

Průlomová bolest a její léčba

Pavlína Nosková

Centrum léčby bolesti KARIM VFN a 1. LF UK Praha

Průlomová bolest (PB) je definována jako přechodné vzplanutí bolesti silné intenzity při dobře kontrolované základní bolesti analgetickou léčbou. Vyskytuje se u bolesti nádorového i nenádorového původu a dotaz na ni by měl být běžnou součástí každého kontaktu s pacientem. K řešení tohoto typu bolesti je nutné nemocné vybavit záchrannou medikací s rychlým nástupem účinku do 30 minut. Článek uvádí přehled analgetik z každého stupně analgetického žebříčku WHO vhodných k léčbě PB a dostupných v ČR. Z hlediska co nejrychlejšího nástupu účinku u silné PB jsou stále hledány nové aplikační cesty vhodné i k ambulantnímu užívání. Tuto možnost představuje intranazální fentanyl. Po vyčerpání farmakoterapie, zejména v onkologii, zaujímají své místo invazivní metody.

Klíčová slova: průlomová bolest, záchranná medikace, Oxfordská liga analgetik, invazivní postupy, nosní sprej.

Breakthrough pain and it's treatment

Breakthrough pain (BP) is defined as transitory pain that occurs on a background of relatively well controlled baseline pain. This pain character can join pain of tumour disease origin but not only that one. Question to specify the character of pain should be common in daily contact with a patient. To resolve this problem it seems necessary to provide patients with rescue medication with rapid 30 minute onset. The article comes with analgetics review according to WHO classification and suitable for BP and available in the Czech rep. From the point of fast onset view we are looking for new approaches and application routes practical also for outpatient departments. Intranasal fentanyl offers such option. When pharmacotherapy is not effective any more, mainly in oncology new invasive methods are being explored.

Key words: breakthrough pain (BP) rescue medication, Oxford league of analgesics, invasive procedures, nasal spray.

Onkologie 2010; 4(2): 94–100

Úvod

Průlomová, někdy v literatuře označována jako *epizodická*, bolest (PB) je definována jako přechodné vzplanutí bolesti silné intenzity při dobře kontrolované základní bolesti analgetickou léčbou. Je většinou krutá, s náhlým začátkem a délkou trvání do 30 minut. Vyvolává u nemocných stavu úzkosti a deprese, nespokojenosti s léčbou a zvyšuje počet návštěv u lékaře. To se odráží i v oblasti ekonomiky zdravotnictví.

PB vzniká na podkladě předvídatelných aktiv, jako jsou chůze, kašel, jiná pohybová činnost nebo vzniká zcela nepředvídatelně bez zjevné příčiny. Setkáváme se s ní u bolesti nádorové i nenádorové etiologie. V oblasti onkologie jí trpí až 65 % pacientů (1). V názvosloví PB stále nejsou daná jasná pravidla, i v zahraniční literatuře se informace různí. Nejčastěji se uvádí následující dělení (2):

1. **Spontánní** – vznikající náhle bez zjevné příčiny,
2. **Incidentální** – spojená s určitou událostí. Rozlišuje se bolest předvídatelná (pohyb, defekace, příjem potravy, polykání) a nepředvídatelná (kýchnutí, peristaltika). K tomuto typu bývá zařazována i bolest **procedurální**, která souvisí s plánovaným terapeutickým a vyšetřovacím postupem (rehabilitace, převaz rány, radiologické vyšetření)

3. Bolest *na konci dávky* (end – dose pain) většinou souvisí s nesprávným managementem léčby bolesti a měla by vést ke zkrácení intervalu mezi dávkami nebo k navýšení základní hladiny retardovaného opioidu.

Patofyziologie

Z patofyziologického hlediska lze PB rozdělit na nociceptivní (somatická a viscerální) a neuropatickou. **Nociceptivní** bolest vzniká stimulací nociceptorů (volná nervová zakončení) a je podkladem bolestí pohybového aparátu a vnitřních orgánů. V terapii se uplatňují analgetika žebříčku WHO dle stupně bolesti.

Neuropatická bolest je generována centrálním nebo periferním nervovým systémem. V patofyziologii hrají důležitou roli centrální senzitivace, neuroplastická a „wind up“ fenomén. Charakter bolesti je pálivý, bodavý, šlehavý, vystřelující, zhoršený v klidu a v noci.

V onkologii bývá častou příčinou prorůstání nádoru do nervových struktur. Tato bolest je rezistentní na klasická analgetika a v terapii je třeba použít **adjuvantní léčiva** (koanalgetika): antiepileptika, tricyklická antidepresiva, kortikosteroidy a lokální anestetika.

V praxi se vyskytuje často bolest **smíšená**, která zahrnuje složku nociceptivní i neuropatickou. Zde je nutná kombinace klasických analgetik a koanalgetik.

Farmakoterapie – obecné schéma

Pokud je vedena léčba bolesti chronického pacienta, je nutné dotaz na PB zařazovat do každé kontroly. K objektivizaci a hodnocení PB se využívá **VAS** (vizuální analogová škála) a záznamů v **deníku bolesti**. Pacient zapisuje také situace a objektivní příčiny, které k PB vedou. V rámci racionálního přístupu k léčbě chronické bolesti je nutné každého ambulantního pacienta vybavit i analgetikem s rychlým nástupem účinku k řešení PB, tzv. **záchrannou** (rescue) medikací. V případech předvídatelného výskytu PB se farmaka aplikují asi 30 minut před vyvolávající událostí. Častý výskyt PB by měl vést ke zhodnocení efektivity bazální dávky dlouhodobě působícího opioidu a případně k navýšení dávky.

Základem farmakoterapie je analgetický žebříček WHO (tabulka 1), navržený v roce 1986 původně pro onkologickou bolest. Dnes je základem pro léčbu bolesti nádorového i nenádorového původu.

Při PB střední intenzity je vhodné použít analgetika s rychlým nástupem účinku 1. stupně WHO, při bolesti střední až silné intenzity analgetika 2. stupně nebo kombinace 1. a 2. stupně.

