

# Probijajuća bol – dijagnostika i liječenje

## *Breakthrough pain - management and treatment*

**MIRJANA LONČARIĆ-KATUŠIN**

Služba za anesteziologiju OB Karlovac,  
47000 Karlovac, A. Štampara 3

**SAŽETAK** Probijajuća bol (PB) kod karcinoma definira se kao tranzitorna egzacerbacija boli kod bolesnika sa stabilnom i kontroliranom osnovnom boli. PB i osnovna bol odvojene su komponente karcinomske boli i zahtijevaju odvojen terapijski pristup. Liječenje PB-a uključuje interdisciplinarni i multimodalni pristup. Uobičajeno liječenje PB-a provodi se dodatnim dozama opioida, poznatim kao spasonosna medikacija.

**KLJUČNE RIJEČI:** karcinomska bol, opiodi, probijajuća bol

**SUMMARY** Breakthrough cancer pain is defined as transient pain exacerbation in patients with stable and controlled basal pain. Persistent and breakthrough pain are distinct components of cancer pain and require separate management. The management of breakthrough cancer pain should involve an interdisciplinary and multimodal approach. A specific assessment and precise pain characterization are essential to plan the most appropriate treatments. The usual approach to managing breakthrough pain is with supplemental doses of opioids, also known as rescue medication.

**KEY WORDS:** cancer pain, opioids, breakthrough pain

### Uvod i definicija



Probijajuću bol (PB) prvi je opisao 1990. godine Portenoy. Pod pojmom PB-a razumijevamo tranzitornu egzacerbaciju boli koja se pojavljuje spontano ili u korelaciji sa specifičnim prediktibilnim ili neprediktibilnim okidačem (*triggerom*), unatoč relativno stabilnoj i dobro kontroliranoj osnovnoj (pozadinskoj) boli (1, 2). Stoga epizode boli koje se javljaju bez postojeće pozadinske boli ili su posljedica njezine loše kontrole ne smatramo PB-om (3).

Ovo tranzitorno pogoršanje boli prisutno je kod bolesnika s karcinomskom boli, ali i kod nemalignih kroničnih bolnih stanja. Nakon kontrole bazične, kontinuirane boli terapijski je cilj smanjenje frekvencije i intenziteta PB-a (4).

### Etiologija PB-a

PB se javlja kod 23 – 95% bolesnika koji trpe od karcinomske boli. Može nastati kao posljedica direktnog ili indirektnog učinka karcinoma (70 – 80%), učinka antineoplastične terapije (10 – 20%) ili neke pridružene bolesti. Najveća je prevalencija kod tumora glave i vrata, gastrointestinalnih karcinoma, karcinoma pluća, dojke i urogenitalnog trakta (4, 5). Pretpostavljeni uzročni mehanizmi mogu se klasificirati kao somatski nociceptivni, somatski visceralni i neuropatski. Ovi različiti mehanizmi mogu istodobno biti prisutni kod jednog bolesnika te je teško odrediti ulogu pojedine komponente (3).

### Klasifikacija PB-a

Klasifikacija PB-a bazira se u odnosu na specifični događaj (3, 6). Razlikujemo (slika 1.) nekoliko tipova PB-a.

Spontana bol (idiopatska) javlja se neočekivano. Nije udružena s poznatim uzrokom. Općenito je duljeg trajanja od incidentalne boli.

