

# Ból przebijający: postępy w leczeniu

*Dominique A. Lossignol, Cristina Dumitrescu*

Current Opinion in Oncology 2010, 22: 302-306.

**Dr Lossignol,**  
Pain Clinic, Institut Jules Bordet,  
Bruksela, Belgia.

**Dr Dumitrescu,**  
Oncology Clinic,  
Institut Jules Bordet,  
Bruksela, Belgia.

**Adres do korespondencji:**  
Dominique A. Lossignol, Pain Clinic,  
Institut Jules Bordet Brussels,  
Belgium;  
e-mail: dominique.lossignol  
@bordet.be

## CEL PRACY

W celu przedstawienia najnowszych postępów w zwalczaniu bólu przebijającego (breakthrough pain, BTP) u chorych na nowotwór złośliwy autorzy przeanalizowali piśmiennictwo za pomocą Medline, skupiając się zwłaszcza na najnowszych doniesieniach.

## OSTATNIE ODKRYCIA

Ból przebijający jest odróżniany od innych zespołów bólowych z uwagi na swą wyjątkową patofizjologię, znaczenie kliniczne i społeczno-ekonomiczne oraz względy terapeutyczne. Mimo świadomości jego występowania BTP jest nadal zbyt rzadko rozpoznawany, co sprawia, że leczenie chorych jest niedostateczne. Informacje kliniczne zasadniczo opierają się na serii przypadków chorych lub opinii ekspertów. Lekiem z wyboru w zwalczaniu BTP pozostaje fentanyl podawany w formie doustnej lub donosowej, trwają jednak intensywne badania mające na celu zwiększenie jego tolerancji i skuteczności oraz poprawę właściwości farmakokinetycznych.

## PODSUMOWANIE

Dane pochodzące z badań epidemiologicznych i klinicznych wskazują, że ból przebijający nadal stwarza problem, zwłaszcza wśród chorych na nowotwory złośliwe. Kluczem do skutecznego zwalczania bólu jest ustalenie właściwego rozpoznania, a następnie podjęcie odpowiedniego leczenia.

## SŁOWA KLUCZOWE

ból przebijający, nowotwór, fentanyl

## WPROWADZENIE

W 1990 r. Russell K. Portenoy oraz Neil A. Hagen opublikowali artykuł poświęcony swoistemu zespołowi bólowemu, zwanemu bólem przebijającym (BTP).<sup>1••</sup> Ten rodzaj bólu był już wprawdzie znany i został opisany, ale publikacja Portenoya i Hagena była pierwszym przeglądem zagadnienia. Jak dotąd pozostaje ona punktem odniesienia w ustalaniu rozpoznania i opracowywaniu wytycznych leczenia.

Ból przebijający towarzyszy zwykle bólowi nowotworowemu i jest opisywany jako przemijające zaostrzenie bólu u chorego ze stabilnymi dolegliwościami bólowymi, otrzymującego przewlekle leki opioidowe. Określenie to zawiera różne rodzaje ostrych dolegliwości bólowych cechujących się okresowym występowaniem, różniących się zależnością

od wywołujących je zdarzeń, przewidywalnością, unikalną etiologią i patofizjologią.

Ból przebijający wyróżnia się także z powodu stosowania leczenia empirycznego oraz ważnej roli z punktu widzenia klinicznego, psychologicznego i ekonomicznego.

Natomiast ból wywołowany przez nowotwór jest jednym z najbardziej uciążliwych objawów, występującym u 55-95% chorych na zaawansowany nowotwór, często towarzyszy jego progresji lub jest powodowany leczeniem przeciwnowotworowym.

Zwalczanie BTP jest wprawdzie w dużej mierze empiryczne, z czasem staje się jednak bardziej swoiste. Wykorzystuje się nowe drogi podania leków oraz nowe cząsteczki.

#### EPIDEMIOLOGIA

BTP występuje u około 50-95% chorych na nowotwory złośliwe skarżących się na dolegliwości bólowe.

U większości tych chorych występuje zespół bólu przewlekłego, a BTP może się ujawnić w każdej chwili.