U silné PB nereagující na předchozí léčbu je třeba užít dostupná analgetika 3. stupně.

K výběru vhodného farmaka podle analgetické potence slouží **Oxfordská liga analgetik** (tabulka 2). Jde o žebříček analgetik sestavený

INSTANYL® JE PRVNÍ INTRANAZÁLNÍ FENTANYLOVÝ SPREJ PRO LÉČBU PRŮLOMOVÉ NÁDOROVÉ BOLESTI

Časový průběh účinku Instanylu kopíruje profil typické epizody průlomové bolesti
(maximální intenzita do 3 minut¹, průměrná délka epizody 30 minut²)

Instanyl efektivně ulevuje od průlomové bolesti

- ▶ rychlý nástup účinku (významná úleva od bolesti do 10 minut³)
- ▶ krátkodobé působení⁴ minimalizuje nadbytečné vystavení pacienta zvýšeným hladinám opioidů

Snadná a diskrétní aplikace kdykoliv a kdekoliv

- ▶ snadná a rychlá aplikace (2 sekundy)
- ▶ jednoduché titrování efektivní dávky

PRŮLOMOVÁ BOLEST KONČÍ ZDE.

Intranazální fentanylový SPREJ
INSTANYL®
protože každá minuta je důležitá



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU INSTANYL

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Instanyl 50 mikrogramů/v jedné dávce, nosní sprej, roztok / Instanyl 100 mikrogramů/v jedné dávce, nosní sprej, roztok / Instanyl 200 mikrogramů/v jedné dávce, nosní sprej, roztok.
SLOŽENÍ: Jeden ml roztoku obsahuje fentanyl citras a odpovídá 500, 1000 nebo 2000 µg fentanylu. Jedna dávka (100 µl) obsahuje 50, 100 nebo 200 µg fentanylu. Seznam pomocných látek naleznete v SPC. **INDIKACE:** Instanyl je určen k léčbě průlomové bolesti u dospělých pacientů, kteří jsou již současně léčeni opioidy z důvodu chronické nádorové bolesti. Dále je určen pacientům, kteří jsou již léčeni opioidy a užívají morfin, fentanyl, oxycodoin, hydromorfon nebo jiný opioid po dobu jednoho týdne a déle. Léčba musí být vedena pod dohledem lékaře. Lékař musí mít na paměti možnost zneužití fentanylu. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁVÁNÍ:** Instanyl je určen k nosnímu podání. Doporučuje se, aby pacient při aplikaci přípravku Instanyl seděl nebo stál vzpřímeně. Dávka přípravku by měla být individuálně titrována. Startovací dávka je 50 mikrogramů. Jestliže není dosaženo dostatečné úlevy od bolesti, stejná dávka může být aplikována nejdříve po 10 minutách od předešlé aplikace. Postupně lze zvyšovat dávku podle potřeby v rozsahu dostupných dávek (50, 100 a 200 mikrogramů). Je-li titrací dosaženo dostatečné léčebné dávky, pacient užívá tuto dávku i při dalších epizodách průlomové bolesti. **Přerušení léčby:** Léčba přípravkem Instanyl má být ihned přerušena, jestliže pacient neudává další výskyt epizod průlomové bolesti. **KONTRAINDIKACE:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Použití u pacientů dosud neléčených opiáty. Závažná respirační deprese nebo závažné obstrukční onemocnění plic. Předchozí radioterapie obličeje. Opakované epizody epistaxe. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Při použití přípravku Instanyl je třeba očekávat typické nežádoucí účinky charakteristické pro opioidy. Většina z nich obvykle ustane nebo se zmírní při kontinuálním používání přípravku. **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Očekává se, že symptomy předávkování fentanylem budou odpovídat zesíleným farmakologickým účinkům fentanylu, např. letargie, kóma a těžký útlum dýchání. **INTERAKCE:** Instanyl by neměl být používán u pacientů, kteří v průběhu předchozích 14 dnů užívali inhibitory monoaminooxidázy (MAO). Při podávání opioidních analgetik bylo zaznamenáno závažné a nepředvídatelné zesílení účinku inhibitorů MAO. Současné používání Instanylu se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ritonavir, ketokonazol, itraconazol, troleandomycin, klarithromycin a nelfinavir) nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycin, flukonazol, fosamprenavir a verapamil) může vyvolat závažné nežádoucí reakce včetně fatálního respiračního útlumu. Účinnost přípravku Instanyl může být snížena současným podáváním oxymetazolinu. Současné používání nosních dekonstantů se nedoporučuje. Současné podávání jiných látek tlumících centrální nervový systém včetně opioidů, sedativ či hypnotik, celkových anestetik, fenotiazinů, sedativ, myorelaxancií, antihistaminik se sedativním účinkem a alkoholu může vyvolat zesílení těchto účinků. Nedoporučuje se současné podávání smíšených agonistů/antagonistů opioidů (např. buprenorfin, nalbupin, pentazocin). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Užívání fentanylu může vyvolat: významnou respirační deprese, více závažné nežádoucí účinky u pacientů s chronickým obstrukčním bronchopulmonálním onemocněním, komplikace u pacientů s poškozenou funkcí ledvin nebo jater, bradykardií. Při používání fentanylu je nutné dbát opatrnosti u pacientů se zvýšeným intrakraniálním tlakem, s mozkovým nádorem nebo poraněním hlavy. Po opakovaném podání opioidů, například fentanylu, se může vyvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Instanyl by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné. Fentanyl by měl být používán u kojících žen pouze v případech, že přínos převáží možná rizika pro matku a dítě. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte lahvičku ve vzpřímené poloze. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI PŘÍPRAVKU:** Z důvodu možného zneužití fentanylu a možného zbytku roztoku používaný i nepoužívaný roztok v nosním spreji musí být vždy znovu uložen v pouzdře odolném proti nežádoucímu vniknutí dětí, v souladu s místními požadavky, nebo vrácen do lékárny. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, DK-4000 Roskilde, Dánsko. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/09/531/001-009. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 20. 7. 2009. Přípravek Instanyl je vázán na lékařský předpis s omezením. Přípravek Instanyl dosud nemá stanovenou úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Reference:

