

Ból przebijający – charakterystyka i leczenie

Monika Rucińska^{1,2}, Jolanta Iwanowska², Marek Z. Wojtukiewicz^{1,2}

Ból przebijający, u chorych na nowotwory, jest to ostry ból, występujący na tle stałych dolegliwości bólowych lub przebijający się pomimo stosowania odpowiedniej terapii przeciwbólowej. Ból przebijający charakteryzuje się nagłym początkiem, szybkim narastaniem, dużym nasileniem, krótkim czasem trwania. Ból ten pojawia się kilka razy dziennie i zazwyczaj ma charakter i umiejscowienie analogiczne jak ból stały. Ból przebijający znacznie pogarsza jakość życia chorych na chorobę nowotworową, dlatego też niezbędne jest jego skuteczne leczenie. Strategia leczenia nie została jak dotąd jednoznacznie opracowana. W terapii bólu przebijającego stosuje się krótkodziałające opioidowe i nieopioidowe leki przeciwbólowe, podawane najczęściej doustnie, podskórnym lub doustnie. Obecnie podejmowane są próby stosowania preparatów przeciwbólowych w formie wchłanianej przez błonę śluzową jamy ustnej. Szczególnie polecanym w piśmiennictwie jest fentanyl przezśluzówkowy, który dobrze wchłania się przez błonę śluzową jamy ustnej, szybko osiąga poziom terapeutyczny we krwi, a jego czas działania jest krótki.

Breakthrough pain – characteristics and management

Breakthrough pain is defined as a severe, transient pain in cancer patients with otherwise stable, persistent pain. Breakthrough pain occurs suddenly, with rapid onset, great intensity and short time of duration. The painful episodes appear several times per day, usually in the same place as the persistent pain. Breakthrough pain is relatively common among cancer patients and produces deterioration of mood and quality of life. This kind of pain is difficult to treat and there are not yet explicit therapeutic strategies. Breakthrough pain is managed with supplemental short-term opioid or not-opioid medications, given intravenously, subcutaneously or orally. Oral transmucosal fentanyl citrate – OTFC is a new analgesic agent used for the management of the breakthrough pain. OTFC appears to be a safe and effective therapy for the breakthrough pain, because its rapid absorption through the oral mucosa, fast action and short time of its analgesic effectiveness.

Słowa kluczowe: ból przebijający, ból w chorobie nowotworowej

Key words: breakthrough pain, cancer pain

Ból może towarzyszyć chorobie nowotworowej na każdym jej etapie. Około 50% pacjentów leczonych przyczynowo z powodu nowotworów odczuwa dolegliwości bólowe. W terminalnej fazie choroby nowotworowej u 80-90% chorych występuje ból przewlekły. U większości chorych pojawia się ponadto tzw. ból przebijający.

Ból przebijający jest to „ostry, przemijający, napadowy ból, nakładający się na dotychczas istniejące, stałe dolegliwości lub przebijający się podczas skutecznej terapii przeciwbólowej” [1]. Tęgo rodzaju ból zaczęto opisywać około 10 lat temu, z chwilą, gdy do leczenia bólu, związanego z chorobą nowotworową, wprowadzono preparaty opioidowe o przedłużonym czasie działania. Po raz pierwszy pojęcie bólu przebijającego (*breakthrough pain*) wprowadzili Partenoy i Hagen w 1990 roku [2]. Obecnie używane są też inne określenia bólu przebijające-

go, a mianowicie: ból przemijający (*transient pain*), ból incydentalny (*incidental pain*), ból krótkotrwały (*transitory pain*), ból epizodyczny (*episodic pain*), zaostrzenie bólu (*exacerbation of pain*), wybuch bólu (*pain flare*).

