

Průlomová bolest a současné terapeutické možnosti

Jitka Fricová

Univerzita Karlova,

1.LF UK a VFN,

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny,

Centrum pro léčbu bolesti

➤ Definice průlomové bolesti

(Breakthrough pain)

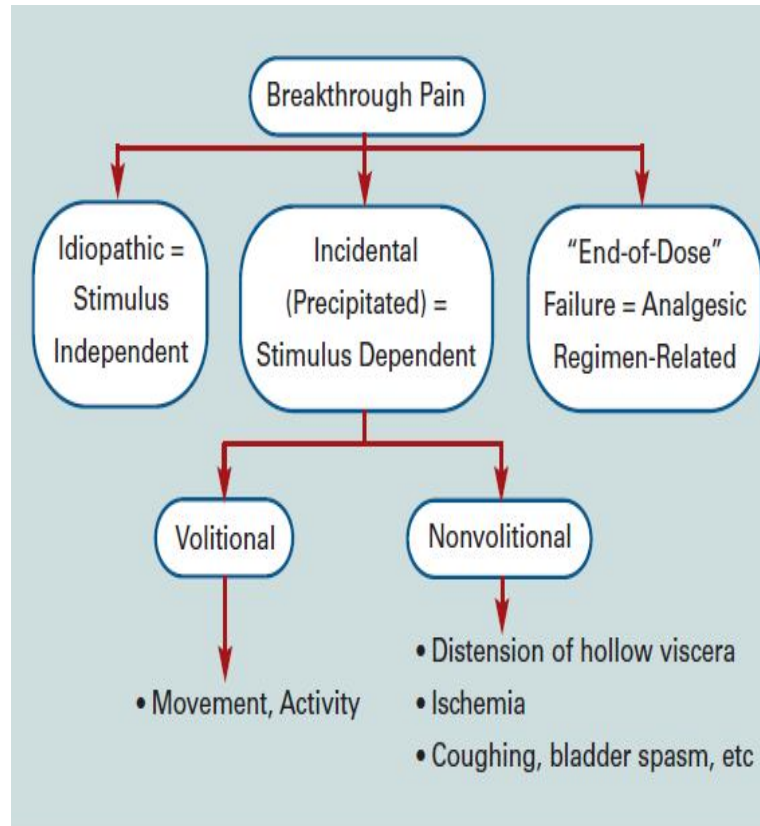
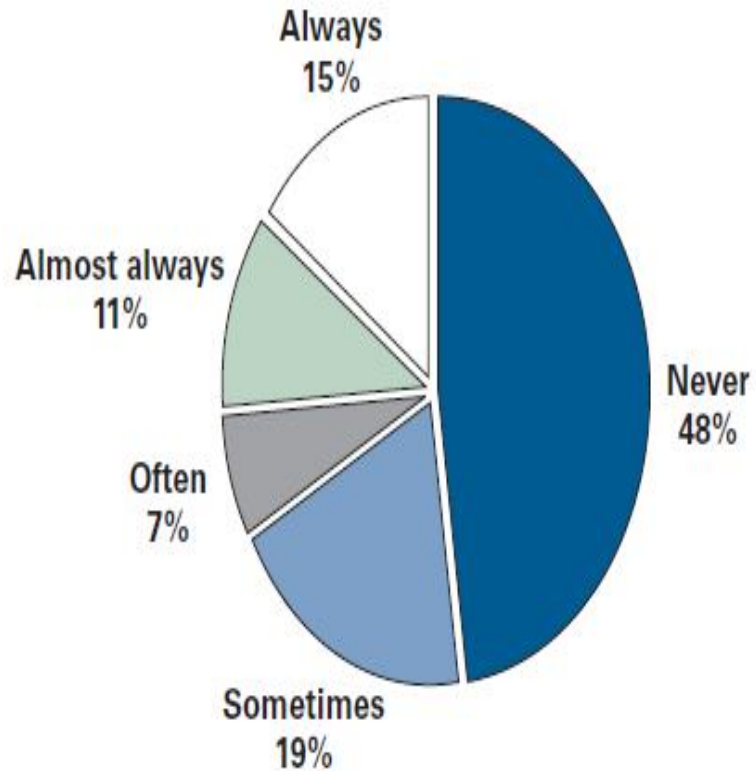
- Za průlomovou bolest považujeme náhlé, přechodné a krátkodobé vzplanutí bolesti, které se nejčastěji objevuje u pacientů s trvalou léčbou opioidy
- Průlomová bolest je přechodné zhoršení bolesti u pacientů s dobře kontrolovanou základní bolestí
- Trvalá bolest (Background pain) je charakterizována jako trvalá perzistentní bolest u nádorového onemocnění

