

Prúlomová bolesť – klinický obraz a liečenie

MUDr. Dana Vondráčková

Klinické centrum liečby bolesti FN Na Bulovce, Praha

Výukové pracovisko paliatívnej medicíny a liečby bolesti IPVZ, Praha

Prúlomová bolesť je jedným ze symptomů nádorovej bolesti. Pod týmto pojmom si lekári nepredstavujú vždy stejný príznak. V článku je uvedená posledná presná definícia prúlomovej bolesti, sú zmienené stavy, ktoré sa považujú za prúlomovú bolesť, ale neodpovedajú súčasnej definícii. Pokročilá stadia nemoci sú rizikovým obdobím pre progresívny rozvoj bolesti a tiež vznik prúlomovej bolesti.

Z patofyziologického hľadiska sa u prúlomovej bolesti stretávame so všetkými typmi bolesti, nociceptívnou, neuropatickou i smiešanou. Pre prúlomovú bolesť je dôležitý údaj o rýchlosti nástupu a trvaniu bolesti, ten sa môže pohybovať od niekoľkých minút po niekoľko hodín, objavuje sa i pri dobre nastavenom liečení základnej bolesti. Prúlomovú bolesť je treba správne diagnostikovať a liečiť s ohľadom na základnú bolesť a celkový stav pacienta. Možnosti liečby sú zatiaľ obmedzené len na morfin s rýchlym účinkom, ktorý však nemá potrebnú charakteristiku pre tento typ bolesti. Fentanyl vo forme sublingválnej alebo bukálnych tabliet či vo forme nosného spreju má najbližšie k ideálnemu lieku pre liečenie prúlomovej bolesti.

Kľúčové slova: prúlomová bolesť, opioidy, transmukosálna aplikácia, nosný sprej.

Breakthrough pain – clinical presentation and treatment

Breakthrough pain is one of the symptoms of tumorous pain. This term is not always used by physicians for the same symptom. The article presents the latest exact definition of breakthrough pain and mentions the states that are considered to be breakthrough pain but do not correspond to the current definition. Advanced stages of disease are a risk period for a progressive development of pain as well as breakthrough pain.

Pathophysiologically, all kinds of pain are involved in breakthrough pain: nociceptive, neuropathic, and mixed pain. The speed of onset and duration of pain are essential data for breakthrough pain, which can range from several minutes to several hours and occur despite a well adjusted treatment of basic pain. Breakthrough pain has to be diagnosed correctly and treated with respect to the basic pain and the general condition of the patient. So far, treatment options have been limited to rapid-acting morphine that, however, lacks the characteristics required for this type of pain. Fentanyl sublingual or buccal tablets or nasal spray come closest to an ideal drug for treating breakthrough pain.

Key words: breakthrough pain, opioids, transmucosal administration, nasal spray.

Seznam zkratek

PB – prúlomová bolesť

EAPC – European Association for Palliative Care

WHO – Světová zdravotnícká organizácia (World Health Organization)

NSA – nesteroidní antirevmatika

SR – slow release

NSA – nesteroidní antirevmatika

Úvod

Každá bolesť spôsobuje utrpenie a uzaviera človeka do seba, odvádí od zájmu o okolie, o veci, o lidi i o ty najbližšie. Prúlomová bolesť, ktorá sa objavuje u nemocných, ktorí majú základnú nádorovú bolesť dobre liečenou, stabilizovanou, je veľmi stresujúci svojím charakterom. Vzniká náhle a dosahuje vysokú intenzitu, netrvá dlho, zhoršuje pohyblivosť a významne kvalitu života nemocného. V posledných patnácti rokoch je prúlomová bolesť venovaná zvýšenou pozornosťou. Zlepšuje sa možnosť liečby základnej bolesti a objavujú sa nové možnosti liečenia prúlomovej bolesti. Diagnostika prúlomovej bolesti neodpovedá vždy súčasnej definícii, považuje

sa za ni napr. bolesť na konci dávky, tj. nedostatočne tlmená základná bolesť „end-dose pain“ (Davies, 2006; Coyle, 2004).

Liečenie prúlomovej bolesti je obtížne, čož je dané relatívne prudkým nárastom intenzity a jejím krátkym trvaním. Dôležitou rolou hrá terapia základnej bolesti i pridružených chorôb, ktoré môžu snižovať toleranciu pacienta k liečbe, ktorá je užívaná podľa potreby, teda pri bolesti. Prúlomové bolesti sa vyskytujú častejšie v pokročilých fázach ochorenia a sú známkou nepriaznivého vývoja choroby.

