

# Ból przebijający i epizodyczny u chorych na nowotwory – nowe spojrzenie

## *Breakthrough and episodic pain in cancer patients – a new look*

Wojciech Leppert<sup>1</sup>, Maria Forycka<sup>2</sup>, Krzysztof Nosek<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Klinika Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego z Pododdziałem Leczenia Udarów, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych im. Ludwika Bierkowskiego w Poznaniu

<sup>3</sup>Niepubliczny Zakład Opieki Paliatywnej Świętego Łazarza w Biskupcu

### Streszczenie

Ból przebijający u chorych na nowotwory (BPChN), nazywany również epizodycznym bądź incydentalnym, występuje u znacznego odsetka pacjentów (40–60%). Cechuje go szybki wzrost (w ciągu kilkudziesięciu sekund bądź kilku minut) i znaczne natężenie (w skali NRS najczęściej powyżej 5) oraz ograniczony czas trwania (najczęściej do ok. 30 minut).

Klinicznie wyróżniono 2 rodzaje BPChN: ból spontaniczny (idiopatyczny) rozpoznawany przy braku przyczyny bólu i ból incydentalny wywołany aktywnością; w tym ostatnim wyróżniono 2 podtypy: niedobrowolny, kiedy ból wywołują czynniki niezależne od woli chorego, i dobrowolny, związany z określoną aktywnością zależną od pacjenta. W bólu spontanicznym i incydentalnym niedobrowolnym leczenie polega zwykle na stosowaniu w chwili nasilenia bólu analgetyków (najczęściej opioidów) o szybkim początku działania – preparatów fentanylu podawanych drogą donosową, dopoliczkową lub podjęzykową. W przewidywalnych epizodach bólowych częściej stosowane są preparaty opioidów o natychmiastowym uwalnianiu, podawane drogą doustną lub pozajelitową.

Strategia postępowania w BPChN powinna się opierać na dokładnym rozpoznaniu rodzaju bólu i rozważeniu terapii ukierunkowanej na przyczynę i patomechanizm bólu. Kluczowa pozostaje dokładna ocena kliniczna bólu w kontekście innych objawów, problemów psychologicznych, społecznych i duchowych chorych i opiekunów oraz wdrożenie skutecznej terapii uwzględniającej przyczynę bólu. Kompleksowe postępowanie daje szansę na skuteczne leczenie bólu, a w konsekwencji poprawę jakości życia chorych i ich rodzin.

W artykule omówiono postępowanie u chorych z bólem przebijającym, ze zwróceniem uwagi na właściwą ocenę kliniczną dolegliwości bólowych, wprowadzenie pojęcia bólu epizodycznego, jako szerszego w porównaniu z BPChN oraz indywidualne podejście uwzględniające preferencje i satysfakcję chorych z leczenia bólu przebijającego.

**Słowa kluczowe:** ból przebijający, fentanyl, leczenie, nowotwór, opioidy.

### Abstract

Breakthrough pain in cancer patients (BTCP) called episodic or incident pain appears in significant percentage of patients (40–60%). BTCP is characterised by quick intensifying (within seconds or minutes), significant intensity (NRS over 5) and limited time (most frequently up to 30 minutes). Clinically 2 types of BTCP were found: spontaneous (idiopathic) diagnosed when the cause of pain is unknown and incident pain evoked by activities; the latter is further divided into 2 subtypes: involuntary, when pain is evoked independently on patients will and voluntary associated with activity dependent on patients. In spontaneous or incident involuntary pain treatment is based on analgesics (most frequently opioids) with a quick onset of action administered when pain is intensifying – fentanyl formulations administered by intranasal, buccal or sublingual route. In predicted pain episodes more frequently immediate-release opioid formulations are administered by oral or parenteral route.

The strategy of BTCP management should be based on precise diagnosis of pain type and therapy directed at pain cause and patomechanism. A key element is precise pain assessment in the context of other symptoms, psychological, social and spiritual problems of patients and careers and introduction of effective therapy that considers causes of pain. Complex management may render effective pain treatment and improvement of patients' and families' quality of life.

In this article BTCP management is outlined paying attention to appropriate clinical evaluation of pain, introduction of episodic pain term as broader concept than BTCP and individual approach to patients considering their preferences and satisfaction from BTCP treatment.

