

# Management chronické a akutní bolesti u pacientů s nádorovými chorobami

## Management of Chronic and Acute Pain in Patients with Cancer Diseases

Sochor M.<sup>1</sup>, Sláma O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice Liberec a. s.

<sup>2</sup> Ambulance podpůrné a paliativní péče, Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

### Souhrn

Bolest je jedním z nejčastějších příznaků nádorových onemocnění. Její intenzita a prevalence roste s pokročilostí choroby, nevyhýbá se však ani pacientům s nádory časnými. Bolest je spolu s dalšími příznaky (anorexie, nevolnost, deprese, úzkost, poruchy spánku) faktorem pacientovy kvality života a její správná léčba formuje celkovou spokojenost a aktivitu pacientů. Optimální management bolesti je vždy multidimenzionální a bolest by měla být hodnocena opakovaně během pacientovy léčby. V souhrnném článku bychom chtěli upozornit na některé souvislosti bolesti v kontextu nádorového onemocnění s důrazem na různé formy akutní bolesti a jejich léčbu.

### Klíčová slova

chronická bolest – akutní bolest – nádorová bolest – průlomová bolest – procedurální bolest – opioidy – fentanyl

### Summary

Pain is one of the most important and most frequent symptoms of malignancy. Its intensity and prevalence is growing with disease status. Pain should be present in early stage cancer patients also. Pain is, together with other symptoms (anorexia, nausea, depression, anxiety, sleep disturbances), factor of patients quality-of-life and proper therapy is responsible for overall patient satisfaction and activity. Right pain management is always multidimensional and pain should be assessed at each contact. In review article we would like to bring some alerts of pain context in complexity of cancer and we would like to stress some forms of acute pain management.

### Key words

chronic pain – acute pain – cancer pain – breakthrough pain – procedural pain – opioids – fentanyl

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



**MUDr. Marek Sochor**  
Komplexní onkologické centrum  
Krajská nemocnice Liberec a. s.  
Husova 10  
460 63 Liberec  
e-mail: sochor.marek73@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 25. 2. 2015

Přijato/Accepted: 10. 3. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko201594>

## Úvod

Pacienti s nádorovými nemocemi trpí středně silnou až silnou bolestí až v 80 % případů, prevalence a intenzita závisí na typu a pokročilosti onkologického onemocnění [1]. V současnosti máme dostatek znalostí a prostředků k jejímu zmírnění a zlepšení kvality života pacientů. Přesto z průzkumů a studií vyplývá, že část onkologických pacientů trpí nepříjemnou až silnou bolestí bez odpovídající úlevy [2]. Pro základní orientaci ve volbě analgetik byl již před bezmála 20 lety publikován WHO žebříček pro léčbu nádorové bolesti, kde se volba analgetika řídí její intenzitou [3]. Pro středně silnou a silnou bolest je neúčinnější léčba silnými opioidy v kombinaci s adjuvantními analgetiky dle typu bolesti. Základem úspěšné léčby bolesti je podrobná anamnéza a zhodnocení původu, typu a intenzity bolesti. Vzhledem k multidimenzionální povaze bolesti je přístup k jejímu řešení kombinací farmakologických a nefarmakologických přístupů (psychoterapie, rehabilitace).

## Definice bolesti

Bolest je nepříjemný, multidimenzionální, sensorický a emocionální zážitek spojený s aktuálním nebo hrozícím poškozením tkáně anebo je v termínech takového poškození popisován, bolest je vždy subjektivní [4]. Bolest má složku sensorickou, která je charakterizována lokalizací, intenzitou, trváním a charakterem. Dále pak složku emoční spojenou s úzkostí, depresí, agresí, pocitem ohrožení, bezmoci, beznaděje a ztrátou motivace. Všechny tyto faktory vedou k utrpění a celkovému zhoršení kvality života.