Bolest u onkologických pacientů

- Akutní (patologické fraktury)
- Chronická (přímé poškození nervů)
- Průlomová
 1. Idiopatická
 2. Incidentální
 3. Bolest vznikající po odeznění účinku léků (Svendesen 2005)
- Prevalence průlomové bolesti u onkol.pacientů

65% - 85% (Portenoy RK, Hagen NA.1990, Hwang SS 2003)

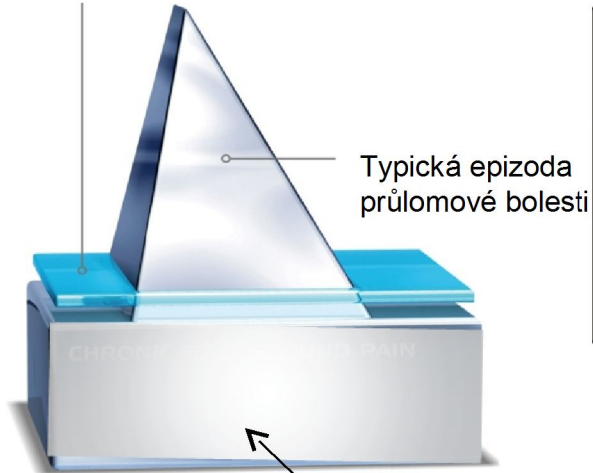
Predikovatelnost průlomové bolesti



Webster LR: Breakthrough Pain in the Management of Chronic Persistent Pain Syndromes. Am J Manag Care, 2008; 14:116-122

Typická epizoda průlomové bolesti

Základní léčba opioidy



Rychlý nástup	Doba do maximální intenzity bolesti (medián): 3-5 minut
Krátké trvání	Průměrná délka trvání epizody: ~30 minut
Četnost	Střední hodnota: 4 epizody /den