Epidemiologia BTP jest również złożona, nie tylko z powodu różnych aspektów definiujących ten rodzaj bólu i metod jego badania, lecz również z powodu różnorodności odczuwania i opisywania go przez chorych. Odmiany tych czynników sprawiają, że większość doniesień poświęconych BTP pochodzi z krajów anglojęzycznych (Ameryki Północnej, Australazji).<sup>2</sup>

Trzeba podkreślić społeczno-ekonomiczne znaczenie BTP i jego wpływ na zwiększenie kosztów leczenia z uwagi na powtarzające się pobyty w szpitalu.<sup>3</sup>

#### KLASYFIKACJA

Z czasem powstało wiele klasyfikacji zespołów bólu przebijającego mających służyć lepszemu ich zwalczaniu i zapobieganiu im. Najczęściej wykorzystuje się klasyfikację opartą na następujących zasadach:

1. Ból incydentalny: pojawia się w związku z aktywnością ruchową (kichaniem, kaszlem, skurczem pęcherza moczowego itp.):

- a) na ogół można przewidzieć jego wystąpienie (dobra odpowiedź na leczenie),
- b) jeśli jest nieprzewidywalny, gorzej odpowiada na leczenie z powodu szybkiego narastania i braku możliwości leczenia z wyprzedzeniem.

2. Ból idiopatyczny: nie jest wywołowany żadną przyczyną, często sugeruje progresję nowotworu (patrz również: część „Patofizjologia”).

3. Ból końca dawki: pojawia się przed podaniem dawki zaplanowanej w schemacie lub w okolicach godziny podania leku przeciwbólowego, nasila się stopniowo i trwa dłużej niż incydentalny lub idiopatyczny BTP.

Określenie „ból przebijający” jest stosunkowo słabo znane w środowisku medycznym. Lekarze często okre-

ślają ten rodzaj bólu mianem epizodycznego, przejściowego, nagłego napadu bólu lub bólu niekontrolowanego i zwalczają go podawanymi doraźnie lekami przeciwbólowymi (Dominique Lossignol, informacja własna).

#### CHARAKTERYSTYKA BÓLU PRZEBIAJĄCEGO

Poza podaniem definicji BTP Portenoy i Hagen<sup>1••</sup> rozszerzyli jego rozpoznawanie na występowanie okresowych napadów bardzo silnego lub rozdzierającego bólu, który przebija się przez stosowane od 48 godzin stabilne leczenie przeciwbólowe.

Przyjęta jednomyślnie charakterystyka BTP określa go jako ból o gwałtownym początku (krótszym niż 3 minuty), występujący od jednego do czterech razy na dobę, utrzymujący się od kilku sekund do kilku godzin (średnio 30 minut), wywołowany przez różne czynniki (np. poruszanie się, kaszel, oddawanie moczu, oddychanie, połykanie lub przez czynniki nieznanne, np. ból neuropatyczny), nakładający się na współistniejący przewlekły zespół bólowy i odpowiednie leczenie przewlekłej postępującej lub rozsianej podstawowej choroby nowotworowej.

#### PATOFIZJOLOGIA

Ból przebijający może mieć patofizjologię somatyczną, trzewną lub neuropatyczną i często powstaje w tym samym mechanizmie, który wywołuje ból stały.

W grupie 63 chorych Portenoy i Hagen<sup>1••</sup> opisali częstość występowania epizodów bólu, których mediana wyniosła cztery na dobę, trwały one 30 minut i na podstawie klasyfikacji patofizjologicznej miały podłoże somatyczne u 33% chorych, trzewne u 20%, neuropatyczne u 27% oraz mieszane u 10%.

W badaniu przeprowadzonym w 2004 r. z udziałem 1095 chorych na nowotwory 18% BTP występowało w przebiegu raka płuca, 13% w przebiegu raka piersi, 10% w przebiegu nowotworów narządów głowy i szyi, 9,6% w przebiegu nowotworów przewodu pokarmowego, a 6% w przebiegu raka gruczołu krokowego.

Wśród epizodów BTP 92% jest wywołanych obecnością nowotworu, 20,8% leczeniem, a 2,3% żadnym z tych czynników. Ból ten występuje również w połączeniu z różnymi zespołami bólowymi, takimi jak zespół radikulopatii lub zespół pleksopatii, zespół zmian w kręgosłupie lub kościach.<sup>2</sup>

Zaproponowano również inne, obecnie powszechnie akceptowane mechanizmy, w tym mechanizmy wewnętrzne związane z aktywnością dużych dynamicznych grup neuronów (wide dynamic range neurons, WDRN) z niskim progiem pobudliwości lub wpływem na receptory N-metylo-D-asparaginianowe (NMDA), związane z czuciem centralnym i sumowaniem przestrzennym oraz czasowym.

