

Kinga Winiarczyk¹, Magdalena Knetki-Wróblewska^{1, 2}

¹Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut w Warszawie

²Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Ból przebijający u chorych na nowotwory

Breakthrough pain in cancer patients

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Winiarczyk K, Knetki-Wróblewska M. Breakthrough pain in cancer patients. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 1–6.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Kinga Winiarczyk
Klinika Nowotworów Płuca
i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii
— Instytut w Warszawie
ul. Roentgena 5,
02-781 Warszawa
e-mail: kwiniarczyk@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Ból przebijający jest krótkotrwałym epizodem bólowym o znacznym nasileniu występującym u chorych poddawanych przeciwbólowemu postępowaniu w przebiegu nowotworów. Dotyczy około 70% chorych i istotnie wpływa na jakość ich życia. W diagnostyce istotne znaczenie ma właściwa identyfikacja rodzaju bólu oraz czynnika wywołującego. Leczenie opiera się na modyfikacji stosowanego leczenia przeciwbólowego z uwzględnieniem preparatów o natychmiastowym uwalnianiu.

Słowa kluczowe: ból przebijający, nowotwór, fentanyl

ABSTRACT

Breakthrough pain is a brief episode of severe pain occurring in patients undergoing analgesic procedures in the course of cancer. It affects about 70% of patients and significantly influences their quality of life. It is important to identify specific types of pain and inducing factors. Treatment is based on modification of pain management including use of immediate-release drug formulations.

Key words: breakthrough pain, cancer, fentanyl

Copyright © 2016 Via Medica

ISSN 2450-1646

Wstęp

Ból jest jednym z częstszych objawów towarzyszących chorobie nowotworowej. Może on występować na każdym jej etapie, w momencie rozpoznania nowotworu ból występuje u około 30–40% chorych [1]. W odniesieniu do chorych aktywnie leczonych częstość wzrasta do 50%, a w zaawansowanym stadium choroby osiąga nawet 90% [2]. U części chorych — pomimo intensywnego leczenia przeciwbólowego — obserwuje się krótkotrwałe dolegliwości bólowe o znacznym nasileniu, czyli ból przebijający.

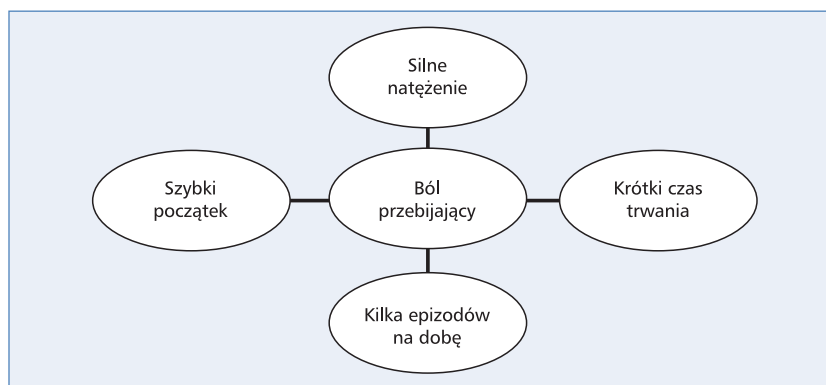
W niniejszej pracy przedstawiono zagadnienia związane z patogenezą, diagnostyką i leczeniem bólu przebijającego oparte na przeglądzie aktualnego piśmiennictwa.

Przyczyny i ocena bólu związanego z chorobą nowotworową

Według definicji Międzynarodowej Organizacji Badań nad Bólem (IASP, *International Association for*

the Study of Pain) ból jest nieprzyjemnym odczuciem i przeżyciem emocjonalnym, związanym z istniejącym lub mogącym wystąpić uszkodzeniem tkanek. Uważa się, że ból ma składowe fizyczne, psychospołeczne, emocjonalne i duchowe. Jest to zawsze odczucie subiektywne. Patogeneza bólu związanego z chorobą nowotworową jest złożona. Może być związana z naciekaniem tkanek (40–90% chorych), wynikać z osłabienia i kacheksji nowotworowej (10–30% chorych) lub być następstwem aktywnego leczenia przyczynowego (10–20% chorych), ale w części przypadków przyczyna dolegliwości pozostaje nieznana [3, 4].