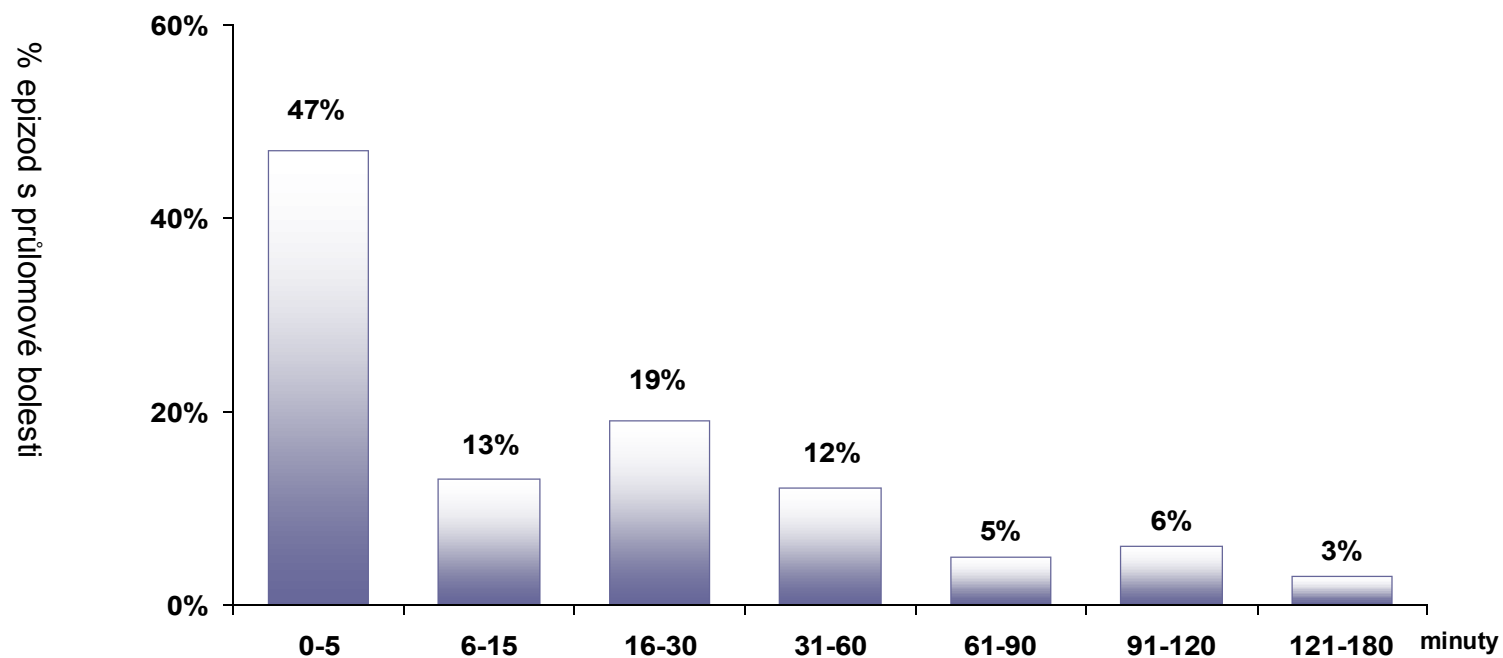
Chronická bolest relativně dobře kontrolovaná probíhající bazální analgetickou léčbou (obvykle opioidy)

Bolest nemusí být zcela utlumena, může i mírně kolísat, není však obtěžující !!!