## Epidemiologie nádorové bolesti

Prevalence bolesti se u pacientů s nádory významně mění podle typu a pokročilosti nádorového onemocnění. V časných stadiích se udává u 25–30 % a v pokročilých u 75–90 % pacientů. Alarmující je, že i přes současné možnosti je nedostatečně léčeno kolem 43 % pacientů s nádorovou bolestí. Původ bolesti lze rozdělit na tři základní skupiny: bolest v souvislosti s nádorem (60–70 %), jeho léčbou (20–30 %) a dále bolest bez souvislosti s nádorovým onemocněním (chronická nenádorová bolest, 10 %) [5]. Silná bolest může

být přítomna i u pacientů s časnými nádory a často bývá podceňována bolest související s diagnostikou a léčbou (procedurální bolest) [6]. Bolest dělíme dále z hlediska původu na nociceptivní, neuropatickou a smíšenou. Časové faktory vedou k dělení bolesti na bolest chronickou a akutní.

## Komplexní management bolesti u pacientů s nádorovými chorobami

Komplexita celkového přístupu k nádorové bolesti spočívá ve vícerozměrném původu bolesti (model bio-psycho-sociálně-spirituální). Vedle bolesti pacienti s pokročilými nádory trpí únavou, slabostí, poruchami spánku, nechutenstvím, nevolností, dušností a psychickými poruchami. Všechny tyto příznaky zhoršují vnímání a léčbu bolesti a naopak bolest zhoršuje vnímání a léčbu těchto příznaků. Bolest je při dodržení základních principů léčby překvapivě dobře ovlivnitelná, na rozdíl od většiny výše jmenovaných symptomů. Vzhledem k uvedeným vazbám mezi bolestí a dalšími symptomy je v onkologii prosazován koncept časně paliativní péče (early palliative care – EPC), který prokazuje ve studiích benefit ve zlepšení celkové kvality života pacientů s pokročilými nádory.

Mezi základní otázky vstupního zhodnocení bolesti patří, zda je bolest v souvislosti s nádorem, zda je možná kauzální léčba bolesti a jaké jsou možnosti symptomatické léčby (farmakologické a nefarmakologické). Dále je nutná rozvaha nad stavem onkologického onemocnění, možnostmi jeho léčby, pravděpodobnou prognózou délky života a cíli léčby.

Paliativní onkologická léčba (hormono-, chemo- a radioterapie, operační postupy, bisfosfonáty) má v terapii pokročilé nádorové bolesti nezastupitelné místo. Její indikace vychází z reálných možností ovlivnění bolestivého syndromu a měla by být aplikována v souladu s plánem péče a v souladu s pacientovými cíli. Paliativní onkologická léčba je snahou o ovlivnění příčiny bolesti. V dalším plánu je snaha ovlivnit případně vyvolávající a spouštěcí faktory bolesti chronické a akutní. Jedná

se o úpravu prostředí, snaha o ovlivnění kašle, zácpy, dále potom edukace o úpravě pohybových a obecných denních aktivit.

Mezi hlavní nefarmakologické postupy patří rehabilitace a ovlivnění psychosociální situace. Existuje celá řada klinických studií, které prokazují efekt kognitivně-behaviorální terapie, hypnózy, řízené imaginace, meditace a autogenního tréninku na snížení intenzity bolesti, četnosti akutní bolesti a spotřeby analgetik.

Invasivní protibolestivé techniky jsou vysoce specializované zákroky, které nacházejí uplatnění ve specifických situacích (blokáda plexus coeliacus, epidurální a spinální analgezie). Jejich použití je výběrové u pacientů s jinak neovlivnitelnou bolestí.

Základem farmakologické léčby jsou analgetika. Ta dělíme podle WHO analgetického žebříčku na tři základní skupiny: neopioidní analgetika, středně silné opioidy a silné opioidy. Silné opioidy jsou základem léčby středně silné a silné nádorové bolesti. Jejich spotřeba vykazuje řádové rozdíly mezi jednotlivými zeměmi, státy s propracovanou paliativní péčí patří zároveň mezi státy s nejvyšší spotřebou ekvivalentu morfinu na populaci. V současnosti máme široké portfolio přípravků obsahujících silné opioidy. Jejich nežádoucí účinky jsou dobře definované a předvídatelné a při správném použití jsou silné opioidy bezpečné [7,8].

