

# Prelomová nádorová bolesť

MUDr. Tatiana Geistová

Algeziologická klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Bazálna nádorová bolesť (background cancer pain) je trvalá perzistentná bolesť súvisiaca s nádorovým ochorením. Prelomová bolesť (breakthrough pain) je definovaná ako náhle, krátkodobé a prechodné vzplanutie bolesti u pacientov, ktorí sú nastavení na chronickú liečbu opioidmi a táto bolesť je dobre kontrolovaná. Prelomovú nádorovú bolesť (breakthrough cancer pain) definuje Spoločnosť paliatívnej medicíny Veľkej Británie a Írska ako prechodné zhoršenie bolesti, ktoré vzniká buď spontánne, alebo v súvislosti s konkrétnym predvídateľným či nepredvídateľným spúšťacím mechanizmom pri relatívne stabilnej a dobre kontrolovanej bolesti. Článok sa venuje problematike liečby prelomovej nádorovej bolesti. Poukazuje na prednosti, ale i možné úskalia používania IR (immediately release) foriem fentanylu z pohľadu algeziológa.

**Kľúčové slová:** manažment liečby nádorovej bolesti, prelomová bolesť, IR fentanyl, syndróm opioidmi indukovanej neurotoxicity, hyperalgezia

## Breakthrough cancer pain

Background cancer pain is a continuous persistent pain associated with cancer. Breakthrough pain is defined as a sudden and short-term transient flare of pain in patients treated with opioids with the pain being well controlled. The Society of palliative medicine of Great Britain and Ireland defines breakthrough cancer pain as a transitory exacerbation of pain that occurs either spontaneously or in relation to a specific predictable or unpredictable trigger at a relatively stable and well-controlled pain. The article deals with the treatment of breakthrough cancer pain. It points out the advantages but also the possible pitfalls of using IR fentanyl from the perspective of a pain physician.

**Key words:** management of cancer pain treatment, breakthrough pain, IR fentanyl, syndrome of opioid induced neurotoxicity, hyperalgesia

## Úvod

Problematike prelomovej nádorovej bolesti venujeme pozornosť už dvadsaťpäť rokov. Jej liečba je v rukách skúsených lekárov z viacerých odborov, najčastejšie však onkológov a algeziológov. Na prvý pohľad jasný fenomén sa stal predmetom mnohých diskusií medzi odborníkmi. Tie viedli k hľadaniu konsenzu, ak ide o definíciu, diagnostiku a následne k vývoju nových liekových foriem a skvalitneniu terapie.

Posledné práce poukazujú najmä na úskalia liečby IR formami silných opioidov s akcentom na nežiaduce účinky vysokých dávok a problémy vyplývajúce z dlhodobého užívania opioidov onkologickými pacientmi, ktorých prežívanie sa vďaka skvalitneniu terapie predĺžilo. Ďalšou diskutovanou skupinou sú pacienti užívajúci IR formy silných opioidov na zvládnutie prelomovej nenádorovej bolesti. Autori zdôrazňujú možnosť fatálnych komplikácií, rýchleho rozvoja závislosti ako i rozvoja opioidmi indukovanej hyperalgie, ktorá môže pre pacienta predstavovať ťažko riešiteľný problém.

Vzhľadom na vývoj nových liekových foriem s rýchlym nástupom účinku je práve prelomová bolesť pomerne jednoducho riešiteľná a je možné nastaviť pacientovi terapiu presne „na mieru“, teda prispôbenú jeho stavu i aktuálnym potrebám, s rešpektovaním všetkých možných rizík tejto liečby.

## Definícia

Prelomová bolesť (breakthrough pain – BTP) je definovaná ako náhle, krátkodobé a prechodné vzplanutie bolesti u pacientov, ktorí sú nastavení na chronickú liečbu opioidmi a táto bolesť je dobre kontrolovaná.