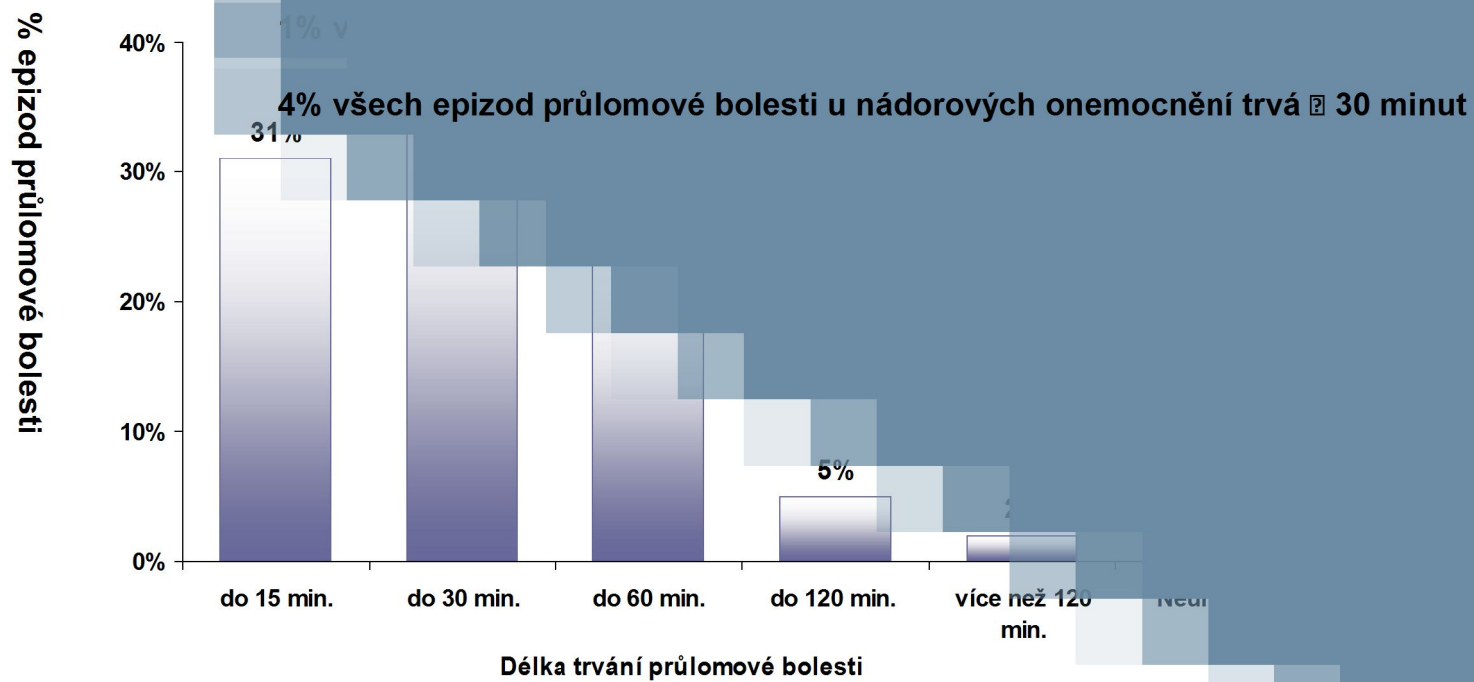
1. Portenoy RK, et al. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. Pain. 1999;81(1-2):129-34.
2. Gomez-Batiste X, et al. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. J Pain Symptom Manage. 2002;24(1):45-52.
3. Portenoy RK, et al. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. Pain. 1990;41(3):273-81.

Nástup ataky průlomové bolesti je velmi rychlý

- Téměř 50% průlomových bolestí dosáhne svého maxima v průběhu 5 minut od vzniku
- Do 15 minut od vzniku dosáhne PB svého maxima až u 60% jedinců



Délka trvání



Komplexní přístup při zvládnání průlomové bolesti

➤ Individuální zhodnocení situace

Trpí pacient s chronickou bolestí záchvaty průlomových bolestí?

Jak často?

Individuální vyhodnocení průlomové bolesti:

- charakter,
- intenzita,
- frekvence,
- vyvolávající faktory /předvídatelnost

➤ **Průlomová bolest by měla být u každého pacienta opakovaně vyhodnocována a následně řešena**

Dotazník pro PB

Breakthrough Cancer Pain Documentation Sheet

Patient name: _____ Date: _____

Each pain should be marked on a separate sheet.

Location



Severity

Mild []
Moderate []
Severe []
Excruciating []

Type

A. No background pain	[]	0. No scheduled analgesia	[]
B. Controlled background pain	[]	1. Insufficient scheduled analgesia	[]
C. Uncontrolled background pain	[]	2. Sufficient scheduled analgesia	[]

Temporal characteristics

Daily frequency: _____

Onset: Gradual [] Sudden []

Time course

Time to max intensity (minutes) _____

Precipitating event

None (spontaneous) []
Incident []
Nonvolitional []

Predictable

Yes []
No []

Weekly frequency (if less than daily): _____

Total duration (minutes): _____

Pathophysiology

Somatic []
Visceral []
Neuropathic []
Mixed []
Unknown []

Etiology

Disease related []
Treatment related []
Unrelated to disease/treatment []