Definice a epidemiologie

Prúlomová bolesť je definovaná ako „*tranzitorná exacerbácia základnej bolesti, ktorá je relatívne stabilná a dobre tlmená chronickou opioidní medikáciou*“ (Hwang 2003, Portenoy 1990). *Základná bolesť (background pain) je konštantná alebo pokračujúca bolesť dlhého trvania, to znamená najmenej 12 hod/den* (Hwang, 2003; Portenoy, 1990). Pravidelná medikácia je indikovaná pre základnú bolesť, ktorá sa v mierne kolísavé intenzite vyskytuje v súvislosti s ná-

dorovým ochorením. Jiná označenie pre základnú bolesť sú bazálna alebo perzistujúca.

Prúlomová bolesť sa niekedy označuje ako epizodická bolesť alebo tranzitná, alebo incidentálna. Stále viac sa terminológia sjednocuje na užívání termínu prúlomová bolesť (PB) – breakthrough cancer pain (BTCp), takto je tiež označovaná členy Expertnej skupiny EAPC (European Association for Palliative Care) (Mercadante, 2002).

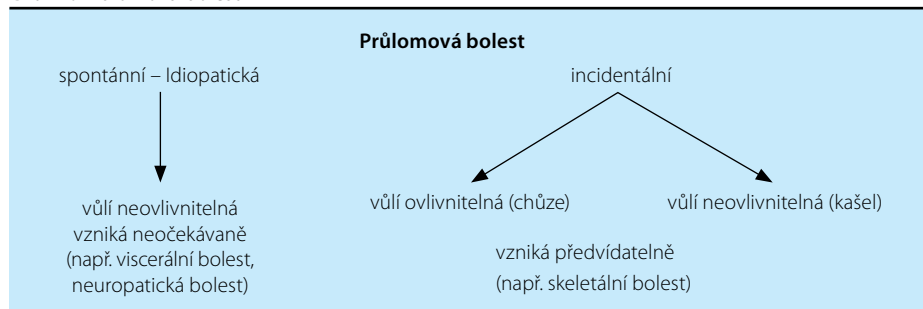
Literárni zdroje uvádzajú u pacientů nádorovým ochorením frekvenciu výskytu prúlomovej bolesti medzi 40 a 80 %. (Portenoy, 1990; Davies 2006; Zeppetella, 2000).

Prúlomová bolesť sa môže vyskytovať v rôznych fázach nádorového ochorenia v priamej alebo nepriamej súvislosti s nádorom. Najčastejšie sa však objavuje v priamej súvislosti s nádorovým ochorením. Portenoy & Hagen (1990) uvádzajú v 76 %, Portenoy et al. (1999) 65 % a Zeppetella et al. (2000) 71 % (viz tabuľka 1). V súvislosti s liečením stejní autoři uvádzajú výskyt prúlomovej bolesti ve 20 %, 35 % resp. 11 %. Ako bolesť pri souběžném ochoreni se podle stejních autorů objevuje od 4 do 18 %.

Paliat. med. liec. boles., 2010, 3(2): 53–57

Tabulka 1. Etiologie a patofyziologie průlomové bolesti. Převzato z www.breakthroughpain.eu

Studie	Etiologie			Patofyziologie		
	Nádor	Léčení	Konkomitanti onemocnění	Nociceptivní	Neuropatická	smíšená
Portenoy, Hagen (1990)	76 %	20 %	4 %	53 %	27 %	20 %
Portenoy at al. (1999)	65 %	35 %	0 %	38 %	10 %	52 %
Zeppetella et al. (2000)	71 %	11 %	19 %	74 %	9 %	16 %

