

Anna Przeklasa-Muszyńska

Zakład Badania i Leczenia Bólu Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

# Czy stosując farmakoterapię, można skutecznie kontrolować bóle trzewne u chorych na nowotwór?

Can be effectively controlled visceral cancer related pain with using pharmacological treatment?

## Streszczenie

Dolegliwości bólowe często występują u pacjentów chorujących na nowotwór. Pomimo dostępnych metod wciąż wielu z nich cierpi z powodu złej kontroli bólu, szczególnie w zaawansowanej fazie choroby nowotworowej. W niektórych rodzajach nowotworów, jak na przykład w raku trzustki, ból jest obecny u prawie wszystkich pacjentów. Od wielu lat w praktyce klinicznej stosowany jest schemat leczenia farmakologicznego zaproponowany przez WHO, według którego wyboru leku przeciwbólowego dokonuje się w zależności od nasilenia dolegliwości bólowych. W sytuacjach, kiedy leczenie farmakologiczne nie jest dostatecznie efektywne, stosowane są metody zaawansowane: techniki znieczulenia miejscowego, zabiegi neurodestrukcyjne. W prezentowanym przypadku u pacjenta z rakiem trzustki zastosowano leczenie farmakologiczne, weryfikując je stosownie do narastania dolegliwości bólowych, zgodnie z obowiązującymi zasadami. Ze względu na to, że ból trzewny nie zawsze można skutecznie leczyć czystymi agonistami receptora opioidowego typu mi, u pacjenta zastosowano oksykodon. Główny mechanizm działania oksykodonu jest związany z pobudzeniem obwodowych i ośrodkowych receptorów opioidowych typu mi oraz kappa. Receptory opioidowe typu kappa uczestniczą w mechanizmach powstawania bólu trzewnego, dlatego też lek ten wykazuje wysoką skuteczność w znoszeniu bólu trzewnego. Ze względu na współistniejące schorzenia i ich leczenie nie było możliwości zastosowania technik inwazyjnych. Skuteczność oksykodonu w znoszeniu bólu trzewnego potwierdza zaprezentowany przypadek pacjenta z bólem w przebiegu nowotworu trzustki. Zaproponowane leczenie, po jego modyfikacji, przyniosło ulgę w dolegliwościach bólowych, nie powodując istotnych objawów niepożądanych.

*Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 3: 125–128*

**Słowa kluczowe:** ból trzewny, farmakoterapia, receptory opioidowe, oksykodon

## Abstract

Pain occurring in many patients suffering from cancer. Despite the currently available therapeutic methods, many patients still suffer from bad pain control, especially in the advanced stages of the illness. In some types of cancer, such as pancreatic cancer pain occurs in almost all patients. For many years now in clinical practice is used the pharmacological treatment diagram suggested by WHO, according to which the selection of analgesics is done according on the severity of pain. When pharmacological treatment is not sufficiently effective advanced methods of treatment are used: local anesthesia techniques, destruction of the neural structures were performed. In the present case of a patient with pancreatic cancer have been treated with pharmacological methods, according to the severity of pain, in accordance with the treatment diagram.

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Anna Przeklasa-Muszyńska  
Zakład Badania i Leczenia Bólu Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum  
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków  
e-mail: aprzemusz@wp.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 3, 125–128  
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

Due to the fact that not always the visceral pain can be effectively treated with pure mu opioid receptor agonist, for this patient oxycodone were used. Main mechanism of action of oxycodone is related to the stimulation of central and peripheral mu and kappa opioid receptors. Kappa opioid receptors are involved in the mechanisms of visceral pain, and therefore the drug is highly effective in visceral pain. Because of the concomitant diseases and their treatment invasive techniques were not possible. The efficacy of oxycodone in visceral pain were confirmed in case of the patient with pancreatic cancer pain. The proposed treatment, after the modification has brought pain relief without significant side effects.

*Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 3: 125–128*

**Key words:** visceral pain, pharmacological treatment, opioid receptors, oxycodone

Dolegliwości bólowe towarzyszą wielu chorobom przewlekłym. Około 90% pacjentów z chorobą nowotworową w trakcie jej trwania doświadcza bólu o co najmniej średnim natężeniu [1]. Ponad połowa pacjentów odczuwa dolegliwości bólowe w trakcie leczenia przeciwnowotworowego, 42% pacjentów cierpi z powodu złej kontroli bólu, szczególnie w zaawansowanej fazie choroby [2]. Podstawowym celem każdej terapii przeciwbólowej jest uzyskanie maksymalnego, możliwego do osiągnięcia, efektu analgetycznego przy minimalnym występowaniu działań niepożądanych [3]. Od wielu lat w praktyce klinicznej stosowany jest schemat leczenia farmakologicznego zaproponowany przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), według którego wyboru leku przeciwbólowego dokonuje się w zależności od nasilenia dolegliwości bólowych [3, 4]. W wielu przypadkach dzięki indywidualnie dobranej farmakoterapii, z uwzględnieniem różnych mechanizmów powstawania bólu (ból receptorowy, neuropatyczny), można skutecznie kontrolować dolegliwości bólowe. Tylko około 10–30% pacjentów wymaga zaawansowanych metod leczenia, zastosowania technik znieczulenia miejscowego (zewnątrzożonowa, podpajęczynówkowa droga podania leków) lub zabiegów neurodestrukcyjnych [1, 3, 4]. W niektórych rodzajach nowotworów ból występuje u większości chorujących na nie pacjentów. Tak jest w przypadku raka trzustki, który jest powodem bólu u 98% pacjentów chorujących na ten nowotwór. Dominuje u nich ból trzewny pochodzący z narządów wewnętrznych. Główne cechy tego rodzaju bólu to rozproszona lokalizacja, niekiedy ból o dużym nasileniu (czasem niewspółmiernie do patologii) oraz współwystępowanie bólu rzutowanego [5]. Farmakologiczne leczenie takiego rodzaju bólu często bywa trudne i nie zawsze w pełni efektywne. W tej grupie pacjentów wykonuje się zabiegi neurodestrukcyjne splotu trzewnego lub nerwów trzewnych [3].

## Opis przypadku

Sześćdziesięcioośmioletni pacjent został skierowany do poradni leczenia bólu z oddziału chirurgicznego, gdzie był przyjęty z powodu dolegliwości bólowych w nadbrzuszu o znacznym nasileniu. Ból pojawił się około 6 miesięcy wcześniej, ale nie był zbyt silny [2–3/10 w skali numerycznej (NRS, *Numerical Rating Scale*)], ustępował po dostępnych bez recepty lekach przeciwbólowych. Nasilenie dolegliwości do poziomu około 6/10 w skali NRS nastąpiło około 2 tygodnie przed wizytą u chirurga, a ból nie przechodził po lekach stosowanych do tej pory. Dodatkowo wystąpiła znaczna utrata masy ciała — około 20 kg w ciągu 5 miesięcy.

Schorzenia współistniejące: utrwalone migotanie przedsionków, niedomykalność zastawki trójdzielnej — pacjent stosuje przewlekle leki przeciwzakrzepowe (acenokumarol), nadciśnienie tętnicze, torbiel nerki lewej, łagodny przerost gruczołu krokowego. Stan po laserowej chordektomii prawostronnej z powodu raka struny głosowej (2 lata wcześniej). Na oddziale chirurgicznym rozpoczęto diagnostykę, jednocześnie zastosowano plaster zawierający buprenorfinę w dawce 52,5 µg/godz., którą to dawkę zwiększono po tygodniu do 70 µg/godz. W dniu pierwszej wizyty w poradni leczenia bólu pacjent zgłosił zadowalającą kontrolę bólu podstawowego, ale też pojawianie się 2–3 epizodów jego zaostrzenia do 6–7/10 w skali NRS, szczególnie w godzinach nocnych, a także po jedzeniu. Dodatkowo pacjent skarżył się na nieprzyjemne „odbijania” i uczucie pełności w żołądku.

## Zaproponowane leczenie w poradni leczenia bólu

Utrzymano buprenorfinę w postaci plastra w dawce 70 µg/godz., zaproponowano buprenorfinę w postaci tabletek podjęzykowych po 0,4 mg w przypadku zaostrzenia bólu (ból przebijający), włączono prega-

balinę w dawce 75 mg/dobę, którą stopniowo zwiększono do  $2 \times 150$  mg/dobę, włączono octan megasterolu 20 ml/dobę. Dodatkowo zlecono metoklopramid 10 mg w razie występowania objawów gastrycznych („odbijania”, uczucie pełności w żołądku).

## Wizyta kontrolna

W trakcie wizyty kontrolnej po 4 tygodniach: ból był dobrze kontrolowany przy zastosowanym podczas pierwszej wizyty leczeniu. U pacjenta wykonano tomografię jamy brzusznej, w wyniku której stwierdzono obecność guza trzustki o nieregularnym obrysie, wielkości około  $48 \times 50 \times 32$  mm (głównie w trzonie narządu, częściowo w jego głowie), obejmującego pień trzewny, z naciekiem sięgającym tętnicy kręzkowej górnej, częściowo na nią nachodzącym. Pacjent został zakwalifikowany do radioterapii paliatywnej. Ze względu na obniżenie nastroju włączono mianserynę w dawce początkowej 10 mg, zwiększonej stopniowo do 30 mg/dobę.