Při využití všech dostupných metod lze většinu nádorové bolesti zvládnout, přesto existuje určitá část pacientů, kteří vedle chronické bolesti trpí bolestmi akutními, jejichž management by měl být závislý na původu, povaze a časových souvislostech této bolesti.

## Akutní nádorová bolest

Akutní bolest je definována jako intenzivní, rychle vznikající bolest, spontánní nebo vyvolaná, která má zpravidla totožný charakter a lokalizaci jako bolest chronická. Akutní bolest může být i epizodická bez bolesti chronické. Progrese bolesti a častější akutní bolest může být nepříznivou známkou vývoje nemoci. Akutní bolest významně zhoršuje celkovou kvalitu života a spokojenost pa-

cienta s léčbou nádorové bolesti. Klasifikace, etiopatogeneze a management léčby prošel v posledních letech změnami, ale odborné mezinárodní společnosti formulovaly obecná doporučení [9–11].

### Dělení akutní bolesti a průlomové bolesti

Průlomová bolest (PB) je definována jako přechodné vzplanutí různě intenzivní bolesti, které přichází spontánně nebo je vyvolané působením specifického předvídatelného nebo nepředvídatelného faktoru, i přes relativně stabilní kontrolu bolesti [9,10]. Její četnost je poměrně vysoká, v době diagnózy nádorového onemocnění až u 30–40%, v době aktivní léčby u 50–70% a v terminální fázi nemoci u 70–80% pacientů. Přímou souvislost s onkologickou léčbou lze nalézt u 11–35% epizod PB (procedurální bolest).

PB vede k častějším hospitalizacím a akutním návštěvám lékaře. Je spojena s narušením denních aktivit, spánku, pohybu, činnosti, vztahů a vazeb, zhoršením deprese a úzkosti, nespokojeností s bazální léčbou opiáty a obecně špatnými léčebnými výsledky.

Podle současného vnímání do PB nepatří akutní bolest u pacientů s nedokončenou titrací opioidů, bolest na konci dávkovacího intervalu (end-dose pain) a dále akutní bolest bez základní bolesti (epizodická bolest).

Mezi základní charakteristiky PB patří rychlý nástup účinku (v řádech sekund až jednotek minut, 50% se rozvine do pěti minut), vysoká intenzita bolesti, krátké trvání (10–15% do 15 minut, 30–52% do 30 minut, 65–88% do 60 minut), frekvence je výrazně kolísavá (přibližně 60% pacientů udává 1–3 epizody denně) [12].

Dělení PB je v současnosti podle vyvolávající příčiny a předvídatelnosti na spontánní a incidentální PB. Incidentální PB dále dělíme na volní, mimovolní a procedurální. Incidentální, ale i spontánní PB mohou být u části epizod předvídatelné. Předvídatelnost je jedním z faktorů ovlivňujících distres pacienta a úspěšnost léčby PB.

Diagnostika PB je stejně jako u chronické bolesti základním pilířem úspěšného managementu. Po PB bychom měli

aktivně pátrat a pacienta se pravidelně dotazovat. Mezi základní anamnestické dotazy patří počátek a trvání, četnost, lokalizace a vyzařování, charakter a intenzita bolesti, průvodní příznaky, provokující a ovlivňující faktory, úlevová poloha a druh a účinnost dosavadní léčby.

Léčba průlomové nádorové bolesti musí být komplexní, je třeba řešit bolest chronickou a souběžně s tím bolest akutní. Léčebné postupy lze rozdělit na optimalizaci využití onkologické léčby, farmakologii (opioidy, neopioidní analgetika, adjuvantní analgetika, vlastní léky na PB) a nefarmakologické postupy.