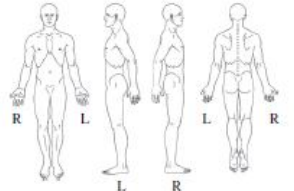
Notes

The Alberta Breakthrough Pain Assessment

Description of baseline pain			
Describe your baseline pain.			
Descriptions of distinct types of breakthrough pain			
What is your most bothersome breakthrough pain?			
What is your second most bothersome breakthrough pain?			
What is your third most bothersome breakthrough pain?			
Q2. Current breakthrough pain medications: list trade name of formulations [list generic names for all opioid and non-opioid analgesics]		Treatment Regimen	
	Route of Administration	Dose	prn Schedule

[TO BE COMPLETED BY PATIENT]

For which breakthrough pain are you completing this form?	
Q1. Relationship to baseline pain Is this pain a brief flare up of your baseline pain or is it a pain that is different from your baseline pain?	<input type="checkbox"/> Brief flare up of baseline pain <input type="checkbox"/> Different from baseline pain <input type="checkbox"/> Not sure
Q2. Last time experienced (a) When did you last have this breakthrough pain? (Please refer to your most recent breakthrough pain experience, regardless of whether or not you took medication for it.)	<input type="checkbox"/> Today <input type="checkbox"/> Yesterday <input type="checkbox"/> Before then
(b) Beginning at what time, approximately?	

Q3. Frequency (a) Approximately how many times in the past 24 hours have you had this breakthrough pain? (Please include ALL breakthrough pain experiences, regardless of whether or not you took medication for them.)	
(b) During the past 24 hours is this about the usual for you?	<input type="checkbox"/> Usual <input type="checkbox"/> Better <input type="checkbox"/> Worse
Q4. Intensity of pain at peak (a) When this breakthrough pain is at its worst, how would you rate this pain on a scale from 0 to 10, with 0 being 'no pain' and 10 being 'worst possible pain'?	
(b) How would you rate the intensity of this breakthrough pain at its worst?	<input type="checkbox"/> Mild <input type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Severe
Q5. Location Where do you feel this pain? (Please shade in the entire area in which you experience this pain)	
Q6. Quality What does the pain feel like? (check ✓ all that apply)	<input type="checkbox"/> Throbbing <input type="checkbox"/> Shooting <input type="checkbox"/> Stabbing <input type="checkbox"/> Sharp <input type="checkbox"/> Cramping <input type="checkbox"/> Gnawing <input type="checkbox"/> Hot-Burning <input type="checkbox"/> Aching <input type="checkbox"/> Heavy <input type="checkbox"/> Tender <input type="checkbox"/> Splitting <input type="checkbox"/> Tiring-Exhausting <input type="checkbox"/> Sickening <input type="checkbox"/> Fearful <input type="checkbox"/> Punishing-Cruel <input type="checkbox"/> Other (please describe):

5 cílených otázek pro pacienta při PB

1. Kolikrát za den trpíte průlomovou bolestí ?
2. Jak rychle bolest dosáhne svého vrcholu ?
3. Jak dlouho bolest (ataka, epizoda) trvá ?
4. VAS stupeň bolesti ?
5. Jaké užíváte analgetika pro PB ?

Vyhodnocení otázek

1. Pokud PB bolest má 4 a více epizody je nutné uvažovat o navýšení bazální léčby
2. Podle rychlosti jak dosáhne PB vrcholu volíme analgetikum
3. Podle délky trvání PB přizpůsobíme dávku a volbu rescue medikace

Současný stav v léčbě průlomové bolesti

1. Až 2/3 pacientů udávají nedostatečnou kontrolu bolesti¹
2. Většina pacientů je nespokojena s léčbou průlomové bolesti¹
3. Obvyklým důvodem toho, proč PB není cíleně léčena, je že bolest odezní dříve než dostupná analgetika začnou účinkovat²
4. Trvá potřeba dostupnosti jednoduše aplikovatelné analgetické léčby zajišťující účinnou kontrolu průlomové bolesti u pacientů s chronickými bolestmi, především v souvislosti s nádorovým onemocněním.