**Key words:** breakthrough pain, fentanyl, treatment, cancer, opioids.

Adres do korespondencji:

Wojciech Leppert, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Osiedle Rusa 25 A, 61-245 Poznań, tel. i faks +48 61 8738 303, e-mail: wojciechleppert@wp.pl

## WSTĘP

Ból przebijający u chorych na nowotwory (BPChN) najczęściej definiowany jest jako krótkotrwałe nasilenie bólu o szybkim wzroście i znacznym natężeniu oraz zazwyczaj krótkim czasie trwania epizodu bólowego występującego podczas prawidłowego leczenia bólu podstawowego. Istotną cechą BPChN jest odróżnienie od bólu końca dawki, który nie jest zaliczany do bólu przebijającego i wskazuje na niewłaściwe leczenie bólu podstawowego. Podobnie, epizody bólu występujące podczas miareczkowania dawki opioidu nie są klasyfikowane jako BPChN [1]. Ból przebijający u chorych na nowotwory ma charakter napadowy, cechuje go szybki wzrost natężenia bólu (w ciągu kilkudziesięciu sekund bądź kilku minut), znaczne natężenie (w skali NRS najczęściej powyżej 5) i ograniczony czas trwania epizodu bólu (najczęściej 20–30 minut). Częstość występowania epizodów BPChN jest różna, najczęściej wynosi 4, choć może wahać się w granicach od 1 do 10 lub więcej. W Polsce pojęcie bólu przebijającego wprowadził dr med. Maciej Hilgier [2].

Ból przebijający u chorych na nowotwory występuje u znacznego odsetka pacjentów z bólem (40–60%) [3]. Częstość występowania BPChN jest jednak różna, w zależności od doniesienia. Portenoy i Hagen wykryli BPChN u 60% chorych [4]; w innych doniesieniach BPChN występował u 40% chorych [5], 65% chorych [6] lub u 44% pacjentów [7]; w jednym z badań odsetek był znacznie wyższy (93%) [8]. Powyższe dane wskazują pośrednio na różnice w zależności od grupy badanych chorych, a także w zależności od faktu, czy występowanie bólu stwierdzano na podstawie obserwacji personelu czy też samych chorych. Ponadto znaczne różnice w częstości występowania mogą wynikać z braku jasnych kryteriów rozpoznania BPChN.

W porównaniu z pacjentami, u których nie stwierdzono BPChN, chorzy z rozpoznaniem bólu przebijającego częściej wykazują zaburzenia funkcjonowania, wyższy poziom lęku i depresji i znacznie gorszą jakość życia. Ból przebijający u chorych na nowotwory powoduje, że pacjenci częściej wymagają wizyt personelu, częstszych przyjęć do szpi-

tala i dłuższych pobytów na oddziałach. W konsekwencji generuje to znaczne koszty dla systemu opieki zdrowotnej. Ból przebijający u chorych na nowotwory dotyczy istotnego odsetka pacjentów, dlatego personel opiekujący się chorymi na nowotwory powinien zauważyć ten problem i wdrożyć właściwe postępowanie. Ważnym elementem jest prowadzenie oceny klinicznej dolegliwości bólowych, w tym także bólu przebijającego [9].

## BÓL PRZEBIJAJĄCY I BÓL EPIZODYCZNY

Do tej pory większość autorów uważała, że BPChN nie powinien być rozpoznawany u chorych z niewłaściwie leczonym bólem podstawowym, jednak w niektórych doniesieniach pogląd taki kwestionowano [10]. W ostatniej publikacji Research Network EAPC przedstawiono konsensus ekspertów zajmujących się BPChN na podstawie opinii dotyczących charakterystyki BPChN [11].

W badaniu podkreślono pojęcie „ból epizodyczny” jako znacznie szersze w porównaniu z BPChN. Ból epizodyczny dotyczy wzrostu natężenia bólu m.in. przy braku obecności bólu podstawowego, kiedy ból podstawowy jest nieskutecznie leczony, a także niezależnie od stosowania opioidów. Stawia to w nowym świetle definicję bólu przebijającego czy epizodycznego, co wydaje się również powodować praktyczne konsekwencje. Przykładowo wymóg stosowania preparatów przezsłuzówkowych fentanylu w leczeniu BPChN wyłącznie u pacjentów leczonych uprzednio przez 7 dni opioidami wydaje się w przedstawionym kontekście ograniczać możliwość stosowania leku u chorych, którzy z takiego postępowania mogą odnieść istotne korzyści. Należy jednak dodać, że skuteczność i bezpieczeństwo takiego postępowania powinno zostać zweryfikowane w kontrolowanych badaniach klinicznych.