W ocenie natężenia bólu, która powinna być dokonywana podczas każdej wizyty lekarskiej, wykorzystuje się skalę opierającą się na różnych kryteriach. Najczęściej jest to skala numeryczna (NRS, *numerical rating score*), w której stopień natężenia bólu ocenia się w zakresie od 0 do 10, przy czym 0 oznacza nieobecność bólu, a 10 odpowiada najsilniejszemu bólowi, jaki można sobie wyobrazić. Często stosuje się skalę wzrokowo-analogową (VAS, *visual analogue score*), w której chory określa natężenie bólu na linijce o długości 100 mm (0 — nie-



Rycina 1. Cechy bólów przebijających

obecność bólu, 100 — ból najsilniejszy do wyobrażenia). Skala opisowa Likerta („nic nie boli”, „ból słaby”, „ból umiarkowany”, „ból silny”, „ból bardzo silny”) jest najmniej dokładna, ale jednocześnie najłatwiejsza do zrozumienia dla chorego.

Ból przebijający

W przebiegu choroby nowotworowej może występować ból podstawowy i przebijający. Ból podstawowy ma charakter ciągły i trwa długo (najczęściej 12 godzin lub dłużej), zazwyczaj może być kontrolowany po zastosowaniu leków podawanych w sposób ciągły. Może mieć podłoże somatyczne, trzewne lub neuropatyczne. W leczeniu obowiązują zasady opracowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). Opracowana przez WHO drabina analgetyczna pozwala na dobrą kontrolę bólu u 70–90% chorych [5].

Pomimo dobrej kontroli bólu podstawowego u chorych mogą wystąpić krótkotrwałe, silne epizody bólowe. Bóle te nazwano przebijającymi i opisuje się je w literaturze już od 25 lat [6]. Dotychczas nie ustalono jednej obowiązującej definicji bólu przebijającego. Duże wielośrodkowe badanie obejmujące 1095 chorych leczonych w 24 krajach potwierdziło, iż częstość występowania i metody leczenia w istotny sposób były determinowane przyjmowaną przez badaczy definicją bólu przebijającego [7].

Najczęściej ból przebijający jest definiowany jako przemijający, zaostrzający się ból, który występuje podczas bólu nowotworowego kontrolowanego długo działającymi opioidowymi lekami przeciwbólowymi. Ocenia się, że problem bólu przebijającego dotyczy 40–80% chorych na nowotwory [8]. Częstość jego występowania jest różna w zależności od zaawansowania choroby i — podobnie jak w przypadku bólu podstawowego — narasta wraz z postępem choroby. U osób

w stadium zaawansowanej choroby ból przebijający może dotyczyć niemal 90% chorych [8].

Ból przebijający charakteryzuje szybki początek — zwykle ból narasta w ciągu kilku minut lub sekund (średnio ok. 3 minut), jest silniejszy od bólu podstawowego i może osiągać 7 punktów w 10-punktowej skali oraz ma krótki czas trwania (średnio 30 minut). Liczba epizodów bólu przebijającego jest zmienna, zazwyczaj występują kilka razy w ciągu doby (ryc. 1) [1].

W większości przypadków nie obserwuje się objawów przepowiadających wystąpienie bólu przebijającego.

Ból przebijający może mieć patomechanizm receptorowy (somatyczny lub trzewny) lub neuropatyczny. Ból receptorowy występuje w około 30–40% przypadków, powstaje w wyniku drażnienia zakończeń nerwowych przez bodziec uszkodzający tkanki i przenoszony jest w formie impulsu do ośrodkowego układu nerwowego. Bóle neuropatyczne w 25–35% przypadków powstają w wyniku podrażnienia lub uszkodzenia struktur układu nerwowego (nerwów, korzeni, rdzenia kręgowego). U części chorych (ok. 20%) charakter bólu przebijającego jest mieszany [9, 10]. Patomechanizm i lokalizacja zazwyczaj są tożsame z bólem podstawowym.

Ból przebijający może być przewidywalny — wywołany określonym bodźcem (zmiana pozycji, dotyk, kaszel, oddychanie, czynności terapeutyczne lub pielęgnacyjne) — lub jest niemożliwy do przewidzenia [6]. Zaobserwowano związek z rytmem dobowym — częściej występuje w ciągu dnia (10:00–18:00 — 60% chorych) [11]. W większości przypadków (70–80%) bezpośrednią przyczyną obecności bólu przebijającego jest nowotwór, rzadziej stosowane leczenie przeciwnowotworowe (10–20%), u mniej niż 10% chorych ból nie jest związany z żadną z powyższych przyczyn [9].