1. Davis MP, Walsh D, Lagman R, LeGrand SB. Controversies in pharmacotherapy of pain management. Lancet Oncol. 2005;6:696-704.

2. Davies AN, et al. An observational study of oncology patients' utilization of breakthrough pain medication. J Pain Symptom Manage. 2008. Article in press

Ideální opioid pro léčbu průlomové bolesti

- **Vysoký potenciál analgetického účinku**
- **Jednoduchý způsob podání**
- **Rychlý nástup účinku**
- **Dobrá účinnost**
- **Relativně krátká doba působení**
- **Minimum nežádoucích účinků**
- **Finančně ne příliš nákladný**



Současné možnosti léčby PB

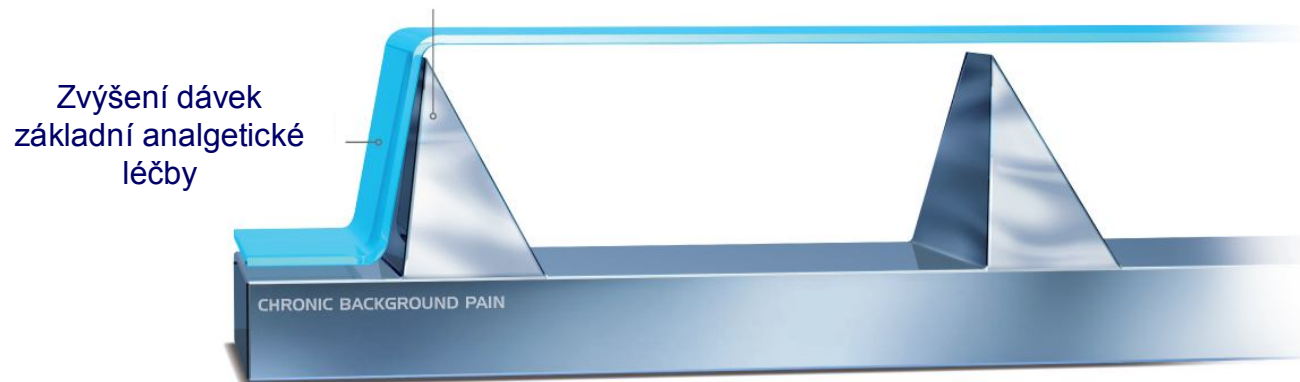
Zvýšení dávek základní analgetické léčby

➤ Možnosti

Snížení intenzity bolesti v průběhu epizody průlomové bolesti

➤ Rizika

Riziko chronického předávkování
V případě opioidů zvýšené riziko vzniku tolerance
Zvýšené riziko nežádoucích účinků
opioidy indukovaná obštipace, celkový útlum, nevolnost



Tento přístup je aplikovatelný pouze u předvídatelných anebo v krátkých intervalech se opakujících bolestí

Možnosti léčby předvídatelné průlomové nádorové bolesti

Možnost podání vhodného analgetika před očekávaným nástupem průlomové bolesti

Perorální opioidy morfinového typu s okamžitým uvolňováním

Běžně užívané

Nástup účinku = ~ 30 min¹

- nutno podávat ~ 30–45 min před očekávanou epizodou PNB
- Nutnost přesného naplánování léčby

Délka trvání účinku = ~ 4 hodiny¹

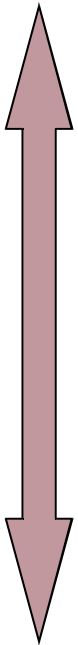
- Po odeznění epizody PB zůstává nadbytečné množství opioidu
- Zvýšené riziko nežádoucích účinků