Ból przebijający charakteryzuje się nagłym początkiem, szybkim narastaniem (po upływie 3-5 min uzyskuje maksymalne natężenie), dużym nasileniem (VAS >5), krótkim czasem trwania (około 30 minut) [2-4]. Ból przebijający ma zazwyczaj charakter podobny do bólu stałego oraz najczęściej (w 95%) to samo umiejscowienie [2]. Może być to ból somatyczny (45%), trzewny (30%), neuropatyczny (10%) lub mieszany (15%) [3]. Występuje z różną częstością – zazwyczaj kilka razy dziennie (3-7 razy), czasami o stałej porze dnia, ale może powtarzać się nawet kilkadziesiąt razy [3, 4]. Ten rodzaj bólu nazywany był też „bólem końca dnia”, ponieważ u części chorych pojawia się przed następną dawką leku przeciwbólowego. Nie jest to typowy ból przebijający, gdyż zazwyczaj wynika z faktu stosowania zbyt małej dawki leku przeciwbólowego o przedłużonym działaniu [5]. U większości

¹ Zakład Onkologii Akademii Medycznej w Białymstoku

² Białostocki Ośrodek Onkologiczny

chorych (60-80%) nie obserwuje się objawów prodromalnych, poprzedzających ból przebijający, u części ból ten może być związany z pewnymi okolicznościami, np. ruchem, dotykiem, polykaniem, kaszlem, defekacją, oddawaniem moczu [3, 4, 6]. Tego rodzaju ból nazywany jest czasami bólem incydentalnym [5]. Zjawisko bólu przebijającego dotyczy 40-60% chorych na nowotwory [2, 7, 8]. Występowanie bólu przebijającego, jego częstotliwość i natężenie nie mają związku z płcią i wiekiem pacjentów, z rodzajem nowotworu ani z natężeniem bólu przewlekłego [3, 8].

Ból przebijający stanowi poważny problem kliniczny. Powoduje zaburzenia snu, niechęć do kontaktów z otoczeniem, zmniejszenie aktywności pacjenta, wpływa na obniżenie apetytu, nastroju, zmniejsza satysfakcję z leczenia przeciwbólowego i wiarę w skuteczne leczenie. Występowanie bólu przebijającego znacznie pogarsza komfort życia chorych na chorobę nowotworową.

Podobnie jak w przypadku bólu podstawowego, skuteczne leczenie bólu przebijającego uwarunkowane jest uzyskaniem możliwie pełnej informacji, dotyczącej jego cech. Należy ustalić nasilenie bólu, jego lokalizację, ilość epizodów w ciągu dnia, czas narastania, czas trwania, stosunek do momentu przyjmowania leku podstawowego, ewentualną obecność objawów poprzedzających wystąpienie bólu, patofizjologię (ból somatyczny, neuropatyczny, mieszany), etiologię (ból związany z nowotworem, z zastosowanym leczeniem), czynniki zmniejszające natężenie i częstość występowania bólu [9]. Pacjenci z przewlekłymi bólami neuropatycznymi często zgłaszają dodatkowy, napadowy, bardzo intensywny i krótkotrwały, kłujący, przeszywający ból [9]. Chorzy z przerzutami nowotworowymi do kręgosłupa mogą mieć silne bóle przebijające, związane z ruchem, skrętem ciała lub nagłym przyjęciem pozycji stojącej [9]. U niektórych chorych występuje kilka różnych rodzajów bólu przebijającego.

Sposoby leczenia bólu przebijającego nie zostały jak dotąd jednoznacznie określone. Podejmując decyzje terapeutyczne, należy przede wszystkim ustalić, czy podstawowe leczenie przeciwbólowe jest skuteczne. O ile epizody bólu przebijającego są częste lub występują w czasie bezpośrednio poprzedzającym kolejną dawkę preparatu przeciwbólowego długo działającego, podwyższa się dawkę leku podstawowego (zazwyczaj o 25-50%) lub włącza odpowiednie leczenie wspomagające [5, 6]. Ten rodzaj bólu nie powinien być jednak zawsze zwalczany przez podwyższanie dawki podstawowego leku przeciwbólowego, gdyż powoduje to często niepotrzebny wzrost dawki, z ewentualnymi powikłaniami, czy nadmierną sedacją w czasie między epizodami bólu przebijającego, co pogarsza komfort życia pacjenta. Dlatego też w terapii bólu przebijającego stosuje się dodatkowe dawki leku przeciwbólowego – tzw. dawki ratujące, które mają znosić lub czasami zapobiegać epizodom bólu przebijającego [2, 10]. Nadal pozostaje nierozstrzygnięte zagadnienie dotyczące wyboru leku przeciwbólowego, najodpowiedniejszego w terapii bólu przebijającego. Tradycyjnie, w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego i towarzyszącego mu

bólu przebijającego podaje się ten sam lek, odpowiednio w formie preparatów długo- i krótko działających [11]. Istnieją też sugestie, iż korzystniejsze w leczeniu bólu przebijającego jest podawanie innego leku, w tym także opioidowego, niż lek podstawowy. Poza tym, niektórzy chorzy, otrzymujący nawet wysokie dawki leków opioidowych, w wypadku bólu przebijającego dobrze reagują na leki nieopiodowe [1, 12].