1. Webster, Lynn R. Breakthrough Pain in the Management of Chronic Persistent Pain Syndromes. Am J Manag Care. 2008; 14:S116–S122 2. Gomez-Batiste X, et al. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. J Pain Symptom Manage. 2002;24(1):45-52. 3. Kress HG, et al. Efficacy of intranasal fentanyl spray for breakthrough pain in patients with cancer: a double-blind, randomized, placebo controlled confirmatory trial with an open label 10-month extension treatment period. Clin Ther. 2009;31(6)-on line publication. 4. Christrup LL, et al. 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. Clin Ther. 2008;30:469-81.

podle jejich NNT hodnot určených na základě výsledků nezávislých metaanalýz četných klinických studií (randomizovaných, kontrolovaných, dvojité slepých) působení analgetik u akutních bolestí u dospělých. Tyto studie, prováděné z hledisek medicíny založené na důkazech, jsou komerčně nezávislé. Podle Oxfordské ligy analgetik mají u akutní bolesti nejvyšší pravděpodobnost analgetického účinku (nejnižší NNT) nejen silné opioidy jako morfin nebo pethidin, ale i nesteroidní antiflogistika/antirevmatika, kombinace paracetamolu s opioidy podané ve vysokých (ale ještě přípustných) dávkách a metamizol. I když má Oxfordská liga analgetik určité meze (měří pravděpodobnost spíše než vlastní intenzitu analgetického účinku, vychází z akutní bolesti a jednorázové aplikace), získala si rychle velkou autoritu. Podle posledních výsledků klinického zkoušení dochází k její průběžné aktualizaci a je přístupná na internetu v lékovém bulletinu „Bandolier“ (odkazy).

Farmakoterapie – analgetika

Analgetika 1. stupně WHO

Analgetika – antipyretika

Mechanismus analgetického působení *paracetamolu* (PCT) není přesně znám. Předpokládá se, že inhibuje v CNS COX3 (cyklooxygenáza) a zasahuje do dalších neurohumorálních mechanismů. Analgeticky účinná dávka je 750–

1 000 mg, max 4 g/den, v intervalech po 4–6 hod. Má příznivý bezpečnostní profil, a proto představuje lék 1. volby u geriatrických pacientů. Svým rychlým nástupem je vhodný k řešení PB. Racionální je jeho podání asi 30 min před plánovanou pohybovou aktivitou. Je lékem 1. volby během gravidity a laktace (FDA) a v revmatologii (Doporučení EULAR = European League Against Rheumatism). Nesteroidní antirevmatika (NSA) se podávají až při nedostatečném účinku, nebo výjimečně při průlomu. Velkou výhodou paracetamolu, ve srovnání se salicyláty a jinými NSA, je nepřítomnost gastrointestinální toxicity, která nezvyšuje riziko GIT krvácení. Proto se stává neopioidním analgetikem volby také u chronicky antikoagulovaných pacientů. Jen v případě dlouhodobého užívání vyšších dávek paracetamolu (více než 2 g denně) je doporučeno přísněji monitorovat INR a případně snížit dávku warfarinu. Poškození jater po terapeutických dávkách paracetamolu je výjimečné a přichází v úvahu spíše při stavech s nízkými hladinami glutathionu, jako jsou kachexie při anorexii, hepatitida C a cirhóza jater (7). O rektálním podání paracetamolu a nástupu účinku jsou vedeny stále diskuze vzhledem k rozdílné absorpci z rektálních venózních pletení a k jednoznačným závěrům je třeba dalších studií.

Injekční forma (Perfalgan 500–1 000 mg) se používá ke krátkodobé léčbě středně silných bolestí po chirurgických výkonech, zejména v porodnictví, a má své místo v léčbě PB

u hospitalizovaných pacientů. Rychlost nástupu analgetického účinku Perfalganu se udává 5–10 minut, na základě praktických zkušeností je zaznamenávána doba delší (až 30–45 minut).

Z nežádoucích účinků *metamizolu* (Novalgín, Algifen), který je oblíben i v geriatrii, je znám jeho negativní vliv na krvetvorbu. Poslední epidemiologické studie ukazují, že toto riziko je velmi nízké (1:1 000 000). Agranulocytóza bývá reverzibilní a jejími klinickými projevy jsou horečka a pharyngitis (5)). Je třeba se však obávat vzácné, ale těžké anafylaktoidní reakce, kterou tento lék může vyvolat. Proto by neměl být podáván u astma bronchiale a polyvalentních alergií. Intravenózní forma je běžnou součástí řešení PB u hospitalizovaných pacientů a metamizol v kombinaci se spasmolytikem (Algifen) představuje účinnou léčbu PB u bolestí břicha. Maximální dávka je až 216 kapek, rozdělená do 4 denních dávek (20–54 kapek).