Warto zaznaczyć, że w badaniu nie uzyskano konsensusu pomiędzy ekspertami w zakresie jednoznacznego zdefiniowania natężenia bólu, przy którym uznaje się leczenie bólu za zadowalające (najczęściej przyjmuje się wartość NRS równą lub

poniżej 4) [12], a także wzrost natężenia bólu, który pozwalały zdefiniować ból przebijający (epizodyczny) – część ekspertów wybrała wartość NRS równą lub powyżej 2 [11].

Powyższe sugestie mogą prowadzić do szerszego spojrzenia na epizody zwiększenia natężenia bólu, co z kolei może się przyczynić do bardziej precyzyjnego rozpoznania i klasyfikacji bólu, a w konsekwencji zwiększenia skuteczności leczenia dostosowanego do indywidualnych potrzeb i celów chorych, a to przekłada się na poprawę jakości opieki i jakości życia pacjentów i ich opiekunów. Warto dodać, że pojęcie ból epizodyczny nie jest całkiem nowe, ponieważ pojawiało się znacznie wcześniej w niektórych publikacjach, m.in. w zaleceniach dotyczących BPChN Grupy Ekspertów EAPC [13]. Ponadto w ostatnim czasie prowadzone są prace mające na celu dokładniejszą klasyfikację bólu u chorych na nowotwory [14–16], który został włączony w opracowywanej nowelizacji ICD-11 jako jeden z rodzajów bólu przewlekłego. Do tej pory jednak w wymienionej klasyfikacji nie znalazło się pojęcie bólu przebijającego czy epizodycznego [17].

## OCENA KLINICZNA BÓLU PRZEBIJAJĄCEGO

Klinicznie wyróżniono 2 rodzaje BPChN: ból spontaniczny (idiopatyczny) rozpoznawany przy braku jasnej przyczyny bólu i ból incydentalny, który powoduje określona aktywność; w tym ostatnim wyróżniono 2 podtypy: niedobrowolny, kiedy ból wywołują czynniki niezależne od woli chorego, i dobrowolny, związany z określoną aktywnością zależną od pacjenta bądź wywołany przez procedury higieniczne. W bólu spontanicznym i incydentalnym niedobrowolnym leczenie polega najczęściej na stosowaniu preparatów analgetyków (głównie opioidów) o szybkim początku działania – najczęściej preparaty fentanylu podawane drogą donosową bądź dopoliczkową lub podjęzykową. Z kolei w przewidywalnych epizodach bólowych częściej stosowane są tradycyjne preparaty opioidów o natychmiastowym uwalnianiu podawane drogą doustną lub pozajelitową.

Najważniejszą kwestią jest zauważenie problemu bólu przebijającego i dokonanie oceny klinicznej dolegliwości bólowych. Ocena taka powinna uwzględniać zarówno ból przebijający, jak i stale występujący ból podstawowy. Niezbędne minimum stanowi rozpoznanie rodzaju bólu z punktu widzenia patomechanizmu i ocena natężenia bólu wg skali numerycznej (0 – brak bólu, 10 – ból najsilniejszy).

Ból przebijający, podobnie jak ból podstawowy, może wynikać z różnej patofizjologii (ból receptorowy, neuropatyczny, mieszany), ponadto rozpatrując przyczyny bólu przebijającego, należy zwrócić uwagę nie tylko na chorobę podstawową, lecz także

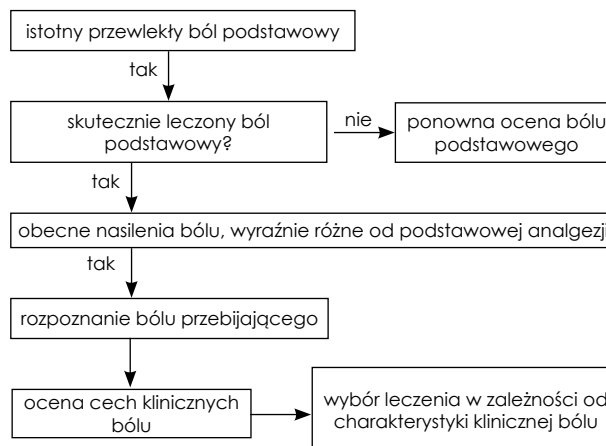
na konsekwencje prowadzonego leczenia onkologicznego i schorzeń współistniejących. Oprócz oceny charakterystyki czasowej epizodów bólowych, istotną rolę odgrywa negatywny wpływ bólu na codzienne funkcjonowanie fizyczne i emocjonalne pacjentów oraz istotne pogorszenie jakości życia. Warto również wspomnieć o niekorzystnym wpływie bólu przebijającego na koszty leczenia.