Nadal aktualne jest pytanie: nie tylko, jaki lek, ale także w jakiej dawce i jaką drogą powinien być podany? W związku z cechami charakterystycznymi bólu przebijającego (nagły początek, szybkie narastanie, krótki czas trwania i duże natężenie bólu), lek odpowiedni do leczenia tego rodzaju bólu powinien szybko się wchłaniać do krwiobiegu, szybko osiągać poziom terapeutyczny we krwi i mieć krótki czas działania. Jeżeli ból przebijający jest bardzo silny, wówczas stosuje się lek opioidowy, który powinien być czystym agonistą receptorów μ -opiodowych. Dawka leku powinna być tak dobrana, aby zapewniła szybką analgezję, z minimalnym działaniem ubocznym [9]. Do niedawna obowiązywała zasada, iż przy stosowaniu tego samego leku „dawka ratująca” powinna stanowić 1/6 dawki dobowej (tj. równowartość pojedynczej dawki, podawanej co 4 godziny, w systemie terapii lekami krótko działającymi) [10]. Obecnie przyjmuje się raczej, iż powinna ona być bardziej indywidualizowana i odpowiadać 5-15% dawki podstawowej [11, 13, 14].

Najkorzystniejszą drogą podawania leków w terapii bólu przebijającego teoretycznie byłaby droga dożylna [12, 15]. Pozwala ona na szybkie osiągnięcie terapeutycznego stężenia leku we krwi, a tym samym szybkie zniesienie bólu. Najlepszą formą parenteralnego leczenia bólu przebijającego jest zastosowanie pomp PCA (*patient controlled analgesia*), co daje możliwość miareczkowania dawki przez chorego i satysfakcję z możliwości samodzielnego regulowania ilości przyjmowanego leku przeciwbólowego, zależnie od potrzeby [12, 15]. Używanie pomp PCA obarczone jest jednak kilkoma wadami, a mianowicie jest to leczenie inwazyjne – konieczność wykonania i utrzymywania dostępu do żyły z wszystkimi ewentualnymi powikłaniami, odpowiednie stosowanie pomp PCA wymaga doświadczenia i konieczności fachowego nadzoru, stosunkowo wysoka cena pomp. Alternatywę stanowić mogą iniekcje podskórne, które są mniej inwazyjne i prostsze do wykonania. Podskórne podawanie słabych i silnych opioidów jest polecaną formą leczenia przewlekłego bólu w chorobie nowotworowej u osób, u których nie jest możliwe stosowanie preparatów doustnych. Początek działania leku po podaniu podskórnym jest jednak znacznie wolniejszy niż po podaniu dożylnym, co wydłuża oczekiwanie pacjenta na zniesienie dolegliwości związanych z bólem przebijającym.

Domięśniowe podawanie leków opioidowych w ostrych bólach było kiedyś powszechnie stosowaną praktyką. Obecnie domięśniowa postać opioidów nie jest zalecana ze względu na to, iż dostępność biologiczna leku opioidowego podanego domięśniowo jest podobna, jak przy podawaniu doustnym, działa on dopiero po upływie około 20-30 minut, czyli analogicznie, jak po podaniu do-

ustnym, a maksymalne stężenie morfiny we krwi osiągnięte jest dopiero po około godzinie [12]. Poza tym jest to niewygodna forma leczenia – inwazyjna, podawanie morfiny domięśniowo jest bolesne, a dodatkowo wymagana jest obecność drugiej osoby umiejącej wykonywać iniekcje.