Prelomovú nádorovú bolesť (breakthrough cancer pain – BTcP) definuje Spoločnosť paliatívnej medicíny Veľkej Británie a Írska ako prechodné zhoršenie bolesti, ktoré vzniká buď spontánne alebo v súvislosti s konkrétnym predvídateľným či nepredvídateľným spúšťacím mechanizmom pri relatívne stabilnej a dobre kontrolovanej bolesti (1).

Najzrozumiteľnejšia a pomerne jednoznačná definícia je táto:

Prelomová bolesť (označovaná aj ako akcidentálna, intermitentná, interkurentná, vmedzená, incízívna, epizodická bolesť) je definovaná ako prechodná exacerbácia bazálnej trvalej bolesti u pacientov, u ktorých je bazálna bolesť relatívne stabilná a adekvátne kontrolovaná (2).

Prelomovú bolesť delíme podľa vyvolávajúcej príčiny na spontánnu (nemá žiadnu zjavnú vyvolávajúcu príčinu) a incidentálnu (vyvolanú konkrétnym vonkajším alebo vnútorným podnetom) (3).

Je charakterizovaná rýchlym nástupom, v priebehu niekoľkých sekúnd až minút a krátkym časom trvania – zvyčajne od 15 do 60 minút, v malom percente i dlhšie, alebo pacient nie je schopný určiť dĺžku trvania bolesti (4).

Spravidla ju pacient lokalizuje v mieste bazálnej bolesti. U jedného pacienta sa však môže objaviť niekoľko typov prelomovej bolesti na viacerých miestach (3).

Jej výskyt je daný niekoľkými faktormi. V prípade, že pacient udáva viac ako štyri ataky prelomovej bolesti za deň, je namieste prehodnotiť a upraviť bazálnu dávku opioidu (4).

Napriek dlhoročným snahám jednoznačný konsenzus v definícii prelomovej bolesti nebol dosiahnutý, a tak niektoré epizódy náhle vzniknutej bolesti sa považujú za bolesť prelomovú a niektoré nie.

V niektorých dôležitých kritériách sa však odborníci dokázali zhodnúť.

1. Pacient musí mať stabilnú opioidnú liečbu a jeho bazálna bolesť musí byť dobre kontrolovaná (5, 6).

2. Na opis epizódy náhle vzniknutej bolesti môžu byť použité bližšie opisujúce podtypy BTcP ako spontánnu alebo incidentálnu (1, 7, 8, 9). Spontánnej BTcP, niekedy označovanej aj ako idiopatická BTcP, chýba identifikovateľná príčina alebo vyvolávajúca udalosť. Jej nástup je pomalší a trvanie často relatívne dlhšie. Príčina incidentálnej BTcP je, naopak, identifikovateľná a môže, ale nemusí byť predvídateľná. Táto bolesť má často pomerne rýchly nástup a krátke trvanie.

3. Za ďalší podtyp bolesti sa považuje vzplanutie bolesti na konci dávkovacieho intervalu. Tento názor však nie je prijatý jednoznačne.

Konkrétne definície sú zvyčajne aplikované na bazálnu bolesť, kontrolovanú bazálnu bolesť, stabilný opioidný režim a ďalšie kritériá. Neexistuje však jednotný názor, ak ide o zmenu intenzity bolesti alebo trvanie epizódy bolesti. V súčasnosti BTcP je všeobecne chápaná ako epizóda silnej bolesti trvajúcej rôzne dlhý čas, ktorá sa vyskytuje u pacientov s chronickou bolesťou, nastavených na stabilný opioidný analgetický režim a ktorí opisujú svoju bazálnu bolesť ako dobre kontrolovanú, pričom táto bolesť je miernej až strednej intenzity (10, 11). Potenciál v praxi by mohla mať ďalšia úprava definície založená na zaznamenávaní zmien intenzity bolesti. Konkrétne, pacienti hodnotiaci svoju bazálnu bolesť na škále VAS  $\leq 4b/10b$  na 0 až 10b stupnici pravdepodobne požiadajú o medikáciu na zvládnutie epizódy bolesti, ktorej intenzita prekročí 7b/10b na rovnakej škále (7).