Graf 1. Průlomová bolest

Dalším dělicím kritériem může být její vznik. Spontánní (také idiopatická), která není předvídatelná, nebo bolest vyvolaná známou příčinou, také označovaná jako „incidentální“, která může souviset např. s pohybem. Dělíme ji na vřelí ovlivnitelnou, tedy volatelnou, kde vyvolávajícím momentem je známý akt, který můžeme vřelí ovlivnit, např. chůze. Opakem je vřelí neovlivnitelná spouštěvající příčina, např. kašel, kýchnutí. Jako třetí typ se někdy uvádí procedurální bolest, např. převaz rány. Tato bolest však nesplňuje zcela kritéria PB. Někteří autoři uvádějí jako průlomové bolesti „bolest na konci dávky“ – end-dose pain. Argumentem proti zařazení je, že se jedná o nedostatečně léčenou základní bolest, tedy že účinnost dávky základní opioidní medikace nepokryje celou dobu proklamovaného účinku léku (např. 12 hod), tudíž je dávka nízká. Bolest se objevuje dříve, než naváže další pravidelná dávka. Zastánci zařazení bolesti na konci dávky k průlomové bolesti naopak tvrdí, že bolest je dobře pokryta po dobu nejméně poloviny času trvání základní bolesti, tedy vyhovuje definici. Většina autorů se však shoduje, že bolest je důsledkem nedostatečně léčené základní bolesti (Davies, 2006; Hwang, 2003; Zeppetella, 1990) (graf 1).

Klinické projevy

Portenoy a Hagen (1990) (3) specifikují diagnostická kritéria:

1. stabilní analgezie v předchozích 48 hodinách
2. základní bolest je dobře kontrolována v předchozích 24 hodinách (průměrná bolest se pohybuje od žádné, maximálně

ke střední intenzitě bolesti déle než polovinu předchozích 24 hodin)

3. je přítomné občasně vzplanutí silné nebo kruté bolesti v předchozích 24 hodinách.

Průlomová bolest je nepříznivým prognostickým znakem, objevuje se většinou v pokročilých stádiích onemocnění. To však nevylučuje možnost výskytu v kterémkoliv stadiu nádorového onemocnění. Často se objevuje u nemocných s metastatickým postižením obratlů, nosných kloubů nebo nervových plexů. Bolest velmi často souvisí s původním zdrojem základní bolesti (metastatické postižení obratlů).

Z patofyziologického hlediska ji dělíme na nociceptivní, neuropatickou a smíšenou (viz tabulka 1).

Frekvence průlomové bolesti většinou nepřesahuje 4 epizody za den, může jich však být i více než 10. Intenzita jednotlivých vrcholů bolesti je různá a bolesti s menší intenzitou je často možné eliminovat zvýšením bazální terapie. Trvání průlomové bolesti se pohybuje od 1–30 min. ve své vrcholné intenzitě a do 240 min. v celkovém trvání.

Charakter průlomové bolesti značně zhoršuje kvalitu života pacientů, protože vzniká náhle s prudkou intenzitou, pokud vychází z pohybového aparátu imobilizuje pacienta, ruší spánek a zhoršuje psychický stav onkologických nemocných. Často nutí pacienta vyhledat lékařskou pomoc, která většinou končí opakovanými injekcemi v lepším případě morfinu, v horším případě petidinu nebo piritramidu, případně předpisem benzodiazepinů. Tento nesystémový postup může vést k předávkování opioidy nebo

nadměrné sedaci pacienta bez dostatečného útlumu bolesti.

Léčení

K léčení průlomové bolesti nutno přistupovat zcela individuálně ve vztahu k pacientovi, původu a charakteru bolesti a její intenzitě. V první řadě je třeba vyloučit ty průlomové bolesti, které jsou léčitelné dobře nastavenou léčbou základní bolesti. Ferrell (1999) uvádí, že až 96 % pacientů užívá příliš nízké dávky opioidů, jen 3 % užívají předepsanou dávku a 1 % užívá příliš vysoké dávky. Důvodem nedostatečného efektu jsou nežádoucí účinky, nebo strach z nich, problémy s užíváním předepsaných léků (nevhodná aplikační forma) a také nedostatečné znalosti o podávaných lécích. Je nutný multidisciplinární přístup, protože původ bolesti je v různých tělesných strukturách a je třeba zásah odborníků z jiných oborů. Správná diagnostika vychází z podrobného hodnocení. Předpokládá hodnocení jak základní, tak průlomové bolesti, konkomitanti chorob, dosavadní léčení bolesti a souběžné terapie. Důležité jsou časové údaje bolesti, vztah k pohybu, fyziologickým funkcím (defekace, močení atd.). Neurologické vyšetření může ukázat rozsah postižení a specifikovat příčinu bolesti.