Według zasad leczenia bólu w przebiegu choroby nowotworowej najkorzystniejszą formą jest leczenie nieinwazyjne, czyli analgezja doustna (stosowana tak długo, jak tylko jest to możliwe) lub przezskórna. Krótko działająca morfina podawana doustnie pod postacią roztworu wodnego jest najczęściej stosowanym preparatem w leczeniu bólu przebijającego. Znosi ona ból na około 4 godziny, ale początek jej działania pojawia się dopiero po 30-45 minutach od podania. Podobnie paracetamol lub niesterydowe leki przeciwzapalne (np. często stosowany metamizol) podane doustnie działają dopiero po 30-45 minutach od przyjęcia. U niektórych chorych takie leczenie jest wystarczające i dopuszczalne, nie może być jednak uznane za standardowe postępowanie w terapii bólu przebijającego [1, 12, 16].

Dosyć dobrą drogą w leczeniu bólu przebijającego mogłaby być droga doodbytnicza, jako nieinwazyjna, łatwa i odpowiednia u chorych cierpiących na nudności lub wymioty [17]. Wchłanianie leku odbywa się na drodze biernej dyfuzji. Przez żyłę odbytniczą górną lek dociera do żyły wrotnej, a poprzez żyłę odbytniczą środkową i dolną do krążenia ogólnego. W związku z istnieniem połączeń pomiędzy żyłami odbytniczymi, trudno jest jednak określić proporcje leku, które przedostaną się do krążenia z ominięciem efektu „pierwszego przejścia” leku przez wątrobę. W leczeniu bólu przebijającego o średnim nasileniu stosuje się niekiedy niesterydowe leki przeciwzapalne pod postacią czopków. Do chwili obecnej nie przeprowadzono odpowiednich badań, na których można by oprzeć zasady stosowania doodbytniczo opioidów w bólu przebijającym.

Obecnie podejmowane są próby podawania dawek ratujących leku przeciwbólowego podjęzykowo. Jest to uzasadnione z tego względu, iż wchłanianie leku przez błonę śluzową jamy ustnej jest stosunkowo dobre i szybkie. Śluzówka jamy ustnej jest bardzo dobrze unaczyniona i po wchłonięciu leku nie mamy do czynienia z tzw. efektem pierwszego przejścia. Podjęzykowe podawanie morfiny zastosowano po raz pierwszy w 1984 roku [18]. Morfina źle rozpuszcza się w tłuszczach i dlatego słabo wchłania się przez śluzówki. Poza tym morfina w naturalnym pH jamy ustnej ulega jonizacji powyżej 90%, co także hamuje jej absorpcję do krążenia [12, 19]. Przyjmuje się jednak, że morfina podawana podjęzykowo jest dość dobrze tolerowana i może być stosowana u części pacjentów, chociaż mało jest doniesień dotyczących takiego sposobu leczenia bólów przebijających [16, 17, 19].

Innym lekiem, który może być stosowany w formie wchłanianej w jamie ustnej, jest fentanyl przezśluzówkowy (*oral transmucosal fentanyl citrate* – OTFC). Fentanyl przezśluzówkowy zaczyna działać szybko, a czas jego działania jest krótki, dlatego jest szczególnie dogodny w leczeniu bólu przebijającego [20]. Fentanyl jest związkiem lipofilnym, wobec czego szybko wchłania się przez