Je potrebné vyvinúť ďalšie úsilie na zistenie, či by presnejšie definujúce kritériá boli prínosom v klinickej praxi a vo výskume týkajúcom sa BTcP.

Medzinárodné úsilie potrebné na jednotný konsenzus pokračuje a v konečnom dôsledku môže zahŕňať aj iné kľúčové charakteristiky (12).

## Diagnostika prelomovej bolesti

Absolútne kľúčovým momentom je diagnostika prelomovej bolesti. Dôsledne odobratá anamnéza, správne položené otázky a pochopenie problematiky pacientom sú predpokladom úspešnej liečby. Prelomová bolesť môže uniknúť pozornosti, ak na ňu pacient nie je upozornený a nie je mu zrozumiteľne vysvetlená.

Pacienta sa musíme pýtať na charakteristiky bolesti, intenzitu, lokalizáciu, prípadnú propagáciu, frekvenciu, nástup bolesti, provokujúce faktory, čas trvania epizódy, zhoršujúce i úľavové faktory. Samozrejme, aj na efekt použitej medikácie a jej vedľajšie účinky.

## Terapia prelomovej bolesti

Kvalitná analgéza je jedným zo základných predpokladov zlepšenia kvality života pacienta (3). Bazálna bolesť pacienta s onkologickým ochorením pri správnom manažmente dnes už nebýva problémom. Samozrejme, za predpokladu, že prihliadame na patofyziologické aspekty, dokážeme do liečby okrem neopioidov a opioidov správne a včas zaradiť i adjuvanciá, a ak sú indikované, aj invazívne terapeutické postupy.

Silné opioidy sú veľmi často s úspechom používanými potentnými analgetikami. K dispozícii v našich podmienkach máme šesť molekúl v rôznych liekových formách (tapen-

tadol, morfín, oxykodon, hydromorfon, buprenorfín, fentanyl).

Pomerne dlhé obdobie sme zápasili so zvládnutím prelomovej bolesti. Dôvodom bol problém s jej správnou diagnostikou a nedostupnosť IR foriem silných opioidov v armamentáriu.

Účinná a bezpečná liečba prelomovej bolesti je možná len vtedy, ak má pacient k dispozícii záchrannú medikáciu a je správne inštruovaný o jej aplikácii, ak ide o načasovanie i spôsob.

V terapii prelomovej bolesti sa odporúčajú dve stratégie, v závislosti od počtu a dĺžky trvania epizód. Ak je trvanie epizódy veľmi krátke a týchto epizód je v priebehu dňa niekoľko, považuje sa za účinnejšie navýšiť bazálnu dávku opioidu. Druhým odporúčeným postupom je podanie záchrannej medikácie.

Ak je bolesť miernej a strednej intenzity, je zvládnuteľná podaním neopioidov s rýchlym nástupom účinku alebo podaním IR foriem slabých opioidov. Najčastejšie používanou molekulou je tramadol, buď vo forme tabletiiek, alebo kvapiek, ktorých sublingválne podanie sa v praxi často používa k spokojnosti pacientov.

Portfólio liečiv bolo doplnené kombinovanými perorálnymi preparátmi – tramadol s paracetamolom, aj vo forme effervescentnej tablety alebo kodeín s paracetamolom.

Pri bolesti silnej intenzity – VAS viac ako 7b na 10-stupňovej škále – volíme podanie silných opioidov s rýchlym nástupom účinku. K dispozícii máme perorálne opioidy – morfín vo forme tabletiiek, kapsúl, kvapiek, roztoku a čapíkov a tapentadol vo forme IR tablety. Dávka zodpovedá 5 – 15 % dennej dávky bazálneho opioidu.