Při výběru terapie je důležité zhodnocení dosavadního léčení základní bolesti. Nejednou se zmenší frekvence a intenzita průlomové bolesti při zvýšení bazální terapie. V úvahu přichází i vedlejší působení analgetické terapie, v první řadě sedativní efekt, zácpa, nevolnost. Interakce s ostatní léčbou hraje významnou roli ve výběru léků. Léčení základní bolesti by mělo odpovídat principům léčby nádorové bolesti podle aktualizovaného doporučení WHO (2006).

Kombinace analgetik (opioidů), antikonvulziv a antidepresiv bývá nezbytná.

Samotnou průlomovou bolest posuzujeme podle frekvence, intenzity jednotlivých výbojů, vyvolávajících faktorů, místa vzniku, charakteru bolesti a jejího šíření a trvání jednotlivých bolestivých epizod. Je třeba zhodnotit faktory, které zhoršují bolest, které ji zlepšují, jak bolest reaguje na podaná analgetika, jak bolest ovlivňuje aktivitu pacienta a jeho kvalitu života.

Léčení se zaměřuje na tlumení vlastní bolesti podle příčiny, symptomatické léčení a léčení komplikací. Kombinace farmakologických a nefarmakologických postupů bývá nezbytná (radioterapie, chirurgické intervence, invazivní algeziologické postupy, podpůrné pomůcky usnadňující běžné denní aktivity).

Farmakologické postupy

Farmakologickou léčbu můžeme rozdělit na specifickou onkologickou léčbu a na vlastní analgetickou. Průlomová bolest je velmi často způsobena metastatickým postižením skeletu, které přináší poruchu kostní kontinuity a silné bolesti jsou většinou provokované pohybem. Mnohočetné postižení skeletu vyžaduje pravidelné podávání některého z bisfosfonátů, pokročilé stavy s bolestivými projevy na více místech jsou indikována radiofarmaka, podávána intravenózně. Chemoterapie je většinou podávána souběžně s dříve jmenovanou léčbou, ale její analgetický efekt u kostních metastáz není významný, větší efekt se projeví u viscerálních bolestí a všude tam, kde dojde ke zmenšení objemu nádoru a jeho sekundárního tlaku na okolní struktury. Vlastní analgetická terapie se opírá v první řadě o nesteroidní analgetika a silné opioidy, které jsou indikovány co nejdříve při objevení se nádorové bolesti. Efekt opioidů i NSA (nesteroidní antirevmatika) je limitován vedlejšími účinky. Důležitou součástí léčení bolestí u pokročilých stavů jsou kortikoidy. Antikonvulziva jsou indikována u nádorového postižení kostí (přítomná neuropatická komponenta) a ve všech dalších stavech, kdy je napadena nervová struktura. Opioidy léčí základní i průlomovou bolest. Jednotlivé léčebné postupy je účelné kombinovat a tak eliminovat některé nežádoucí účinky a zefektivnit léčení bolesti. Nejčastější příčinou průlomové bolesti jsou kostní metastázy, které významným způsobem omezují pohyb nemocných. Cílem je těmto bolestem pokud možno předcházet (Mercadante et al., 2004):

Ideální lék pro průlomovou bolest by měl splňovat několik základních podmínek. Nástup účinku musí být velmi rychlý (do několika minut) a jeho trvání relativně krátké (maximálně 4 hod), aplikace by měla být jednoduchá a léčení by mělo mít minimum nežádoucích účinků.

Optimální opioidy pro PB – optimální vlastnosti (KRAB):

- **K**rátké trvání
- **R**ychlý nástup
- **A**plikace snadná
- **B**ezpečné.

Současné aplikační cesty a formy opioidů však nespĺňují nároky na ideální lék pro tento typ bolesti. Následující přehled ukazuje nedostatky a přednosti běžně dostupných opioidů a cest jejich podání.

Cesty podání analgetické terapie nádorové bolesti

Orální podání

Orální podání je obecně přednostní aplikace opioidů při léčení nádorové bolesti. Retardované formy s pomalým uvolňováním (SR – slow release) účinné látky výhodně pokrývají základní bolest a v dostatečně vysoké dávce sníží frekvenci průlomové bolesti. Dávka je limitovaná nežádoucími účinky a překážkami perorálního podání. Dvanáctihodinovou účinnost mají tablety s morfinem, hydromorfonem a oxykodonem, dvacet čtyřhodinové působení hydromorfonu je díky „oros“ systému. Nástup účinku je pomalý a je třeba dosáhnout vyrovnané hladiny. Pro rychlý nástup průlomové bolesti a její relativně krátké trvání jsou proto tyto léky nevhodné. Jediným opioidem s kratším působením a rychlým uvolňováním je morfin v tabletách, případně magistraliter připravené kapky. Je v současné době jediným neinjekčním opioidem vhodným pro PB jako záchranná (rescue) medikace. Přesto není ideálním lékem pro průlomovou bolest, protože doba nástupu jeho účinku trvá 30–45 minut a účinek 4–6 hodin. Jeho časté opakování při vyšší frekvenci průlomové bolesti může vést k předávkování nebo alespoň nadměrné sedaci.