Nesteroidní antirevmatika (NSA) představují silná analgetika a pro svůj volný prodej také velmi oblíbená, zároveň vyžadují opatrnost z důvodů významných nežádoucích účinků. Podle svého působení na cyklooxygenázu 1 (COX1 – konstituční) a cyklooxygenázu 2 (COX2 – indukovatelná) je dělíme na *specifické COX 1 inhibitory* (KAS), *neselektivní COX inhibitory – klasická NSA* (ibuprofen, diclofenak, naproxen, piroxicam), *preferenční COX 2 inhibitory* (nimesulid, meloxicam) a *COX2 selektivní inhibitory = koxiby* (parecoxib, etorikoxib, celecoxib). Je třeba zdůraznit, že klasická NSA jsou farmaka *pro dlouhodobé podávání* naprosto *nevhodná* z důvodu svých závažných nežádoucích účinků na GIT, kardiovaskulární systém, trombocyty a ledviny. Nadužívání klasických NSA vede ke klinickým jednotkám známým jako NSA indukovaná gastropatie, NSA enteropatie a kolopatie. Rizikovou skupinu představují pacienti nad 65 let věku, chronická kortikoterapie, warfarinizace a pozitivní GIT anamnéza. Pokud je nezbytné jejich podávání u revmatologických pacientů, je vhodné současné nasazení inhibitorů protonové pumpy. Nejen koxiby, z nichž rofekoxib a valdecoxib byly v minulosti staženy z trhu, ale celá skupina léků zvyšuje riziko akutních koronárních příhod. Nedávno dlouhodobě užívaný *nimesulid* (Coxtral, Aulin, Nimesil) s rychlým nástupem účinku je od září 2007 schválen SÚKlem v dávkování 200 mg denně (2 tbl) pouze na dobu 2 týdnů. Při dlouhodobějším podávání se může projevit jeho hepatotoxicita. Pro svůj silný analgetický potenciál jsou NSA vhodná u *onkologických* pacientů k řešení PB, kde se nepředpokládá jejich dlouhodobé užívání a léčba je řešena

Tabulka 1. Analgetický žebříček WHO (dle Metodických pokynů SSLB 2006)

I. stupeň – mírná bolest		II. stupeň – středně silná bolest	III. stupeň – silná bolest
neopioidní analgetikum		slabé opioidy + neopioidní analgetikum	silné opioidy +/- neopioidní analgetikum
+/- koanalgetika a pomocná léčiva			
SSLB – Společnost pro studium a léčbu bolesti			

Tabulka 2. Oxfordská liga analgetik (dle Metodických pokynů SSLB 2006)

Skupina	NNT	Analgetika
1.	< 2,9	■ nesteroidní antirevmatika ibuprofen 200 nebo 400 mg, diklofenak 25 nebo 50 mg, parecoxib 40 mg i.m.
		■ paracetamol + opioidy vysoké dávky paracetamol 1 000 mg + kodein 60 mg paracetamol 650 mg + tramadol 75 mg
		■ metamizol 500 mg
	2,9	■ morfin 10 mg i.m., pethidin 100 mg i.m.
2.	3–4	■ paracetamol nebo KAS vysoké dávky (1 000 mg)
		■ paracetamol + kodein střední dávky paracetamol 600–650 mg + kodein 60 mg
3.	4,1–6	■ paracetamol + kodein nízké dávky paracetamol 300 mg + kodein 30 mg
		■ tramadol 100 mg

KAS – kyselina acetylsalicylová; NNT hodnota (Number Needed to Treat) udává počet pacientů (nereagujících na placebo), který musí být léčen určitým analgetikem, aby alespoň u jednoho z nich došlo nejméně k 50% poklesu bolesti. Čím nižší je hodnota NNT, tím vyšší je pravděpodobnost, že léčivo bude tlumit bolest.

... více poezie do života

RYCHLÁ A DLOUHODOBÁ KONTROLA POTÍŽÍ ZPŮSOBENÝCH PERIFERNÍ A CENTRÁLNÍ NEUROPATICKOU BOLESTÍ^{1,4}

- **Zaznamenáno 50% zmírnění bolesti u 35 % pacientů¹**
- **Rychlý nástup účinku – zmírnění bolesti již od 1. týdne terapie^{1,3,4}**
- **Zlepšení kvality spánku již od 1. týdne²**

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Lyrica®. 2. Rosenstock J. et al: Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2004; 3. Rainer Freynhagen et al: Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. Pain 2005; 4. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. Neurology 2006;67:1792–1800.

Zkrácená informace o přípravku Lyrica® 75 mg tvrdé tablety, Lyrica® 150 mg tvrdé tablety