TABELA

Uwarunkowania tzw. złotego standardu leczenia chorych z bólem przebijającym
1. Szybka skuteczność (dostępność biologiczna)
2. Łatwość zastosowania (nie w formie wstrzyknięcia)
3. Unikanie gromadzenia się i występowania późnych działań niepożądanych, szybka eliminacja leku z organizmu
4. Dobra tolerancja
5. Łatwość przyjęcia leku, nawet przez chorych z niedrożnością przewodu pokarmowego
6. Niewiele działań niepożądanych
7. Wyższość nad leczeniem konwencjonalnym

Niekontrolowany BTP może doprowadzić do wystąpienia przewlekłego bólu o większym nasileniu (bólu rozdzielającego) i odpowiadać za zaburzenia psychospołeczne.<sup>2</sup>

Nie opracowano żadnego modelu zwierzęcego ani zadowalającego modelu doświadczalnego BTP.

#### LECZENIE

Ból przebijający różni się od nieodpowiednio leczonego bólu przewlekłego, będąc zespołem bólowym samym w sobie.

Niewątpliwie znaczenie ma zapobieganie wystąpieniu czynników prowokujących, ale jest to zwykle nierealne.

Głównym celem zwalczania BTP jest zapewnienie skutecznego łagodzenia bólu stałego, drugorzędym zaś zmniejszenie częstości występowania i nasilenia epizodów BTP.

Zapobieganie zdarzeniom wywołującym ból polega na stosowaniu leków przeciwkaszlowych u chorych kaszlących, protez kończyn w celu zwalczania bólu incydentalnego oraz ograniczeniu wykonywanych badań.

Należy rozważyć zastosowanie leków nieopioidowych: niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków wspomagających (przeciwdepresyjnych, przeciwpadaczkowych) lub zabiegów anestetycznych (podania leków miejscowo znieczulających do przestrzeni podpajecznówkowej).

Stosowanie coraz większych dawek leków opioidowych miareczkowanych do uzyskania odpowiedniego znieczulenia jest często ograniczone występowaniem działań niepożądanych. W badaniu, które przeprowadzili Portenoy i wsp.<sup>4</sup> z udziałem 67 chorych na nowotwory obserwowanymi działaniami niepożądanymi były nudności (u 10% chorych), senność (u 28%), zawroty głowy (u 14%) oraz bóle głowy (u 5%).

Zastosowanie tych samych leków z grupy opioidów w zwalczaniu stałego bólu podstawowego i BTP może przynieść pewne korzyści, takie jak łatwiejsze miareczkowanie dawek leku przyjmowanego o określonych porach oraz skuteczniejsze postępowanie wobec działań niepożądanych wywoływanych przez opioidy. Takie postępowanie nie zawsze jest jednak możliwe.

Ważne znaczenie ma również droga podawania leków z uwagi na wrażliwość chorych cierpiących z powodu bólów przewlekłych lub ostrych.

Aby przyspieszyć rozpoczęcie działania znieczulającego, warto rozważyć podanie leku podskórnie, upewniając się jednak, że nie wpłynie to na autonomię ani aktywność społeczną chorego.

Przez wiele lat chorym na nowotwory podawano podjęzykowo morfinę, ostatecznie jednak zaniechano tego z powodu gorzkiego smaku leku i opóźnionego rozpoczęcia jego działania. Doodbytniczo można podawać jedynie morfinę i hydromorfon, natomiast drogi pozajelitowej powinno się unikać z przyczyn technicznych i medycznych.

Podana doustnie morfina skutecznie zwalcza ból przewlekły, nie zaleca się jednak jej podawania chorym z BTP z uwagi na szczególne właściwości kinetyczne.

Idealny sposób leczenia przedstawiono w tabeli.

Za leki pierwszej linii można uznać opioidy i leki przeciwpadaczkowe. Biorąc jednak pod uwagę farmakokinetyczny profil morfiny, jej hydrofilną naturę i silny wpływ pierwszego kontaktu, działanie przeciwbólowe rozpoczyna się dopiero po 30 minutach od podania leku i trwa co najmniej 4 godziny. Oksykodon i hydromorfon mają podobne właściwości i można je włączyć. Zaleca się podawanie każdego z tych trzech leków doustnie. Uzgodniono, że te trzy opioidy są mniej przydatne w zwalczaniu ciężkich bólów idiopatycznych lub nieprzewidywalnych napadów BTP, bywają jednak skuteczne u chorych z przewidywalnymi BTP, jeśli są podawane na 30-45 minut przed wystąpieniem zdarzenia wywołującego ból.