Transdermální podání

Při jakýchkoliv poruchách orálního příjmu a gastrointestinálních obtížích je vhodné použít náplastové formy opioidů. Lipofilní opioidy buprenorfin a fentanyl snadno přechází přes kožní kryt do oběhu a při pravidelném uvolňování působí 72–84 hodin. Pro tlumení průlomové bolesti se nehodí, ale mohou velmi spolehlivě kontrolovat základní bolest. Jsou kompatibilní s rychle působícím morfinem, který je vhodným záchranným lékem pro PB.

Rektální podání

U pacientů, kteří nemohou léky přijímat perorálně nebo transdermálně, lze využít rektální podání. V úvahu připadají jen morfinové čípky vyrobené magistraliter. Tento způsob je vhodný však spíše pro akutní bolestivé situace, retardované preparáty nelze takto podávat. Navíc vstřebávání z rekta je nekonstantní. Opakovaná rektální aplikace je nekomfortní a může být bolestivá. Pro opakované denní PB je tato aplikační cesta málo vhodná.

Intratékální aplikace

Další možnou cestou je aplikace intratékální (Mercadante, 2005). Je indikována u kompli-

kovaných pacientů s nedostatečnou odezvou na analgetickou léčbu nebo vedlejšími účinky omezenou neinvazivní terapií. Metoda je však limitovaná mnoha faktory, mezi jinými lokalizací bolesti, samoobslužnou schopností pacienta a rizikem opakovaného vstupu do míšního kanálu. Opakovaná aplikace lokálního anestetika nebo opioidu by v určitých (velmi výjimečných) situacích byla možná. Riziko infekce a technické komplikace aplikace mohou být důvodem předčasného ukončení této léčby. Z opioidů je možné takto podávat morfin, fentanyl a sufentanil.

Infúzní pumpa

V pokročilých stavech, kdy pacient nemůže přijímat ani jednou z vedených cest, nebo analgetický efekt je nedostatečný, je výhodné aplikovat léky infúzní pumpou. Aplikace může být nitrožilní (Mercadante, 2006) nebo subkutánní. Subkutánní podání je bezpečnější a za určitých podmínek je možné tento způsob použít i doma. Sofistikované lineární dávkovače mají možnost aplikovat i bolusovou dávku pro průlomovou bolest. Venózní nebo subkutánní aplikace opioidu je relativně nejrychlejší forma aplikace opioidu, vhodná však spíše pro hospitalizované pacienty nebo pro pacienty v hospicích. Pacient je většinou odkázán na pomoc jiné osoby (zdravotnického personálu) a pomoc je opět s výraznou prodlevou.

Pokud porovnáme současné léky a možnosti jejich podání pro průlomovou bolest jsou v současné době možnosti omezené na jediný rychle působící lék a to perorální morfin. Při perorálním podání působí za 30–45 min. maximum účinku je nejdříve za hodinu a působí 4–6 hod. Intravenózní nebo s.c. podání by mohlo splňovat požadavky, ale aplikace je nevhodná pro domácí použití a navíc časté injekce působí dyskomfort, jsou bolestivé. Nástup účinku je také pomalejší, až 30 min. Průlomová bolest nastupuje velmi rychle (1–5 min.) a trvá relativně krátce (30–120 min.).

Základním krokem při léčení průlomové bolesti je optimalizace dávky dosud podávané analgetické terapie. Dobrým vodítkem může být frekvence potřebné záchranné (rescue) medikace (morfin 1/5 celkové denní dávky opioidu podle ekvianalgetického přepočtu). Optimální jsou maximálně 2 dávky za den, 3, 4 a více nutných dávek indikuje zvýšení základní dávky opioidu podávané podle hodin (perorální, transdermální). Zvyšování dávky opioidu je limitované sedací, případně jinými nežádoucími účinky. Většinou nevystačíme s monoterapií, nutno přidat jiná analgetika a koanalgetika (adjuvancia). NSA, metamizol nebo paracetamol

mohou dobre posloužiť ako prídavná analgetika. U smíšených a neuropatických bolestí je nutné podać antikonvulzíva. Stav pacienta je třeba opakovane zhodnotiť, ak efekt léčby, tak prípadne nežádúci účinky.