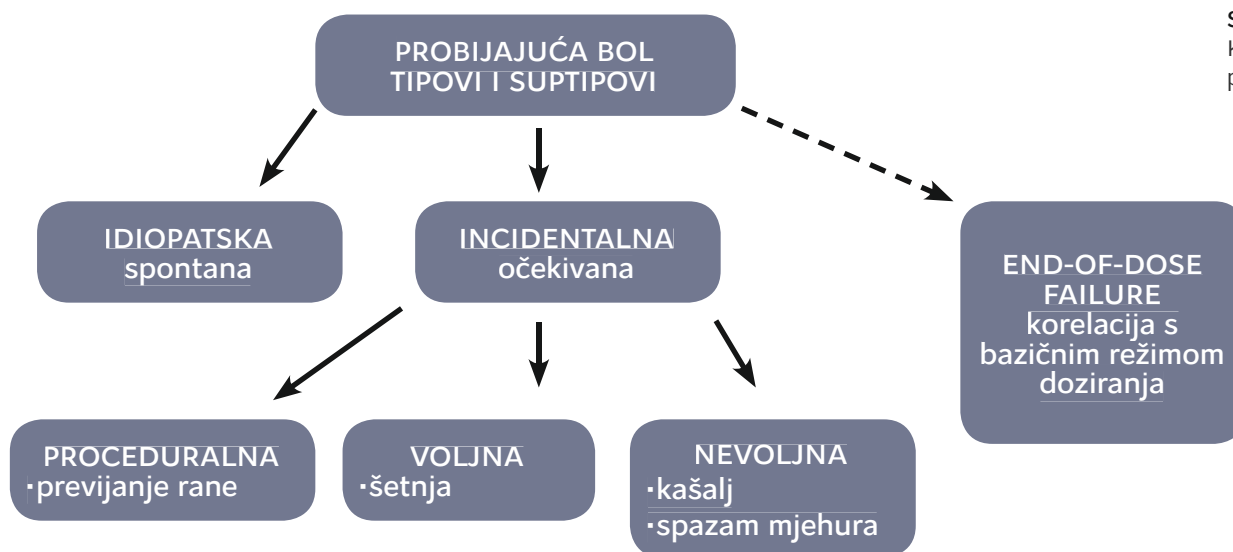
Incidentalna, očekivana (precipitirajuća) bol vezana je uz specifične događaje i supklasificira se u tri kategorije:

- voljna incidentalna (očekivana): uzrokovana voljnim aktom (šetnja)
- nevoljna očekivana: izazvana nevoljnim aktom (kašalj)
- proceduralna u korelaciji s terapijskom intervencijom (previjanje rane).

Prije je takozvani neuspjeh na kraju doziranja *end-of-dose failure* bio shvaćan kao suptip PB-a. On se zapravo opisuje kao egzacerbacija boli koja se javlja prije sljedeće doze bazično propisanog analgetika. Za nju se danas smatra da je odraz neučinkovite kontrole osnovne boli. Karakterizira je postepeni početak i dulje trajanje nego incidentalnog ili idiopatskog PB-a.

### Klinička slika PB-a

Kliničke karakteristike PB-a uključuju: trajanje boli i frekvenciju pojedinih epizoda boli, brzinu nastanka maksimalnog intenziteta boli, intenzitet boli (3, 4). Tablica 1. daje prikaz karakteristika PB-a. Međutim, osnovne karakteristike probi-



SLIKA 1.  
Klasifikacija  
probijajuće boli

jajuće boli mogu pokazati široke interindividualne razlike (7), a to treba imati u vidu pri procjeni kliničke slike.

O PB-u treba razmišljati u okviru koncepta „totalne boli“ s negativnim učinkom na kvalitetu života oboljeloga (slika 2.).

## Dijagnoza PB-a

Uspješnost dijagnoze i liječenja PB-a zasniva se na njezinoj dobroj procjeni na osnovi anamneze, fizikalnog pregleda te na standardnim pitanjima o boli radi spoznaje kliničke slike PB-a.

Pri procjeni bolesnika s obzirom na prisutnost PB-a uz kliničke karakteristike probijajuće boli važna je procjena osnovne (pozadinske) boli. Pri tome osnovna bol mora trajati dulje od 12 sati na dan, biti učinkovito kontrolirana (VAS manji od 4).

Za osnovnu identifikaciju PB-a kod bolesnika treba slijediti algoritam dijagnoze probijajuće boli (slika 3.) (6).

## Liječenje PB-a

Primarni je cilj liječenja osigurati učinkovito liječenje osnovne boli te smanjiti frekvenciju i intenzitet epizoda PB-a (4). Osim procjene etiologije, patofiziologije i kliničkih karakteristika PB-a za uspješnost terapije treba uzeti u obzir stupanj bolesti, opći status bolesnika te bolesnikovo osobno preferi-

TABLICA 1. Karakteristike probijajuće boli i prosječno trajanje

KARAKTERISTIKA PB-a	PROSJEK
vrijeme do maksimalne bolnosti	3 – 15 minuta
jačina	srednje jaka i jaka
trajanje	15 – 30 minuta
broj epizoda na dan	3 do 6
precipitirajući događaj	55 – 60%
prediktibilna	50 – 60%

ranje terapijskog postupka (4, 6).

U liječenju PB-a na raspolaganju nam stoje farmakološke i nefarmakološke metode liječenja, invazivne analgetske tehnike ili kombinacija navedenoga (5).