Ból przebijający należy różnicować z tzw. „dolegliwościami bólowymi końca dawki”, które obserwuje się w ostatnich godzinach działania leku opioidowego o przedłużonym uwalnianiu. Natężenie dolegliwości

Tabela 1. Kwestionariusz oceny bólu przebijającego. Opracowano na podstawie [8]

1. Jakie było nasilenie bólu podstawowego w ostatnich dniach?
2. Jakie leki przeciwbólowe są przyjmowane na stałe? W jakich dawkach?
3. Czy kontrola bólu jest zadowalająca przez większą część dnia?
4. Czy występują epizody gwałtownego nasilenia dolegliwości bólowych?
5. Jakie jest średnie nasilenie tych dodatkowych bólów?
6. Ile epizodów występuje dziennie/w ciągu tygodnia?
7. Jak szybko dolegliwości narastają i ile czasu trwają?
8. Czy ich charakter jest tożsamy z charakterem bólu podstawowego?
9. Czy pojawiają się spontanicznie, czy pod wpływem zadziałania jakiegoś bodźca?
10. Czy występują regularnie przed zażyciem podstawowego leku przeciwbólowego?
11. Jaki mają wpływ na codziennie funkcjonowanie?
12. Czy są przyjmowane leki uśmierzające te dodatkowe, silne bóle? Czy inne metody postępowania są skuteczne?
13. Jakie to są leki, w jakich dawkach przyjmowane?

końca dawki narasta powoli i pozostaje w korelacji czasowej ze stosowanym leczeniem.

Diagnostyka

U chorych leczonych przeciwnowotworowo ocena dolegliwości bólowych stanowi istotny element badania podmiotowego. Ze względu na wysoki odsetek chorych, u których stwierdza się współwystępowanie bólu przebijającego, wartościowe stają się dodatkowe pytania pozwalające na uzyskanie pełniejszego obrazu klinicznego. W tabeli 1 przedstawiono pytania opracowane na podstawie jednego z dostępnych w literaturze kwestionariuszy oceniających bóle przebijające (ABPAT, *Alberta Breakthrough Pain Assessment*) [8]. W ostatnim czasie opublikowano też inny kwestionariusz, którego wartość oceniano u chorych z rozpoznaniem różnych nowotworów litych (BAT, *Breakthrough Pain Assessment Tool*) [12]. Narzędzia mające zastosowanie w diagnostyce i oceniające skuteczność prowadzonego leczenia wymagają jednak dalszych ocen w badaniach prospektywnych.

Znaczenie kliniczne

Ból przebijający — podobnie jak ból podstawowy — istotnie wpływa na jakość życia chorego [13, 14].

Davies i wsp. opublikowali wyniki wielośrodkowego badania obejmującego 1000 chorych leczonych w 28 specjalistycznych oddziałach medycyny paliatywnej w latach 2008–2011 w 13 europejskich krajach [13]. Chorych kwalifikowano do badania na podstawie kwestionariusza składającego się z 5 pytań. U 44% chorych bóle przebijające były wywoływane określonym bodźcem, u 41,5% — bodźcem idiopatycznym, a u 14,5% etiologia była mieszana. Wykazano, iż chorzy z bólem przebijającym związanym z określonym bodźcem częściej zgłaszali kłopoty z poruszaniem oraz wykonywaniem podstawowych czynności, zaś chorzy, u których ból miał podłoże idiopatyczne, częściej zgłaszali zaburzenia nastroju oraz kłopoty ze snem (tab. 2) [13].

Portenoy i wsp. oceniali wpływ występowania bólu przebijającego na jakość życia, wykorzystując kwestionariusz ryzyka depresji Becka (BDI, *Beck Depression Inventory*), kwestionariusz ryzyka lęku Becka (BAI, *Beck Anxiety Inventory*) oraz natężenie bólu podstawowego na

Tabela 2. Wpływ bólu przebijającego na jakość życia [13]

	Wszyscy chorzy	Chorzy z określonym bodźcem	Chorzy z idiopatycznym bodźcem	p
Ogólna aktywność	7	7	7	0,124
Nastrój	7	6	7	0,016
Poruszanie	7	8	6	< 0,001
Praca	8	9	8	0,001
Relacje międzyludzkie	5	5	5	0,297
Sen	5	5	6	< 0,001
Zadowolenie z życia	7	7	7	0,995

Tabela 3. Wpływ bólu przebijającego na jakość życia [14]

	Chorzy bez bólu przebijającego	Chorzy z bólem przebijającym	p
Aktywność	2,7	4,0	< 0,001
Nastroj	2,5	3,6	< 0,001
Poruszanie	2,3	3,5	< 0,001
Praca	2,5	3,9	< 0,001
Relacje społeczne	1,9	2,9	< 0,001
Sen	2,2	3,2	< 0,001
Zadowolenie z życia	2,7	3,7	< 0,001
Ocena łączna	16,7	24,8	< 0,001
BDI	12,8	18,2	< 0,001
BAI	9,9	17,9	< 0,001