Natomiast fentanyl dobrze wchłania się przez błonę śluzową jamy ustnej, drażniąc ją jedynie minimalnie. Ta postać leku zawiera cytrynian fentanylu na podłożu sacharozy i jest sporządzona w formie lizaka rozpuszczającego się w jamie ustnej. Ponieważ fentanyl jest lekiem silnie działającym i bardzo lipofilnym, szybko wchłania się w jamie ustnej i szybko przenika przez barierę krew-mózg.<sup>6</sup>

Wyraźną przewagę wykazują jedynie podawany doustnie metadon i wchłaniający się w jamie ustnej fentanyl, których działanie przeciwbólowe rozpoczyna się odpowiednio po 10-15 i 5-10 minutach i trwa odpowiednio 4-6 i 1-2 godziny. Stosowanie metadonu wymaga szczególnej ostrożności z uwagi na jego długotrwałą eliminację oraz możliwość gromadzenia się i wywoływania działań niepożądanych.<sup>6</sup>

Leki przeciwpadaczkowe są skuteczne, ich stosowaniu towarzyszą jednak działania niepożądane. Mogą zapobiegać występowaniu nieprzyjemnych doznań pod wpływem działania bodźców (alodynii) lub nadwrażliwości, są natomiast całkowicie nieprzydatne u chorych z BTP o nagłym początku (nie powinny być stosowane doraźnie). Proponuje się wykorzystywanie swoistych cząsteczek, takich jak gabapentyna, pregabalina lub ketamina, brakuje jednak danych mówiących o ich przydatności pochodzących z badań prospektywnych lub retrospektywnych.

Doustną postać wchłaniającego się przez błonę śluzową cytrynianu fentanylu (oral transmucosal fentanyl citrate, OTFC) zaprojektowano w celu uzyskania szybkiego działania przeciwbólowego. Jest on pierwszym lekiem zarejestrowanym specjalnie do leczenia bólu przebijającego występującego w przebiegu nowotworu.<sup>7</sup>

Odpowiedź na OTFC uzyskuje się u 90% chorych. Jego działanie rozpoczyna się już po 10 minutach i trwa krótko, dzięki czemu poprawia się sprawność chorego i jego samopoczucie, wpływ przeciwbólowy jest szybszy i jest on skuteczniejszy, a zadowolenie chorych większe niż po doraźnym zastosowaniu konwencjonalnych opioidów.<sup>8</sup>

Dawka wstępna wynosi 100 lub 200 µg (w zależności od objawów klinicznych).

Ból nowotworowy należy zwalczać początkowo dawką 200 µg OTFC, którą trzeba miareczkować do dawki powodującej odpowiednie znieczulenie, w którym pojedynczy napad BTP jest łagodzony pojedynczą dawką dodatkową. Przed przyjęciem kolejnej dawki leku chory powinien poczekać 15 minut od zakończenia podawania poprzedniej. Możliwe jest zwiększenie następnej dawki do kolejnej z dostępnych tabletek o silniejszym działaniu, jeśli opanowanie kilku napadów BTP wymaga zastosowania więcej niż jednej dawki na napad.<sup>9</sup>

Farmakokinetyka OTFC jest zmienna. Około 25% podanej dawki wchłania się przez błonę śluzową jamy ustnej, zaś znacząca część pozostałych 75% po połknięciu wchłania się przez błonę śluzową jelita i podlega metabolizmowi pierwszego przejścia. Proces ten zachodzi zarówno w jelicie, jak i w wątrobie, ponieważ mikroosomy obu tych narządów metabolizują fentanyl przez CYP3A. Górna granica dostępności biologicznej to 50%, a 25% pochodzi z wchłaniania przez błonę śluzową i działania połkniętego leku z pominięciem etapu pierwszego przejścia.<sup>10,11</sup>

Stopień bezpieczeństwa OTFC jest większy, choć z uwagi na możliwość wywołania zaburzeń oddechowych u chorych nieleczonych dotąd opioidami powinno się go zapisywać jedynie chorym przyjmującym wcześniej doustnie morfinę w dawce co najmniej 60 mg/24 h lub stosować plaster wchłaniającego się przeskórnio fentanylu w dawce 50 µg/h.<sup>10</sup>

Fentanyl pozostaje lekiem z wyboru do dalszych badań klinicznych,<sup>12</sup> co zaskakujące jednak, od lat nie prowadzono takich badań zakrojonych na szeroką skalę. Obecnie udostępniono nowe preparaty OTFC.

