-------------------------------------|---|---------------------------------|---------------------------------|
| Droga podania | Donosowa | Donosowa | Podjęzykowa | Podpoliczkowa |
| Biodostępność z miejsca podania | 89% | 60% | 70% | 65% |
| Czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy wyrażony w minutach (T_{max}) | 9–15 | 15–21 | 50 | 47 |
| Początek efektu przeciwbólowego, względny czas latencji wyrażony w minutach | 5 | 5 | 10 | 15 |
| Okres półtrwania wyrażony w godzinach | 3–4 | 15–25 | 12 | 22 |

czyli szybkość osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w kompartmentcie centralnym (C_{max}). Dotyczy to zwłaszcza bólów przebijających incydentalnych niedobrowolnych i spontanicznych o szybkim czasie narastania i silnym natężeniu. Mając na względzie czas trwania pojedynczych epizodów BTP, istotny jest odpowiedni okres półtrwania, który zapewni skuteczną analgezę zarówno krótkich (do 60 min), jak i dłuższych epizodów BTP. Okres półtrwania odgrywa także istotną rolę w przypadku występowania kilku epizodów BTP dziennie zwłaszcza, kiedy odstępy pomiędzy kolejnymi napadami bólu wynoszą kilka godzin. W takich przypadkach odpowiednio długi okres półtrwania może

pozwoić na ograniczenie przyjęcia kolejnej dawki opioidu przez pacjenta.

Ograniczenie konieczności przyjmowania kolejnych dawek leku odgrywa istotną rolę w zmniejszeniu ryzyka rozwoju ewentualnego uzależnienia. Szybki czas osiągnięcia C_{max} gwarantuje szybki początek działania, jednak jest także czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju uzależnienia. Efekt ten spotęgowany jest dodatkowo w przypadku szybkiego spadku C_{max} , które może skutkować skróceniem działania terapeutycznego poniżej czasu trwania pojedynczego epizodu BTP lub serii kilku epizodów następujących szybko po sobie. Może to doprowadzić do sytuacji, w której