Optimální lék na PB by měl mít rychlý nástup a krátké trvání účinku, protibolestivá aktivita by měla být dostatečná, dále by měl mít příznivý profil nežádoucích účinků, jednoduchou aplikaci, přijetí nemocným, dostupnost a cenovou dostupnost. Jak bude ještě níže podrobně uvedeno, nejbliže k tomuto ideálu mají v současnosti transmukózní vysoce lipofilní formy fentanylu, které jsou dostupné ve více formách a jejichž efekt byl prokázán celou řadou klinických studií. Fentanyl je čistý  $\mu$ -agonista s vysokou relativní analgetickou účinností (fentanyl : morfin = 100 : 1), je vysoce lipofilní, což znamená jeho snadný průnik přes buněčnou membránu, má relativně krátký účinek (1–3 hodiny). Klinické studie definovaly nástup účinku v rozmezí 5–15 minut s délkou trvání účinku 1–4 hodiny [13–16]. V současnosti jsou k dispozici fentanylové preparáty pro léčbu PB ve formě intranazálního spreje (Instanyl®), sublingvální tablety (Lunaldin®), bukální tablety (Effentora®) a bukálního filmu (Breakyl®). Všechny preparáty jsou indikované k léčbě PB u pacientů užívajících opioidy k léčbě základní bolesti v ekvivalentu 60 mg morfinu denně (fentanyl náplast 25 ug/hod, oxycodon 30 mg denně, hydromorfon 8 mg denně).

Instanyl® obsahuje fentanyl citras ve formě nosního spreje, je k dispozici v dávkách 50, 100 a 200 ug. Jeho indikace je v léčbě typické PB u pacientů se základní bolestí kompenzovanou opioidy. Terapie by měla být titrována od základní síly, pokud nedojde k úlevě od bolesti při užití dané síly do 10 minut, lze tuto stejnou sílu zopakovat. V pří-

padě další epizody bolesti se užívá předchozí dávka, která byla účinná na potlačení bolesti. Instanyl® by měl být užit max. 4krát denně. Mezi kontraindikace patří vedle alergie na obsahující látky také léčba jiné akutní bolesti než průlomové, pacienti bez udržovací terapie opioidy, předchozí radioterapie obličeje a opakované epistaxe. Nežádoucí účinky jsou typické pro opioidy a souvisí s dávkou a frekvencí užívání.

Lunaldin® obsahuje fentanyl citras ve formě sublingvální tablety, je k dispozici v dávkách 100, 200, 300, 400, 600 a 800 ug. Indikace je totožná jako v případě nazálního fentanylu. Tableta je určena k aplikaci pod jazyk, nepolyká se, ponechává se spontánně rozpustit bez kousání nebo cucání. Titrace probíhá podobně jako u intranazální formy, pouze interval pro podání přídatné dávky je prodloužen na 15–30 minut. Po této době se užije navíc 100ug tableta, pokud titrujeme nad 400 ug, je vhodné přídatnou dávku zvýšit na 200 ug. Při jedné epizodě se nepodávají více než dvě dávky. Lunaldin® by neměl být použit více než 4krát denně. Kontraindikace jsou alergie na složky přípravku, pacienti bez udržovací terapie opioidy a léčba jiné akutní bolesti než průlomové.

Effentora® obsahuje fentanyl citras ve formě bukálních tablet, je k dispozici v dávkách 100, 200, 400, 600 a 800 ug. Při titraci lze po užití dávky, pokud nedojde do 30 minut k úlevě od bolesti, užít další tabletu. Do dávky 400 ug lze dávku pro následnou epizodu PB vždy zdvojnásobit, od 600 ug by měla být přídatná dávka o síle 200 ug. Před užitím je třeba tabletu opatrně vyndat z blistru a ihned vložit do dutiny ústní nedaleko stoliček mezi tvář a dásně. Tableta se nerozkoušává, necučá a nepolyká, po dobu přibližně 30 minut bychom neměli proplachovat dutinu ústní. Kontraindikace jsou totožné jako v případě Lunaldinu®.