**Farmakološko liječenje PB-a** usmjereno je na:

**1. optimalizaciju bazične analgezije**, analgezije na sat  
Ako je kod bolesnika utvrđena *end-of-dose failure*, preporučuje se (2, 8):

**a) povišenje doze bazičnog analgetika**

Obično se doza dugodjelujućeg opioida povisi za 25 – 50% uz reevaluaciju analgetskog odgovora te strogo monitoriranje incidencije nuspojava od strane primijenjenoga dugodjelujućeg opioidnog analgetika za bazičnu bol.

**b) smanjenje intervala između primijenjenih doza:** primjenjuje se kod bolesnika koji mogu primiti maksimalnu analgetsku dozu bez nastanka nuspojava.

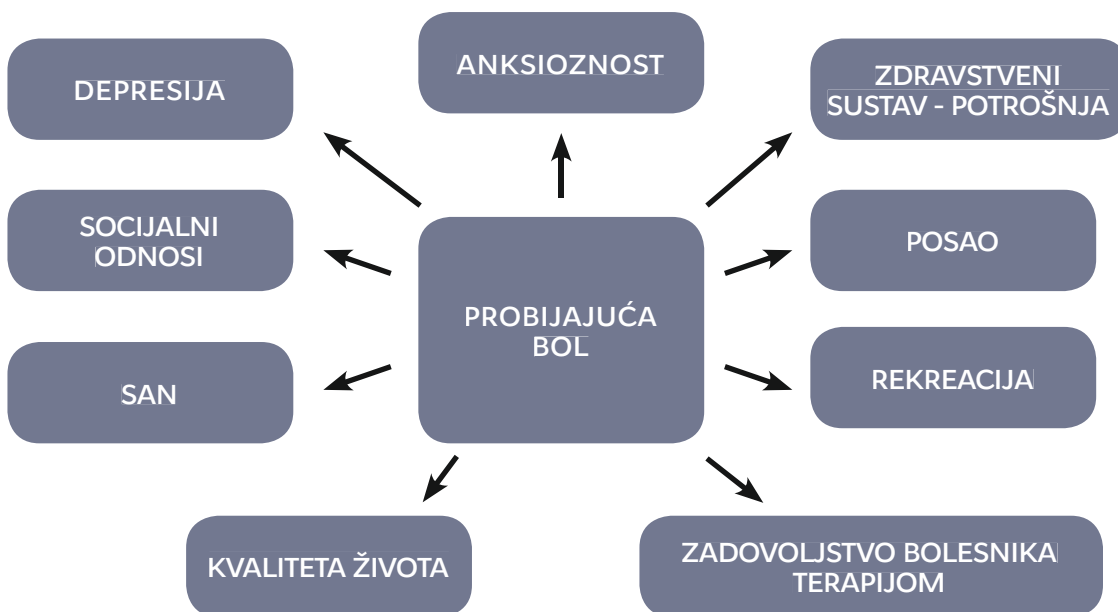
Rjeđe se rabi u kliničkoj praksi. Navodi se mogućnost primjene transdermalnog fentanila svakih 48 umjesto 72 sata, ili dugodjelujućeg oksikodona svakih osam umjesto 12 sati.

**2. primjenu specifične terapije za liječenje PB-a.**

Opioidi su izbor za spasonosnu medikaciju. Ona se uglavnom uzima na zahtjev, a iznimno rijetko na regularnoj osnovi. U slučaju spontane, idiopatske boli spasonosna medikacija trebala bi biti uzeta odmah s nastupom (početkom) PB-a.