Léčivá látka: Pregabalinum 75 mg nebo 150 mg v jedné tvrdé tabletce. **Indikace:** Neuropatická bolest: Periferní a centrální neuropatická bolest. **Epilepsie:** Přídatná léčba u dospělých s parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní. **Generalizovaná úzkostná porucha:** Léčba generalizované úzkostné poruchy (Generalised Anxiety Disorder, GAD) u dospělých. **Dávkování:** Dávkovací rozmezí je u všech indikací 150-600 mg denně rozdělené buď do dvou nebo tří dávek. Přípravek lze podávat s jídlem nebo bez jídla. **Neuropatická bolest:** Léčba může být zahájena dávkou 150 mg denně. V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena na 300 mg denně v intervalu 3-7 dní a v případě potřeby po dalších 7 dnech až na maximální dávku 600 mg denně. **Epilepsie:** Léčba může být zahájena dávkou 150 mg denně. V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena po jednom týdnu na 300 mg denně. Maximální dávky 600 mg denně může být dosaženo po dalších 7 dnech. **Generalizovaná úzkostná porucha:** Dávkovací rozmezí je 150 až 600 mg denně, rozdělené do 2 až 3 dávek. Potřebu léčby je třeba pravidelně přehodnocovat. Léčba může být zahájena dávkou 150 mg denně, v závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena po týdnu na 300 mg denně. Po dalším týdnu je možné dávku zvýšit na 450 mg denně. Maximální dávky 600 mg denně je možné dosáhnout po dalším týdnu. **Vysazení pregabalinu:** Pokud je nezbytné pregabalin vysadit, pak se doporučuje ho vysazovat postupně, u všech indikací minimálně po dobu jednoho týdne. **Pacienti s poruchou funkce ledvin:** Snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin musí být stanoveno individuálně podle clearance kreatininu. **Pacienti s poruchou funkce jater:** U pacientů s poruchou funkce jater není zapotřebí žádná úprava dávek. **Použití u dětí a dospívajících:** Vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti není přípravek Lyrica doporučen pro použití u dětí mladších 12 let a dospívajících (12-17 let věku). **Použití u starších pacientů (nad 65 let):** Starší pacienti mohou vyžadovat sníženou dávku pregabalinu vzhledem ke snížené funkci ledvin. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na pregabalin či jakoukoliv pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** U pacientů, kteří během léčby pregabalinem přibývají na hmotnosti, může vzniknout potřeba úpravy dávek léků užívaných ke snížení glykémie. Byly hlášeny hypersenzitivní reakce, zahrnující angioedém. Při objevení se příznaků angioedému, je nezbytné ihned vysadit pregabalin. Léčba pregabalinem byla spojena se závratěmi a somnolencí, které by mohly zvýšit výskyt náhodného zranění (pádu) u starší populace. Byla rovněž zaznamenána hlášení ztráty vědomí, zmatenosti, mentálního postižení. Dále byly také hlášeny oční nežádoucí účinky zahrnující ztrátu zraku, zastřené vidění a jiné změny zrakové ostrosti, z nichž většina byla přechodná. Tyto nežádoucí účinky může vyřešit nebo zlepšit vysazení pregabalinu. Byly hlášeny případy selhání ledvin, při vysazení v některých případech došlo k reversibilitě tohoto nežádoucího účinku. Nejsou dostatečné údaje o postupu vysazování současně užívaných antiepileptických léčivých přípravků a případném přechodu na monoterapii pregabalinem, bylo-li dosaženo kontroly záchvatů léčbou pregabalinem. Po vysazení pregabalinu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byl u některých pacientů pozorován vznik syndromu z vysazení. **Byly popsány následující nežádoucí účinky:** Nespavost, bolest hlavy, nauzea, průjem, příznaky podobné chřipce, nervozita, deprese, bolest, pocení a závratě. V případě vysazení pregabalinu po dlouhodobé léčbě nejsou dostupné údaje týkající se četnosti a závažnosti syndromu z vysazení ve vztahu k délce léčby a velikosti dávek pregabalinu. U některých pacientů byly hlášeny případy městnavého srdečního selhání, toto bylo nejčastěji pozorováno u starších pacientů se zhoršenou kardiovaskulární funkcí, při léčbě neuropatie. U těchto pacientů je nutná opatrnost při používání pregabalinu. Tento nežádoucí účinek lze řešit vysazením. Při léčbě centrální neuropatické bolesti při poranění míchy byl zvýšen výskyt celkových nežádoucích účinků na centrální nervový systém, zvláště somnolence. Tento přípravek by neměli užívat pacienti se vzácnými dědičnými poruchami typu intolerance laktózy, laktázové nedostatečnosti, malabsorbe glukózy či galaktózy. **Interakce:** Pregabalin se vylučuje převážně nezměněn močí a neváže se na plazmatické bílkoviny, není tedy pravděpodobné, že by vedl k farmakokinetickým interakcím nebo byl jejich subjektem. Nebyly prokázány žádné interakce PRG s fenytoinem, kys. valproovou, karbamazepinem, lamotriginem, gabapentinem, lorazepamem, oxycodonem nebo ethanolom. Současné podávání pregabalinu s perorálními kontraceptivy obsahujícími norethisteron a/nebo ethinylestradiol neovlivňuje farmakokinetiku žádné látky v ustáleném stavu. Pregabalin může zesilovat účinky etanolu a lorazepamu. Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů užívajících pregabalin a přípravky tlumící CNS zaznamenána hlášení selhání dýchání a komatu. Pregabalin má zřejmě aditivní účinek na zhoršení kognitivních a hrubých motorických funkcí způsobených oxycodonem. **Těhotenství a kojení:** Nejsou k dispozici dostatečné údaje o použití u těhotných žen. Pro podávání během těhotenství musí být závažné důvody. Kojení během léčby pregabalinem není doporučováno. Ženy v reprodukčním věku musí používat účinnou antikoncepci. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Lyrica může ovlivňovat schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Proto se doporučuje pacientům, aby neřídili motorová vozidla, neobsluhovali stroje ani neprováděli jiné potenciálně nebezpečné činnosti do doby, než se zjistí, zda tento lék neovlivňuje jejich schopnost provádět tyto činnosti. **Nežádoucí účinky:** Obvykle mírné až středně těžké. **Velmi časté:** Závratě a somnolence. **Časté:** Zvýšená chuť k jídlu, euforická nálada, zmatenost, předrážděnost, snížení libida, dezorientace, nespavost, ataxie, poruchy koordinace, třes, dysartrie, zhoršení paměti, poruchy pozornosti, parestezie, sedace, porucha rovnováhy, letargie, rozmazané vidění, dvojité vidění, vertigo, zvracení, sucho v ústech, zácpa, flatulence, erektilní dysfunkce, poruchy chůze, pocit opilsti, únava, periferní otoky, zvýšení hmotnosti. Po vysazení pregabalinu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byl někdy pozorován vznik syndromu z vysazení. **Byly popsány tyto nežádoucí účinky:** Nespavost, bolest hlavy, nauzea, průjem, příznaky podobné chřipce, nervozita, deprese, bolest, pocení, závratě. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** mj. 14 a 56 tabletek v blistru. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/04/279/011-012, 017-018. **Datum poslední revize textu:** 20.08.2009. Před předepsáním se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

symptomaticky. Přednost mají látky s krátkým biologickým poločasem (ibuprofen, diclofenac). K prevenci NSA gastropatie je nutno podávat také inhibitory protonové pumpy. H2 blokátory se jeví v tomto případě jako neúčinné.

Analgetika II. stupně WHO – slabé opioidy

Tramadol, slabý μ – agonista, jeho užití je rozšířeno pro svou rozmanitou škálu lékových forem vhodných k řešení akutní i chronické bolesti. Toho času je v České republice registrováno asi 400 různých balení a forem přípravků s obsahem tramadolu. K léčbě PB se nabízí tramadol ve formě kapek, effervescentní tableta **Tradef** (50 mg) a během hospitalizace intravenózní podání. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou nauzea a zvracení na počátku léčby a výskyt zácpy při dlouhodobém podávání. K řešení těchto problémů se využívá kombinace s antiemetiky (Degan, Torecan) a laxativy. Maximální denní dávka je 400 mg.