BDI (*Beck Depression Inventory*) — kwestionariusz ryzyka depresji Becka; BAI (*Beck Anxiety Inventory*) — kwestionariusz ryzyka lęku Becka

podstawie skali VAS. Oceniano 2 grupy chorych, opierając się na kryterium występowania lub nieobecności bólu przebijającego u 178 chorych z dobrze kontrolowanym bólem podstawowym. U 65% chorych ból podstawowy wywołany był nowotworem, u pozostałych wiązał się ze stosowanym leczeniem. Ból podstawowy u chorych, u których występował ból przebijający, był bardziej intensywny (34,2 vs. 16,7 w skali VAS — $p < 0,01$). Oceniano ponadto, jak ból wpływa na nastrój, pracę, sen, poruszanie, relacje społeczne, zadowolenie z życia. Każdy aspekt choroby oceniali w skali numerycznej od 0 do 10 (0 — brak wpływu, 10 — wpływ całkowity). W przypadku skali BDI i BAI chorzy odpowiadali na 21 pytań ocenianych od 0 do 3 (0 — brak objawów, 3 — ich największe nasilenie) (tab. 3) [14].

Ból przebijający może być złym czynnikiem prognostycznym [15], a także wpływać negatywnie na przebieg terapii choroby podstawowej [16]. Należy dążyć do precyzyjnego zdiagnozowania rodzaju bólu i wczesnego wdrożenia odpowiedniego leczenia.

Leczenie

Leczenie bólu przebijającego opiera się przede wszystkim na leczeniu farmakologicznym, w niektórych przypadkach możliwe jest też wykorzystanie technik zabiegowych [blokady, nerolizy, przezskórna stymulacja elektryczna (TENS)] lub leczenia przyczynowego (np. paliatywne napromienianie zmian w układzie kostnym, stosowanie bisfosfonianów). Konieczna jest identyfikacja i zapobieganie występowaniu czynników indukujących ból przebijający (np. nadmierny wysiłek fizyczny, uporczywy kaszel, zaparcie). Przed podjęciem decyzji terapeutycznych należy ocenić stopień kontroli bólu podstawowego. Jeżeli w ciągu doby występuje powyżej

4 epizodów bólu przebijającego, to zasadne może być zwiększenie dawki leków podawanych stale [17].

W farmakoterapii bólów przebijających skuteczne mogą być proste analgetyki (paracetamol w postaci musującej lub metamizol) [18], jednak chorzy przewlekłe przyjmujący leki opioidowe o zmodyfikowanym uwalnianiu najczęściej wymagają włączenia opioidów. W wyborze preparatu należy kierować się zarówno typem bólu przebijającego (incydentalne, idiopatyczne), jak i rodzajem leku już stosowanego w terapii bólu podstawowego [17].

Biorąc pod uwagę dynamikę dolegliwości przebijających, szybki czas narastania i krótki czas trwania, optymalne wydaje się zastosowanie preparatów o natychmiastowym uwalnianiu i efekcie analgetycznym uzyskiwanym w ciągu kilku minut od podania, a jednocześnie utrzymującym się umiarkowanie długo, tak aby zminimalizować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych terapii.

Przez dłuższy czas lekiem z wyboru w terapii bólów przebijających była morfina w postaci doustnych preparatów o natychmiastowym uwalnianiu (rekomendowana dawka wynosi 10–15% dobowej dawki opioidu podstawowego), jednak właściwości farmakokinetyczne morfiny podawanej doustnie nie są optymalne. Maksymalne stężenie w surowicy hydrofilnych opioidów (morfiny, oksykodonu) po podaniu doustnym jest osiągane po upływie 30–80 minut od podania (lek jest wchłaniany dopiero w proksymalnym odcinku jelita cienkiego) [19]. Efekt analgetyczny pojawia się po około 30 minutach od podania, co czyni te preparaty nieodpowiednimi w leczeniu bólów przebijających. Wyjątkiem mogą być incydentalne bóle przebijające, a więc bóle, które chory może przewidzieć. W tych przypadkach zasadne jest przyjęcie dawki leku opioidowego o natychmiastowym uwalnianiu 30–45 minut przed aktywnością, która może wywołać dolegliwości bólowe [19].

Wyzwaniem jest farmakoterapia idiopatycznych dolegliwości przebijających, które są trudne do przewidzenia, trwają stosunkowo krótko, ale ich natężenie jest duże i narasta w ciągu minut. Działanie optymalnego leku powinno więc charakteryzować się podobną dynamiką, przy jednocześnie akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W badaniach z losowym doбором chorych oceniających skuteczność leczenia bólów przebijających u osób przewlekłe przyjmujących opioidy oceniano skuteczność kilku preparatów fentanylu — leku lipofilnego, dobrze penetrującego przez śluzówki jamy ustnej, łatwo przenikającego przez barierę krew–mózg [20]. Właściwości farmakokinetyczne fentanylu pozwalają na szybkie wchłanianie leku do krążenia i szybsze uzyskanie efektu analgetycznego. Dostępne są preparaty fentanylu w formie tabletek podpoliczkowych, lizaków i aerozolu donosowego.