Pojawiły się tabletki musujące zawierające fentanyl (fentanyl buccal tablets, FBT) do stosowania w celu zwalczania BTP. W praktyce klinicznej wykazano szybkie i skuteczne łagodzenie przez nie BTP u 27 chorych na nowotwory. Ograniczenie wykorzystywania leków doraźnych ( $p < 0,001$ , podawanie fentanylu podjęzykowo [sublingual fentanyl, SLF] w dawce 400 µg) i lepsza uogólniona ocena leczenia ( $p = 0,0146$ , SLF 400 µg) potwierdziły znamienne statystycznie wyższość leku nad placebo.<sup>13</sup> Podczas badania o długim okresie obserwacji (ponad rocznym) FBT był na ogół dobrze tolerowany i cechował się korzystnym profilem bezpieczeństwa

w trakcie długotrwałego (ponad rocznego) stosowania u chorych z utrzymującym się bólem nowotworowym i BTP. Nie stwierdzono występowania niespodziewanych działań niepożądanych. Bezpieczeństwo i tolerancja leku były podobne do obserwowanych podczas badań o krótkim okresie obserwacji.<sup>14</sup>

Kolejny preparat fentanylu (fentanyl buccal soluble film, FBSF), w którym wykorzystano technologię BioErodible MucoAdhesive, okazał się skuteczny i dobrze tolerowany w dawce 200-1200 µg u chorych z BTP w przebiegu nowotworów, leczonych opioidami z powodu bólu podstawowego.<sup>15</sup> Mercadante i wsp.<sup>16</sup> porównali OTFC z fentanylem podawanym drogą donosową (intranasał fentanyl, INFS) w grupie 139 chorych. W tym otwartym randomizowanym badaniu ze skrzyżowaniem grup stosowanie INFS powodowało szybsze wyraźne złagodzenie bólu niż OTFC i więcej chorych wolało przyjmować lek w postaci INFS niż OTFC.

W celu zoptymalizowania profilu wchłaniania i zmniejszenia  $C_{max}$  opracowano trzy nowe preparaty fentanylu w formie aerozolu donosowego: fentanyl pektynę (FPNS), fentanyl chitosan (FChNS) oraz fentanyl poloksamer chitosanu 188 (FChPNS). Profile farmakokinetyczne w układzie żylnym oraz tolerancję tych preparatów oceniono i porównano z OTFC w randomizowanym otwartym badaniu ze skrzyżowaniem grup, przeprowadzonym z udziałem 18 zdrowych dorosłych ochotników, nieotrzymujących wcześniej opioidów.<sup>17</sup> W porównaniu z OTFC wszystkie preparaty donosowe cechowało wyraźnie silniejsze działanie układowe i skrócony czas do osiągnięcia szczytowych stężeń w osoczu. Preparat FPNS wykazał najkorzystniejsze profile tolerancji w jamie nosa i ogólnie.

Pojawia się coraz więcej dowodów świadczących, że w zwalczaniu BTP bardziej wskazane jest stosowanie fentanylu niż morfiny.<sup>18</sup> Dzieje się tak mimo utrzymywania się pewnych staromodnych poglądów i niewątpliwie wprowadzenie różnych postaci ułatwi leczenie chorych z BTP.<sup>19</sup>

Na podstawie wszystkich przeprowadzonych badań trzeba podkreślić, że nie stwierdzono związku między leczeniem choroby zasadniczej (z powodu przewlekłego bólu) a dawką ani rodzajem leku stosowanego w celu zwalczania BTP. Miareczkowanie rozpoczyna się zwykle od 100 µg, niezależnie od leczenia bólu przewlekłego, po czym stopniowo zwiększa się dawkę do opanowania bólu przebijającego.

Jeśli jest konieczne podanie drugiej dawki, podczas kolejnego napadu bólu należy podać podwójną dawkę leku (patrz niżej).

1. Rozpocząć od dawki 100 µg (niezależnie od leczenia bólu przewlekłego):

a) Jeśli epizod BTP zostaje opanowany, utrzymać dawkę 100 µg podczas następnego epizodu.

2. Jeśli ból się utrzymuje, po 15-30 minutach podać kolejną dawkę leku wynoszącą 100 µg:

a) Po opanowaniu epizodu BTP podczas kolejnego epizodu podać dawkę 200 µg.