## Kolejna wizyta, nieplanowana

Po tygodniu nastąpiło znaczne nasilenie dolegliwości bólowych. Dotychczasowe leki nie były skuteczne, ból podstawowy utrzymywał się stale na poziomie 5–7/10 w skali NRS. Pacjent rozpoczął radioterapię paliatywną. Zaproponowano rotację leku opioidowego na oksykodon. W prezentowanym przypadku ze względu na stosowaną przewlekłą terapię przeciwwkrzepową, której odstawienie wiązałoby się ze zbyt dużym ryzykiem (zarówno ze względu na współistniejące schorzenia kardiologiczne, jak i lokalizację procesu nowotworowego), zastosowanie technik inwazyjnych nie było możliwe. Przed włączeniem doustnego preparatu oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu u pacjenta ustalono dawkę leku za pomocą miareczkowania drogą dożylną. Podawano po 1 mg leku co 10 minut do uzyskania zmniejszenia dolegliwości bólowych do 1–2/10 w skali NRS. W trakcie miareczkowania pacjent był monitorowany pod kątem wystąpienia objawów niepożądanych. Przed rozpoczęciem procedury pacjent odczuwał dolegliwości bólowe na poziomie 6/10 w skali NRS. Na podstawie miareczkowania ustalono, że skuteczna dla pacjenta dawka oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu powinna wynosić  $2 \times 40$  mg/dobę. Zalecono także nowy lek na zaostrzenia dolegliwości, był to również preparat oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu dostępny w postaci roztworu doustnego 5 mg/5ml 3–4 razy dziennie w czasie zaostrzenia dolegliwości — zgodnie z zasadą, że dawka leku stosowanego na bóle przebijające powinna wynosić 10–20% dawki dobowej leku podstawowego [6–9].

## Kontrola po 2 tygodniach

Przez pierwszy tydzień zastosowane leczenie było skuteczne. Po tym czasie doszło do nasilenia się dolegliwości bólowych. W czasie wizyty pacjent zgłosił natężenie bólu na poziomie 4/10 w skali NRS. Pacjent podał, że odczuwa znaczną intensyfikację bólu około 8–9 godzin po aplikacji leku o kontrolowanym działaniu. Zastosowane dawki ratunkowe leku krótko działającego przynosiły ulgę w dolegliwościach na około 1 godzinę. Zweryfikowano dawkowanie oksykodonu do  $3 \times 60$  mg. Pozostałe leki chory przyjmował jak dotychczas.

## Aktualne leczenie

W czasie ostatniej wizyty pacjent określił, że ból jest dobrze kontrolowany. Z racji progresji choroby nowotworowej zastosowano stopniowe zmiany dawkowania leków przeciwbólowych adekwatnie do nasilania się bólu. Aktualnie pacjent stosuje oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu w dawce  $3 \times 80$  mg/dobę, pregabalinę  $2 \times 150$  mg/dobę, mianserynę 30 mg/dobę i metoklopramid  $1-3 \times 10$  mg. W zaostrzeniach dolegliwości bólowych, które zdarzają się 1–3 razy/dobę, stosuje doustny roztwór oksykodonu (preparat o szybkim uwalnianiu) w dawce 10 mg/dawkę. Pozostałe leki, przyjmowane z powodu innych schorzeń, stosowano jak dotychczas — bez zmian. Zalecono częstszą kontrolę międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*), gdyż w przypadku, kiedy pacjent stosuje oksykodon łącznie z doustnymi antykoagulantami, może dojść do zmiany działania antykoagulacyjnego [10–12].

Oksykodon jest lekiem opioidowym obecnie często i chętnie wykorzystywanym w leczeniu bólu towarzyszącego chorobie nowotworowej ze względu zarówno na jego profil działania analgetycznego, jak i małą częstość występowania działań niepożądanych w porównaniu z innymi opioidami [11–16]. Podany drogą doustną jest około 2-krotnie silniejszy od morfiny. Podany parenteralnie jest nieznacznie silniejszy od morfiny, a współczynnik dawek ekwiwalentnych dożylniej formy morfiny względem oksykodonu ustala się na poziomie 1:0,7 [12, 16, 17]. Główny mechanizm działania oksykodonu jest związany z pobudzeniem obwodowych i ośrodkowych receptorów opioidowych typu mi oraz kappa. Wpływ na receptory opioidowe typu mi i kappa powoduje mniejszy od czystych agonistów typu mi (np. morfina) efekt immunosupresyjny [17–19]. Obecnie uznaje się istotny udział receptorów kappa w analgetycznym mechanizmie działania oksykodonu [19, 20]. Receptory opioidowe typu kappa uczestniczą w mechanizmach powsta-