Nové možnosti aplikácie opioidů pro léčení PB

Transmukosální podání

Dosavadní způsoby léčeni průlomové bolesti nebyly dostatečně účinné. Subkutánní nebo intravenózní aplikace je používána pro velmi rezistentní případy PB, perorální morfin není vhodný pro pomalý nástup. Jiné rychle působící opioidy (hydromorfon, oxykodon) nejsou v České republice dostupné. Enting et al. 2005 referují o účinném a finančně dostupném použití „pain pen“ (Enting et al., 2005), na způsob injekčního pera pro aplikaci inzulinu. Jako náplň užívá morfin, hydromorfon a nebo sufentanil. Nejlepší účinek má hydromorfon, který je potentnější než morfin a je tak možno perem podávat vyšší dávky v menším objemu. Sufentanil se považuje za nevhodný pro nestabilitu roztoku v ampulích pera.

Jako vhodná cesta pro rychlou, bezpečnou a snadnou aplikaci se jeví transmukosální podání. Může být cestou orální (Payne, 2001) – bukální, nebo sublinguální anebo cestou nosní sliznice. Sliznicí se rychle absorbují lipofilní léky, podobně jako kůži. Příznivé vlastnosti má fentanyl, který je v těchto formách již zkoušen i vyzkoušen. První slizniční aplikační způsob bylo lízátko OTFC (oral transmucosal fentanyl citrate) (Portenoy, 1999) a je pro průlomovou bolest užíván více než 10 let, ale širšímu použití brání kromě vysoké ceny obtížná aplikace při mukositidě, při nedostatku slin a také manipulace s lízátkem. Bukální (Slatkin et al., 2007) nebo sublinguální (Lennernäs et al., 2004; Zeppetella, 2001) aplikaci umožňuje rychle rozpustná tableta, kde je účinná látka fentanyl, navázaná na nosič, který ulpí na sliznici a tak může dostatečně dlouho působit. Nástup je velmi rychlý – 5–10 minut. Maximální účinek je dosažen do 30 min. a trvá 120–240 min. Každá z těchto cest má své výhody a nevýhody. Jejich účinek je však podobný, také dávkování (100, 200, 400, a 800 mcg) je shodné. Správnou dávkou je nutné vytitrovat od nejnižší po neúčinnější. Je naděje, že tyto léky budou v brzké době dostupné i pro naše pacienty.

Nazální aplikace je nosním sprejem. I přes nosní sliznici se dobře vstřebává lipofilní substan-

ce, tedy fentanyl (Talegaonkar, 2004; Zeppetella, 2000). Aplikace je snadná a bezpečná pomocí dávkovače. Jednotlivé dávky jsou od 100 do 800 mcg jako u orálních transmukosálních forem. Efekt nastupuje během 5–12 min. a trvá 120–240 min.

Použití těchto aplikačních forem předpokládá, že je správně diagnostikovaná průlomová bolest a dobře stabilizovaná v minimální intenzitě základní bolesti.

Závěr

Syndromy nádorové bolesti jsou komplexem, který může mít vztah k různým etiologickým faktorům a patofyziologickým mechanismům (Caraceni a Portenoy, 1999). Přítomnost průlomové bolesti (PB) a nízký „performance status“ jsou důležitými ukazateli špatné prognózy. Jakékoliv bolesti spojené s nádorovým onemocněním umocněné průlomovou bolestí zhoršují kvalitu života. Nemocní „si přejí raději zemřít než trpět takovou bolestí“. Léčit základní bolest už dnes většinou zvládají jak onkologové, tak praktičtí lékaři. Složitější případy řeší algeziologové a nové způsoby podání opioidů přináší naději, že i obtížně léčitelná průlomová bolest bude korigována způsobem přijatelným pro většinu nemocných.

Základem pro léčeni průlomové bolesti zůstává farmakoterapie (Zeppetella a Ribeiro, 2003). Aplikační formy s velmi rychlým působením jsou předmětem klinického výzkumu, který v poslední době přinesl nové, jednoduché, účinné a bezpečné transmukosální aplikace, které mohou být použity i v terminálních fázích v domácí péči.