Breakyl® obsahuje fentanyl citras ve formě bukálního filmu a je k dispozici v dávkách 200, 400, 600, 800 a 1 200 ug. Indikace jsou totožné s předchozími preparáty. Titrace je postupná, není aplikace přídatné dávky, pokud nedojde k efektu do 30 minut, pacient použije jiné léčivo, které má domluvené s lékařem. Při další epizodě PB se použije dávka dvojná-

sobná oproti předchozí neúčinné dávce. V případě, že dojde k nalezení účinné dávky, při dalších epizodách PB se užívá tato dávka. Aplikace Breakylu® je ihned po vyjmutí ze sáčku, jemně se navlhčí sliznice dutiny ústní a bukalní film se umístí na sliznici uvnitř tváře. Udává se, že již přibližně po pěti minutách lze pít tekutiny, k úplnému rozpuštění by mělo dojít do 30 minut po aplikaci. Vedle výše zmíněných kontraindikací je zde navíc souběžná aplikace inhibitorů MAO nebo do dvou týdnů od jejich vysazení.

### Data ze studií s fentanylovými trans mukózními analgetiky

Pro potřeby zhodnocení léčby PB byl zpracován Cochranův přehled, který byl aktualizován tak, aby byly zahrnuty studie do roku 2010 [17,18]. Bylo nalezeno celkem devět randomizovaných klinických studií s fentanylovými trans mukózními přípravky pro aplikaci na sliznice nosu a úst. Jednalo se o pacienty, kteří užívali pravidelně opioidy v dávce odpovídající alespoň 60 mg morfinu denně. Tyto studie prokázaly, že přípravky podávané přes sliznici nosu a úst lépe kontrolovaly bolest než placebo a že perorálně aplikovaný trans mukózní fentanyl byl účinnější než perorálně užívaný morfin s okamžitým uvolňováním [14–16]. Dále bylo prokázáno, že fentanylové trans mukózní přípravky významně snižovaly maximální intenzitu PB. Nezaslepená studie prokázala lepší účinnost intravenózního morfinu oproti trans mukóznímu fentanyl v prvních 15 minutách, bez rozdílu po 30 minutách [19]. V další studii bylo prokázáno, že intranazálně aplikovaný fentanyl poskytuje rychlejší úlevu od bolesti než perorální trans mukózní přípravek [13]. Ze studií nevyplýval jednoduchý vztah mezi 24hodinovou dávkou opioidu a účinnou dávkou trans mukózního fentanylu. Ve většině studií byly uváděny očekávatelné nežádoucí opioidní účinky, nevolnost 13 %, zvracení 6 %, útlum 20 %, obluženost 15–20 % a závratě [16]. Data ze studií a dosavadní klinická praxe umožňují vyslovit silné doporučení, podle něhož by akutní exacerbace jinak opioidy kontrolované bolesti měly být léčeny dodatečnými dávkami opioidů s rychlým uvolňováním. Pacient by měl být těmito

léky vybaven od začátku léčby opioidy, lze je totiž využít jako pomocné při titraci denní dávky opioidu [8]. Pro léčbu vlastní PB lze využít perorální opioidy s okamžitým uvolňováním (morfin) nebo přípravky pro bukalní nebo intranazální aplikaci (fentanyl). V terapii typické PB jsou v současnosti fentanylové trans mukózní přípravky preferované, protože jejich nástup účinku je o něco rychlejší než u morfinu a je zároveň rychlejší odeznění účinku. U předvídatelné bolesti lze preemptivně použít léky s rychlým uvolňováním opioidu (morfin) aplikované přibližně 30 minut před zákrokem nebo bolest vyvolávající aktivitou (rehabilitace, převaz).