Przebadanym w dużym stopniu preparatem jest doustny przezśluzówkowy cytrynian fentanylu, aplikowany w postaci „lizaków” (preparat w Polsce niedostępny). Oceniano jego skuteczność zarówno w odniesieniu do placebo, jak i do preparatów morfiny o natychmiastowym uwalnianiu [20–22]. Wykazano, że fentanyl podawany tą drogą pozwala na istotne zmniejszenie dolegliwości u około 75% chorych, efekt przeciwbólowy pojawia się szybciej niż po morfinie (ok. 10 minut), a leczenie jest dość dobrze tolerowane — najczęstszymi działaniami niepożądanymi są nudności, zawroty głowy i zaparcie. Niedogodnością zgłaszaną przez chorych była konieczność utrzymania w jamie ustnej aplikatora z lekiem, aż do jego całkowitego rozpuszczenia. Gorzki smak leku i forma aplikacji dla części chorych stanowiły wadę terapii.

Alternatywę stanowią tabletki, które po umieszczeniu pomiędzy dziąsłem a policzkiem w tylnej części jamy ustnej uwalniają dawkę leku (100, 200, 400, 600 lub 800 µg fentanylu). Około 55% dawki jest wchłaniana przez błonę śluzową, rozpuszczenie tabletki trwa kilkanaście minut (średnio 14–25 minut). Skuteczność omawianego preparatu oceniano w odniesieniu do placebo. W grupie chorych otrzymujących fentanyl uzyskano redukcję dolegliwości bólowych o 3,2 punktu w 11-punktowej skali wobec 1,8 punktu w grupie kontrolnej ($p < 0,0001$) [22]. Jednocześnie u chorych leczonych fentanylem istotnie rzadziej konieczne było podanie dodatkowych

leków przeciwbólowych, a po 30 minutach od przyjęcia leku 24% chorych zgłosiło zmniejszenie dolegliwości o 50% (w grupie placebo 16%). Tolerancja leczenia była dobra. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności, zawroty i bóle głowy oraz uczucie zmęczenia [22]. W grupie eksperymentalnej u 2% chorych wystąpiło owrzodzenie śluzówki w miejscu aplikacji tabletki. Za pewną niedogodność terapii należy uznać stosunkowo długi czas wchłaniania leku (15–25 minut) i konieczność utrzymania przez ten czas tabletki pod policzkiem.

Interesującą formą podania fentanylu w bólach przebijających jest aplikacja z aerozolu donosowego. Preparat zarejestrowano w 2009 roku w krajach Unii Europejskiej. Dostępny jest w kilku dawkach (50, 100 i 200 µg/dawkę), co ułatwia ustalenie odpowiedniej dla chorego dawki. Miareczkowanie należy rozpocząć od dawki 50 µg, w przypadku braku skuteczności dawkę można powtórzyć po 10 minutach. Ocenia się, że maksymalne stężenie fentanylu w surowicy jest osiągane około 13 minut po aplikacji, a efekt przeciwbólowy obserwuje się już po 7 minutach [23]. Bezpieczeństwo i skuteczność tej formy fentanylu wobec bólów przebijających oceniano w kilku badaniach z losowym doбором chorych.

W grupie 120 chorych wykazano istotną korzyść z zastosowania fentanylu mierzoną redukcją nasilenia dolegliwości bólowych po 10 minutach od aplikacji (zmniejszenie o 2,36 punktu w skali VAS wobec 1,1 punktu w grupie placebo) [24]. Jednocześnie nie obserwowano istotnych efektów toksycznych, a do najczęstszych działań niepożądanych należały nudności i zawroty głowy.

Fentanyl aplikowany donosowo porównywano również z preparatami fentanylu podawanymi przezśluzówkowo. W grupie 139 chorych z bólami przebijającymi przeprowadzono fazę miareczkowania fentanylu donosowego, a następnie doustnego cytrynianu fentanylu [25]. Oceniano czas, jaki upływał do zmniejszenia natężenia bólu, i odsetek chorych uznających odpowiedź na lek za „znaczącą”. Wyniki analizy przemawiają na korzyść preparatu donosowego [efekt po 11 minutach wobec 16 minut w przypadku postaci doustnej, zmniejszenie bólu o 33% po 5 minutach od przyjęcia u 25% chorych wobec 6,8% ($p < 0,001$) dla postaci doustnej, łatwiejsza aplikacja, lepsza tolerancja leczenia] (tab. 4) [25].