Tabela 2. Charakterystyka bólu przebijającego a wybór leku

| Lek stosowany w leczeniu bólu przebijającego | Jak farmakokinetyka leku wpływa na wybór w praktyce klinicznej |
|--|--|
| Instanyl | Z uwagi na postać leku brak procesu uwalniania, następuje szybkie wchłanianie. Ponadto, dystrybucja fentanylu do struktur ośrodkowego układu nerwowego (OUN) następuje nie tylko poprzez wchłanianie leku do kompartmentu centralnego (układ krążenia), ale także poprzez bezpośrednią dystrybucję leku do OUN poprzez struktury spłotów naczyniowych i struktury układu nerwowego. Dlatego jest to skuteczne rozwiązanie w sytuacji, kiedy natężenie bólu przebijającego narasta bardzo szybko. Po podaniu donosowym lek charakteryzuje wysoka biodostępność i szybki początek analgezji (ok. 5 min). Niestety, bardzo krótki okres działania (< 1 godz.) ogranicza zastosowanie leku w dłuższych epizodach BTP lub w przypadku kilku epizodów następujących po sobie w krótkich odstępach czasowych. Szybki wzrost i spadek maksymalnego stężenia C_{max} może zwiększać ryzyko uzależnienia, zwłaszcza w epizodach BTP narastających wolniej lub trwających dłużej niż czas działania leku, kiedy może dochodzić do nieprawidłowego stosowania leku przez pacjenta |
| PecFent | Donosowy roztwór fentanylu na bazie pektyny. Po aplikacji leku dochodzi do interakcji pektyny i jonów wapnia obecnych w błonie śluzowej nosa w wyniku czego tworzy się żel, który utrzymuje fentanyl w miejscu podania, uniemożliwiając ściekanie do gardła i połknięcie. Żel pektynowy zapewnia szybkie T_{max} przekładające się na szybki początek analgezji (5 min) i wydłuża czas wchłaniania całej dawki fentanylu, co przekłada się na dłuższą stabilizację C_{max} na poziomie terapeutycznym tak, aby nie dochodziło do szybkich wahań stężenia fentanylu w czasie. Szybki efekt przeciwbólowy umożliwia stosowanie PecFentu w bólach przebijających o szybkim czasie narastania. Stabilne C_{max} na poziomie terapeutycznym przez około 90 minut zapewnia skuteczność leku także w leczeniu dłuższych epizodów bólowych lub kilku krótkich epizodów oddzielonych przerwą czasową. Szybki początek działania, stabilne C_{max} na poziomie terapeutycznym i długi okres półtrwania zwiększają skuteczność leku w różnych rodzajach BTP przez co zmniejszają ryzyko nieprawidłowego zastosowania i nadużywania leku, a w konsekwencji do rozwoju uzależnienia. Dodatkowo, żel pektynowy uniemożliwia wchłanianie kolejnych dawek fentanylu aplikowanych niezgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, co również znacząco ogranicza ryzyko rozwoju uzależnienia. Z punktu widzenia farmakokinetycznego wydaje się, że roztwór wodny fentanylu na bazie pektyny jest uniwersalnym rozwiązaniem w leczeniu większości rodzajów BTP |
| Vellofent | Lek występuje w formie tabletki podawanej podjęzykowo. Po aplikacji tabletki rozpuszcza się przez okres około 25 minut. Uwalnianie fentanylu z tabletki może być zaburzone w przypadku kserostomii, zapalenia śluzówki jamy ustnej i stosowania obwodowo działających leków antycholinergicznymi. Około 50% leku zostaje połknięte i ulega wchłanianiu z przewodu pokarmowego. Lek charakteryzuje długi T_{max} przy równocześnie średnio długim okresie półtrwania. W związku z niejednorodnym i rozłożonym w czasie wchłanianiem, możliwy jest nieprzewidywalny wzrost stężenia nieadekwatny do czasu trwania epizodu bólu przebijającego. Właściwości farmakokinetyczne pozwalają na zastosowanie leku w leczeniu bólu o średnim czasie narastania i dłuższym czasie trwania |
| Effentora | Lek może być podawany zarówno drogą podjęzykową, jak i podjęzykową. W pierwszej fazie po podaniu z tabletki uwalniany jest kwas cytrynowy i CO_2 przez co następuje zakwaszenie środowiska jamy ustnej. Niższe pH sprzyja jonizacji i rozpuszczaniu fentanylu z tabletki. W miarę upływu czasu CO_2 jest eliminowane, co powoduje wzrost pH. Dzięki temu rozpuszczony fentanyl przechodzi w formę niezjonizowaną i jest dostępny do wchłaniania przez błonę śluzową. Złożony proces uwolnienia i wchłaniania fentanylu z tabletki przekłada się na spowolnienie osiągnięcia C_{max} . Jedyne około 50% fentanylu zawarte w tablecie wchłania się przez śluzówkę jamy ustnej, pozostała część zostaje połknięta i powoli wchłania się z przewodu pokarmowego, podlegając efektowi pierwszego przejścia, co może powodować nieprzewidywalne wahania stężenia rozłożone w czasie po podaniu tabletki. Lek charakteryzuje długi okres osiągnięcia stężenia maksymalnego w surowicy i długi okres półtrwania, co implikuje jego wybór w leczeniu bólu przebijającego o wolnym czasie narastania i długim czasie trwania |

pacjent zastosuje dodatkową dawkę leku bez zachowania wymaganej przerwy pomiędzy dawkami. Wielokrotna, szybka zmiana C_{max} stanowi dodatkowy istotny czynnik wystąpienia uzależnienia.

Nieprawidłowa ordynacja leku przez pacjenta może także zwiększać ryzyko uzależnienia w przypadku długiego T_{max} , które jest nieadekwatne do czasu narastania epizodu BTP. W takich sytuacjach pacjent próbując „poprawić” efekt przeciwbólowy, sięga po kolejną dawkę leku, zwiększając C_{max} ponad „wymiarczkowane” stężenie terapeu-

tyczne leku. Wzrost stężenia opioidu nieadekwatny do zapotrzebowania wynikającego z epizodów bólu przebijającego może także wystąpić w przypadku połknięcia części fentanylu zawartego w produktach przezśluzówkowych. Wchłanianie z przewodu pokarmowego jest związane z efektem pierwszego przejścia, co może spowodować nieprzewidywalne skoki stężenia w stosunku do stężenia uzyskanego drogą przezśluzówkową. W konsekwencji może wystąpić nieadekwatny do zapotrzebowania wzrost stężenia opioidu. Ze względu na różne formułacje fentany-