### Souhrn a praktický návrh managementu nádorové bolesti

Prvním farmakologickým postupem léčby střední až silné nádorové bolesti je nalezení dostatečné dávky opioidu, zde musíme vždy volit mezi účinnou dávkou a rozvojem očekávatelných nežádoucích účinků (optimalizace opioidní léčby). Ve většině případů podáváme opioidy v dávkovacích intervalech dle SPC. Pokud je efekt dostatečný, ale trvá kratší dobu, lze v indikovaných případech intervaly měnit (oxykodon à 8 hodin, transdermální opioidy à 48 hodin). Vždy je třeba pacienta dostatečně monitorovat z hlediska klinického efektu a rozvoje netolerovatelných nežádoucích účinků. Rozdílná intenzita bolesti ve dne nebo v noci může být důvodem pro rozdílnou večerní a ranní dávku retardovaného perorálního opioidu. Tímto způsobem dojde postupně k potlačení akutních bolestí, které vyplývají z nedostatečné titrace celkové denní dávky opioidů a bolesti ke konci dávkového interval. Účinný bývá tento postup u části krátkodobých epizod průlomové kostní bolesti (do pěti minut) vyvolané pohybem a manipulací a/nebo ostré a rychlé pleurální bolesti [20]. Pokud není základní bolest dostatečně kontrolovaná při dosažení dávky vyvolávající nekorigovatelné a obtěžující nežádoucí účinky, je vhodná rotace opioidu. Podle charakteristiky a typu bolesti je další volbou nasazení adjuvantních analgetik. Nejčastěji využívaná jsou antikonvulziva a antidepresiva u neuropatické a smíšené bolesti. Akutní

bolesti, které vznikají v době, kdy není optimalizována základní analgezie a dokončena titrace opioidu, nelze považovat za průlomové a není vhodné užívání trans mukózních fentanylů.

Pokud po optimalizaci základní analgezie pacient trpí záchvaty akutní bolesti různé intenzity, délky a frekvence, hovoříme již o této bolesti jako o PB. Její léčba vychází z dynamiky nástupu, délky trvání, intenzity a předvídatelnosti.

Základní analgetika neopioidního typu jsou vhodná spíše jako koanalgetika u procedurální bolesti a bolesti, která se objevuje nahodile, spíše výjimečně. Lze využít paracetamol v dávce 1 g, ibuprofen 400 mg nebo metamizol 500–1 000 mg. Všechny tyto léky mají poměrně pomalý nástup účinku v délce přibližně 20–40 minut. Jejich efekt je stropový, mají své limitní denní dávky a časté nežádoucí účinky. Jako dobře využitelné jsou při procedurální a předvídatelné bolesti (trepanobiopsie, převazy) v kombinaci se sedací. Výhodné je zde potlačení zánětlivé reakce.

Použití perorálních opioidů v neretardované formě (v ČR je k dispozici morfin, MSIR) je v terapii typické spontánní nepředvídatelné PB v současnosti nevhodné. Jejich nástup účinku je kolem 20–40 minut, maximum přibližně po 60 minutách a díky jejich farmakokinetice přetrvává účinek až šest hodin. Pozice morfinu v neretardované podobě je u bolesti předvídatelné a procedurální. Dále u pacientů s malou aktivitou, ležících a terminálních, kde délka působení nezhoršuje kvalitu života. Optimální jednotlivá dávka zpravidla činí 5–15 % denní dávky opioidu, ale existují výjimky, je proto potřeba titrace [7].

Parenterální formy opioidů vyžadují invazivní aplikace, které představují opakované bolestivé procedury. Jejich efekt nastupuje přibližně za 10–15 minut a délka trvání je podobná jako u MSIR. Jejich místo je v rychlé titraci optimální denní dávky opioidů u pacientů s významnou akutní bolestí a u pacientů umírajících.