V poslednom desaťročí sa venovala väčšia pozornosť liečbe prelomovej bolesti a vývoju IR foriem silných opioidov. Ideálnou molekulou je fentanyl používaný vo forme sublingválnej tablety, buď tablety a transkuzálnej náplasti. IR fentanyl vo forme nosného spreja od 1. novembra 2016 na Slovensku nie je dostupný.

IR fentanyl je indikovaný na liečbu prelomovej nádorovej bolesti u pacientov nastavených na pravidelnú medikáciu opioidmi. Kontraindikovaný je u opioid naivných pacientov, u pacientov so závažnou respiračnou depresiou alebo závažným obštrukčným ochorením pľúc. Kontraindikáciou je aj poranenie sliznice dutiny ústnej.

Rýchly nástup účinku, najdôležitejší determinant pre účinnú liečbu prelomovej bolesti, je daný lipofilným charakterom molekuly fentanylu. Prednosťou transkuzálnych foriem je rýchla absorpcia. Signifikantný účinok zníženia intenzity

prelomovej bolesti je udávaný už v časovom intervale 5 – 10 minút (13).

Dávka IR fentanylu nie je odvodzovaná z celkovej dennej dávky opioidu. Podľa efektu dávku postupne titrujeme od najnižšej po tolerovanú a účinnú. Ak pri titrácii dodržiavame odporúčený algoritmus a rešpektujeme individuálne špecifiká pacienta, je veľký predpoklad, že dosiahneme jeho spokojnosť s analgéziou. Existujú však pacienti, ktorí profitujú z vyšších úvodných dávok odvodených od bazálnej dávky (14).

IR transkuzálne formy sú výhodné pre pacientov s dysfágiou a limitovaným či nemožným perorálnym príjmom. Všeobecne sú určené pre pacientov, u ktorých nie je možné dosiahnuť včasnú a uspokojivú liečbu epizód prelomovej bolesti inou medikáciou.

Nesmieme však prehliadať aj prípadné nežiaduce účinky vyplývajúce najčastejšie z nesprávneho manažmentu liečby prelomovej bolesti.

Rýchly nástup účinku a tým rýchla úľava od bolesti ako i jednoduchá aplikácia však môže pacienta zvädzať k nadužívaniu. Dlhodobá aplikácia vysokých dávok a nadužívanie môžu mať fatálne následky.

Syndróm opioidmi indukovanej neurotoxicity a hyperalgézie ako jej najproblémovjšie riešiteľného symptómu vyplýva z neadekvátne rýchlej eskalácie dávky a absencie adjuvancií v liečbe. U pacienta po prechodnom zmiernení bolesti dochádza k stavu nezvládnuteľnej bolesti, čím je výrazne zhoršená kvalita jeho života. Opioidmi indukovaná hyperalgézia predstavuje veľký terapeutický problém v následnom období. Odporúča sa preto opakovane prehodnotiť účinnosť a prípadné nežiaduce účinky liečby ako aj identifikovať problémové skupiny pacientov. Pomerne často sa zabúda na možnosť ovplyvniť prelomovú bolesť invazívnymi technikami. Pacientovi môžu priniesť veľmi kvalitnú a rýchlu úľavu od bolesti (15). Voľba výkonu, samozrejme, závisí od základnej diagnózy, pridružených ochorení a aktuálnych ťažkostí pacienta. Mnohé výkony sú v určitých prípadoch kontraindikované. V praxi najčastejšie používanými sú infiltrácie bolestivých a spúšťových bodov, paravertebrálne blokády, neuroaxiálne blokády s katéetrovými technikami, ktoré umožňujú bolusové podanie, blokády ganglií, plexov a periférnych nervov.

## Záver

Napriek nejednotnosti v definícii či odporúčaní dávkovania nie je v praxi veľkým problémom prelomovú bolesť zvládnuť. Máme k dispozícii dostatočné množstvo molekúl

i liekových foriem na to, aby sme trpiacim pacientom zlepšili kvalitu života včasnou a účinnou medikáciou. Ponúka sa pomerne jednoduché riešenie využiť na predvídateľný atak bolesti liek s pomalším nástupom účinku a jeho podanie načasovať a na nepredvídateľný atak použiť liekovú formu s okamžitým nástupom účinku.