Tabela 4. Odsetki odpowiedzi po podaniu różnych form fentanylu w różnych przedziałach czasowych

	Porównywane leki	RR (%) 10 min	RR (%) 15 min	RR (%) 30 min
Mercadante 2009 [25]	INF vs. OTFC	50 vs. 20	70 vs. 40	90 vs. 80
Kress 2009 [24]	INF vs. placebo	58	ND	80
Portenoy 2006 [22]	FBT vs. placebo	ND	13	48
Slatkin 2007 [29]	FBT vs. placebo	16	30	51

RR (response rate) — odsetek odpowiedzi; INF — fentanyl donosowy; OTFC — doustny przezśluzówkowy fentanyl; FBT — tabletki podpoliczkowe; ND — nie oceniono

Tabela 5. Opioidy stosowane w leczeniu bólów przebijających [32]

Preparat	Dawkowanie	Dawka maksymalna
Fentanyl, tabletki podpoliczkowe	Dawkowanie indywidualne na drodze miareczkowania, rozpoczynając od 100 lub 200 µg na dawkę	800 µg na dawkę/epizod
Fentanyl, spray donosowy	Dawkowanie indywidualne na drodze miareczkowania, rozpoczynając od 50 µg na dawkę Nie więcej niż 2 dawki w odstępie co najmniej 10 minut	Do 4 epizodów na dobę
Fentanyl, tabletki podjęzykowe	Dawkowanie indywidualne na drodze miareczkowania, rozpoczynając od 100 µg na dawkę	800 µg na dawkę/epizod
Morfina, tabletki o natychmiastowym uwalnianiu	1/6 dawki dobowej opioidów stosowanych w leczeniu bólu podstawowego	Nie określono dawki maksymalnej

Istotną kwestią wpływającą na wybór jednego z preparatów fentanylu przezśluzówkowego w terapii bólu przebijającego są zmiany w obrębie błon śluzowych związane z przebytem leczeniem onkologicznym czy samą chorobą nowotworową. Jednym z problemów jest suchość jamy ustnej wtórna do dysfunkcji ślinianek, która może dotyczyć nawet 80% chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową [26]. Utrudnia to rozpuszczanie leków podanych w formie tabletek podpoliczkowych, nasila dyskomfort i obniża skuteczność terapii. Kolejnym problemem jest współistnienie zmian zapalnych w obrębie śluzówek. Oceniano farmakokinetykę leku w postaci donosowej u chorych z przeziębieniem oraz z nieżytem alergicznym wymagającym stosowania oksymetazolin [27, 28]. O ile przeziębienie nie zmieniało farmakokinetyki leku, o tyle po podaniu oksymetazolin istotnie wydłużał się czas absorpcji fentanylu ze śluzówek. Może to zmniejszać skuteczność terapii. Należy jednak pamiętać, że w przypadku krwawień z nosa czy owrzodzeń śluzówki nosa rekomenduje się zaprzestanie leczenia preparatem donosowym i wprowadzenie innej formy leczenia.

W metaanalizie opublikowanej przez Zeppatella i wsp. wykazano, iż przezśluzówkowe preparaty fentanylu pozwalają na osiągnięcie większej kontroli bólu w krótszym czasie w stosunku do placebo czy postaci doustnej morfiny o natychmiastowym uwalnianiu [30].

Zalecenia *European Society for Medical Oncology* (ESMO) dotyczące leczenia bólu przebijającego wskazują na konieczność prawidłowego leczenia bólu podstawowego. Doustne preparaty morfiny o natychmiastowym uwalnianiu zaleca się w odniesieniu do przewidywalnych epizodów bólu przebijającego, kiedy lek można podać przynajmniej 20 minut przed wystąpieniem czynnika sprawczego. W przypadku pozostałych rodzajów bólów przebijających zaleca się preparaty fentanylu w postaci tabletek podpoliczkowych i preparatów donosowych [31].

Rekomendacje te znajdują odzwierciedlenie w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) [32]. Wykaz preparatów zalecanych w leczeniu bólów przebijających przedstawiono w tabeli 5.

Podsumowanie

Leczenie bólu jest integralną częścią postępowania u chorych z nowotworem. Pomimo aktywnej terapii u części chorych kontrola bólu nie jest zadowalająca, dotyczy to również bólów przebijających. Brak jednoznacznej definicji oraz zwalidowanych narzędzi oceny bólu wciąż utrudnia diagnostykę i leczenie bólu przebijającego. Terapia opiera się na modyfikacji leczenia bólu podstawowego, z uwzględnieniem leków opioidowych o natychmiastowym uwalnianiu stosowanych w 1/6 dobowej dawki leków podstawowych. Opioidy w postaci preparatów przezśluzówkowych zapewniają szybszy efekt analgetyczny niż postaci doustne, a najbardziej korzystną drogą aplikacji wydaje się obecnie forma donosowego aerozolu.

