

Jan Dobrogowski¹, Małgorzata Krajnik², Jacek Jassem³, Jerzy Wordliczek⁴

¹Zakład Badania i Leczenia Bólu Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Jagiellońskiego, *Collegium Medicum* w Krakowie

²Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy

³Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku

⁴Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej Katedry Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, *Collegium Medicum* w Krakowie

Stanowisko dotyczące postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory

Consensus statement with focus on cancer pain management

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Jan Dobrogowski
Zakład Badania i Leczenia Bólu Katedry
Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*
w Krakowie
e-mail: midobrog@cyf-kr.edu.pl

STRESZCZENIE

W Polsce na nowotwory złośliwe umiera w ciągu roku ponad 80 000 chorych. Ból może pojawiać się na każdym etapie choroby nowotworowej i występuje średnio u 50%, a w zaawansowanym okresie choroby — u ponad 75% chorych. Ból towarzyszący nowotworom jest różnorodny, podobnie jak mechanizmy jego powstawania. W zależności od czynnika etiologicznego wyróżnia się bóle spowodowane procesem nowotworowym, bóle powstałe w wyniku leczenia przeciwnowotworowego, bóle spowodowane wyniszczeniem nowotworowym i bóle niezwiązane z nowotworem (współistniejące). Podstawową metodą leczenia bólu u chorych na nowotwór jest farmakoterapia. W 1986 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaproponowała i wprowadziła prosty schemat farmakologicznego leczenia bólu w przebiegu nowotworów, którego zastosowanie jest skuteczne u 85–90% pacjentów i którego zasady przedstawiono w niniejszym opracowaniu. Omówiono także inne nefarmakologiczne metody leczenia bólu (modyfikujące przebieg choroby, fizykalne, psychologiczne, metody poprawiające jakość życia oraz blokady i zabiegi neurodestrukcyjne). Ponadto ujęto problematykę leczenia bólu totalnego i bólu w okresie umierania.

Słowa kluczowe: chory na nowotwór, mechanizmy bólu, leczenie bólu, opioidy

ABSTRACT

In Poland, malignant diseases claim over 80 thousand lives annually. Pain may appear at any stage of cancer and manifests itself, on average, in 50% of patients, and at advanced stages of the disease — in over 75% of patients. The pain accompanying cancers is varied, as are its underlying mechanisms. Depending on its aetiology, pain may be related to the disease process itself, to the anti-cancer treatment and to cancer-related wasting. There is also coexistent pain unrelated to the underlying disease process. Pharmacotherapy constitutes the basic method of pain treatment in cancer patients. In 1986, the World Health Organization proposed and introduced a simple formula for pharmacological treatment of cancer pain, whose practical application is effective in 85–90% of patients and whose principles are reviewed in this study. The paper also presents other, non-pharmacological methods of pain treatment (ones that modify the course of the disease, physical therapy, psychological therapy, methods that improve the quality of life, as well as blocks and neurolytic procedures). The article concludes with a discussion of issues related to the treatment of total pain and pain in the process of dying.

Key words: cancer patients, pain mechanisms, pain management, opioids

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 2: 55–68

Występowanie bólu u chorych na nowotwory

W Polsce na nowotwory złośliwe umiera w ciągu roku ponad 80 000 chorych. Ból może pojawiać się na każdym etapie choroby nowotworowej i występuje średnio u 50%, a w zaawansowanym okresie choroby — u ponad 75% chorych.

Rodzaje bólu u chorych na nowotwory

Ból towarzyszący nowotworom jest różnorodny, podobnie jak mechanizmy jego powstawania. Może on mieć charakter ostry, przewlekły lub — najczęściej — przewlekły, przebiegający z zaostrzeniami.

W zależności od mechanizmu powstawania ból dzieli się na:

- receptorowy — powstający w wyniku drażnienia zakończeń nerwowych przez bodziec uszkodzający tkanki i przenoszony w formie impulsu do mózgu:
 - a) somatyczny,
 - b) trzewny;
- neuropatyczny — wywołany uszkodzeniem lub dysfunkcją struktur układu nerwowego.

W zależności od czynnika etiologicznego wyróżnia się:

- bóle spowodowane procesem nowotworowym;
 - bóle powstałe w wyniku leczenia przeciwnowotworowego;
 - bóle spowodowane wyniszczeniem nowotworowym;
 - bóle niezwiązane z nowotworem (współistniejące).
- Przyczynami bólu w przebiegu nowotworów mogą być:
- rozrost nowotworu w narządach mających torebkę;
 - naciekanie przez nowotwór nerwów obwodowych;
 - naciekanie przez nowotwór tkanek miękkich;
 - naciekanie przez nowotwór struktur kostnych;
 - naciekanie przez nowotwór błon surowiczych (opłucnej, otrzewnej);
 - wywołana przez rozrost nowotworu martwica narządów litych (trzustka);
 - wywołane przez rozrost nowotworu zamknięcie naczyń krwionośnych i limfatycznych.

Szacuje się, że ból towarzyszący zaawansowanym nowotworom w 1/3 przypadków występuje w jednym miejscu, w 1/3 — w 2 miejscach, a u pozostałych — w 3 lub więcej miejscach.

Ocena kliniczna bólu

Podczas każdej wizyty należy zapytać chorego o dolegliwości bólowe, a w przypadku ich występowania starać się uzyskać odpowiedzi na następujące pytania:

- „W jakim miejscu ból występuje (proszę wskazać)?”
- „Czy ból promieniuje (dokąd)?”
- „Czy istnieje czynnik, który spowodował ból?”

„Jak długo odczuwasz ból?”

„Czy ból jest stały, napadowy czy nawracający?”

„Jaki jest charakter bólu (tępy, ostry, palący, parzący, piekący, kłujący itp.)?”

„Jaki jest stopień nasilenia bólu?”

„Co wyzwało ból lub zwiększa jego nasilenie?”

„Czy ból zaburza sen?”

„W jakim stopniu ból zaburza dzienną aktywność?”

„Jakie leczenie przeciwbólowe dotychczas stosowano?”

„Czy wystąpiły działania niepożądane związane ze stosowanym leczeniem?”

„Jakie inne objawy towarzyszą bólowi?”

W dokumentacji należy również opisać schorzenia współistniejące, przebieg ich leczenia oraz rodzaje i daty wykonywanych zabiegów chirurgicznych i stosowanej chemio- i radioterapii.

Badanie przedmiotowe powinno się przeprowadzać u każdego chorego zgodnie z ogólnie obowiązującymi zasadami. U chorego z bólem neuropatycznym duże znaczenie odgrywa ocena zaburzeń czucia, które mogą się charakteryzować obszarami niedoczulicy lub nadwrażliwości samoistnej (parestezje) albo wywołanej przez bodźce zewnętrzne (hiperalgezia lub alodynia, czyli występowanie bólu pod wpływem dotyku). Czasami niezbędne jest wykonanie badań dodatkowych, głównie w celu lokalizacji zmian będących przyczyną bólu.

Skale oceny bólu

Najczęściej stosuje się skale wykorzystujące następujące kryteria:

- słowa — skale słowne;
- liczby — skale numeryczne;
- linia — skala wzrokowo-analogowa;
- obrazki (dla dzieci) — skale określające na przykład wyraz twarzy.

Najczęściej stosuje się skalę numeryczną (NRS, *numerical rating scale*), gdzie stopień nasilenia bólu określają liczby od 0 do 10. W porównaniu z innymi skalami jest ona bardziej zrozumiała i przystosowana również dla chorych z upośledzeniem widzenia. Należy poprosić chorego, aby określił, jak silny jest ból, wskazując na odpowiednią cyfrę, przy czym 0 oznacza „brak bólu”, a 10 — „najgorszy ból, jaki mogę sobie wyobrazić”. Skale te służą także do monitorowania skuteczności leczenia przeciwbólowego.