błonę śluzową [21]. Wyższe pH śliny zwiększa przezśluzówkową penetrację fentanylu [21]. Lek ten zaczyna działać już po 5-10 minutach od podania [22]. Maksymalne stężenie w surowicy krwi fentanylu jest większe po podaniu przezśluzówkowym niż po podaniu doustnym. Piki fentanylu po podaniu przezśluzówkowym jest dwa razy wyższe niż po podaniu doustnym [12, 21], podobnie biodostępność (52% vs 32%) [21]. Prawdopodobnie 25% podanego fentanylu wchłania się przez śluzówkę jamy ustnej i działa bez tzw. efektu pierwszego przejścia; 75% jest połykane, z czego 1/3 (czyli kolejne 25% podanej dawki) wchłania się w przewodzie pokarmowym, co daje około 50% biodostępności tej formy leku [21]. Okres półtrwania OTFC wynosi 460+/-313 min (2-7 godzin), tj. analogicznie, jak po podaniu dożylnym i doustnym [21]. Działanie fentanylu przezśluzówkowego utrzymuje się 25-30 minut [12]. Fentanyl może być podawany w postaci roztworu do przetrzymania w jamie ustnej przez 5 minut. Fentanyl w płynie jest jednak bardzo niesmaczny, a ponadto trudno jest utrzymać 1-2 ml płynu w ustach przez kilka minut. Stosowane są też przymoczeki z fentanylem oraz najdogodniejsza z obecnie dostępnych form – lizaki fentanylowe [12]. Mało jest jednak badań kontrolowanych dotyczących stosowania fentanylu przezśluzówkowego w leczeniu bólu przebijającego. W wielośrodkowym, randomizowanym badaniu, z podwójnie ślepą próbą wykazano, iż u 74% pacjentów cierpiących na bóle przebijające uzyskano zadawalający efekt przeciwbólowy przy użyciu fentanylu przezśluzówkowego [23]. Nie wykazano zależności pomiędzy dawką dobową podstawowego leku opioidowego, a dawką fentanylu podjęzykowego, znoszącą ból przebijający [23]. Podobnie w innym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu, z podwójnie ślepą próbą, nie stwierdzono związku pomiędzy dawką fentanylu przezskórnego, stosowanego jako leczenie podstawowe, a dawką fentanylu przezśluzówkowego, znoszącą ból przebijający [24]. Wobec powyższych spostrzeżeń uważa się, iż dawka fentanylu powinna być ustalana eksperymentalnie i indywidualnie dla każdego chorego [24, 25]. Nie należy stosować przeliczników procentowych w stosunku do dobowej dawki leku przeciwbólowego. Ustalanie indywidualnej dawki fentanylu powinno rozpocząć się od podania 200 µg leku, a w przypadku nieskuteczności należy ją stopniowo zwiększać [24, 25]. Dawki fentanylu znoszące ból przebijający wahają się od 200-1600 µg, przy czym dawką najczęściej stosowaną przez 62 badanych pacjentów z bólem przebijającym okazało się 600 µg fentanylu, co odpowiada około 18 mg morfiny doustnej [24]. Podobnie, rodzaj i lokalizacja nowotworu, który jest przyczyną dolegliwości bólowych nie ma zazwyczaj znaczenia w ustalaniu dawki fentanylu przezśluzówkowego [25]. Fentanyl podawany przezśluzówkowo jest dobrze tolerowany. Najczęstsze powikłania to senność, nudności i wymioty [23-25]. Są one analogiczne, jak w przypadku innych leków opioidowych. Nie stwierdza się ciężkich powikłań. Wydaje się, iż fentanyl przezśluzówkowy stanowi dogodną i bezpieczną formę leczenia bólu przebijającego. Jest bardziej efektywny niż morfina podawana doustnie, a ponadto jest chętniej stosowany

przez pacjentów niż morfina [26]. W Polsce fabryczne preparaty fentanylu przeszłuzówkowego nie zostały jak dotąd zarejestrowane.

Ostatnio podejmowane są także próby podawania fentanylu donosowo (*intranasal fentanyl citrate* – INFC) [27]. 20 µg fentanylu zastosowanego donosowo znosiło ból w ciągu 5-10 minut od podania (u 66% pacjentów). Ta forma leczenia bólu przebijającego została dobrze oceniona przez pacjentów, wymaga jednak dalszych badań.

W terapii bólu przebijającego stosuje się także leczenie wspomagające [9]. W bólach przebijających, na podłożu dolegliwości neuropatycznych, można zastosować np. leki przeciwdrgawkowe. Ból klatki piersiowej, związany z kaszlem, może być leczony lekami przeciwkaszlowymi. Leki antycholinergiczne można wykorzystać w leczeniu bólu przebijającego, związanego z objawami niedrożności przewodu pokarmowego i kolkami jelitowymi. Można też stosować leczenie nefarmakologiczne – np. w bólach przebijających kręgosłupa na tle przerzutów nowotworowych do kości stosuje się radioterapię, leczenie bifosfonianami, zaopatrzenie chorego w gorset ortopedyczny, przy istnieniu wskazań – chondrotyki lub neurolizę.