W zakresie oceny klinicznej konieczne jest dokładne zebranie wywiadu dotyczącego dolegliwości bólowych (tab. 1.). W codziennej praktyce klinicznej przydatne może być zastosowanie prostego algorytmu, który na podstawie występowania i skutecznego leczenia bólu podstawowego oraz pojawienia się przejściowych zaostrzeń bólu pozwala na rozpoznanie epizodu bólu przebijającego (ryc. 1.). Ocena kliniczną bólu u chorych na nowotwory z uwzględnieniem etiologii, patomechanizmu i postępowania diagnostycznego przedstawiono w tabeli 2. [11].

Dostępnych jest kilka narzędzi służących do oceny bólu przebijającego. Warto zauważyć, że ostatnio opracowano kwestionariusz oceny bólu przebijającego

**Tabela 1.** Ocena kliniczna bólu przebijającego wg [1] – wywiad

Początek bólu.
Częstość występowania bólu.
Promieniowanie bólu.
Jakość (charakter) bólu.
Natężenie bólu.
Czas trwania epizodu bólowego.
Czynniki nasilające ból.
Czynniki łagodzące ból.
Skuteczność stosowanych leków przeciwbólowych.
Skuteczność innych metod leczenia bólu.
Objawy związane z bólem.
Zakłócanie przez ból codziennej aktywności chorych.



**Ryc. 1.** Algorytm rozpoznania, oceny klinicznej i leczenia bólu przebijającego u chorych na nowotwory

**Tabela 2.** Ocena bólu u chorych na nowotwory, wg [11]

Cechy bólu	Etiologia	Patomechanizm	Zasady rozpoznania
stały (podstawowy) / epizodyczny (przebijający) natężenie lokalizacja jakość czas trwania, częstość występowania epizodów bólu satisfakcja z leczenia	ból wywołany rozwojem choroby nowotworowej ból wywołany leczeniem nowotworu ból niezwiązany z chorobą nowotworową	ból receptorowy somatyczny ból receptorowy trzewny ból neuropatyczny	kryteria wyników leczenia podawane przez chorych wywiad badanie przedmiotowe badania laboratoryjne badania obrazowe

jącego u chorych na nowotwory: *Breakthrough Pain Assessment Tool* – BAT, który z powodzeniem poddano procedurze walidacji w grupie pacjentów onkologicznych [18]. Inne, bardziej dokładne narzędzie stosowane głównie w badaniach klinicznych stanowi *Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool for Cancer Patients*, które również poddano walidacji [19]. Występowanie bólu przebijającego uwzględniono w zaadaptowanym do polskich warunków kwestionariuszu Karta Oceny Bólu Memorial [20].

## POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE

Leczenie bólu przebijającego powinno być wpisane w szerszy, kompleksowy plan postępowania z chorym na nowotwór, który uwzględnia stan kliniczny i preferencje pacjenta [3]. Strategia postępowania w BPChN powinna być oparta na możliwie najbardziej dokładnym rozpoznaniu rodzaju bólu i w konsekwencji rozważeniu terapii ukierunkowanej na przyczynę i patomechanizm bólu. Kluczowym elementem postępowania pozostaje zatem dokładna ocena kliniczna bólu w kontekście innych objawów i problemów psychologicznych, społecznych i duchowych chorych i opiekunów oraz wdrożenie skutecznej terapii uwzględniającej przyczynę bólu. Kompleksowe postępowanie daje szansę na skuteczne leczenie bólu, a w konsekwencji poprawę jakości życia chorych i ich rodzin.

Postępowanie terapeutyczne powinno uwzględniać rozpoznanie rodzaju bólu przebijającego: spontaniczne napady bólu (idiopatyczne) bez wyraźnej przyczyny oraz bóle incydentalne związane z niedobrowolną lub dobrowolną aktywnością chorych. W przypadku bólu idiopatycznego i incydentalnego niedobrowolnego najczęściej podawane są opioidy o szybkim początku działania (preparaty fentanylu podawane drogą dopoliczkową i donosową), które pozwalają na uzyskanie w krótkim czasie skutecznego złagodzenia bólu.