Leczenie bólu towarzyszącego nowotworom

Podstawową metodą leczenia bólu u chorych na nowotwór jest farmakoterapia. W 1986 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) zaproponowała i wprowadziła prosty schemat farmakologicznego leczenia bólu w przebiegu nowotworów, któ-

rego zastosowanie jest skuteczne u 85–90% leczonych. Wymienione poniżej ogólne zasady leczenia są obecnie powszechnie stosowane:

- zarówno lek, jak i jego dawkę dobiera się indywidualnie dla każdego chorego tak, aby zapewnić właściwy dla danego leku czas bezbolesności;
- wybór leku zależy od natężenia bólu według tak zwanej „drabiny analgetycznej”:
 - I stopień — analgetyki nieopiodowe ± koanalgetyki ± leki łagodzące działania niepożądane;
 - II stopień — słabe opioidy + analgetyki nieopiodowe ± koanalgetyki ± leki łagodzące działania niepożądane;
 - III stopień — silne opioidy + analgetyki nieopiodowe ± koanalgetyki ± leki łagodzące działania niepożądane;
- jeżeli zwiększa się natężenie bólu, należy przejść na wyższy szczebel drabiny analgetycznej, natomiast nie powinno się podawać innego leku o podobnej sile działania (wyjątkiem mogą być wskazania do zmiany jednego silnego opioidu na inny);
- leczenie bólu o łagodnym stopniu natężenia powinno się rozpoczynać od stosowania paracetamolu lub/i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w zalecanych dawkach, jeżeli nie ma przeciwwskazań;
- wszyscy pacjenci z bólem o znacznym nasileniu powinni otrzymywać opioid bez względu na mechanizm powstawania bólu;
- wskazane jest stałe utrzymywanie stężenia terapeutycznego leku poprzez podawanie kolejnych dawek w regularnych odstępach czasu oraz w razie nasilenia bólu;
- wskazana jest zmiana na lek silniejszy, jeżeli słabszy przestaje być skuteczny;
- zaleca się kojarzenie leków przeciwbólowych o różnych mechanizmach działania;
- jeżeli jest to możliwe, wskazana jest doustna droga podawania leków.

Zaleca się taką drogę podawania, która nie przysparza choremu trudności ani dodatkowego bólu. Można stosować tabletki, plastry (droga przezskórna), iniekcje podskórne (przy zastosowaniu igły typu „motylek”) albo dożylnie — te ostatnie szczególnie w sytuacjach nagłych lub gdy założony jest port naczyniowy albo stały dostęp dożylny. Nie zaleca się natomiast podawania leków przeciwbólowych drogą iniekcji domięśniowych.

Leczenie bólu o niewielkim nasileniu (1–4 w skali NRS; I stopień drabiny WHO)

Podstawowymi lekami analgetycznymi na tym etapie są paracetamol lub/i NLPZ. Paracetamol wywołuje efekt przeciwbólowy i przeciwgorączkowy w ośrodkowym me-

chanizmie działania. Lek ten powinno się stosować regularnie (co 4–6 godzin), z zachowaniem dawki maksymalnej 4 g na dobę (u osób starszych do 3 g). Przy przedawkowaniu istnieje ryzyko hepatotoksyczności. Paracetamol można podawać łącznie z NLPZ lub opioidami (stosowanymi na II i III stopniu drabiny WHO), ponieważ wymienione grupy leków mają odmienny mechanizm działania. Do NLPZ najczęściej stosowanych w leczeniu bólu należą ibuprofen, diklofenak, naproksen i ketoprofen. Ponieważ mechanizm działania NLPZ wiąże się przede wszystkim z zahamowaniem syntezy prostaglandyn pośredniczących w rozwoju odczynu zapalnego, najsilniejszy efekt przeciwbólowy uzyskuje się w receptorowych bólach z odczynem zapalnym. Do analgetyków nieopiodowych zalicza się także metamizol, który podobnie jak paracetamol ma głównie ośrodkowy mechanizm działania przeciwbólowego. Ponadto metamizol działa spazmolitycznie. Lek ten w bardzo rzadkich przypadkach może powodować agranulocytozę. Stosowanie NLPZ wiąże się z działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego, nerek, układu krążenia i hemostazy. Zgodnie z ogólnie przyjętymi rekomendacjami przed zastosowaniem NLPZ należy ocenić ryzyko związane z ich działaniami ubocznymi, między innymi dotyczące krwawienia z górnego (jak i dolnego) odcinka przewodu pokarmowego i wdrożyć zasady gastroprotekcji. Na I stopniu drabiny analgetycznej należy w razie potrzeby i wskazań rozważyć stosowanie koanalgetyków oraz leków łagodzących działania niepożądane.

Leczenie bólu o umiarkowanym nasileniu (4–6 w skali NRS; II stopień drabiny WHO)

Zastosowanie leków opiodowych z II stopnia drabiny analgetycznej ma uzasadnienie w dwóch sytuacjach:

- jeżeli leki z I stopnia drabiny analgetycznej nie były skuteczne;
- gdy chory zgłasza ból o umiarkowanym nasileniu (4–6 w skali NRS).

Razem z opioidem należy stosować analgetyki nieopiodowe oraz w razie potrzeby i wskazań koanalgetyki i/lub leki łagodzące działania niepożądane. W Polsce na II stopniu drabiny stosuje się tramadol, kodeinę i dihydrokodeinę (tab. 1).

Leczenie bólu o znacznym nasileniu (> 6 w skali NRS; III stopień drabiny WHO)

Zastosowanie leków opiodowych z III stopnia drabiny analgetycznej ma uzasadnienie w dwóch sytuacjach:

Tabela 1. Dostępne w Polsce opioidy II stopnia drabiny analgetycznej

Table 1. Second step analgesic ladder opioids available in Poland

Opioid	Postać	Dawkowanie wstępne	Maksymalna dawka dobową
Kodeina	Doustna o natychmiastowym uwalnianiu (krople, tabletki)	20 mg co 4 godz.	240 mg ^a
Tramadol	Doustna o natychmiastowym uwalnianiu (krople, tabletki)	25 ^b –50 mg co 8–6–4 godz.	400 mg (czasami w bólu spowodowanym nowotworem)
	Doustna o zmodyfikowanym uwalnianiu (tabletki)	50–100 mg co 12 godz.	
	Parenteralna	25–50 mg co 6–8 godz.	
Dihydrokodeina	Doustna o zmodyfikowanym uwalnianiu (tabletki)	60 mg co 12 godz.	240 mg

^a — *Palliative Care Formulary 3* dopuszcza dawkowanie do 60 mg co 4 godziny, ale zaznacza, że równoważne dawki morfiny (1/10 dawki kodeiny) prawdopodobnie w mniejszym stopniu wywołują zaparcia; ^b — szczególnie u osób starszych warto rozpocząć dawkowanie od 25 mg tramadolu w postaci kropli

- jeżeli leki z II stopnia drabiny analgetycznej nie były skuteczne;
- gdy chory zgłasza ból o znacznym nasileniu (> 6 w skali NRS).

Należy rozważyć dalsze stosowanie analgetyku nieopioiowego razem z opioidem oraz w razie potrzeby i wskazań włączyć koanalgetyki i/lub leki łagodzące działania niepożądane. W Polsce na III stopniu drabiny stosuje się morfinę, fentanyl, buprenorfinę, oksykodon oraz metadon (tab. 2).

Rozpoczynanie leczenia opioidami z III stopnia drabiny analgetycznej

Klasyczne miareczkowanie u chorego cierpiącego z powodu niezadowolająco uśmierzono bólu

Najczęściej leczenie opioidami z III stopnia drabiny analgetycznej rozpoczyna się po odstawieniu opioidów z II stopnia drabiny, gdy ich podawanie w dawkach maksymalnych nie uśmierzało skutecznie bólu (tab. 3). O ile to możliwe, należy kontynuować podawanie analgetyków nieopioiowych. Morfinę uważa się za silny opioid pierwszego wyboru, przede wszystkim z powodu największego doświadczenia w jej podawaniu oraz możliwości jej miareczkowania we wstępnym etapie ustalania zapotrzebowania na silne opioidy. Jeżeli morfinę włącza się po odstawieniu słabego opioidu (np. kodeiny 240 mg/24 godz. lub tramadolu 400 mg/24 godz.*), należy rozpocząć od dawki 5 mg (u osób starszych, wyniszczonych) do 10 mg w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu co 4 godziny.