3. Jeśli kolejnego epizodu nie udaje się opanować dawką 200 µg, należy dodatkowo podać dawkę 100 µg:

a) Podczas kolejnego napadu bólu powinno się zastosować dawkę 300 µg itd.

4. W podobny sposób należy postępować podczas następnych napadów bólu. Zawsze trzeba ocenić tolerancję leku, jego działania niepożądane i skuteczność.

Autorzy zalecają powtarzanie bardzo dokładnej oceny chorego w ciągu pierwszych 24-48 godzin. Krótki okres półtrwania fentanylu zapobiega gromadzeniu się leku w organizmie i wystąpieniu późnych działań niepożądanych.

Poza uwarunkowaniami terapeutycznymi bardzo ważne jest przyjęcie międzynarodowego wspólnego stanowiska w sprawie BTP przez specjalistów zajmujących się zwalczaniem bólu.

#### PODSUMOWANIE

Dane pochodzące z badań epidemiologicznych i klinicznych wykazały, że BTP nadal stwarza problem,

zwłaszcza jeśli występuje u chorych na nowotwory. Kluczowe znaczenie w zwalczeniu bólu odgrywa właściwe ustalenie rozpoznania, a następnie podjęcie odpowiedniego leczenia.

Lekiem z wyboru jest fentanyl podawany drogą doustną (przez błony śluzowe, w postaci filmu lub tabletek) lub donosową. Ważne jest miareczkowanie leku, nie stwierdzono jednak zależności między dawką leku mającego zwalczyć ból przebijający a podstawowym leczeniem przeciwbólowym. Chociaż przedmiotem kolejnych badań klinicznych będą prawdopodobnie nowe leki, kluczową rolę w zwiększeniu skuteczności łagodzenia BTP odegrają z pewnością kolejne preparaty fentanylu.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, July 2010; 22 (4): 302-306, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

#### PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

1 Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273-281.  
•• Zaleca się przeczytanie tego doniesienia w pierwszej kolejności.

2 Caraceni A, Martini C, Zecca E, Portenoy RK. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med* 2004;18:177-183.

3 Fortner BV, Demarco G, Irving G, et al. Description and predictors of direct and indirect costs of pain reported by cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:9-18.

4 Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 1999;79:303-312.

5 Bennett D, Burton AW, Fishman S, et al. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain. Part 2: Management *P&T* 2005;30:354-358.

6 Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy Jr JD, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulphate immediate release (MSIR). *Pain* 2001;91:123-130.

7 Fine PG, Marcus M, Just De Boer A, Van der Oord B. An open label study of oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 1991;45:149-153.

8 Farrar JT, Cleary J, Rauck R, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:611-616.

9 Lee M, Pharm D, Kern SE, et al. A pharmacokinetic study to compare two simultaneous 400 µg doses with single 800 µg dose of oral transmucosal fentanyl citrate. *J Pain Symptom Manage* 2002;26:743-747.

10 Straisand JB, Varvel JR, Stanski DR, et al. Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 1991;75:223-229.

11 Tateishi T, Krivoruk Y, Ueng Y-F, et al. Identification of human liver cytochrome P-450 3A4 as the enzyme responsible for fentanyl and sufentanil N-dealkylation. *Anesth Analg* 1996;82:167-172.

12 Grape S, Schug SA, Lauer S, et al. Formulation of fentanyl for the management of pain. *Drugs* 2010;70:57-72.

13 Rauck RL, Tark M, Reyes E, et al. Sublingual administration of fentanyl to cancer patients is an effective treatment for breakthrough pain: results from a randomized phase II study. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2877-2885.

14 Weinstein SM, Messina J, Xie F. Fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic cancer pain: a long-term, open-label safety study. *Cancer* 2009;15:3372.

15 Rauck R, North J, Gever N, et al. Fentanyl buccal film (FBSF) for breakthrough pain in patient with cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Oncol* 2009. [Epub ahead of print]

16 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.

17 Fischer A, Watling M, Smith A, et al. Pharmacokinetic comparison of three nasal fentanyl formulations: pectin, chitosan and chitosan-poloxamer 188. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48:138-145.  
•• Artykuł dotyczący bardziej farmakokinetyki niż zagadnień klinicznych, ale bardzo przejrzysty i wszechstronnie omawiający nowe metody podawania leków.

18 Davies AN, Dickman A, Reid C, et al., Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. Breakthrough cancer pain. *Br Med J* 2008;337:a2689.  
•• Rozważania dotyczące BTP zawierające aktualne dane.

19 European Medicine Agency. Assessment report for Instanyl. London; July 2009.