

Průlomová bolest – klinický obraz a léčení

MUDr. Dana Vondráčková

Klinické centrum léčby bolesti FN Na Bulovce, Praha

Výukové pracoviště paliativní medicíny a léčby bolesti IPVZ, Praha

Průlomová bolest je jedním ze symptomů nádorové bolesti. Pod tímto pojmem si lékaři nepředstavují vždy stejný příznak. V článku je uvedena poslední přesná definice průlomové bolesti, jsou zmíněny stavy, které se považují za průlomovou bolest, ale neodpovídají současné definici. Pokročilá stadia nemoci jsou rizikovým obdobím pro progresivní rozvoj bolesti a také vznik průlomové bolesti.

Z patofyziologického hlediska se u průlomové bolesti setkáváme se všemi typy bolesti, nociceptivní, neuropatickou i smíšenou. Pro průlomovou bolest je důležitý údaj o rychlosti nástupu a trvání bolesti, ten se může pohybovat od několika minut po několik hodin, objevuje se i přes dobře nastavenou léčbu základní bolesti. Průlomovou bolest je třeba správně diagnostikovat a léčit s ohledem na základní bolest a celkový stav pacienta. Možnosti léčby jsou zatím omezené jen na morfin s rychlým účinkem, který však nemá potřebnou charakteristiku pro tento typ bolesti. Fentanyl ve formě sublinguální nebo bukalní tablety či ve formě nosního spreje má nejbližší k ideálnímu léku pro léčení průlomové bolesti.

Klíčová slova: průlomová bolest, opioidy, transmukosální aplikace, nosní 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.

Neurol. pro praxi 2009; 10(5): 310–313

Seznam zkratk

PB – průlomová bolest

EAPC – European Association for Palliative Care

WHO – Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

NSA – nesteroidní antirevmatika

SR – slow release

NSA – nesteroidní antirevmatika

Úvod

Každá bolest způsobuje utrpení a uzavírá člověka do sebe, odvádí od zájmu o okolí, o věci, o lidi i o ty nejbližší. Průlomová bolest, která se objevuje u nemocných, kteří mají základní nádorovou bolest dobře léčenou, stabilizovanou, je velmi stresující svým charakterem. Vzniká náhle a dosahuje vysoké intenzity, netrvá dlouho, zhoršuje pohyblivost a významně kvalitu života nemocného. V posledních patnácti letech je průlomové bolesti věnována zvýšená pozornost. Zlepšuje se možnost léčby základní bolesti a objevují se nové možnosti léčení průlomové bolesti. Diagnostika průlomové bolesti neodpovídá vždy současné definici, považuje

se za ni např. bolest na konci dávky, tj. nedosta- tečně tlumená základní bolest „end-dose pain“ (Davies, 2006; Coyle, 2004).

Léčení průlomové bolesti je obtížné, což je dané relativně prudkým nárůstem intenzity a jejím krátkým trváním. Důležitou roli hraje terapie základní bolesti i přidružených chorob, které mohou snižovat toleranci pacienta k léčbě, která je užívána podle potřeby, tedy při bolesti. Průlomové bolesti se vyskytují častěji v pokročilých fázích onemocnění a jsou známkou nepříznivého vývoje choroby.

Definice a epidemiologie

Průlomová bolest je definována jako „*trans- zitorní exacerbace základní bolesti, která je relativně stabilní a dobře tlumena chronickou opioidní medikací*“ (Hwang 2003, Portenoy 1990). *Základní bolest (background pain) je konstantní nebo pokračující bolest dlouhého trvání, to znamená nejméně 12 hod/den* (Hwang, 2003; Portenoy, 1990). Pravidelná medikace je indikovaná pro základní bolest, která se v mírně kolísavé intenzitě vyskytuje v souvislosti s ná-

dorovým onemocněním. Jiná označení pro základní bolest jsou bazální nebo perzistující.