W przypadku nasilenia bólu, należy dodatkowo podawać morfinę w takich samych dawkach aż do uzyskania wystarczającego złagodzenia bólu, jeśli to konieczne, co 60 minut (co wynika z czasu do uzyskania pełnego działania przeciwbólowego morfiny). Właściwą dawką opioidu jest ta, która łagodzi ból, a nie powoduje nadmiernych działań niepożądanych. Należy poinformować chorego, że w przypadku braku uzyskania pożądanego efektu przeciwbólowego lub pojawienia się niepokojących objawów powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Po 1–2 dniach analizuje się całkowite zapotrzebowanie na morfinę i jeżeli chory w ciągu minionej doby musiał przyjąć co najmniej 2 dodatkowe dawki, dawkę regularną należy zwiększyć o 25–50% co 1–3 dni. Na przykład u chorego otrzymującego 10 mg morfiny co 4 godziny trzeba było podać dodatkowo 4 dawki morfiny, co oznacza, iż łączne zapotrzebowanie wynosi 100 mg/24 godz. W następnej dobie zwiększa się regularną dawkę do 15 mg co 4 godziny oraz dodatkowo 15 mg w razie nasilenia się bólu. Miareczkowanie „w górę” prowadzi się albo do osiągnięcia zadowolającego złagodzenia bólu przez cały okres 4 godzin, albo też do wystąpienia trudnych do kontrolowania działań niepożądanych, co zazwyczaj zmusza do wyboru innego sposobu leczenia. Po uzyskaniu zadowolającej i stabilnej kontroli bólu poprzez miareczkowanie morfiny w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu można przejść na stosowanie morfiny lub innego opioidu (po przeliczeniu dawek równoważnych) w preparatach o zmodyfikowanym uwalnianiu, z zapewnieniem dodatkowych dawek na wypadek bólów przebijających w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu. Jeśli trzeba zmienić drogę podawania

Tabela 2. Dostępne w Polsce opioidy III stopnia drabiny analgetycznej

Table 2. Third step analgesic ladder opioids available in Poland

Opioid	Postać	Dawkowanie wstępne po uprzednim stosowaniu opioidów z II stopnia drabiny analgetycznej	Maksymalna dawka dobową
Morfina	Doustna o natychmiastowym uwalnianiu (roztwór, tabletki)	5–10 mg co 4 godz.	–
	Doustna o zmodyfikowanym uwalnianiu (tabletki)	20–30 mg co 12 godz.	–
	Parenteralna	10–20 mg/d. we wlewie ciągłym s.c./i.v. albo w dawkach podzielonych co 4 godz. przy podawaniu s.c.	–
Oksykodon	Doustna o zmodyfikowanym uwalnianiu (tabletki)	10 mg co 12 godz.	–
Fentanyl	Przeznaczona	12 µg/godz. ^a do 25 µg/godz.	–
Buprenorfina	Podjęzykowa	0,2–0,4 mg co 6–8 godz.	4 mg
	Przeznaczona	20 µg/godz. ^b –35 µg/godz.	140 µg/godz.
Metadon	Doustna o natychmiastowym uwalnianiu (syrop)	2,5–5 mg co 12 godz. oraz w razie bólu nie częściej niż co 3 godz. ^c	–

^a — fentanyl rzadko stosuje się jako pierwszy silny opioid (dawka 12 µg/godz. odpowiada 30–60 mg/d. postaci doustnej morfiny);

^b — preparaty buprenorfiny przeznaczonej w dawce 5 µg/godz., 10 µg/godz. oraz 20 µg/godz. do stosowania co 7 dni nie są dostępne w Polsce;

^c — dawkowanie metadonu jest bardzo indywidualne i powinno się je rozpoczynać w ośrodkach specjalistycznych; metadon zazwyczaj bywa stosowany jako opioid w przypadku konieczności zamiany jednego silnego opioidu na inny; s.c. (*subcutaneous*) — podskórnie; i.v. (*intravenous*) — dożylnie

Tabela 3. Leki przeciwdepresyjne stosowane w leczeniu bólu neuropatycznego w przebiegu nowotworów

Table 3. Antidepressant drugs in cancer-related neuropathic pain treatment

Lek	Dawkowanie wstępne	Sposób zwiększania dawek
Amitryptylina Imipramina Nortryptylina Dezypiramina	10*–25 mg na noc	Po 3–7 dniach zwiększyć odpowiednio do 25–50 mg na noc. W razie potrzeby stopniowe zwiększanie dawek zazwyczaj do 75 mg (czasami do 100 mg, a nawet do 125 mg) ^a
Doksepina	10–25 mg 3 × d.	Dawkę można zwiększać do 150 mg/d.
Wenlafaksyna ^b	37,5 mg 1 × d. (w preparacie o zmodyfikowanym uwalnianiu)	Po tygodniu zwiększyć do 75 mg 1 × d.; jeśli trzeba zwiększyć do 150 mg 1 × d. po kolejnych 2 tygodniach
Duloksetyna ^b	60 mg	Dawka podtrzymująca 1 × 60 mg; maksymalnie 2 × 60 mg
Paroksetyna ^c	10 mg rano po posiłku	Po 3 dniach — podwyższyć do 20 mg, następnie w zależności od potrzeby stopniowo do 40 mg; rzadko do 60 mg

^a — u osób starszych rozpoczyna się leczenie od dawki 10 mg na noc i wolniej się ją zwiększa; ^b — leki z grupy wybiórczych inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (SNRI) wykazują mniejszą skuteczność niż trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TCA);

^c — leki z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI) wykazują znacząco mniejszą skuteczność w bólach neuropatycznych niż leki z grupy TCA i SSNRI

morfiny z doustnej na podskórną, dawkę dobową zmniejsza się zazwyczaj 2- lub 3-krotnie i podaje we wlewie ciągłym lub w dawkach podzielonych co 4 godziny.

Należy podkreślić, że w leczeniu bólu u chorych na nowotwory, po ustaleniu zapotrzebowania na silny opioid metodą miareczkowania, można stosować preparaty o kontrolowanym uwalnianiu, czyli morfinę (*p.o.*), oksykodon (*p.o.*), fentanyl (przezskórnie, *TD*) lub buprenorfinę (*TD*). W Polsce zazwyczaj stosuje się preparaty morfiny o kontrolowanym uwalnianiu, pozwalające na jej dawkowanie co 12 godzin. Należy pamiętać, że u niektórych chorych obserwuje się krótszy efekt analgetyczny i w takim przypadku dawkę dobową należy podzielić na 3, czyli lek podawać co 8 godzin. Jeśli stosuje się inne opioidy o kontrolowanym uwalnianiu, należy uwzględnić ich odmienności w działaniu i profilu farmakologicznym.

Silne opioidy o powolnym uwalnianiu, takie jak morfina, oksykodon, przezskórny fentanyl oraz przezskórna buprenorfina, powinno się stosować u chorych z ustabilizowanym nasileniem bólu. Uważa się, że ich skuteczność przeciwbólowa jest porównywalna, niemniej dobór opioidu powinien być indywidualizowany (np. w niewydolności nerek powinno się unikać morfiny, a stosować raczej buprenorfinę, fentanyl lub metadon). Oksykodon jest silnym opioidem podobnym do morfiny, ale różniącym się od niej działaniem receptorowym i metabolizmem. Preparat doustny o zmodyfikowanym uwalnianiu charakteryzuje się dwufazowym działaniem. Faza początkowa szybkiego uwalniania leku pozwala na uzyskanie wczesnego efektu przeciwbólowego, natomiast dzięki fazie powolnego uwalniania działanie przeciwbólowe jest przedłużone. Oksykodon wprowadza się zazwyczaj po miareczkowaniu morfiną doustną, stosując zalecany przez *Palliative Care Formulary 3* przelicznik 1,5:1, czyli zamiana z 15 mg morfiny na 10 mg oksykodonu^{**}. Jeśli natomiast oksykodon włącza się po słabych opioidach, rozpoczyna się zazwyczaj od dawki 10 mg co 12 godzin. U chorych z niewielkim uszkodzeniem wątroby lub niewielką i umiarkowaną niewydolnością nerek zaleca się mniejszą dawkę wstępną (5 mg co 12 godzin).

Fentanyl przezskórny zaleca się do stosowania już w okresie bólu stabilnego. Dostępne są plastry uwalniające 12 (lub 12,5), 25, 50, 75 i 100 $\mu\text{g}/\text{godz}$. Przy zamianie morfiny doustnej na fentanyl przezskórny zazwyczaj używa się (zgodnie z *Palliative Care Formulary 3*) przelicznika dawki 100:1^{***}. Należy pamiętać o zapewnieniu dawek ratujących (zazwyczaj w formie morfiny o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 1/12–1/6 dawki dobowej przeliczonej jako równoważna w stosunku do stosowanego fentanylu). Ze względu na możliwość nasilenia bólu po zastosowaniu pierwszego plastra z fentanylem chory przez pierwsze 12 godzin powi-

nien być zabezpieczony morfiną stosowaną w dotychczasowych dawkach (np. w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu co 4 godziny lub w preparacie o kontrolowanym uwalnianiu podanym w momencie naklejenia plastra). W dalszym okresie w razie bólu należy zapewnić choremu przyjmowanie dodatkowych dawek morfiny w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu. Jeśli po 48 godzinach od naklejenia pierwszego plastra chory potrzebuje 2 lub więcej dodatkowych dawek morfiny, prawdopodobnie należy zwiększyć dawkę fentanylu w następnym plastrze (np. I dawka — 25 $\mu\text{g}/\text{godz}$., II dawka — 25 + 12 $\mu\text{g}/\text{godz}$.). U około 10% chorych po przejściu z morfiny na fentanyl wystąpi trwający kilka dni zespół abstynencyjny, głównie pod postacią zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Podawanie dodatkowych dawek morfiny w razie potrzeby zazwyczaj prowadzi do ustąpienia tych objawów. Fentanyl w mniejszym stopniu niż morfina prowadzi do zapać, stąd należy zmniejszyć o połowę dawkę leków przeczyszczających i na nowo ją miareczkować.