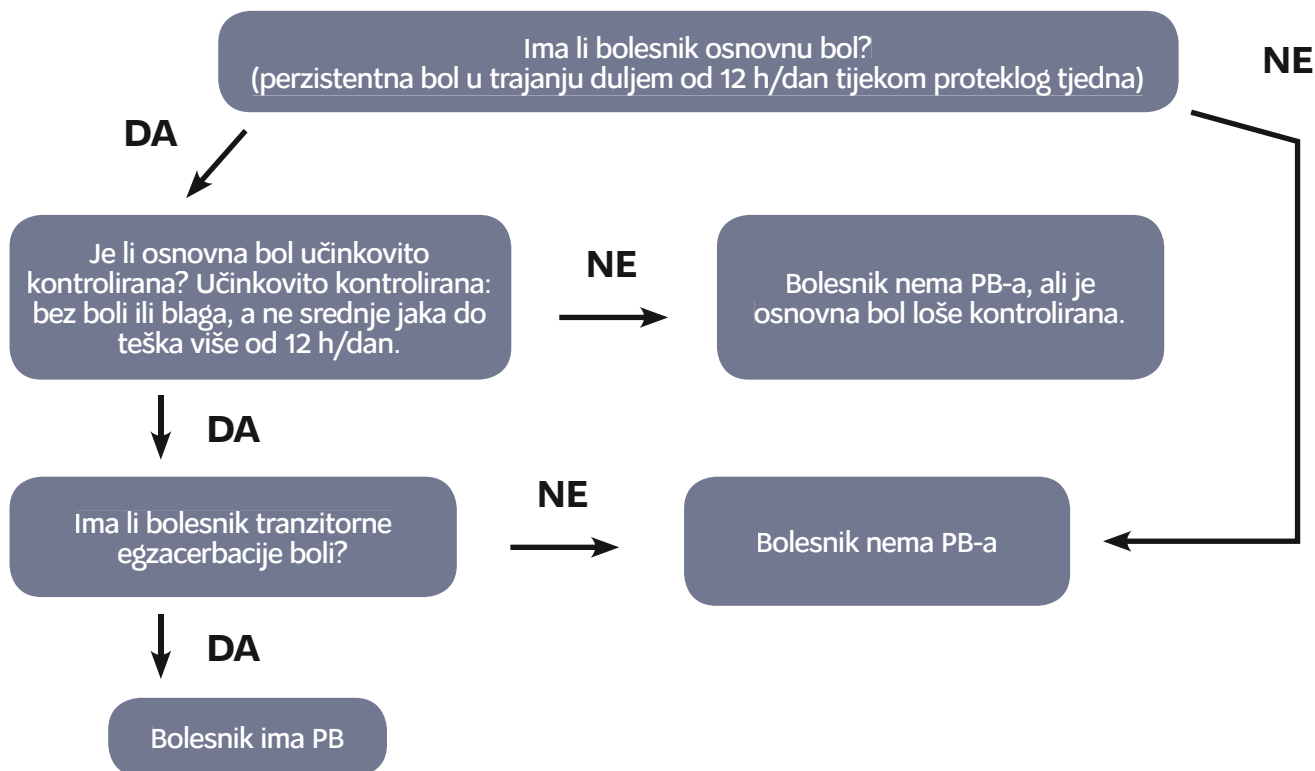
Ako se radi o očekivanom ili proceduralnom PB-u, onda je treba uzeti prije očekivanog događaja koji će izazvati bol. Vrlo rijetko indicirana je primjena neopioidnih analgetika i/ili adjuvanata.

Na tablici 2. dan je prikaz izbora opioidnog analgetika u odnosu na tip PB-a (4). Pri izboru opioida brzog djelovanja u odnosu na tip PB-a važnu ulogu ima hidrofilnost (morfij), odnosno lipofilnost (fentanil) brzodjelujućeg opioidnog analgetika. Nažalost u Republici Hrvatskoj još nisu dostupni brzodjelujući oblici fentanila pa za liječenje probijajuće boli



SLIKA 2. Prikaz probijajuće boli kao dijela koncepta „totalne boli“

SLIKA 3. Algoritam za dijagnozu probijajuće boli



stoji na raspolaganju brzodjelujući morfij sa svojim ograničenjima u liječenju ove vrste boli.

**a) peroralna spasonosna (tradicionalna) primjena kratkodjelujućeg morfija**

Morfij brzog djelovanja jedan je od najčešće upotrebljivanih opioidnih analgetika u terapiji PB-a. Problem je relativno spor početak djelovanja (20 – 30 minuta), s analgetskim maksimumom nakon 60 – 90 minuta. U slučaju idiopatske ili incidentalne neočekivane boli rezultira odgođenom i/ili neučinkovi-

tom analgezijom, dok prolongacija djelovanja (trajanje) od 3 do 6 sati stvara podlogu za razvoj opioidnih nuspojava (9). Stoga bi on bio izbor za incidentalni voljni PB ili proceduralni, u smislu preemtivne analgezije koja traje najmanje 60 minuta. Kod proceduralne boli trebalo bi ga uzeti najmanje 30 minuta prije očekivane bolne procedure (slika 4.). Tradicionalna je preporuka da doza opioidne dodatne medicacije treba biti fiksni dio opioidne bazične doze: 1/6 dnevne doze.