Ważnym elementem leczenia preparatami fentanylu o szybkim początku działania przeciwbólowego jest konieczność miareczkowania od najniższej dostępnej dawki danego preparatu fentanylu

podawanego przezśluzówkowo aż do uzyskania skutecznego efektu przeciwbólowego, przy akceptowalnych działaniach niepożądanych. Zasada ta dotyczy również chorych, którzy wcześniej otrzymywali skuteczną dawkę opioidu łagodzącego epizod bólu przebijającego przy zastosowaniu krótko działającego preparatu opioidu (np. morfiny czy oksykodonu) podawanego najczęściej drogą doustną i leczenie zamieniane jest na preparat fentanylu o szybkim początku działania przeciwbólowego. Podobna zasada miareczkowania od najniższej dostępnej dawki danego preparatu fentanylu obowiązuje w przypadku zmiany preparatu i drogi podania fentanylu, np. z dopoliczkowej na donosową lub odwrotnie, czy podczas zamiany aerozolu z pektyną na aerozol bądź odwrotnie. Ponadto przy braku efektu przeciwbólowego pierwszej dawki fentanylu należy przestrzegać zaleceń charakterystyki produktu leczniczego danego preparatu w odniesieniu do odstępów czasowych przed podaniem kolejnej dawki danego preparatu [5].

W przypadku bólu wywołanego przewidywaną aktywnością chorych czy procedurami higienicznymi, bólowi incydentalnemu można zapobiec poprzez wcześniejsze podanie preparatu opioidu o natychmiastowym uwalnianiu – najczęściej są to krótko działające (o natychmiastowym uwalnianiu) preparaty opioidów podawane drogą doustną, rzadziej podskórną bądź dożylną, w dawce dobranej indywidualnie, która najczęściej wynosi 10–20% dawki dobowej opioidu, potrzebnej do skutecznego leczenia bólu podstawowego [21].

Istotne jest odróżnienie bólu przebijającego od bólu występującego pod koniec okresu działania przeciwbólowego („ból końca dawki”), co wymaga korekty leczenia bólu podstawowego, a także okresowych zaostrzeń bólu w czasie określania optymalnej dawki opioidu (okres miareczkowania), które wymagają podania dodatkowych dawek opioidu. Z praktycznego punktu widzenia chorzy powinni mieć dostęp nie tylko do opioidów o przedłużonym działaniu, które pozwalają na skuteczne leczenie bólu podstawowego, lecz także do krótko działających preparatów opioidów, niezbędnych do skutecznego leczenia zaostrzeń bólu w okresie mi-

**Tabela 3.** Pozytywne i negatywne zalecenia w odniesieniu do rozpoznania, oceny klinicznej i leczenia bólu przebijającego [22]

Ból przebijający	Zalecenia pozytywne	Zalecenia negatywne
Rozpoznanie i ocena kliniczna	ocena bólu spontanicznego i incydentalnego na wszystkich etapach rozwoju choroby nowotworowej	niedoszacowanie kompleksowej oceny i leczenia BPCChN
	dokładna ocena czynników wywołujących, natężenia, czasu trwania i częstotliwości epizodów BPCChN oraz czynników psychologicznych i socjalnych	brak poświęcenia niezbędnej ilości czasu do zebrania wywiadu i wykonania obiektywnych badań
	rozpoznanie różnicowe bólu końca dawki i BPCChN	niebranie pod uwagę skarg pacjenta na ból przebijający
	stosowanie narzędzi oceny bólu przebijającego	niedoceniając negatywnego wpływu bólu przebijającego na proces leczenia bólu u chorych na nowotwory
	ocena przestrzegania przez chorych zaleceń leczenia bólu podstawowego	używanie niezrozumiałego języka podczas rozmów z chorymi i opiekunami
Leczenie	zalecenie leku ratunkowego, jeżeli występuje BPCChN	odwlekanie rozpoczęcia leczenia bólu przebijającego
	zapewnienie właściwego leczenia (OSPD) bólu spontanicznego i incydentalnego występującego niezależnie od woli pacjenta	zalecenie wyłącznie regularnego leczenia bólu podstawowego bez możliwości terapii BPCChN
	miareczkowanie najniższej skutecznej dawki analgetyku ratunkowego u każdego chorego	niewłaściwe stosowanie leku: rodzaju (np. paracetamol, NLPZ), dawki lub drogi podania
	wybór drogi podania leku ratunkowego dla każdego chorego, z dokładnym przedstawieniem zalet i wad	zwiększanie dawki analgetyku do leczenia bólu podstawowego
	prowadzenie regularnej oceny i określenie ewentualnych przyczyn braku przestrzegania zaleceń przez chorego	stosowanie zbyt niskich dawek opioidów z obawy o bezpieczeństwo leczenia

OSPD – opioidy o szybkim początku działania przeciwbólowego; BPCChN – ból przebijający u chorych na nowotwory

reczkowania oraz łagodzenia bólu przebijającego w trakcie długotrwałego leczenia opioidami. Eksperci włoscy sformułowali pozytywne i negatywne zalecenia w odniesieniu do rozpoznania, oceny klinicznej i leczenia bólu przebijającego (tab. 3.) [22].