Piśmiennictwo

- Gómez-Batiste X., Madrid F., Moreno F. i wsp. Breakthrough Cancer Pain: Prevalence and Characteristics in Patients in Catalonia, Spain. *J. Pain Symptom Manage.* 2002; 24: 45–52.
- Lesage P., Portenoy R.K. Trends in Cancer Pain Management. *Cancer Control.* 1999; 6: 136–145.
- Twyross R.G., Fairfield S. Pain in far-advanced cancer. *Pain* 1982; 14: 303–310.
- Vuorinen E. Pain as an early symptom in cancer. *Clin. J. Pain* 1993; 9: 272–278.
- World Health Organization. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. Wyd. 2. Geneva 1996.
- Portenoy R.K., Hagen N.A. Breakthrough pain: Definition prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273–281.
- Caracenia A., Portenoy R.K. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. *Pain* 1999; 82: 263–274.

8. Vellucci R., Fanelli G., Pannuti R. i wsp. What to do, and what not to do, when diagnosis and treating breakthrough cancer pain (BTcP): expert opinion. *Drugs* 2016; 11: 1–16.
9. Portenoy R.K., 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.
10. Christie J.M., 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.
11. Saini A., Tucci M., Tampellini M. i wsp. Circadian variation of breakthrough pain in cancer patients. *Eur. J. Pain* 2013; 17: 264–270.
12. Webber K., Davies A., Zeppetella G., Cowie M. Development and validation of the breakthrough pain assessment tool (BAT) in cancer patients. *J. Pain Symptom Manage.* 2014; 48: 619–631.
13. Davies A., Buchanan A., Zeppetella G. i wsp. Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients. *J. Pain Symptom Manage.* 2013; 46: 619–628.
14. Portenoy R.K., Payne D., Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999; 81: 129–134.
15. Bruera E., Scholler T., Wenk R. i wsp. A prospective multi-center assessment of the Edmonton staging system for cancer pain. *J. Pain Symptom Manage.* 1995; 10: 348–355.
16. Hwang S.S., Chang V.T., Kasimis B. Cancer breakthrough pain characteristics and responses to treatment at a VA medical centre. *Pain* 2003; 101: 55–64.
17. Bennett D., Burton A., Fishman S. i wsp. Consensus Panel Recommendation for the assessment and management of breakthrough pain. Part 2. *Management. P&T* 2005; 354–361.
18. Hilgier M. Bóle przebijające w chorobie nowotworowej. *Współczesna Onkologia* 2001; 5: 168–174.
19. Zeppetella G. Dynamics of breakthrough pain vs. pharmacokinetics of oral morphine: implications for management. *European Journal of Cancer Care* 2009; 18: 331–337.
20. McCarberg B. The treatment of breakthrough pain. *Pain Medicine* 2007; 8: 8–13.
21. Coluzzi P.H., Schwartzberg L., Conroy J.D. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001; 91: 123–130.
22. Portenoy R., Taylor D., Messina J. i wsp. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin. J. Pain* 2006; 22: 805–811.
23. Christrup L., Foster D., Popper L. i wsp. Pharmacokinetics, efficacy and tolerability of fentanyl following intranasal versus intravenous administration in adults undergoing third-molar extraction: a randomized, double-blind, double-dummy, two-way, crossover study. *Clinical Therapeutics* 2008; 469–481.
24. Kress H., Orońska A., Kaczmarek Z. i wsp. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 5- to 200 µg for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open-label extension treatment period. *Clinical Therapeutics* 2009; 31: 1177–1191.
25. Mercantade S., Radbruch L., Davies A. i wsp. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain: an open-label, randomized, crossover trial. *Current Medical Research & Opinion* 2009; 2805–2815.
26. Davies A., Bagg J., Lavery D. i wsp. Salivary gland dysfunction (“dry mouth”) in patients with cancer: a consensus statement. *European Journal of Cancer Care* 2010; 19: 172–177.
27. Nave R., Sides E.H., Colberg T. i wsp. Pharmacokinetics of intranasal fentanyl spray (INFS) in subjects with common cold. *Abstr. IASP* 2009.
28. Nave R., Sides E.H., Colberg T. i wsp. Pharmacokinetics of intranasal fentanyl spray (INFS) in subjects with seasonal allergic rhinitis with and without prior administration of oxymetazoline. *Abstr. IASP* 2009.
29. Slatkin N.E., Xie F., Messina J. i wsp. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid tolerant patients with cancer-related chronic pain. *J. Support. Oncol.* 2007; 5: 327–334.
30. Zappatella G., Davies A., Eijgelshoven I. i wsp. A Network Meta-Analysis of the Efficacy of Opioid Analgesics for the Management of Breakthrough Cancer Pain Episodes. *J. Pain Symptom Manage.* 2014; 47: 773–785.
31. Ripamonti C.I., Santini D., Maranzano E. i wsp. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (supl. 7): vii39–vii154.
32. Jarosz J., Kaczmarek Z., Kowalski D.M. Postępowanie w bólach nowotworowych. W: *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych* 2013 r. Via Medica, Gdańsk 2013: 625–637.