W bólach niestabilnych, krótkotrwałych ani też w okresie miareczkowania opioidów nie zaleca się stosowania buprenorfiny (*TD*), podobnie jak fentanylu. Przy przeliczaniu jej dawki z morfiny doustnej stosuje się zalecany przez *Palliative Care Formulary 3* przelicznik 100:1, czyli taki jak dla fentanylu. Niekiedy miareczkowanie przeprowadza się przy użyciu podjęzykowego (*SL*) preparatu buprenorfiny (np. u chorych z niewydolnością nerek), rozpoczynając od dawki 0,2–0,4 mg co 6–8 godzin. Biodostępność buprenorfiny *SL* wynosi około 50%, stąd przechodząc na postać przezskórną (*TD*), należy zmniejszyć dawkę dobową o połowę (tzn. z buprenorfiny *SL* 4 × 0,4 mg na buprenorfinę *TD* 35 $\mu\text{g}/\text{godzinę}$, czyli 0,84 mg/24 godz.). W Polsce dostępne są plastry do stosowania co 4 dni w dawce 35, 52,5 oraz 70 $\mu\text{g}/\text{godz}$. W celu ułatwienia choremu zasad stosowania tego leku zazwyczaj zaleca się zmianę plastra 2 × w tygodniu, w stałych dniach (np. poniedziałek godz. 8.00 i czwartek godz. 20.00). W innych krajach stosuje się także plastry 5, 10 oraz 20 $\mu\text{g}/\text{godz}$. do podawania co 7 dni. Wykorzystuje się je na wczesnych etapach leczenia, na przykład u chorych niewymagających miareczkowania i nieprzyjmujących uprzednio żadnych opioidów rozpoczyna się leczenie od buprenorfiny *TD* 5 $\mu\text{g}/\text{godz}$. lub 10 $\mu\text{g}/\text{godz}$. Natomiast po II stopniu drabiny analgetycznej rozpoczyna się leczenie od 20 $\mu\text{g}/\text{godz}$. lub 35 $\mu\text{g}/\text{godz}$. Jeśli buprenorfinę stosuje się po etapie miareczkowania dawki morfiną, po naklejeniu pierwszego plastra należy podawać morfinę w dotychczasowych dawkach przez 12 godzin, a następnie umożliwić stosowanie dodatkowych dawek morfiny w razie nasilenia bólu. Dopiero po 72 godzinach można ocenić stopień łagodzenia bólu: jeśli chory potrzebował 2 lub więcej dodatkowych dawek morfiny, prawdopodobnie należy zwiększyć dawkę bu-

prenorfiny w kolejnym plastrze. Buprenorfina w mniejszym stopniu niż morfina prowadzi do zaparc, stąd zaleca się obniżenie dawek leków przeczyszczających o połowę, następnie ich miareczkowanie. U części chorych po przejściu z morfiny na buprenorfinę może wystąpić zespół abstynencyjny, głównie pod postacią zaburzeń żołądkowo-jelitowych, trwający kilka dni, wymagający w razie potrzeby podawania przez ten czas niewielkich dawek morfiny. Buprenorfina jest częściowym agonistą receptora opioidowego μ , cechującą się wysokim powinowactwem receptorowym. Mimo to, w zakresie stosowanych klinicznie dawek (przyjęta dobową dawka maksymalna w preparacie *TD* 140 $\mu\text{g}/\text{godzinę}$, a w postaci *SL* — 4 mg) nie obserwuje się ani efektu pułapowego dla działania analgetycznego, ani też utraty działania przeciwbólowego przy kojarzeniu z innymi agonistami receptora μ . Stąd w łagodzeniu bólu przebijającego u chorych leczonych buprenorfiną *TD* można stosować równie dobrze buprenorfinę *SL*, jak i morfina o natychmiastowym uwalnianiu (lub słaby opioid przy plastrach o niskiej dawce buprenorfiny). Metadon jest silnym opioidem oraz antagonistą receptora NMDA. Przede wszystkim jest on stosowany jako opioid z wyboru, jeśli konieczna jest zamiana silnego opioidu (zazwyczaj morfiny) na inny z powodu rozwoju tolerancji lub niekorzystnego współczynnika: analgezja/działania niepożądane. U chorych z ciężką niewydolnością nerek, w tym dializowanych, lek ten bywa nawet stosowany jako pierwszy opioid. Z powodu złożonej i indywidualnej farmakokinetyki leczenie metadonem powinni rozpoczynać w warunkach hospitalizacji specjaliści medycyny paliatywnej lub medycyny bólu.

*W bólach towarzyszących chorobie nowotworowej stosuje się tramadol nawet w dawce do 600 mg na dobę (*Palliative Care Formulary* 3).

**Producent leku zaleca stosowanie przelicznika dawki morfiny na oksykodon — 2:1.

***Producent leku zaleca stosowanie przelicznika dawki morfiny na fentanyl — 150:1.

„Miękkie” miareczkowanie silnego opioidu u chorego z bardzo powolnym narastaniem bólu

Jeśli maksymalna dawka słabego opioidu (np. kodeina 240 mg, tramadol 400 mg/24 godzinę*) przestaje być skuteczna i stopień narastania bólu jest powolny, można zastosować silny opioid w preparacie o kontrolowanym uwalnianiu, ale z zapewnieniem możliwości stosowania silnego opioidu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Na przykład morfina o kontrolowanym uwalnianiu w dawce 20–30 mg co 12 godz., fentanyl 12–25 $\mu\text{g}/\text{godz.}$, buprenorfina 20–35 $\mu\text{g}/\text{godz.}$, oksykodon 10 mg co 12 godz., z zapewnieniem dawek dodatkowych,

na przykład 5–10 mg morfiny w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu. W dalszym ciągu w drugim etapie wymagane jest miareczkowanie dawki opioidu.

*W bólach towarzyszących chorobie nowotworowej stosuje się tramadol nawet w dawce do 600 mg na dobę (*Palliative Care Formulary* 3).

Miareczkowanie silnego opioidu z pominięciem II stopnia drabiny analgetycznej

Czasami rozpoczyna się miareczkowanie morfiny z pominięciem stosowania słabych opioidów. Dotyczy to na przykład sytuacji, w której bólowi w przebiegu choroby nowotworowej towarzyszy duszność spoczynkowa (morfina uważa się za opioid pierwszego wyboru w objawowym leczeniu duszności). W takim wypadku rozpoczyna się leczenie od bardzo niskich dawek morfiny w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu (np. 2,5 mg co 4 godz. doustnie), stosując metodę klasycznego miareczkowania. Niekiedy jednak z powodu bardzo nasilonego bólu leczenie rozpoczyna się, stosując silne opioidy. W takim przypadku wskazane jest szybkie miareczkowanie morfiną podawaną dożylnie. Istnieje wiele schematów takiego zastosowania morfiny. Autorzy proponują:

- dożylnie 1–2 mg* co 5–10 minut**, aż do początku zauważalnego złagodzenia bólu (lub wystąpienia działań niepożądanych, takich jak sedacja);
- następnie kontynuacja leczenia: na przykład jeżeli dawka skuteczna uzyskana drogą miareczkowania wyniosła 6 mg, to w zależności od stanu klinicznego chorego należy zalecić:
 - a) ciągły wlew dożylny lub podskórny 1 mg morfiny na godz. (czas połowicznego rozpadu morfiny wynosi 3–4 godz., co oznacza, iż w tym przypadku 3 mg morfiny ulegną biodegradacji i muszą być uzupełnione w celu utrzymania stężenia terapeutycznego w surowicy krwi; dlatego też u chorego należy w ciągu 3 godz. uzupełnić zapotrzebowanie na morfina o 3 mg, stąd prędkość przepływu ciągłego wlewu wynosi 1 mg/godz.),
 - b) podawanie *s.c.* w dawkach frakcjonowanych 3 mg co 4 godz.,
 - c) doustnie 6 mg co 4 godz. (zwykle zaleca się zaokrąglenie do najbliższej wielokrotności 5 mg, czyli w tym przypadku 5 mg co 4 godz.); dawka 5 mg wynika z biodostępności morfiny po podaniu doustnym, która jest 2–3-krotnie niższa w porównaniu z podawaniem drogą parenteralną.