Často se v praxi setkáváme s pacienty, kteří mají popsanou alergii na tramadol ve formě nauzey a zvracení, ale je třeba zdůraznit, že se jedná o běžný nežádoucí účinek všech opioidů.

Kombinovaná analgetika

Oxfordská liga analgetik přinesla přesvědčivý doklad toho, že kombinace slabých opioidních analgetik (kodeinu, tramadolu) s paracetamolem má výhodný aditivní až synergický efekt a významně vyšší analgetickou účinnost, než když jsou tyto látky podány samotné (6).

Přehled těchto léků, které jsou u nás k dispozici dává tabulka 3. Za zmínku stojí **Panadol ultra rapid** s rychlým nástupem účinku. **Zaldiar** je vhodný pro léčbu PB u pacientů v kombinaci se silnými opioidy, v případě kontraindikace NSA a u seniorů. Tato kombinace zaručuje vyšší analgetické působení za současného snížení toxicity a výskytu nežádoucích účinků tramadolu. Doporučená první dávka jsou 2 tbl, které vykazují silnou analgetickou potenci podle Oxfordské ligy analgetik, srovnatelnou s NSA a morfinem. Praktické zkušenosti u seniorů uvádějí startovací dávku jednou tabletou a pokud nedojde do 30 minut k úlevě, lze užít druhou tabletu. Nevýhodou těchto preparátů je vyšší cena pro pacienta.

Analgetika 3. stupně WHO

U velmi silné průlomové bolesti, se kterou se setkáváme hlavně u nádorových onemocnění, je nutno užít silné opioidy. Zlatým standardem zůstává nejen v naší republice, ale i celosvětově

Tabulka 3. Složení kombinovaných preparátů dostupných v ČR pro léčbu PB (AISLP)

Název analgetika	Složení
Panadol extra	paracetamol 500 mg + kofein 65 mg
Paralen extra	paracetamol 500mg + kofein 65 mg
Panadol ultra (i rapide)	paracetamol 500mg + kofein 30 mg + kodein 8 mg
Ultracod	paracetamol 500 mg + kodein 30 mg
Korylan	paracetamol 325 mg + codein dihydrogenophosphas 28,7 mg
Zaldiar	paracetamol 325 mg + tramadol 37,5 mg
Talvosilen	paracetamol 500 mg + codein dihydrogenophosphas 20 mg
Talvosilen forte	paracetamol 500 mg + codein dihydrogenophosphas 30 mg

Tabulka 4. Výběr analgetik k řešení PB

Hospitalizovaní pacienti	Ambulantní pacienti
jako ambulantní + Perfalgan Novalgin i.v., Algifen i.v. Tramadol i.v. Ketonal i.v., Dynastat i.v. Morfin s.c., i.v. Dipidolor s.c. Spasmolytika i.v.	Paralen, Panadol Paralen extra, Panadol extra NSA u onkologických pacientů Novalgin, Algifen kapky Panadol ultra, Panadol ultra rapid Ultracod, Korylan, Talvosilen Zaldiar Tramal kapky, Tradef eff. Sevredol, Morfin kapky Instanyl Epidurální katétr
odklon od i. m. aplikace !!	

morfin z důvodů své ceny a největší zkušenosti s jeho používáním. Zatím je to jediný silný opioid, který je u nás dostupný v tabletové formě (Sevredol 10 mg, 20 mg) nebo ho lze předepsat ve formě kapek:

Morphini hydrochlorici 1.0 (gramma unum)
Spiriti vini
Sirupi auranti
Aquae destillatae aa ad 100,0
M. D. S. při bolesti 20 kapek = 10 mg morfinu

U hospitalizovaných pacientů lze morfin u PB řešit subkutánním (s.c.) nebo intravenózním (i.v.) podáním za dodržení intervalu 4 hodin mezi jednotlivými dávkami.

Další možnost představuje **piritramid** (Dipidolor), který se aplikuje s.c. nebo pomalou infuzí maximálně 3x denně.

Ostatní silné opioidy v intravenózní aplikaci patří do rukou anesteziologů za trvalé monitorace dechových a oběhových funkcí.

Podle nejnovějších doporučení a zásad se zcela upouští od intramuskulární aplikace farmak a upřednostňuje se podání subkutánní.

Adjuvantní léčiva

Koanalgetika primárně nepatří mezi analgetika, ale svými účinky příznivě ovlivňují vedení bolesti nervovými vlákny. Bývají také označovány jako modulátory bolesti. Pokud je na základě anamnézy a charakteru bolesti uvažováno o neuropatické bolesti, jsou tato farmaka běžnou součástí léčby. Ataky šlehavých, bodavých

nebo vystřelujících pocitů, které mohou být zaměňovány za PB, jsou tlumeny užíváním koanalgetik v pravidelných intervalech.

Antiepileptika snižují spontánní neuronální výboje účinkem na iontové kanály nebo neurotransmitery a mohou tak mít obdobný efekt na abnormální výboje bolestivých vláken. V poslední době byl prokázán i příznivý efekt některých antiepileptik III. generace a ta se stala běžnou součástí léčby neuropatické bolesti.

Gabapentin (Neurontin, Gabator, Gabalept) inhibuje napětově řízené vápníkové kanály a zesiluje GABAergní tlumivé účinky. Začíná se dávkou 300 mg na noc (v geriatrici 100 mg) a opatrně se v průběhu několika dnů až týdnů podle snášenlivosti titruje do analgeticky účinné dávky. Denní dávkovací rozmezí je 900–3 600 mg, rozdělené do 3 dávek. Gabapentin je velmi dobře tolerován, mezi nejčastější nežádoucí účinky patří somnolence, závratě a někdy ataxie.

Pregabalin (Lyrica) je nově vyvinutý nástupce gabapentinu se silnější afinitou k podjednotce Ca kanálu. Jednou z výhod oproti gabapentinu je výborná biologická dostupnost (bioavailability), takže nevyžaduje delší titrační období. Příznivě ovlivňuje i poruchy spánku a deprese. V psychiatrii je indikován k terapii afektivně úzkostné poruchy. Podle efektu a tolerance se užívá 75–600 mg/den, ve 2 denních dávkách. Má poměrně více nežádoucích účinků, z nichž nejčastější jsou: sucho v ústech, poruchy vidění, ospalost, otoky (zejména periferní), přírůstek hmotnosti.