#### PREPARATY FENTANYLU O SZYBKIM POCZĄTKU DZIAŁANIA PRZECIWBÓLOWEGO

Fentanyl jest pochodną fenylopiperydydy, silnym selektywnym agonistą receptora  $\mu$  i słabym agonistą receptora  $\delta$ . Fentanyl cechuje bardzo dobra (ok. 1500 razy większa) rozpuszczalność w tłuszczach, dlatego lek łatwo przechodzi przez barierę krew–mózg i wykazuje ok. 100 razy silniejszy efekt przeciwbólowy w porównaniu z morfiną. W związku z niską masą cząsteczkową fentanyl cechuje bardzo dobre wchłanianie po podaniu drogą przezskórną i przezśluzówkową. Fentanyl łączy się w ok. 84% z białkami (albuminami) osocza, ulega szybkiej dystrybucji do tkanki tłuszczowej, mięśniowej i płuc.

Wykazuje 3-kompartmentową farmakokinetykę dystrybucji:  $T_{max}$  po podaniu drogą dożylną wynosi 6 minut, 1 godzinę i 13 godzin. Fentanyl w niewielkim stopniu ulega wchłanianiu z przewodu pokarmowego. Metabolizm fentanylu prowadzi do syntezy nieaktywnych metabolitów wydalanych głównie z moczem. Warto zwrócić uwagę na możliwe liczne interakcje lekowe ze względu na metabolizm leku przy udziale enzymu CYP3A4 i ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego podczas równoczesnego stosowania leków, które podwyższają poziom serotoniny, np. z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) czy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) [23]. W tabeli 4. przedstawiono różnice w farmakokinetyce fentanylu zależne od drogi podania leku i rodzaju preparatu [24].

W leczeniu bólu przebijającego fentanyl podawany jest drogą donosową, dopoliczkową bądź podjęzykową. Istnieją 2 preparaty do podawania drogą donosową: aerozol i aerozol z pektyną. Pektyna w tym ostatnim preparacie zapobiega spływaniu fentanylu do gardła. Fentanyl dopoliczkowy poda-

**Tabela 4.** Różnice w farmakokinetyce fentanylu zależnie od drogi podania i rodzaju preparatu

Parametr	Droga podania			
	podjęzykowa (Vellofent)	dopoliczkowa (Effentora)	donosowa (Instanyl)	donosowa (Pecfent)
biodostępność bezwzględna (%)	70	65	89	60
czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy krwi (minuty)	50–90	47	9–15	15–21
okres półtrwania (godziny)	12	22	3–4	15–25
początek efektu przeciwbólowego (minuty)	15	10	5	10

wany jest w postaci tabletek musujących. Ostatnio wprowadzono fentanyl w postaci tabletek podawanych drogą podjęzykową. Ze względu na parametry farmakokinetyczne preferowane są obydwa preparaty fentanylu podawane drogą donosową, co pozwala na zmniejszenie odczuwania bólu po kilku minutach od podania leku [25–27]. Jednakże wybór drogi podania fentanylu jest kwestią indywidualną, stąd u części chorych preferowane może być podanie leku drogą dopoliczkową lub podjęzykową.

W przypadku tabletek dopoliczkowych zapalenie jamy ustnej nie zaburza istotnie wchłaniania leku, natomiast kserostomia upośledza wchłanianie, gdyż do uwolnienia fentanylu potrzebna jest ślina. W przypadku aerozolu donosowego infekcja górnych dróg oddechowych nie zaburza wchłaniania fentanylu, natomiast nieżyt alergiczny, oksymetazolina zmniejszają wchłanianie, bez konieczności modyfikowania dawki leku.

Należy podkreślić, że obecnie dostępne wszystkie preparaty przezśluzówkowe fentanylu przeznaczone do leczenia BPChN zarejestrowano do terapii pacjentów przyjmujących wcześniej opioidy, a refundacja ograniczona została do chorych, u których tradycyjne opioidy były nieskuteczne lub powodowały działania niepożądane, co zwłaszcza w tym ostatnim wypadku wydaje się zbyt wąskim wskazaniem.