TABLICA 2. Izbor opioidnog analgetika za liječenje probijajuće boli

TIP PB-a	TERAPIJSKI PRISTUP
1. idiopatska	lipofilni brzodjelujući opioid na zahtjev (brzodjelujući oblici fentanila)
2. incidentalna očekivana	preemptivna upotreba hidrofilnoga brzodjelujućeg opioida 30 minuta prije očekivanog događaja (brzodjelujući morfij)
3. incidentalna neočekivana	1. pokušaj 2 2. lipofilni brzodjelujući opioid 3. parenteralno opioid (morfij, fentanil)  analgezija se primjenjuje na zahtjev, istodobno s početkom boli

Dodatna doza morfina = 1/6 (5 – 15%) DD-a (dnevna doza):

- niska DD morfina (50 – 100 mg), dodatna doza = 15% DD-a (5 – 10 mg)
- visoka DD morfina (200 – 400 mg), dodatna doza = 5% DD-a (10 – 20 mg).

Ako dodatna doza morfina prijeđe 50%, povisi DD morfina:

- za 100% niske doze (50 – 100 mg) na 100 – 200 mg
- za 50% i manje visoke doze (200 – 400 mg) na 300 – 600 mg.

### b) novi oblici brzodjelujućeg fentanila

Razvijeni su radi potrebe brzog analgetskog učinka za liječenje PB-a (9, 10).

1. Oralni transmukozni fentanil citrat (*Oral transmucosal fentanyl citrate* – OTFC)

Lizaljke za bukalnu primjenu od 200, 400, 600, 800, 1200 i 1600 µg fentanil citrata. Otapaju se u ustima, a oko 25% ukupne doze apsorbira se putem bukalne sluznice i to je ra-

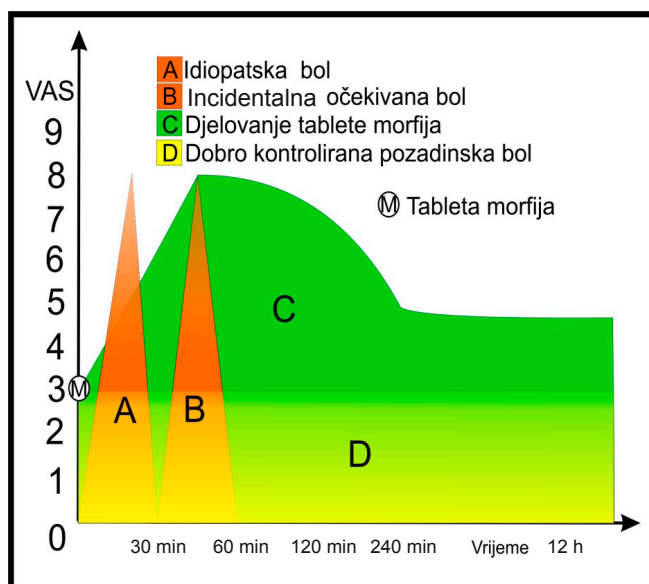
zlog brzog djelovanja, 75% se proguta i ta spora intestinalna apsorpcija odgovorna je za prolongirani učinak u analgetskim dozama tijekom sljedeća 2 sata. Prosječno vrijeme do početka djelovanja jest 5 do 10 minuta. Pokazao je dobar sigurnosni profil pri dugotrajnoj upotrebi, bržu analgeziju i veće zadovoljstvo bolesnika nego pri uzimanju morfija (8, 9).  
2. Fentanil bukalne tablete (*Fentanyl buccal tablets* – FBT) Dizajnirane su kao poseban sustav otpuštanja kojim je povećana brzina prolaska fentanila kroz bukalnu sluznicu. Mijenja se pH sluznice, čime je olakšano otapanje tablete pa se tako povećava apsorpcija neioniziranog fentanila kroz bukalnu sluznicu. Oko 50% doze apsorbira se transbukalno, a ostatak polagano kroz GI trakt.

Raspoložive su od 100, 400, 600 i 800 µg (9, 10).

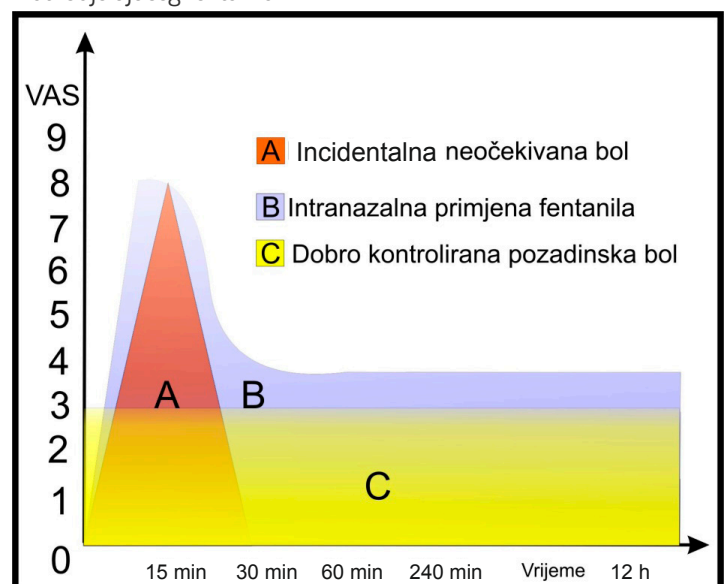
3. Intranazalna primjena fentanila (*Intranasal fentanyl* – INF) (9)