Nemôžete zastaviť čas, ale môžete dostať bolesť pod kontrolu

- Metastron je vhodný u pacientov s pokročilým karcinómom prostaty, kde bolesť spôsobená metastázami v kostiach indikuje zlyhanie hormonálnej terapie.
- Priemerný čas odpovede je 6 mesiacov (4 – 15 mesiacov).
- Zlepšuje kvalitu života, náladu, pohyblivosť, chuť do jedla a spánok.



GE imagination at work

METASTRONTM

SKRÁTENÁ PRESKRIPČNÁ INFORMÁCIA Metastron

Prosíme, pred predpisáním si pozrite úplný národný Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) Indikácie a schválenia sa môžu v jednotlivých krajinách líšiť. Ďalšie informácie na vyžiadanie.

ZLOŽENIE Strontium (89Sr) chloridum (chlorid strontnatý (89Sr)) – (150MBq) v 4ml vody. **INDIKÁCIE** Metastron je indikovaný ako doplnok a alternatíva terapie ožarovaním v onkologickom zdroji pre paliatívnu liečbu bolesti spôsobených kostnými metastázami pri karcinóme prostaty v štádiu, kedy hormonálna terapia zlyháva. **DÁVKOVANIE A SPÔSOB PODÁVANIA** Metastron je vodný roztok na intravenóznú injekciu a má sa používať bez riedenia. Odporúčaná aktivita pre i. v. aplikáciu je 150 MBq (4mCi). Alternatívne je možné použiť dávku 2 MBq (55µCi) na kg telesnej hmotnosti, nezhľadujúcej tuk. Táto dávka je vhodná pre starších pacientov. Podanie Metastronu sa nemá opakovať skôr ako o tri mesiace. U chorých bez odpovede na predchádzajúcu liečbu Metastronom nie je jeho ďalšie podanie indikované. Liek nie je určený na podávanie deťom. **KONTRAINDIKÁCIE** Použitie lieku sa neodporúča u chorých s dokázaným ťažkým ochorením srdca, zvlášť s nízkym počtom neutrofilov a krvných doštičiek, pokiaľ predpokladaný prínos liečby nepreváži možné riziko. Metastron sa nemá použiť na primárnu liečbu pri kompresii miechy vyvolanej metastázami v chrbtici, kedy je nutná liečba s rýchlejšim účinkom. **VAROVANIE** Dokázateľne inkontinentní pacienti sa majú pred podaním Metastronu z bezpečnostných dôvodov cievkovať. Je potrebné dodržiavať predpisy pri zaobchádzaní s rádioaktívnym odpadom. Odporúča sa sledovať hematologické hodnoty pacientov. Ak má chorý,

liečený Metastronom, trvale ustálené hematologické hodnoty v normálnom rozsahu, je možné mu podávať cytotoxické látky. Medzi dvoma terapiami sa odporúča odstup 12 týždňov. Pri liečbe je potrebné počítať s tým, že k zmierneniu bolesti dochádza za určitý čas (10 až 20 dní po podaní Metastronu). **INTERAKCIE** Najmenej 2 týždne pred podaním Metastronu sa má prerušiť liečba vápnikom. **GRAVIDITA A LAKTÁCIA** Netýka sa tejto indikácie. **NEŽIADUCE ÚČINKY** Medzi nežiaduce účinky možno zahrnúť nové vzplanutia bolesti (aktiváciu) počas prvých dní po podaní lieku. Pri zbieraní klinických skúseností bol tento jav prechodný a analgeticky zvládnuteľný. Po podaní Metastronu možno očakávať určité nepriaznivé hematologické účinky, ako sú trombocytopénia a leukopénia. Pokles trombocytov asi o 30% oproti pôvodným hodnotám (pri 95% medziach spolahľivosti 10-55%) sa nepovažuje za abnormálny. U niektorých chorých môže prirodzený vývoj choroby spôsobiť vážnejší pokles hladiny trombocytov. **DOZIMETRIA** Efektívny dávkový je ekvivalent (EDE) 435mSv/150MBq. **PREDÁVKOVANIE** Netýka sa tohto lieku vzhľadom na stopové množstvo látky – nosiča rádioaktivity. **DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** GE Healthcare Limited, Amersham Place, Little Chalfont, Buckinghamshire, HP7 9NA, Veľká Británia. **ZATRIEDENIA LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA** Liek viazaný na lekársky predpis. **REGISTRAČNÉ ČÍSLO** 88/0061/04-S. **DÁTUM REVÍZIE TEXTU** máj 2008.

Nežiaduce účinky sa majú hlásiť. Formuláre hlásení a informácie je možné nájsť na www.sukl.sk. Nežiaduce účinky sa majú hlásiť tiež GE Healthcare.

GE Healthcare, Floriánske námestie 2, 811 07 Bratislava, Slovenská republika
Registračné číslo 88/0061/04-S

GE Healthcare, Vyskočilova 1422/1a, 14028 Praha, Česká republika
Registrační číslo 88/028/93-C

Distribútor pre Slovenskú republiku
MGP, spol. s r. o., Šustekova 2, 85104 Bratislava 5, tel. 02 5465 4841, www.mgpslovak

Distribútor pre Českú republiku
M.G.P. spol. s r.o., Květkova 1575, 76001 Zlín, tel. 057 7212140 www.mgp.cz

© 2009 General Electric Company – Všetky práva vyhradené.
GE a GE monogram sú ochranné známky General Electric Company.
GE Healthcare, divízie spoločnosti General Electric Company.