## OPIOIDY O NATYCHMIASTOWYM UWALNIANIU

Preparaty opioidów o natychmiastowym uwalnianiu podawane drogą doustną lub pozajelitową (w warunkach domowych najczęściej podskórną, na oddziałach dożylną) są nadal często stosowane w leczeniu BPChN. Ich rola dotyczy głównie przewidywalnych epizodów bólowych związanych z dobrowolną aktywnością chorych bądź procedurami higienicznymi. Skuteczność opioidów o natychmiastowym uwalnianiu podawanych drogą doustną w bólu spontanicznym bądź incydentalnym niedobrowolnym jest ograniczona ze względu na długi czas (20–30 minut) do uzyskania stężenia opioidu pozwalającego na skuteczne złagodzenie epizodu

bólu. Najczęściej stosowane są preparaty morfiny i oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu drogą doustną lub morfiny drogą podskórną bądź dożylną. Niekiedy opioidy podawane są drogą podjęzykową (buprenorfina, metadon), jednak ich zastosowanie ogranicza długi okres półtrwania, co nie koreluje z wzorcem czasowym bólu przebijającego [28].

## ANALGETYKI NIEOPIOIDOWE I INNE STRATEGIE POSTĘPOWANIA

Rola analgetyków nieopiodowych w leczeniu BPChN jest niejasna ze względu na ograniczoną skuteczność przeciwbólową i możliwe działania niepożądane [29]. Najczęściej stosowane są paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), rzadziej inne grupy leków, np. glikokortykosteroidy, ketamina. Niekiedy, zwłaszcza przy rozsiewie nowotworu, wskazane jest rozważenie leczenia systemowego (cytostatykami, manipulacji hormonalnych, terapii molekularnych). U wybranych chorych, zwłaszcza przy zajęciu splotów nerwowych, należy rozważyć techniki interwencyjne leczenia bólu [30].

U chorych z bólem kostnym należy rozważyć radioterapię miejscową bądź systemową (radioizotopy), leczenie adiuwantowe (bisfosfoniany, glikokortykosteroidy, NLPZ, paracetamol, terapie celowane). Pacjenci z komponentem neuropatycznym bólu mogą odnieść korzyści z zastosowania leków przeciwdrgawkowych, zwłaszcza pregabaliny, przeciwdepresyjnych i miejscowo znieczulających oraz antagonistów receptora NMDA (ketamina, dekstrometorfan). U chorych z bólem trzewnym, zwłaszcza przy nacieku przewodu pokarmowego czy układu moczowego, korzyści może przynieść zastosowanie leków rozkurczowych (m.in. metamizolu) [31].

## PODSUMOWANIE

Należy podkreślić fundamentalne prawo chorych do skutecznego leczenia, niezależnie od etiologii i rodzaju bólu, w tym także bólu przebijającego. Warto przypomnieć, że ból jest doświadczeniem

wielowymiarowym, które oprócz składowych sensorycznej i afektywnej, wpływa istotnie na sfery psychiczną, socjalną i duchową chorych, które można określić mianem cierpienia [32]. Konsultacje pacjentów w zakresie medycyny paliatywnej i opieki wspierającej na możliwie wczesnym etapie choroby mogą istotnie poprawić jakość życia i wydłużyć czas przeżycia chorych, w porównaniu ze standardowym wdrażaniem opieki.

Należy podkreślić konieczność kompleksowej oceny bólu przebijającego i bólu podstawowego w kontekście innych objawów, problemów psychologicznych, socjalnych i duchowych oraz jakości życia chorych. Postępowanie przeciwbólowe u chorych z BPCChN, oprócz stosowania doraźnego odpowiednio dobranego preparatu, najczęściej analgetyku opioidowego o szybkim początku działania przeciwbólowego, powinno uwzględniać indywidualne rozważenie możliwości zastosowania leczenia onkologicznego i technik interwencyjnych leczenia bólu. Kompleksowe podejście uwzględnia wszystkie wymiary życia oraz preferencje i satysfakcję chorych i opiekunów z zastosowanego leczenia.