W przypadku braku możliwości wykorzystania drogi dożytnej można podawać morfina podskórnie (np. 1–2 mg* co 15–20 min**, aż do początku zauważalnego złagodzenia bólu lub wystąpienia działań niepożądanych, takich jak sedacja; następnie kontynuacja leczenia według zasad podanych wyżej). Jednak ze względu na brak

dostatecznej liczby badań dotyczących skuteczności takiego postępowania, zaleca się wybór drogi dożylniej. U większości pacjentów dawka skuteczna uzyskana drogą miareczkowania z wykorzystaniem drogi dożylnej jest równa lub mniejsza niż 10 mg.

*Dawka frakcjonowana morfiny podawanej drogą parenteralną zalecana u pacjentów z masą ciała < 60 kg, ze współistniejącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i/lub przyjmujących leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) wynosi zazwyczaj 1 mg.

**Częstotliwość podawania wynika z czasu pojawiania się szczytowego stężenia morfiny w surowicy w zależności od drogi podania leku.

Zamiana jednego opioidu na inny

U niektórych chorych istnieje potrzeba zamiany na inny, alternatywny opioid. Wskazaniami do takiej zmiany mogą być trudne do kontrolowania działania niepożądane, niekorzystny wskaźnik: efekt przeciwbólowy/działania niepożądane oraz rozwój tolerancji na pierwszy opioid. Należy z dużą ostrożnością podchodzić do tablic dawek równoważnych, a szczególnie gdy wskazaniem jest rozwój tolerancji lub gdy pierwszy opioid podawany jest już w wysokich dawkach. Zaleca się rozpoczęcie od 1/2–1/4 obliczonej dawki równoważnej. Zamiana na metadon odbywa się według odmiennych zasad niż w odniesieniu do innych opioidów i powinni ją przeprowadzać specjaliści.

Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem leków opioidowych

Stosowanie opioidów wiąże się z występowaniem działań niepożądanych. Do często pojawiających się należą: zaparcia, nudności, wymioty i senność. Ponadto niekiedy obserwuje się: świąd, poty, suchość w jamie ustnej, neurotoksyczność spowodowaną opioidami (m.in. mio-klonie, pobudzenie, splątanie, halucynacje, alodynia) oraz hiperalgeję opioidową. Ponadto zwraca się uwagę na możliwość hamowania osi podwzgórzowo-przysadkowej i supresji hormonalnej. Z tego powodu, szczególnie u osób przyjmujących długotrwale opioidy, w przypadku wystąpienia podejrzenia dysfunkcji podwzgórzowej należy skierować chorego do endokrynologa i rozważyć substytucję hormonalną. Dotychczas nie wyjaśniono klinicznego znaczenia potencjalnego hamowania układu immunologicznego przez niektóre opioidy. Tym mechanizmem próbuje się wytłumaczyć

zwiększoną podatność na zakażenia u narkomanów. Jednocześnie sam ból ma działanie immunosupresyjne, stąd jego złagodzenie przy użyciu opioidów może poprawić funkcję immunologiczną. Do sporadycznie występujących działań niepożądanych opioidów (najczęściej zdarzających się z winy lekarza zalecającego niewłaściwe zastosowanie opioidów) zalicza się uzależnienie oraz depresję oddechową.

Wszystkim tym objawom należy zapobiegać lub je leczyć zgodnie z drabiną analgetyczną WHO.

Koanalgetyki

Preparaty te stosuje się głównie w leczeniu bólu neuropatycznego. Należą do nich przede wszystkim leki przeciwdepresyjne i przeciwpadaczkowe (tab. 3 i 4).

Mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych polega na zahamowaniu zwrotnego wychwytu noradrenalin i serotoniny ze szczeliny synaptycznej, co powoduje nasilenie działania hamującego proces nocycypcji przez aminy biogenne na poziomie rdzenia kręgowego. Działanie przeciwbólowe może również wynikać z działania hamującego na receptory opioidowe, NMDA, zablokowania przewodnictwa kanałów sodowych oraz działania sympatykolytycznego. Leki przeciwdepresyjne zwiększają przeciwbólowe działanie opioidów, zmniejszają napięcie mięśni i działają przeciwłękowo. Wśród leków przeciwdepresyjnych najwyższą skuteczność wykazują trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TCA, *tricyclic antidepressant*), stąd mimo wielu działań niepożądanych najczęściej leczenie rozpoczyna się od amitryptyliny.

Leki wybiórczo hamujące wchłanianie zwrotne serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*), takie jak paroksetyna czy fluoksetyna, działają o wiele słabiej niż amitryptylina lub imipramina.

Wybiórcze inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenalin i serotoniny (SNRI, *serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*), takie jak wenflaksyna i duloksetyna, są mniej skuteczne niż TCA, ale są bardziej efektywne niż SSRI. Zastosowanie TCA wiąże się z uciążliwymi działaniami niepożądanymi: suchością w ustach, zaparciami, zaburzeniami w oddawaniu moczu, podwójnym widzeniem i zaburzeniami rytmu serca; dotyczy to zwłaszcza osób w podeszłym wieku. W przebiegu leczenia mogą także wystąpić zaburzenia poznawcze, nadmierna sedacja, hipotonia ortostatyczna i zmniejszenie aktywności seksualnej. Leków tych, a także leków z grupy SSRI i SNRI, nie powinno się kojarzyć z tramadolem.

Znacznie mniejszą liczbę działań niepożądanych obserwuje się przy stosowaniu leków z grupy SSRI i SNRI, jednak ich skuteczność jako preparatów koanalgetycznych jest mniejsza niż TCA.

Leki przeciwpadaczkowe, takie jak karbamazepina, fenytoina czy lamotrygina, hamują nadpobudliwość neu-

Tabela 4. Leki przeciwpadaczkowe stosowane w leczeniu bólu neuropatycznego w przebiegu nowotworów

Table 4. Antiepileptic drugs in cancer-related neuropathic pain treatment

Lek	Dawkowanie wstępne	Dawkowanie maksymalne
Gabapentyna	100–300 mg wieczorem	Stopniowo do 1200–2400 mg/d., maksymalnie 3600 mg/d. ^a
Pregabalina	75 mg 2 × d.	Stopniowo do 300 mg/d., maksymalnie 600 mg/d. ^b
Karbamazepina	100–200 mg 1–2 × d. ^c	Stopniowo do 1200 mg/d.
Kwas walproinowy/ /walproinian sodu ^d	300 mg	Stopniowo do 1500 mg/d.
Lamotrygina	25 mg	Stopniowo do 200 mg/d. ^e

^a — u pacjentów młodszych, bez cech wyniszczenia i niewydolności nerek oraz nieotrzymujących leków działających depresyjnie na OUN dawka gabapentyny może być początkowo zwiększana szybko w ciągu kilku następujących po sobie dni do dawki 3 × 300 mg. Następnie jeśli trzeba, można zwiększać dawkę o 300 mg/dobę co 3 dni; ^b — dawka leku może być zwiększana co 3–7 dni; ^c — u osób w podeszłym wieku zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 100 mg. Należy kontrolować parametry morfologii, czynności wątroby i nerek; ^d — wskazane oznaczenie stężenia leku w krwi obwodowej; ^e — zwiększanie dawki powinno się odbywać bardzo powoli, co 2 tygodnie

ronów poprzez oddziaływanie na przewodnictwo w patologicznych kanałach sodowych, natomiast gabapentyna i pregabalina działają na podjednostkę α -2- δ drożyny białka G regulowanego napięciem kanału wapniowego. Leki przeciwpadaczkowe, takie jak karbamazepina i fenytoina, powodują więcej działań niepożądanych, dlatego też obecnie preferuje się gabapentynę i pregabalinę. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi towarzyszącymi stosowaniu tych leków są sedacja, zaburzenia równowagi, nudności i obrzęki obwodowe. Do rzadziej stosowanych koanalgetyków zalicza się niespecyficzne inhibitory receptora NMDA (np. ketamina, dekstrometorfan), leki o działaniu powierzchniowym (lidokaina, kapsaicyna) oraz klonidynę.