Některé z transmukosálních typů fentanylu jsou v registraci i u nás a v nejbližší době bude dostupný fentanyl v nosním spreji.

Literatura

1. Davies A. In: Davies A. (ed.) Cancer-related Breakthrough Pain. Oxford Pain Management Library: Oxford University Press 2006.
2. Hwang SS, Chang VT, Kasimis B. Cancer breakthrough pain characteristics and responses to treatment at VA medical center. Pain 2003; 101: 55–64.
3. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition and characteristics. Pain 1990; 41: 273–281.
4. Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. J Pain Symptom Manage 2000; 20: 87–92.
5. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa S, Nauck F, Ripamonti C, DeConno F. Episodic (breakthrough) pain. Consensus conference of an Expert Working Group of the European Association for Palliative Care; Cancer 2002; 94: 832–839.
6. Coyle N. In their own words: seven advanced cancer patients describe their experience with pain and the use of opioid drugs. J Pain Symptom Manage 2004; 27: 300–309.

7. Ferrell BR, Juarez G, Borneman T. Use of routine and breakthrough analgesia in home care. Oncology Nursing Forum 1999; 26: 1655–1661.

8. Wong R, Wiffen PJ. Breakthrough pain secondary to bone metastases. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; 2 CD 002068.

9. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Porzio G, Aielli F, Verna L, Cassuccio A. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic breakthrough pain in patients receiving transdermal buprenorphine. J Pain Symptom Manage 2006; 32: 175–179.

10. Mercadante S, Arcuri E, Ferrera P, Villari P, Salvatore M. Alternative treatments of breakthrough pain in patients receiving spinal analgesics for cancer pain. J Pain Symptom Manage 2005; 30: 485–491.

11. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Porzio G, Aielli F, Verna L, Cassuccio A. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic breakthrough pain in patients receiving transdermal buprenorphine. J Pain Symptom Manage 2006; 32: 175–179.

12. Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P, Raschko JW, Lyss A, Busch M, Frigerio V, Ingham J, Loseth DB, Nordbrock E, Rhiner M. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study Pain 1999; 79: 303–312.

13. Payne R, Coluzzi P, Hart L, Simmonds M, Lyss A, Rauck R, Beris R, Busch MA, Nordbrock E, Loseth DB, Portenoy RK. Long-term safety of oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough cancer pain. J Pain Symptom Manage 2001; 22: 575–583.

14. Enting RH, Mucchiano C, Oldenmenger WH, Fritzon M, Wallen A, Goslinda-van derGaag S, Sillevs Smitt PA, Delhaas E. The „Pain pen“ for breakthrough pain: A promising treatment. J Pain Symptom Manage 2005; 29: 213–217.

15. Slatkin NE, Xie Fang, Messina J, Segal TJ. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer related chronic pain. J Support Oncol 2007; 5: 327–334.

16. Lennernäs B, Hedner T, Holmeberg M, Bredenberg S, Nyström C, Lennernäs H. Pharmacokinetics and tolerability of different doses of fentanyl following sublingual administration of a rapidly dissolving tablet to cancer patients: a new approach to treatment of incident pain. Br. J. Clin. Pharmacol 2004; 59, 2: 249–253.

17. Zeppetella G. Sublingual fentanyl citrate for cancer-related breakthrough pain: a pilot study. Palliat med. 2001; 15: 323–328.

18. Talegaonkar S, Mishra PR. Intranasal delivery: An approach to bypass the blood brain barrier. Indian J. Pharmacol 2004; 36: 140–147.

19. Zeppetella G. An assessment of the safety, efficacy, and acceptability of intranasal fentanyl citrate in the management of cancer-related breakthrough pain: a pilot study. J Pain Symptom Manage 2000; 20: 253–258.

20. Caraceni A, Portenoy RK. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. Pain 1999; 81: 129–134.

21. Zeppetella G, Ribeiro MDC. Pharmacotherapy of cancer-related episodic pain. Expert Opin Pharmacotherapy 2003; 4: 493–502.

Článek je prevzatý z *Neurol. prax* 2009; 10(5): 292–295.

MUDr. Dana Vondráčková
Klinické centrum léčby bolesti
FN Na Bulovce
Budínova 2, 180 81 Praha 8
dana.vondrackova@fnb.cz