Metastron je ochranná známka GE Healthcare Limited.
www.gehealthcare.com

09-2009 OS/SLOVAK

Volba analgetika pro léčbu PB pro nemocniční a ambulantní péči

Tabulka 4 podává přehled analgetik s rychlým nástupem účinku s ohledem na jejich cesty podání. Je třeba zdůraznit, že pro **ambulantní** léčbu se jednoznačně preferuje **neinvazivní** podávání s výjimkou aplikace do epidurálního katétru.

Invazivní postupy

Invazivní postupy mají své místo v léčbě PB v případech, kde selhává běžná farmakoterapie. Nejčastěji se jedná o onkologické pacienty, ale jsou účinné i u pacientů s bolestmi nenádorové etiologie. Zvažují se i u stavů s postižením pohybového systému k usnadnění rehabilitace. V praxi se využívají **katérové techniky** v oblasti epidurálního prostoru nebo periferních nervů. V těchto případech je nutná spolupráce s anesteziology, titrace účinné dávky lokálního anestetika a opioidu je vhodná za hospitalizace. Po důkladné edukaci pacienta a rodiny je možná aplikace i v domácím prostředí. Nevýhodou těchto metod jsou dislokace katétru a možné infekční komplikace.

Ideální možnost představuje pacientem kontrolovaná analgésie (PCA) u periferních a centrálních blokad nebo intravenózní aplikace, kde je možné bolusem „on demand“ dle potřeby navýšit analgézii, ale tato metoda ještě není v naší republice rozšířená.

Novinky v léčbě PB

V současné době je již registrován v naší republice a tento rok bude na trhu **intranazální fentanyl** (Instanyl). Je to velmi příznivá situace, jelikož doposud byl u nás k dispozici pro řešení silné PB u ambulantních pacientů pouze morfin ve formě tablet (Sevredol) nebo magistraliter kapek. Fentanyl citrát je silně působícím opioidním analgetikem, přibližně 50–100× dávkově potentnějším než morfin. Na podkladě klinických studií

má preparát velmi rychlý nástup účinku (7 min) s dobou trvání 56 minut, významně vyšší úlevu od bolesti (vs. placebo) a dobrou toleranci (3, 4, 11). V současnosti představuje opioid s nejrychlejšími nástupem účinku k řešení PB ve srovnání s ostatními trans mukózními formami fentanylu (sublinguální, bukalní), které jsou již dostupné ve světě (8). Indikací podání je léčba silné PB u dospělých s nádorovým onemocněním užívajících chronicky silné opioidy. Přípravek lze použít pro nanejvýš 4 epizody průlomové bolesti za den v jednotlivých dávkách 50–200 µg na základě předchozí titrace. Při nedostatečné odpovědi je možné během jedné epizody PB podat 2 dávky v odstupu 10 minut. Jeho velkou výhodou je možnost podání i u pacientů s xerostomií a s mukozitidou. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří ospalost, závratě, bolest hlavy, zčervenání, návaly horka, podráždění v hrdle, nevolnost, zvracení a hyperhidróza. Kontraindikací jeho podání jsou stavy po radioterapii obličeje a opakované epizody epistaxe.

V budoucnu se snad také u nás setkáme s ostatními trans mukózními formami fentanylu – sublinguálními a bukalními tabletami.

Další oblastí zájmu jsou studie s kanabinoidy a jejich využití v léčbě akutní bolesti.

Závěr

Průlomová bolest zasahuje velmi negativně do kvality života pacientů a měla by být úspěšně tlumena. Dotaz na ni a její monitorace se stává samozřejmostí v kontaktu s nemocnými. Farmaceutické firmy vyvíjejí nové preparáty v této oblasti a sledování tohoto trendu patří k běžnému postgraduálnímu vzdělávání lékařské veřejnosti.

Odkazy

www.pain.cz
(<http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>)
časopis Bolest – TIGIS

Doležal T, Hák M, Kozák J, Kršík J, Lejčko J, Skála B, Sláma O, Ševčík P, Vorlíček J. Metodické pokyny pro farmakoterapii akutní a chronické nenádorové bolesti SSLB update 2009
Doležal T, Hák M, Kozák J, Kršík J, Lejčko J, Skála B, Sláma O, Ševčík P, Vorlíček J. Metodické pokyny pro farmakoterapii nádorové bolesti SSLB update 2009

Literatura

1. Caraceni A, et al. Portenoy RK, and a Working Group of an IASP Task Force on Cancer Pain. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. Palliative Medicine 2004; 18: 177–183.
2. Davies A. Introduction. In Davies A. editor. Cancer-related Breakthrough Pain. Oxford Pain management library: Oxford University Press; 2007: 7.
3. Christrup, et al. Clin Ther 2008; 30(3): 469–481.
4. Kaasa, et al. The efficacy of intranasal fentanyl spray treatment of breakthrough pain in cancer patients evaluated in a randomised double blind study. Poster presented at World Congress on Pain, 2008.
5. Kršík M. Farmakoterapie bolestí zad. Bolest 2007; 10(1): 14.
6. Kršík M. Analgetická kombinace paracetamolu s tramadolem. Farmakoterapie 2005; 3: 208–211.
7. Lauterburg BH. Analgesics and glutathione. Am. J. Ther. 2002; 9: 225–233.
8. Mercandante S, Radbruch L, Davies A, et al. A comparison of ontranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrat for the treatment of breakthrough cancer pain. Curr Med Res Opin. 2009; 25: 2805–2815.
9. Metodické pokyny pro farmakoterapii nádorové bolesti SSLB update 2009.
10. Metodické pokyny pro farmakoterapii akutní a chronické nenádorové bolesti SSLB update 2009.
11. Popper, et al. The efficacy of intranasal fentanyl spray treatment of breakthrough pain in cancer patients evaluated in a randomised double blind study. Poster presented at World Congress on Pain, 2008.
12. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. Pain 1990; 41: 273–281.
13. Vondráčková D. Nové cesty léčení průlomové bolesti. Bolest 2009; 12(3): 153–160.

MUDr. Pavlína Nosková
Centrum léčby bolesti KARIM VFN
a 1. LF UK, Praha
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
noskova@vfn.cz