W leczeniu bólu kostnego związanego z przerzutami do kości, zwłaszcza w przebiegu raka piersi, raka gruczołu krokowego i szpiczaka, stosuje się bisfosfoniany przede wszystkim w formie dożylniej, na przykład pamidronian w dawce 90 mg w pojedynczym wolnym wlewie. Rzadziej podaje się kalcytoninę domięśniowo, podskórnie lub donosowo. W bólach kostnych oraz wynikających z ucisku na różne struktury (z ucisku rdzenia kręgowego, z podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego, z obrzęku tkanek miękkich lub ich nacieczenia) podaje się kortykosteroidy. Najczęściej stosuje się deksametazon w dawkach 2–24 mg/dobę.

Interakcje lekowe opioidów

Tramadol

Jest metabolizowany przez CYP2D6 do 0-desmetylotramadolu, metabolitu 6-krotnie silniejszego niż lek macierzysty. Osoby, które fenotypowo należą do prawi-

dłowo metabolizujących, po zastosowaniu tramadolu odczuwają znacznie silniejsze działanie przeciwbólowe i występuje u nich więcej działań niepożądanych niż u osób słabo metabolizujących ten lek. Tramadol nasila działanie depresyjne leków nasennych, na przykład benzodwazepin na OUN, a podany łącznie z lekami neuroleptycznymi może wywoływać drgawki. Preparat ten należy stosować ostrożnie z lekami hamującymi aktywność CYP2D6, takimi jak leki przeciwpsychotyczne: haloperidol i tiorydazyna, a także lekami przeciwdepresyjnymi: fluoksetyną, fluwoksaminą, paroksetyną, sertralina oraz kilkoma innymi, w tym cymetydyną.

Kodeina

Jest sklasyfikowana jako słaby opioid, chociaż jej cząsteczka pozbawiona jest działania analgetycznego. Jest ona metabolizowana do glukuronianu kodeiny, który jest wydalany z moczem. Około 2–10% kodeiny ulega zmetabolizowaniu do morfiny. Proces ten odbywa się przy udziale izoenzymu CYP2D6, który może nie być aktywny u około 9% ludzi białej rasy. Kodeina wykazuje synergistyczny wpływ depresyjny na OUN z lekami nasennymi, przeciwdepresyjnymi, benzodiazepinami, neuroleptykami i klonidyną

Morfina

Jest czystym agonistą receptora μ . W procesie glukuronizacji powstają metabolity: M6G, który posiada silniejsze niż morfina działanie analgetyczne, i M3G, pozbawiony działania analgetycznego. M3G może antagonizować działanie morfiny i jest odpowiedzialny za powstanie objawów wskazujących na neurotoksyczne działanie, takich jak hiperalgezia, alodynia i mioklo-

nie. Metabolity wydane są przez nerki, co powoduje, że niewydolność nerek, ale także podeszły wiek, doustna droga podania leku (efekt pierwszego przejścia) i wyższe dawki są czynnikami wpływającymi na wyższe stężenie metabolitów morfiny we krwi. Morfina działa synergistycznie z lekami wpływającymi depresyjnie na OUN (leki nasenne, uspokajające, anksjolityki, leki przeciwhistaminowe oraz leki beta-adrenolityczne mające zdolność do przechodzenia do OUN). Morfina jest metabolizowana przy udziale izoenzymu CYP2D6 i proces ten jest hamowany przez inhibitory CYP2D6 (haloperidol, tioridazyna, fluoksetyna, paroksetyna i kłomipramina).

Fentanyl

Jest czystym agonistą receptora μ , nasila depresyjny wpływ na OUN leków nasennych, uspokajających, benzodiazepin oraz leków przeciwhistaminowych przenikających do OUN. Lek ten ulega metabolizmowi wątrobowemu przy udziale izoenzymu CYP3A4, zatem podanie go z lekami hamującymi aktywność tego izoenzymu zwiększa ryzyko wystąpienia depresji oddechowej oraz bradykardii.

Oksykodon

Jest agonistą receptorów μ i jest metabolizowany w wątrobie do noroksykodonu i oksymorfonu, który wykazuje małą aktywność analgetyczną, bez znaczenia klinicznego. Metabolizm oksykodonu odbywa się przy udziale izoenzymu CYP2D6 i jest hamowany przez inhibitory tego enzymu. Oksykodon stosowany łącznie z lekami przeciwdepresyjnymi może nasilać ich działanie. Nasila on również działanie miorelaksantów i stosowany łącznie z nimi może spowodować niewydolność oddechową. Nie zaleca się łączenia go z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO).

Metadon

Jest agonistą receptorów opioidowych stosowanym w leczeniu przewlekłego bólu, a także uzależnienia od opioidów. Dostępna na rynku jest mieszanina racemiczna zawierająca enancjomery — R-metadon (L-metadon) i S-metadon (D-metadon). R-metadon wykazuje w stosunku do receptorów opioidowych μ i δ 10-krotnie większe powinowactwo w porównaniu z S-metadonem.

Leki działające depresyjnie na OUN podawane łącznie z metadonem mogą spowodować depresję OUN, hypotonię, głęboką sedację i śpiączkę. Metadon może podnieść stężenie i efekt działania β_1 selektywnych leków β -adrenolitycznych, dekstrometorfanu, fluoksetyny i lidokainy. Leki indukujące CYP3A4 (karbamazepina, fenobarbital) mogą obniżyć skuteczność metado-

nu. Inhibitory CYP3A4 (azolowe leki przeciwgrzybicze, diklofenak, doksycyлина, propofol, leki przeciwdepresyjne — fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, citalopram) mogą zwiększać stężenie metadonu. Metadon może spowodować wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, a nawet wystąpienie potencjalnie śmiertelnych komorowych zaburzeń rytmu serca.

Buprenorfina

Jest półsyntetycznym opioidem należącym do grupy częściowych agonistów receptora opioidowego μ . Ulega ona aktywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia, dlatego podawana doustnie ma małą biodostępność, jednak podawana podjęzykowo wchłania się skutecznie i wywołuje analgetyczny efekt. Silnie (w 96%) łączy się z białkami osocza. Metabolizowana jest w procesie N-dealkilacji do norbuprenorfiny i dwóch innych metabolitów (niezidentyfikowanych). Metabolizm odbywa się przez CYP3A4. Wydalana jest głównie z kałem, a jedynie w około 10–30% — z moczem; z tego powodu niewydolność nerek nie jest wskazaniem do zmniejszenia jej dawki. Aktywność CYP3A4 może być zmniejszona u osób z niewydolnością wątroby.

Buprenorfina może wchodzić w interakcje z lekami, które oddziałują na CYP3A4. Mogą to być inhibitory (leki przeciwgrzybicze, makrolidy) lub leki indukujące CYP3A4 (fenobarbital, karbamazepina, fenytoina).

Bóle przebijające

Ból przebijający to nagłe nasilenie dolegliwości bólowych, mimo właściwego leczenia bólu podstawowego.

Ból przebijający cechuje się:

- napadowym charakterem;
- szybkim czasem narastania (kilka minut);
- krótkim czasem trwania (ok. 30 minut);
- znacznym nasileniem.

Ból przebijający może mieć charakter spontaniczny, zaskakujący dla chorego, o zróżnicowanym mechanizmie powstawania. Przykładem może być napadowy, krótkotrwały ból o bardzo dużym nasileniu u chorych na raka trzustki. Ból może mieć również charakter incydentalny i występować w związku z ruchami, zabiegami pielęgnacyjnymi i rehabilitacją. Przykładem mogą być zaostrzenia bólu u chorych z patologicznym złamaniem kości. Nasilenia bólu mogą także występować pod koniec czasu działania opioidu albo wtedy, gdy stosowane dawki opioidu są zbyt niskie („ból końca dawki”).

W przypadku incydentalnych bólów spowodowanych przerzutami do kości należy rozważyć radioterapię lub leczenie radioizotopami oraz odpowiednie zaopatrzenie ortopedyczne. U niektórych chorych na zaawansowanego raka trzustki obserwuje się zmniejszenie

bólu pod wpływem paliatywnej chemioterapii. W przypadku bólów incydentalnych zaleca się prewencyjne podanie dodatkowej dawki opioidu o natychmiastowym uwalnianiu (zazwyczaj równej 1/12–1/6 dobowej dawki regularnie stosowanego opioidu, z uwzględnieniem dawek równoważnych) i/lub nieopiodowego analgetyku (metamizol, paracetamol, ketoprofen). Jeżeli ból przebijający wywołany jest przez kaszel, powinno się zastosować lek przeciwkaszlowy. Ponadto zniesienie bólu podstawowego i bólów przebijających umożliwiają blokady, neurolizy i termolezje układu współczulnego oraz wybranych nerwów czuciowych. U chorych na nieoperacyjnego raka trzustki i inne nowotwory nadbrzucha szczególnie przydatna bywa neuroliza splotu trzewnego.