Předvídatelná průlomová bolest bude lépe zvládnána pokud bude možné použít látku

- s rychlým nástupem účinku
- s krátkou dobou působení

Charakteristiky v současnosti dostupných opioidů s okamžitým uvolňováním

Hydrofilní



Opioidy s okamžitým uvolněním (IR)	Nástup analgetického účinku	Délka působení přípravku	Hodnocení
Morfin IR (p.o.)	30 – 40 min.	4 hodiny	Pomalejší nástup analgezie, významné především u idiopatické PB
Oxykodon IR (p.o.) V ČR není dostupný	30 min.	4 hodiny	Pomalejší nástup analgezie, významné především u idiopatické PB
Hydromorfon (p.o.)	30 min.	4 hodiny	Pomalejší nástup analgezie, významné především u idiopatické PB
Fentanyl (OTMF, OTBF* NTMF**)	7 - 30 min.	1- 2 hodiny	Rychlejší nástup analgezie Vyžaduje průběžnou spolupráci pacienta

Lipofilní

Současné m Morfin s okamžitý

farmakokinetika p.o.
bolesti

Nástup analgetického

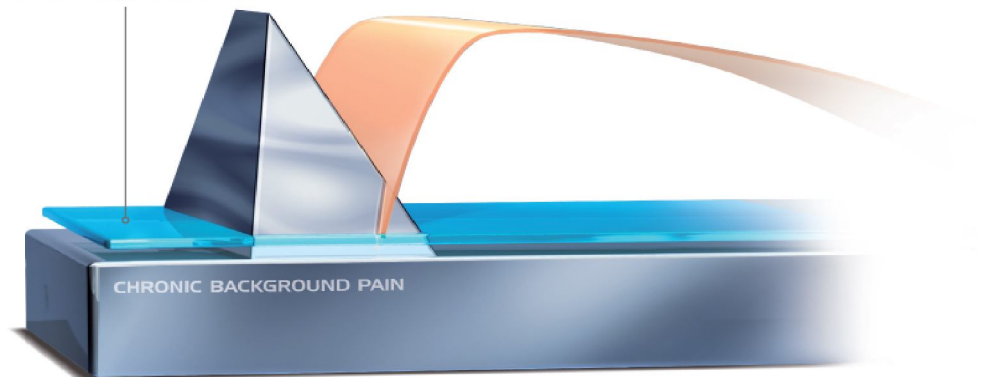
Dlouhé trvání účinku (

Zhruba u jedné třetiny pacientů trvá epi

Zhruba u jedné třetiny pacientů se dost

btíže s p.o. aplikací
morfinu u pacientů s
polykacími obtížemi

Základní analgetická léčba



Typická epizoda průlomové

Nástup účinku p.o. morfinu

Farmakokinetika: Morfin vs. Fentanyl

Morfin

Rychlá absorpce

Velký distribuční objem

Rychlá vylučování– jaterní metabolismus

70% je metabolizováno při prvním „průtoku“ játry

Hlavně 3- glukuronid (inaktivní)

6-glukuronid – vysoce aktivní metabolit

Poměr M3G vs M6G = 6:1

Plasmatický poločas 2 – 3,5 hodiny

Relativně hydrofilní

Pomalý průnik do CNS

Po p.o podání pouze 40-50% podané dávky se dostane do CNS /30 min. při IRM a 90 při SRM

Pomalý výstup z CNS

Pomalý nástup a dlouhé trvání účinku

Klinický efekt se zpožďuje za změnami v plasmatické koncentraci

Fentanyl

Zhruba 80x vyšší dávková účinnost než morfin

Rychlá absorpce

Velký distribuční objem

Středně rychlé vylučování– jaterní metabolismus

60% je metabolizováno při prvním „průtoku“ játry na inaktivní metabolit

Plasmatický poločas 3-4 hodiny

Extrémně lipofilní

Rychlý průnik přes HEB a jiné membránové bariery

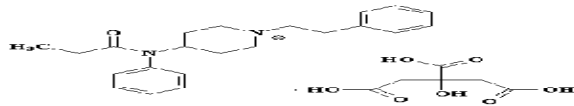
Klinický efekt je paralelní se změnami plasmatické koncentrace