Dôležité je však myslieť aj na nežiaduce účinky vysokých dávok dlhodobo užívaných opioidov s ultrarýchlym nástupom účinku, zvlášť, ak sa podávajú v monoterapii a ak absentuje multimodálna analgéza, aj s prípadným využitím invazívnych postupov, ak je to zmysluplné.

Čo však zostáva naďalej problémom, je odmietanie skutočnosti, že v určitej chvíli prichádza čas dopriať terminálnemu pacientovi dôstojné a bezbolestné umieranie pomocou kombinácie viacerých liekových skupín, ideálne podávaných intravenózne perfuzorom s možnosťou promptnej úpravy dávkovacieho režimu či podania bolusu.

Prelomová bolesť je fenomén, kde môžeme pacientovi nastaviť kvalitnú analgézu „presne na mieru“, ak budeme pristupovať ku každému prísne individuálne a nebudeme ignorovať jeho reálne aktuálne potreby.

## Literatúra

1. Davies AN, Dickman A, Reid C, et al. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain*. 2009;13(4):331–338.
2. Martuliak I. Patofyziológia bolesti pre klinickú prax. Banská Bystrica: Martimed, 2014. 20–25 s.
3. Hakl M, Ševčík P. Opioidní analgetika v léčbě chronické bolesti. *Remedia*. 2012;22(6):408–411.
4. Gómez-Batiste X, Madrid F, Moreno F, et al. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(1):45–52.
5. Bennett D, Burton AW, Fishman S, et al. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain: Part 2, Management. *Pharm-Ther*. 2005;30:354–361.
6. Portenoy RK, Payne D, Jacobson P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain*. 1999;81:129–134.
7. Mercadante S, Adile C, Torta R, et al. Meaningful cut-off pain intensity for breakthrough pain changes in advanced cancer patients. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:93–97.
8. Mercadante S, Lazzari M, Reale C, Cuomo A, Fusco F, Marchetti P, Mediati RD, Chiurazzi B, Ciuffreda L, Caraceni A, Iaffaioli V, et al. IOPS Study Group. Italian Oncological Pain Survey (IOPS): a multicentre Italian study of breakthrough pain performed in different settings. *Clin J Pain*. 2015;31:214–221.
9. Mercadante S, Valle A, Porzio G, et al. Relationship between background cancer pain, breakthrough pain, and analgesic treatment: a preliminary study for a better interpretation of epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:667–671.
10. Davies A, Buchanan A, Zeppetella G, et al. Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46:619–628.

11. Mercadante S, Lazzari M, Reale C, et al. IOPS Study Group. Italian Oncological Pain Survey (IOPS): a multicentre Italian study of breakthrough pain performed in different settings. *Clin J Pain*. 2015;31:214–221.

12. Løhre ET, Klepstad P, Bennett MI, et al. European Association for Palliative Care Research Network. From „breakthrough“ to „episodic“ Cancer Pain? A European association for palliative care research network expert Delphi survey toward a common terminology and classification of transient cancer pain exacerbations. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51:1013–1019.

13. Rauck RL, Tark M, Reyes E, et al. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(12):2887–85.

14. Mercadante S. Rapid on set opioids for breakthrough pain: titrating or nontitrating, this is the question. *Eur J Pain*. 2011(suppl 2):443–448.

15. Lejčko J. Možnosti léčby nádorové bolesti. *Actamedicinae*. 2013;8:68–72.

Článok je prevzatý z:

*Onkológia (Bratisl.)*, 2017; roč. 12(1): 27–30

---

### MUDr. Tatiana Geistová

Algeziologická klinika FNŠP F. D.

Roosevelta

Nám. L. Svobodu 1, 975 17 Banská

Bystrica

geistova@nspbb.sk

---