Postępowanie w bólach wywołanych bolesnymi zabiegami/procedurami diagnostycznymi u chorych na nowotwory

W takich sytuacjach wskazana jest konsultacja i udział anestezjologa podczas przeprowadzania zabiegu.

Bóle kostne

Mogą być spowodowane przerzutami do kości lub rzadziej pierwotnymi nowotworami kości. Przerzuty do kości mogą być bezobjawowe lub powodować ból o bardzo znacznym nasileniu, najczęściej w wyniku patologicznych złamań, którym w zależności od lokalizacji mogą towarzyszyć objawy uszkodzenia rdzenia kręgowego i innych struktur nerwowych. Przerzuty do kości najczęściej są zlokalizowane (w kolejności zmniejszającej częstotliwości) w kręgosłupie, bliższej nasadzie kości udowej, miednicy, żebrach, mostku, bliższej nasadzie kości ramiennej i czaszce. W przypadku bólów kostnych należy stosować leki opioidowe zgodnie z drabiną analgetyczną oraz zwiększyć dawkę NLPZ do uzyskania efektu analgetycznego, nie przekraczając zalecanych dawek maksymalnych. W zlokalizowanym bólu kostnym należy rozważyć radioterapię miejscową, a w przypadku zmian rozsianych — leczenie radioizotopami lub napromienianie połowy ciała. W zlokalizowanym bólu kostnym znajdują zastosowanie blokady nerwu obwodowego (np. międzyżebrowego), ciągłe techniki znieczulenia miejscowego: splotów nerwowych, zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, a także kojarzenie przeciwbólowego leczenia miejscowego z opioidami lub lekami koanalgetycznymi. W przypadku wielomiejscowych bólów kostnych spowodowanych przerzutami należy rozważyć stosowanie bisfosfonianów, kortykosteroidów, leczenie hormonalne lub chemioterapię. U wybranych

chorych, szczególnie w przypadku przerzutów do trzonów kręgów lub do szyjki kości udowej, wskazane jest leczenie chirurgiczne.

Ból neuropatyczny

Ból neuropatyczny u chorych na nowotwór może być spowodowany rozrostem nowotworu w strukturach nerwów czaszkowych, splotów lub naciekaniem nowotworu w strukturach przestrzeni podpajęczynówkowej. Mogą również występować radikulopatie lub mononeuropatie powstałe w wyniku naciekania nowotworowego lub zastosowanego leczenia (radioterapia, chemioterapia, leczenie chirurgiczne — przetrwały ból pooperacyjny). Ból neuropatyczny opisywany jest zazwyczaj jako elektryzujący, parzący, piekący lub przeszywający. Może on pojawić się samoistnie lub być wzbudzany przez bodźce zewnętrzne z towarzyszącymi parestezjami i zaburzeniami czucia. W leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory stosuje się opioidy oraz koanalgetyki, przede wszystkim leki przeciwdepresyjne oraz przeciwpadaczkowe, a w przypadku bólu związanego z przeczulicą skóry — lidokainę w plastrach lub kapsaicynę w kremie.

Inne metody leczenia bólu u chorych na nowotwory

Inne metody leczenia bólu przedstawiono w tabeli 5. Wśród nich szczególne miejsce zajmują blokady i zabiegi neurodestrukcyjne. Techniki znieczulenia miejscowego mogą być przydatne w ustaleniu źródła pochodzenia bólu (blokady diagnostyczne) oraz w celu określenia skuteczności planowanego zabiegu neurodestrukcyjnego.

Stosowanie technik znieczulenia miejscowego jest wskazane, gdy nieskuteczna jest farmakoterapia zalecana przez WHO według trójstopniowej drabiny analgetycznej, gdy podawanie systemowe leków powoduje poważne działania niepożądane, w kryzysie bólowym i gdy pacjent nie może lub nie chce być leczony systemowo. Farmakoterapia według zaleceń WHO jest skuteczna u około 85% chorych, natomiast u pozostałych, u których występuje oporność na leczenie farmakologiczne, należy rozważyć zastosowanie technik znieczulenia miejscowego.

Szczególne zastosowanie w terapii bólu u chorego na nowotwór mają blokady lub zabiegi neurodestrukcyjne w obrębie układu współczulnego: nerwów trzewnych i splotu trzewnego, splotu podbrzusznego górnego czy zwoju nieparzystego Waltera.

Blokady lub neuroliza zwoju gwiazdźdźistego mogą być wskazane u chorych z nowotworowymi bólami w za-

Tabela 5. Inne metody leczenia bólu w przebiegu nowotworów

Table 5. Other methods of cancer-related pain management

Metoda	Przykłady
Modyfikacja przebiegu choroby	Radioterapia Terapia hormonalna Chemioterapia Antybiotykoterapia Leczenie chirurgiczne
Metody fizykalne	Termoterapia TENS Akupunktura?
Psychologiczne	Relaksacja Terapia poznawcza i behawioralna
Blokady i zabiegi neurodestrukcyjne	Techniki znieczulenia miejscowego Neurolizy Termolezja Kriolezja Zabiegi neurochirurgiczne
Metody poprawiające jakość życia i modyfikujące sposób zachowania	Zachowawcze leczenie ortopedyczne (gorsety, kołnierze ortopedyczne, laski łokciowe) Chirurgiczne leczenie ortopedyczne Unieruchomienie bolesnej części ciała Unikanie wszelkiej aktywności wywołującej ból

TENS (*transcutaneous electrical nerve stimulation*) — przezskórna stymulacja nerwów

kresie głowy i szyi, z neuralgią popółpaścową, przerzutami nowotworu do kręgów szyjnych oraz zespołami bólu neuropatycznego także po radio- i chemioterapii. Efektem neurolizy splotu trzewnego jest zablokowanie przewodzenia impulsów nocyceptywnych z górnej części przewodu pokarmowego (trzustka, wątroba, żołądek, śledziona i nerki) i w tej grupie chorych może być ona skuteczna.

Blokady i neuroliza splotu podbrzusznego mogą być skuteczne w nowotworach, ale także w innych zespołach bólowych narządów miednicy oraz w bolesnych skurczach odbytu (tenesmus), które mogą wystąpić jako późne powikłanie radioterapii.

Blokady lub neuroliza pnia współczulnego w odcinku lędźwiowym mogą być skuteczne w bólu spowodowanym nowotworem w dolnej części ciała, na przykład w przerzutach do trzonów kręgów lędźwiowych, a także w pleksopatiach jatrogennych.

Blokady i neuroliza zwoju nieparzystego Waltera mogą być skuteczne w bólach krocza u chorych na raka szyjki lub trzonu macicy, jelita grubego, odbytnicy, pęcherza moczowego, jak również bólach fantomowych po usunięciu odbytnicy.

Blokady centralne (zewnątrzoponowe i podpajęczynówkowe) stosowane techniką ciągłą są wskazane, jeśli podawane systemowo leki opioidowe nie przynoszą

zadowalającej ulgi lub powodują poważne, nieakceptowane działania niepożądane.

Blokady obwodowego układu nerwowego zaleca się głównie jako metodę ułatwiającą ustalenie źródła pochodzenia bólu, w leczeniu bólu neuropatycznego spowodowanego naciekaniem guza lub bólu pochodzenia jatrogennego. W tych przypadkach stosuje się połączenie znieczulenia miejscowego z leczeniem kortykosteroidami.

Zespół mięśniowo-powięziowy, z obecnością punktów spustowych, często towarzyszy bólowi powstającemu w wyniku naciekania guza na struktury somatyczne, trzewne oraz bólowi neuropatycznemu. Ostrzykiwanie punktów spustowych w istotny sposób zmniejsza zapotrzebowanie na analgetyki opioidowe. Natomiast neurolizy tych struktur stosuje się rzadko, wyjątkiem jest neuroliza nerwu międzyżebrowego u chorych z patologicznymi złamaniami żeber.