Vysoká liposolubilita umožňuje podávání různými cestami –TDP, TBA, intranasální sprej

Bezpečnostní profil (LD50/ED50)

Fentanyl vs. Morfin = 282 /70

Fentanyl Citrate
 $C_{22}H_{28}N_2O \cdot C_6H_5O_7$



Fentanyl citrát pro p.o. aplikaci



➤ Fentanyl citrát pro bukální transmukozní aplikaci (BTFC)

• Nástup účinku

10–15 minut po podání¹

T_{max} (při dávce 400 μ g),

- median = 47 minut
- rozpětí 20–240 minut¹

• Absolutní biologická dostupnost (při dávce 400 μ g) = 65%¹

• Pro optimální rozpuštění je zapotřebí dostatek slin

➤ Fentanyl citrát pro sublingvální aplikaci (SLF)

• Nástup účinku

Úleva od bolesti se objevuje 5 ~ 15 minut po podání

- T_{max} = ~30 minutes
- rozpětí 23 - 240 minut)¹

• Biologická dostupnost

70%¹

	100 μ g	200 μ g	400 μ g
$AUC_{0-\infty}$ (ng ml ⁻¹ min)	74.3 ± 31.0	159.1 ± 39.2	290.8 ± 92.5
C_{first} (ng ml ⁻¹)	0.05 ± 0.03	0.08 ± 0.08	0.17 ± 0.14
t_{first} (min)	10.7 ± 3.2	8.0 ± 2.7	9.0 ± 4.1
C_{max} (ng ml ⁻¹)	0.24 ± 0.14	0.41 ± 0.16	0.91 ± 0.3
t_{max} (min)	39.7 ± 17.4	48.7 ± 26.3	56.7 ± 24.6
$t_{1/2}$ (h)	6.1 ± 2.0	6.3 ± 1.6	5.4 ± 1.7

¹Sublingual administration of fentanyl to cancer patients is an effective treatment for breakthrough pain: results from a randomized phase II study, Palliative Medicine 24(3) 286–293,2010, Lennema's

1. Buccal fentanyl (Effentora) EMEA SmPC, 2009

Fentanyl citrát nazální aplikace

Intranazální epitel je vysoce propustný pro lipofilní látky

Objem nosní dutiny 15-20 ml, Povrch 150-180 cm²

Intranazální epitel má husté cévní zásobení s velmi vysokou krevní perfuzí

Klinické výhody

Rychlá absorpce intranazálně aplikovaných látek především liposolubilních

Intranazální aplikace obchází metabolismus first pass játry

Jedinečný způsob aplikace u pacientů s xerostomií anebo mukozitidou dutiny ústní

Výhody pro pacienta

Neinvazivní a snadný způsob aplikace

Okamžitá úleva od bolesti

Okamžitě kdykoliv a kdekoliv použitelný (diskrétní)



Praktické rady

1. OTMF,SLF, INF není určen pro pacienty, kteří nemají nastavenou pravidelnou opioidní medikaci (pacienti opioid naivní)
1. Denní dávka opioidu by měla odpovídat alespoň 60 mg morfinu SR (tj. 40 mg oxykodonu, fentanyl TTS 25 µg/h, 8 mg hydromorfonu).
1. Dávka fentanylu se musí titrovat, je individualní a neodvozuje se z celkové denní ekvianalgetické dávky opioidu

Fentanyl Effentora Instanyl Lunaldin



Děkuji za pozornost

Klinika anesteziologie, resuscitace
a intenzivní medicíny 1. lékařská fakulta UK
a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

U nemocnice 2; 128 08 Praha 2

T: +420 224 967 126

F: +420 224 967 125

E: karim@vfn.cz

www.karim-vfn.cz