V současnosti je na typické PB u opioid tolerantních pacientů nevhodnější použití trans mukózních fentanylů (TMF). Jejich indikace a neoptimálnější účinnost je u typické PB, spontánní nebo in-



cidentální. Je nutné důsledně odlišit PB od jiných forem akutní bolesti, od bolesti epizodické, nedokončené titrace a bolesti na konci dávkovacího intervalu. Jednotlivou účinnou dávku je nutné vytitrovat, nelze ji odhadnout podle celkové denní dávky opioidu. Titrace je vedle správné indikace zásadní pro dobrý klinický účinek. S pacientem musíme probrat správnou techniku navyšování dávek a být v době titrace v kontaktu. Titrace a technika užívání byla podrobněji popsána výše u jednotlivých preparátů. Volba jednotlivých forem (intranazální sprej, bukalní tableta nebo film a sublingvální tableta) záleží na preferenci pacienta po poučení lékařem. Preparáty ve studiích nevykazovaly významné rozdíly v nástupu a efektivitě účinku nebo nežádoucích účincích. Některé stavy (radioterapie obličeje) mohou být kontraindikací pro intranazální formu. Formy bukalní mohou být hůře tolerované a účinné u pacientů s těžkými xerostomiemi po ozáření oblasti hlavy a krku. Tyto konkrétní situace je třeba brát v potaz při volbě konkrétního preparátu. Paralelně s titrací je nezbytné stále pátrat po možných odstranitelných příčinách bolesti, snaha o optimalizaci základních analgetik, využití koanalgetik (adjuvantní analgetika) a možnosti nefarmakologických postupů.

Moderní analgetika na PB, jakými jsou transmukózní fentanyl, představují vý-

razný pokrok a zlepšení v její léčbě. Blíží se ideálu optimálního analgetika na PB. Pro maximalizaci jejich účinku a plnou spokojenost pacienta s léčbou bolesti je třeba respektovat základní pravidla léčby chronické a akutní nádorové bolesti.

#### Literatura

- Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A et al. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987; 39: 850–856.
- Deandrea S, Montanari M, Moja L et al. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol* 2008; 19(12): 1985–1991. doi: 10.1093/annonc/mdn419.
- WHO. *Cancer pain relief*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization 1996.
- Merskey H, Bugduk N. *Classification of chronic pain. Description of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*. 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press 1994.
- Goudas LC, Bloch R, Gialeli-Goudas M et al. The epidemiology of cancer pain. *Cancer Invest* 2005; 23(2): 182–190.
- Bennett M, Rayment C, Hjermstad M et al. Prevalence and etiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain* 2012; 153(2): 359–365. doi: 10.1016/j.pain.2011.10.028.
- Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F et al. A systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: an EPCRC opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011; 25: 578–596.
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13(2): e58–e68. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70040-2.
- Davies AM, Dickman A, Reid C et al. Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendation of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009; 13(4): 331–338.
- Haugen DF, Hjermstad MJ, Hagen N et al. European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Assessment and classification of cancer breakthrough pain: a systematic literature review. *Pain* 2010; 149(3): 476–482. doi: 10.1016/j.pain.2010.02.035.
- Svensden K, Andersen S, Arnason S et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. *Eur J Pain* 2005; 9(2): 195–206.
- Kabelka L, Kozák J, Lejčko J et al. Doporučený postup pro léčbu průlomové nádorové bolesti. *Bolest* 2011; 14 (Suppl 1): 1–5.
- Mercadante S, Radbruch L, Davies A et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomized, crossover trial. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2805–2815.
- Kress HG, Oronska A, Kaczmarek Z et al. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200ug 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. *Clin Ther* 2009; 31: 1177–1191.
- Portenoy RK, Taylor D, Messina J et al. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain* 2006; 22(9): 805–811.
- Slatkin NE, Xie F, Messina J et al. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer related chronic pain. *J Support Oncol* 2007; 5(7): 327–334.
- Zeppetella G, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD004311.
- Zeppetella G. Opioids for the management of breakthrough cancer pain in adults: a systematic review undertaken as part of an EPCRC opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011; 25: 516–524. doi: 10.1177/0269216310385601.
- Mercadante S, Villari P, Ferrera P et al. Transmucosal fentanyl vs intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain. *Br J Cancer* 2007; 96(12): 1828–1833.
- Mercadante S, Villari P, Ferrera P et al. Optimization of opioid therapy for preventing incident pain associated with bone metastases. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28(5): 505–510.