Ból totalny — wpływ czynników psychicznych, społecznych i duchowych na odczuwanie bólu

Jest to ból doświadczany nie tylko w aspekcie fizycznym, ale wynikający także z przyczyn psychicznych, spo-

łecznych i duchowych. Można go rozpoznać szczególnie wtedy, gdy dominuje utrata sensu i znaczenia życia, poczucie braku nadziei i wiary w jakąkolwiek pomoc oraz „że to trwa i trwa bez końca”. „Ogniskiem zapalnym” dla bólu totalnego może być:

- źle leczony ból fizyczny, gdy chory nie wierzy w skuteczne leczenie przeciwbólowe, a samo nasilanie się bólu kojarzy się z przybliżaniem momentu śmierci;
- ból społeczny, związany z utratą ważnych funkcji zawodowych czy rodzinnych, gdy chory staje się coraz bardziej niesprawny i uzależniony od opieki innych osób; wówczas narasta w nim złość i bunt: „jestem już nikim”, „nikt mnie nie szanuje”;
- ból psychiczny, związany z zaburzeniami więzi rodzinnych i brakiem przebaczenia, sobie i innym;
- ból duchowy, w którym najbardziej dotkliwa jest utrata przekonania o sensie istnienia.

W przypadku bólu totalnego wskazana jest pomoc i wsparcie dotyczące różnych sfer bycia człowiekiem. Niezbędne jest skuteczne złagodzenie bólu fizycznego, konieczne do tego, aby ułatwić choremu proces akceptacji tego, co nieuchronne. Warto podjąć próbę udzielenia choremu pomocy oraz zrozumienia historii jego życia. Najlepiej to zrobić poprzez umożliwienie pacjentowi jej opowiedzenia i wysłuchanie go. Niezapomnianym doświadczeniem dla lekarza opiekującego się umierającym może być obserwowanie narastania nadziei i na nowo odkrywania sensu życia i umierania.

Ból w okresie umierania

Okres umierania w chorobie nowotworowej zazwyczaj charakteryzuje się jednoczesnym występowaniem znacznego osłabienia (zwykle chory nie wstaje już z łóżka i wymaga pomocy przy wielu czynnościach), braku apetytu oraz pragnienia, trudnościami w połykaniu (w tym leków doustnych), sennością lub jakościowymi zaburzeniami świadomości (w tym problemami ze skupieniem uwagi, czasami pobudzeniem) oraz zmniejszonym zainteresowaniem otoczeniem. Jeśli we wcześniejszym okresie ból leczony był właściwie, rzadko stanowi on większy problem w czasie umierania. Często wymagana jest jednak modyfikacja dawkowania i sposobu podawania leków (zazwyczaj zmiana drogi doustnej na podskórną). Czasem jednak w okresie umierania pojawiają się jako nowe lub nasilają się:

- bóle powstające jedynie w czasie ruchu, wynikające ze sztywności w stawach i skurczu mięśni. Powinno się im zapobiegać, planując wcześniej odpowiednią pielęgnację, zmianę pozycji ciała, ruchy w stawach. Jeśli zostało to zaniedbane, pomocne może być zastosowanie niewielkiej dawki benzodiazepin;

- ból kostny w przypadku zaprzestania podawania NLPZ, gdy chory przestał połykać. Można rozważyć podawanie NLPZ doodbytniczo lub podskórnie albo też podwyższyć dawkę opioidów. Jednocześnie bóle kostne mogą się zmniejszyć w wyniku ograniczenia poruszania się chorego. Czasami u wyniszczonych chorych nagły silny ból kostny może wskazywać na wystąpienie patologicznego złamania podczas przenoszenia, przewracania lub nieumiejętnej pielęgnacji chorego;
- ból związany z odleżynami, jeśli nie prowadzono właściwej profilaktyki. W takim przypadku zaleca się wybór najbezpieczniejszej metody postępowania, na przykład w formie miejscowo podawanej morfiny w żelu;
- ból przy przełykaniu w grzybicy jamy ustnej, łagodzony przez zastosowanie odpowiedniej pielęgnacji jamy ustnej i leków przeciwgrzybiczych;
- ból z powodu zatrzymania moczu albo zaporcia, wymagający założenie cewnika czy też zastosowania lewatywy.

Ważne jest, aby bolesne zabiegi pielęgnacyjne przeprowadzać w okresie maksymalnego działania przeciwbólowego leków lub po prewencyjnym podaniu dodatkowej dawki analgetyku. U chorych, którzy nie mogą już werbalnie zgłaszać swoich dolegliwości, opiekunowie interpretują pojękiwania, niepokój ruchowy czy grymasy twarzy jako przejaw bólu. Zanim jednak podwyższy się dawkę analgetyku, lepiej upewnić się, czy nie jest to raczej wyraz dyskomfortu wynikającego z przepełnionego pęcherza moczowego lub zalegania mas kałowych w odbytnicy. Chory może też pojękiwać czy próbować wstać z łóżka, po prostu poszukując ręki bliskiej osoby i dotykanie go przez nią będzie go uspokajało. Czasami obserwuje się też tak zwaną reakcję na przeszkadzanie, która objawia się jęczeniem przy przewracaniu chorego, co sugeruje ból wywołany ruchem. Jeśli jednak chory, nawet ze znacznymi zaburzeniami świadomości, jest uprzedzony o podejmowanych wobec niego czynnościach, w czasie ich wykonywania zachowuje się zupełnie spokojnie. Należy pamiętać, że pobudzenie, a nawet splątanie u chorego może być efektem neurotoksyczności wywołanej opioidami, najczęściej wskutek kumulacji metabolitów morfiny w przypadku narastającej niewydolności nerek. W zależności od sytuacji należy wtedy zmniejszać dawkę leku, podawać go rzadziej lub zwiększyć nawodnienie. W rzadkich przypadkach obserwuje się tak zwaną hiperalgeję opioidową, czyli zwiększanie się bólu pod wpływem opioidów. Zazwyczaj ból pierwotny spowodowany rozrostem nowotworu o charakterze zlokalizowanym jest nadal dobrze kontrolowany, ale powstaje ból uogólniony, który chory może mylić z bólem pierwotnym. Niekiedy dochodzi do przeczulicy skóry. Zwiększanie regularnej dawki opioidów jest mało skuteczne lub pomaga tylko na

krótki czas, po czym ból znowu się nasila. Najbardziej skuteczne w takim przypadku jest zmniejszenie dawki dotychczas stosowanego opioidu i wybór postępowania łagodzącego hiperalgezę opioidową w zależności od sytuacji. W czasie umierania należy być uwrażliwionym na przejawy bólu totalnego, wymagającego nie tylko właściwego leczenia przeciwbólowego, ale też wsparcia psychicznego i duchowego.

Satysfakcjonujące łagodzenie bólu okresu umierania jest podstawowym wykładnikiem oceny jakości umierania. Do innych parametrów zalicza się łagodzenie innych objawów, poznanie woli chorego i — o ile to możliwe — spełnienie jego życzeń dotyczących sposobu leczenia i miejsca umierania, wzmocnienie poczucia jego godności przez umożliwienie wypełnienia ważnych dla niego spraw oraz niestosowanie uporczywej terapii.

To, w jakim stopniu łagodzony był ból okresu umierania, w dużej mierze warunkuje przebieg żałoby osieroczonej rodziny.

Piśmiennictwo

- Deandrea S., Montanari M., Moja L., Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1985–1991.
- World Health Organization. *Cancer pain relief* (2nd ed.). World Health Organization, Geneva 1996.
- Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. *Br. J. Cancer* 2001; 84: 587–593.
- EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Expert Working Group of the European Federation of Neurological Societies. *Eur. J. Neurol.* 2008; 13: 1153–1169.
- Jost L., Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations. *Ann. Oncol.* 2008; 19 (supl. 2): 119–121.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Ból nowotworowy u dorosłych*. National Comprehensive Cancer Network 2007.
- Dworkin R.H., O'Connor A.B., Backonja M. i wsp. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237–251.
- Pergolizzi J., Böger R.H., Budd K. i wsp. Consensus statement. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: Consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Practice* 2008; 8: 287–313.
- Twycross R., Wilcock A. *Palliative Care Formulary* (3rd ed.). Dostępne na: www.palliativedrugs.com.
- Mercadante S. Opioid titration in cancer pain. W: *Pain 2008 an updated review*. Refresher Course Syllabus, IASP Press, Seattle 2008: 13–18.
- Wordliczek J., Dobrogowski J. (red.) *Leczenie bólu*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
- Dobrogowski J., Przekłasa-Muszyńska A., Woroń J., Wordliczek J. Zasady kojarzenia leków w terapii bólu. *Med. Paliat. Prakt.* 2007; 1: 6–15.
- Dobrogowski J., Wordliczek J. Ból w chorobie nowotworowej. W: Krzemieniecki K. (red.) *Leczenie wspomagające w onkologii*. Termedia, Poznań 2008: 136–149.
- Jarosz J., Hilgier M., Kaczmarek Z., de Walden-Galuszko K. *Leczenie bólów nowotworowych*. W: *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2009 r.* Część I. Via Medica, Gdańsk 2009.