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

## PIŚMIENNICTWO

- Davies AN, Dickman A, Reid C i wsp. 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: 331-338.
- Hilgier M. Bóle przebijające w chorobie nowotworowej. *Współcz Onkol* 2001; 5: 168-174.
- Caraceni A, Davies A, Poulain P i wsp. Guidelines for the Management of Breakthrough Pain in Patients With Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: S29-S36.
- Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273-281.
- Gomez-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.
- Caraceni A, Martini C, Zecca E i wsp. Working Group of an IASP Task Force on Cancer Pain. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med* 2004; 18: 177-183.
- Davies AN, Zeppetella G, Andersen S i wsp. European study of breakthrough cancer pain: pain characteristics and patient perceptions of current and potential management strategies. *Eur J Pain* 2011; 15: 756-763.
- Swanwick M, Haworth M, Lennard RF. The prevalence of episodic pain in cancer: a survey of hospice patients on admissions. *Palliat Med* 2001; 15: 9-18.
- Leppert W, Forycka M. Ocena bólu i jakości życia u chorych na nowotwory. *Gastroenterol Pol* 2011; 18: 127-131.
- Gatti A, Gentili M, Baciarello M i wsp. Breakthrough pain in cancer patients with controlled and uncontrolled pain: An observational study. *Pain Res Manag* 2014; 19: 168-171.
- Løre ET, Klepstad P, Bennett MI i wsp. From "Breakthrough" to "Episodic" Cancer Pain? A European Association for Palliative Care Research Network Expert Delphi Survey Towards a Common Terminology and Classification of Transient Cancer Pain Exacerbations. *J Pain Symptom Manage* 2016; opublikowano online 24 lutego 2016, doi: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.329.
- Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF. Studies Comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for Assessment of Pain Intensity in Adults: A Systematic Literature Review. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41: 1073-1093.
- Treede RD, Rief W, Barke A i wsp. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 2015; 156: 1003-1007.
- Knudsen AK, Brunelli C, Kaasa S i wsp. Which variables are associated with pain intensity and treatment response in advanced cancer patients? Implications for a future classification system for cancer pain. *Eur J Pain* 2011; 15: 300-307.
- Knudsen AK, Brunelli C, Klepstad P i wsp. Which domains should be included in a cancer pain classification system? Analyses of longitudinal data. *Pain* 2012; 153: 696-703.
- Brunelli C, Bennett MI, Kaasa S i wsp. Classification of neuropathic pain in cancer patients: A Delphi expert survey report and EAPC/IASP proposal of an algorithm for diagnostic criteria. *Pain* 2014; 155: 2707-2713.
- Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A i wsp. Episodic (Breakthrough) Pain. Consensus Conference of an Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002; 94: 832-839.
- Webber K, Davies A, Zeppetella G, Cowie MR. Development and Validation of the Breakthrough Pain Assessment Tool (BAT) in Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage* 2014; 48: 619-631.
- Hagen NA, Stiles C, Nekolaichuk C i wsp. The Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool for Cancer Patients: A Validation Study Using a Delphi Process and Patient Think-Aloud Interviews. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 136-152.
- Leppert W, Majkowicz 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.
- Mercadante S, Marchetti P, Cuomo A i wsp.; on behalf of the IOPS MS study Group. Breakthrough pain and its treatment: critical review and recommendations of IOPS (Italian Oncologic Pain Survey) expert group. *Support Care Cancer* 2016; 26: 961-968.
- Working Group Nientemale DEI: Vellucci R, Fanelli G, Pannuti R. i wsp. What to Do, and What Not to Do, When Diagnosing and Treating Breakthrough Cancer Pain (BTcP): Expert Opinion. *Drugs* 2016; 76: 315-330.
- Leppert W. Role of intranasal fentanyl in breakthrough pain management in cancer patients. *Cancer Manage Res* 2010; 2: 225-232.
- Malec-Milewska M, Sekowska A, Woroń J. Bóle przebijające. W: Chory na nowotwór – kompendium leczenia bólu. Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J (red.). Medical Education, Warszawa 2013; 435-446.
- Mercadante S, Presia G, Adile C, Casuccio A. Intranasal Fentanyl Versus Fentanyl Nasal Spray for the Management of Breakthrough Cancer Pain in Doses Proportional to Basal Opioid Regimen. *J Pain* 2014; 15: 602-607.
- Woroń J. Kliniczne znaczenie farmakokinetyki preparatów fentanylu stosowanych w leczeniu bólu przebijającego. *Ból* 2015; 16: 31-34.
- Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I, Jansen JP. A network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the ma-

- agement of breakthrough cancer pain episodes. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: 772-785.
28. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S i wsp. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-e68.
  29. Leppert W, Krajnik M, Wordliczek J. Delivery Systems of Opioid Analgesics for Pain Relief: A Review. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 7271-7293.
  30. Leppert W. Komentarz do artykułu Caraceni A, Davies A, Poulain P, Cortés-Funes H, Panchal SJ, Fanelli G. Guidelines for the Management of Breakthrough Pain in Patients With Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: S29-S36, *Med Prakt* 2014; 3: 40-42.
  31. Margarit C, Juliá J, López R i wsp. Breakthrough cancer pain – still a challenge. *J Pain Res* 2012; 5: 559-566.
  32. Moisset X, Bouhassira D. How many dimensions are needed to describe pain properly? *Eur J Pain* 2015; 19: 879-890.