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Komentarz

do pracy *Ból przebijający u chorych na nowotwory*

Tłumaczenie komentarza:

Krzakowski M. Comment on the paper: Breakthrough pain in cancer patients. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 7.

Należy cytować wersję pierwotną.

Występowanie bólu u chorych na złośliwe nowotwory jest bardzo poważnym problemem ze względu na częstość — u przynajmniej 30% chorych ból pojawia się podczas leczenia przeciwnowotworowego, a w stadium choroby zaawansowanej jest obecny u przynajmniej 70% osób [1]. W Polsce nowotwory są ostatnio rozpoznawane u około 150 tysięcy osób rocznie [2], a więc problem łagodzenia bólu jest bardzo istotny pod względem epidemiologicznym. Ból u chorych na nowotwory może być związany z podstawową chorobą i leczeniem przeciwnowotworowym oraz często ma związek z wieloma stanami współwystępującymi. Patofizjologia bólu jest zróżnicowana, ponieważ dolegliwości nocycyptywne i neuropatyczne mogą mieć różny mechanizm i charakterystykę kliniczną. Skuteczność postępowania przeciwbólowego wymaga znajomości wymienionych wyżej uwarunkowań i indywidualnego podejścia, które powinno uwzględniać również rodzaj nowotworu.

Szczególne wyzwania diagnostyczne i terapeutyczne wiąże się z tzw. bólem przebijającym — ta postać bólu dotyczy przynajmniej 50% chorych na nowotwory [3] i polega na okresowym i zwykle krótkotrwałym (około 30 minut) nasileniu dolegliwości u chorych z dobrze kontrolowanym opioidami bólem podstawowym. Postępowanie powinno zależeć od rodzaju i patomechanizmu bólu przebijającego — zalecane jest „ratunkowe” stosowanie leków opioidowych o szybkim i krótkotrwałym działaniu [3]. Częste występowanie epizodów bólu przebijającego powinno być wskazaniem do przeanalizowania wartości postępowania przeciwbólowego wobec dolegliwości podstawowych, jak również ma znaczenie w klasyfikowaniu ogólnego nasilenia bólu [4].

Leczenie przeciwbólowe powinno być integralną częścią postępowania wspomagającego w onkologii, ponieważ bardzo często jest podstawowym warunkiem uzyskania korzyści pod względem wskaźników jakości życia chorych. Złożoność zagadnień związanych z bólem występującym u chorych na nowotwory oraz częstość omawianego problemu uzasadnia konieczność edukacji wszystkich lekarzy, którzy uczestniczą w opiece nad chorymi z rozpoznaniem nowotworów złośliwych. Należy jednocześnie pamiętać, że skuteczność działania przeciwbólowego wymaga integracji wszystkich metod postępowania (szczególnie paliatywnej radioterapii). Postępowanie przeciwbólowe powinno być starannie monitorowane pod względem skuteczności i występowania działań niepożądanych z uwzględnieniem ryzyka niekorzystnych interakcji między lekami przeciwbólowymi oraz innymi stosowanymi przez chorych. Istotne znaczenie ma utrzymanie dobrego kontaktu z chorymi i opiekunami.

Piśmiennictwo

1. Foley K.M. Pain assessment and cancer pain syndromes. W: Doyle D., Hanks G.W.C., MacDonald N. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford University Press, Oxford 1997: 148–165.
2. Didkowska J., Wojciechowska U. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku*. Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa 2015.
3. Mercadante S., Marchetti P., Cuomo A. i wsp. Breakthrough pain and its treatment: critical review and recommendations of IOPS (Italian Oncologic Pain Survey) expert group. *Support. Care Cancer* 2016; 4: 961–968.
4. Leppert W., Majkovicz M. Adaptacja Karty Oceny Bólu Memorial (Memorial Pain Assessment Card) do warunków polskich — propozycja standardowego narzędzia służącego do oceny bólu i monitorowania leczenia bólu u chorych na nowotwory. *Med. Paliat.* 2011; 3: 207–213.