Tabela 3. Kliniczne kryteria wyboru fentanylu stosowanego w leczeniu bólu przebijającego

| Charakterystyka bólu przebijającego | Proponowany wybór leku |
|---|---|
| Bardzo krótki czas narastania bólu przebijającego i krótki czas trwania | Donosowy roztwór fentanylu lub donosowy roztwór fentanylu na bazie pektyny |
| Krótki czas narastania bólu przebijającego i dłuższy czas trwania epizodu bólu przebijającego | Donosowy roztwór fentanylu na bazie pektyny, fentanyl podjęzykowy |
| Wolny czas narastania bólu przebijającego i przedłużony okres trwania epizodu bólu | Donosowy roztwór fentanylu na bazie pektyny, fentanyl podjęzykowy lub podpoliczkowy |

lu przeznaczonego do leczenia BTP, w wyborze optymalnej terapii należy uwzględnić także czynniki bezpośrednio wpływające na możliwe drogi podania. Kserostomia występuje u 78–82% chorych na nowotwory, niedoczynność gruczołów ślinowych (u 82–83% pacjentów) i zapalenia śluzówki jamy ustnej u 20–40% chorych poddawanych chemioterapii mogą uniemożliwiać wybór drogi podjęzykowej lub podpoliczkowej. Z kolei krwawienie z nosa może zaburzać wchłanianie z roztworów donosowych. W tabeli 1 przedstawiono parametry farmakokinetyczne poszczególnych leków zawierających fentanyl dostępnych na polskim rynku.

Z praktycznego punktu widzenia dla wyboru analgetyku odpowiedniego do charakterystyki BTP istotny jest nie tylko początek działania, ale także stabilność stężenia leku w stanie stacjonarnym i okres półtrwania [1, 2, 7–9]. Częstym błędem jest stosowanie buprenorfiny drogą podjęzykową w leczeniu bólu przebijającego. Brak skuteczności tej postaci leku jest związany z czasem, po jakim od podania leku osiąga stężenie maksymalne (C_{max}). Parametr ten w istotny sposób decyduje o początku skutecznej analgezji, a dla buprenorfiny podawanej drogą podjęzykową wynosi 90 minut. Całkowity efekt przeciwbólowy jest zależny od całkowitej ekspozycji na lek, przez którą rozumiane jest pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia w czasie. W tabeli 2 zebrano informacje będące pomocne w wyborze odpowiedniego leku w zależności od charakterystyki bólu przebijającego.

W tabeli 3 przedstawiono propozycje stosowania poszczególnych postaci szybko działającego fentanylu na podstawie charakterystyki bólu przebijającego.

Podsumowanie

Wybór leku w terapii bólu przebijającego powinien podlegać indywidualizacji. Znajomość profilu PK/PD pozwala na optymalny wybór skutecznego i bezpiecznego produktu

lecniczego [1, 2, 9]. Warto pamiętać, że fentanyl stosowany w leczeniu bólu przebijającego można łączyć z innymi opioidami, także z buprenorfiną, która do dawki pułapowej wykazuje charakterystykę agonisty receptora μ . Nie zalecane jest jedynie łączenie fentanylu z nalbufiną [1, 2, 5, 8, 9]. Ponieważ BTP może wykazywać inny patomechanizm niż ból podstawowy, w praktyce klinicznej dawka opioidu stosowana w leczeniu BTP raczej nie stanowi odpowiedniego ułamka (odsetka) dawki stosowanej w leczeniu bólu podstawowego. Złożoność zjawisk, które prowadzą do wystąpienia epizodu bólu przebijającego, raczej wykluczają takie proste przeliczenia. Kluczowa pozostaje dokładna ocena kliniczna bólu w kontekście innych objawów występujących u pacjenta, sytuacji psychologicznej, socjalnej i duchowej [2–5].

Piśmiennictwo

1. Dobrogowski J, Wordliczek J. Leczenie bólu. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2017.
2. Malec-Milewska M, Woron J. Kompedium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2017.
3. Hanna M, Żylicz Z. Cancer Pain. Springer, New York 2014.
4. Novotna S, Valentova K, Fricova J, et al. ETHYFYL Study Group. A randomized, placebo-controlled study of a new sublingual formulation of fentanyl citrate (fentanyl ethypharm) for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. Clin Ther. 2014; 36(3): 357–367, doi: 10.1016/j.clinthera.2014.01.006, indexed in Pubmed: 24508417.
5. Woron J. Chory na nowotwór. Interakcje analgetyków i leków stosowanych w terapii objawów współtowarzyszących. Medical Education, Warszawa 2019.
6. Chisholm-Burns MA, Schwinghammer TL, Malone PM. Pharmacotherapy Principles & Practice. Mc Graw Hill Education, New York 2019.
7. Rosenthal LD, Burchum JR. Pharmacotherapeutics for Advances Practice Providers. Elsevier, St. Louis 2018.
8. DiPiro JT, Talbert LR, Yee GC. Pharmacotherapy, a Pathophysiologic Approach. Mc Graw Hill Education, New York 2017.
9. Wirfs MJ. Prescribing Drug Therapy. Springer Publishing Company, New York 2019.