Podsumowując należy stwierdzić, że ból przebijający jest istotnym zagadnieniem klinicznym, dotyczącym ponad połowy chorych na nowotwory. Ból przebijający, ze względu na jego specyfikę, wymaga odrębnego traktowania, odpowiedniej diagnostyki i leczenia. Standardy leczenia bólu przebijającego nie zostały jak dotąd jednoznacznie opracowane. Powszechnie przyjmuje się, iż należy stosować tzw. dawki ratujące analgetyków szybko i krótko działających, głównie leki opioidowe, czasami też paracetamol lub niesterydowe leki przeciwzapalne. U chorych otrzymujących doustne preparaty morfiny o przedłużonym działaniu lub fentanyl przezskórny, w terapii bólów przebijających nadal najczęściej polecana jest krótko działająca morfina, podawana doustnie lub podskórnie. Wydaje się jednak, że w niedługim czasie istotne miejsce w terapii bólu przebijającego może zająć fentanyl przeszłuzówkowy.

Dr n. med. Monika Rucińska
Zakład Onkologii AMB
ul. Ogrodowa 12
15-027 Białystok

- jące u pacjentów w zaawansowanym okresie choroby nowotworowej. *Nowa Med* 1999; 92: 15-25.
6. Jarosz J. Uwagi na temat schematu leczenia bólów nowotworowych opracowanego przez Światową Organizację Zdrowia. *Nowotwory* 1999; 49: 17-24.
 7. Zech D, Petzke F, Radbruch L i wsp. Breakthrough pain in cancer patients with chronic pain: Prevalence and characteristics. *Br J Anaesth* 1995; 74: 215-220.
 8. Petzke F, Radbruch L, Zech D i wsp. Temporal presentation of chronic cancer pain: Transitory pains on admission to a multidisciplinary pain clinic. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 391-401.
 9. Portenoy RK. Treatment of temporal variations in chronic cancer pain. *Semin Oncol* 1997; 24 (suppl 16): S16-7-S16-12.
 10. Bruera E, Lawlor P. Cancer pain management. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 146-153.
 11. Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1996; 335: 1124-1132.
 12. Cleary JF. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in treatment of breakthrough pain. *Semin Oncol* 1997; 24 (suppl 16): S16-13-S16-19.
 13. Cherny NI, Portenoy RK. Cancer pain management. *Cancer* 1993; 72: 3393-3415.
 14. Cherny N. New strategies in opioid therapy for cancer pain. *J Oncol Management* 2000; 9: 8-15.
 15. Coluzzi PH. Oral patient-controlled analgesia. *Semin Oncol* 1997; 24 (suppl 16): S16-35-S16-42.
 16. Coluzzi PH. Sublingual morphine: efficacy reviewed. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 184-192.
 17. Ripamonti C, Bruera E. Rectal, buccal, and sublingual narcotics for the management of cancer pain. *J Palliat Care* 1991; 7: 30-35.
 18. Whitman HH. Sublingual morphine: A novel route of administration. *Am J Nurs* 1984; 84: 939.
 19. Robinson JM, Wilkie DJ, Campbell B. Sublingual and oral morphine administration. *Nurs Clin North Am* 1995; 30: 725-743.
 20. Fine PG. Fentanyl in treatment of cancer pain. *Semin Oncol* 1997; 24 (suppl 16): S16-20-S16-27.
 21. Streisand JB, Varvel JR, Stanski DR i wsp. Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 1991; 75: 223-229.
 22. Sevarino FB, Ginsberg B, Lichtor JL i wsp. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) compared with iv morphine for acute pain in patients following abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997; 84: S330.
 23. Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P i wsp. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 1999; 79: 303-312.
 24. Christie JM, Simmonds M, Patt R i wsp. Dose-titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3238-3245.
 25. Farrar JT, Cleary J, Rauck R i wsp. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Nat C Inst* 1998; 90: 611-616.
 26. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD i wsp. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC®) and morphine sulfate immediate release (MSIR®). *Pain* 2001; 91: 123-130.
 27. 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.

Otrzymano 6 kwietnia 2001 r.
Przyjęto do druku: 25 maja 2001 r.

Piśmiennictwo

1. Jarosz J, Hilgier M. *Leczenie bólów nowotworowych*. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 1997, s. 43-45.
2. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273-281.
3. 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.
4. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999; 81: 129-134.
5. Kotlińska-Lemieszek A, Bączek E, Łuczak J. Podstawy patofizjologii i diagnostyki bólów nowotworowych. Zespoły bólowe najczęściej występu-