Průlomová bolest se někdy označuje jako epizodická bolest nebo tranzientní, nebo incidentální. Stále více se terminologie sjednocuje na užívání termínu průlomová bolest (PB) – breakthrough cancer pain (BTcP), takto je také označována členy Expertní skupiny EAPC (European Association for Palliative Care) (Mercadante, 2002).

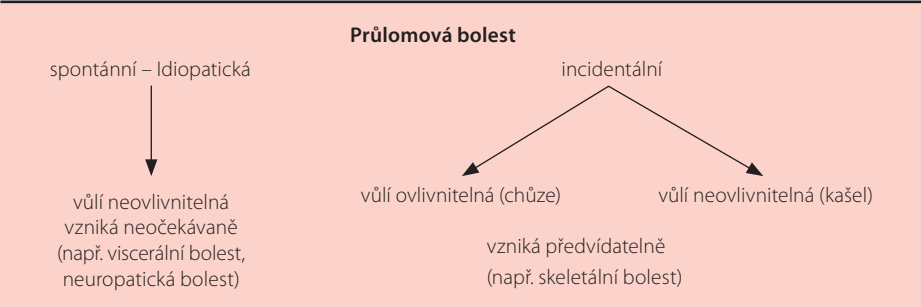
Literární zdroje uvádějí u pacientů nádorovým onemocněním frekvenci výskytu průlomové bolesti mezi 40 a 80 %. (Portenoy, 1990; Davies 2006; Zeppetella, 2000).

Průlomová bolest se může vyskytovat v různých fázích nádorového onemocnění v přímé nebo nepřímé souvislosti s nádorem. Nejčastěji se však objevuje v přímé souvislosti s nádorovým onemocněním. Portenoy & Hagen (1990) uvádějí v 76 %, Portenoy et al. (1999) 65 % a Zeppetella et al. (2000) 71 % (viz tabulka 1). V souvislosti s léčením stejnými autoři uvádějí výskyt průlomové bolesti ve 20 %, 35 % resp. 11 %. Jako bolest při souběžném onemocnění se podle stejných autorů objevuje od 4 do 18 %.

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

Studie	Etiologie			Patofyziologie		
	Nádor	Léčení	Konkomitantní 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 dělícím 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 vůlí ovlivnitelnou, tedy volatilní, kde vyvolávajícím momentem je známý akt, který můžeme vůlí ovlivnit, např. chůze. Opakem je vůlí neovlivnitelná spouštětová 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 kontrolovaná v předchozích 24 hodinách (průměrná bolest se pohybuje od žádné, maximálně

- ke střední intenzitě bolesti déle než polovinu předchozích 24 hodin)
3. je přítomné občasné 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, konkomitantních 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, podávaná intravenózně. Chemoterapie je většinou podávána souběžně s dříve jmenovanou léčbou, ale její analgetický efekt u kostních metastáz není významný, větší efekt se projevuje 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 tímto 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 nesplňují 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 snižují 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 jedním z nejrychlejších opioidů 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 jakýchkoli poruchách orálního příjmu a gastrointestinálních obtížích je vhodné použít náplastové formy opioidů. Lipofilní opioidy buprenorfin a fentanyl snadno přechází přes kožní krevní oběh 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 pumpe

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 dobře posloužit jako přídatná analgetika. U smíšených a neuropatických bolestí je nutné podat antikonvulziva. Stav pacienta je třeba opakovaně zhodnotit, jak efekt léčby, tak případné nežádoucí účinky.

Nové možnosti aplikace opioidů pro léčení PB

Transmukosální podání

Dosavadní způsoby léčení 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 kůží. 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) aplikace 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 trvání 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 dávku 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 trvání je také 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 přinášejí naději, že i obtížně léčitelná průlomová bolest bude korigována způsobem přijatelným pro většinu nemocných.

Základem pro léčení 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. Bisphosphonates for the relief of 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, Fritzson M, Wallen A, Goslinga-van der Gaag 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.

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