Također spada u načine neinvazivne primjene fentanila. Ne podliježe eliminaciji prvog prolaza. Prilagođena je primjeni

SLIKA 4. Mjesto kratkodjelujućega peroralnog morfija u terapiji PB-a



SLIKA 5. Idealni lijek za probijajuću bol – neinvazivni oblici kratkodjelujućeg fentanila



**TABLICA 3.** Određivanje doze spasonosnog analgetika titracijom

BOL/NUSPOJAVE	TERAPIJSKI PRISTUP
kontrolirana bol bez nuspojava	nastavak doze opioida
kontrolirana bol prisutne nuspojave	sniženje doze opioida
neučinkovita kontrola boli bez nuspojava	povišenje doze opioida
neučinkovita kontrola boli prisutne nuspojave	promjena načina liječenja

kod bolesnika s mučninom i povraćanjem. Fentanil može biti primijenjen jedino u malom volumenu, < 200 µg. Zbog dobro vaskularizirane i ekstenzivno perfundirane nazalne mukoze fentanil se brzo apsorbira u sistemsku cirkulaciju, izbjegavajući metabolizam prvog prolaza. Pogodan je i za bolesnike s reduciranom salivacijom i minimalno izaziva lokalnu iritaciju (9). Odluka o upotrebi specifičnog opioidnog lijeka za PB mora

počivati na karakteristikama boli i farmakokinetičkim i farmakodinamskim karakteristikama lijeka koji upotrebljava-mo (slika 5.).

„Spasonosna“ doza opioidnog analgetika mora biti određena na osnovi individualne titracije za svakog bolesnika. Ispitivanja su pokazala da ne postoji pozitivna korelacija između doze bazičnog analgetika i analgetika za probijajuću bol. Preporučeni način titracije spasonosne medikacije za PB prikazan je na tablici 3., uz preduvjet dobro kontrolirane osnovne boli (6).

## ZAKLJUČAK

PB ima negativan učinak na kvalitetu života oboljeloga. Česta je komponenta totalne boli bolesnika oboljelih od maligne bolesti. Terapijski pristup mora biti multidisciplinarnan uključujući sve sudionike u liječenju maligne bolesti, poštujući koncept liječenja „totalne boli“. Njezina precizna dijagnostika i optimalan terapijski pristup osnova su učinkovitog liječenja.

## LITERATURA

- Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273–81.
- Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999;81:129–34.
- Bennett D, Burton AW, Fishman S i sur. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain. Part 1: assessment. *Pharm Therap* 2005;30:296–301.
- Bennett D, Burton AW, Fishman S i sur. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain. Part 2: Management. *Pharm Therap* 2005;30:354–61.
- Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A i sur. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002;94:832–9.
- Davies AN, Dickman A, Reid C i sur. 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;13:331–8.
- Svendsen KB, Andersen S, Arnason S i sur. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. *Eur J Pain* 2005;9:195–206.
- Lossignol DA, Dumitrescu C. Breakthrough pain: progress in management. *Curr Opin Oncol* 2010;22:302–6.
- Mercadante S. The use of rapid onset opioids for breakthrough cancer pain: the challenge of its dosing. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;80:460–5.
- Zeppetella G. Evidence-Based Treatment of Cancer-Related Breakthrough Pain With Opioids. *J Natl Compr Netw* 2013;11Suppl:S37–43.
- Zeppetella G. Opioids for the management of breakthrough Cancer pain in adults: A systemic review undertaken as part of EPCRC opioid guidelines project. *Palliat Med* 2010;25:516–24.



### ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:

Prim. dr. Mirjana Lončarić-Katuš  
 OB Karlovac, Služba za anesteziologiju  
 47000 Karlovac, Andrije Štampara 3  
 e-mail: mikatusi@inet.hr

### PRIMLJENO/RECEIVED:

17. 11. 2013.

### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

10. 3. 2014.