wania bólu trzewnego, dlatego też lek ten wykazuje wysoką skuteczność terapeutyczną właśnie w bólach o lokalizacji trzewnej. Receptory opioidowe kappa są zlokalizowane na zakończeniach obwodowych nerwów czuciowych w obrębie jelit oraz w rogach tylnych rdzenia kręgowego [18, 20]. W przypadku bólu trzewnego dochodzi do zjawiska „up regulacji” receptorów kappa w rdzeniu kręgowym oraz w mózgu, co może powodować brak efektywnej analgezji podczas stosowania innych leków opioidowych w bólu o lokalizacji trzewnej. Ten typ bólu trudno się leczy czystymi agonistami receptora opioidowego typu mi, natomiast oksykodon wykazuje tu szczególnie wysoką skuteczność [21, 22]. Można wręcz zaryzykować stwierdzenie, że oksykodon w tych przypadkach powinien być opioidem stosowanym z wyboru [19–21]. Oksykodon cechuje się wyższą w stosunku do morfiny biodostępnością po podaniu doustnym, wynoszącą nawet do ponad 80% (40–87%). Biodostępność formy o przedłużonym działaniu nie różni się od formy szybko działającej. W przypadku postaci krótko działającej oksykodon osiąga maksymalne stężenie w surowicy po około godzinie od podania [18].

Z uwagi na profil receptorowy oksykodonu, a w szczególności z uwagi na wpływ na receptory kappa, lek charakteryzuje się wysoką skutecznością w leczeniu bólu trzewnego [11, 15, 18]. Potwierdza to zaprezentowany przypadek pacjenta z bólem w przebiegu nowotworu trzustki. Zaproponowane leczenie, po jego modyfikacji, czyli zastosowaniu opioidu o kontrolowanym uwalnianiu nie 2, a 3 razy na dobę, u tego konkretnego chorego przyniosło satysfakcjonującą ulgę w dolegliwościach bólowych. U chorych na nowotwór zdarza się, że istnieje konieczność stosowania leków o kontrolowanym uwalnianiu nie 2, a 3 razy na dobę. System taki jest praktykowany ze względu na to, że zastosowanie większych dawek 2 razy na dobę powoduje objawy niepożądane, a rozłożenie tej samej dawki na schemat 3 razy na dobę często nie powoduje nasilenia tych objawów lub zmniejsza je. Zdarza się też, że metabolizm zostaje przyspieszony, co prawdopodobnie wystąpiło w tym konkretnym przypadku. Leczenie było skuteczne, nie powodowało istotnych klinicznie objawów niepożądanych.

### Piśmiennictwo

1. Malec-Milewska M., Krajnik M., Wordliczek J. Chory na nowotwór — kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2013.
2. Breivik H., Cherny N., Collett B. i wsp. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann. Oncol.* 2009; 20 (8): 1420—1433.
3. Leczenie bólu. Dobrogowski J., Wordliczek J. (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011.
4. Beaulieu P., Lussier D., Porecca F. i wsp. Pharmacology of pain. IASP Press, Seattle 2010.
5. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain — a clinical perspective. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2006; 2: 95–106.
6. Ballantyne J.C., Tauben D.J. Expert Decision Making on Opioid Treatment. Oxford University Press, Oxford 2013.
7. Ripamonti C.I., Santini D., Maranzano E., Berti M., Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (supl. 7): 139–154.
8. Woron J., Dobrogowski J., Wordliczek J. Opioidowe leki przeciwbólowe. W: Kompendium leczenia bólu. Malec-Milewska M., Woron J. (red). Medical Education Sp. z o.o., Warszawa 2012.
9. Dipiro J.T., Talbert R.L., Mee G.C. i wsp. Pharmacotherapy. McGrawHill, New York 2011.
10. Kaiko R.F., Benziger D.P., Fitzmartin R.D. i wsp. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996; 59: 52–61.
11. Paice J.A. Chronic treatment related pain in cancer survivors. *Pain* 2011; 152: 84–89.
12. Pöyhä R., Olkkola K.T., Seppälä T., Kalso E. The pharmacokinetics of oxycodone after intravenous injection in adults. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1991; 32: 516–518.
13. Malec-Milewska M., Wordliczek J. Obwodowy ból neuropatyczny u chorego na nowotwór. *Terapia* 2011; 10 (263): 37–44.
14. Lauretti G.R., Oliveira G.M., Pereira N.L. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br. J. Cancer* 2003; 89: 2027–2030.
15. Heiskanen T.E., Ruismaki P.M., Seppala T.A. i wsp. Morphine or oxycodone in cancer pain? *Acta Oncol.* 2000; 39: 941–947.
16. Leppert W. Role of oxycodone and oxycodone/naloxone in cancer pain management. *Pharmacol. Rep.* 2010; 62: 578–591.
17. Blumenthal S., Min K., Marquardt M. i wsp. Postoperative intravenous morphine consumption, pain, scores, and side effects with perioperative oral controlled-release oxycodone after lumbar discectomy. *Anesth. Analg.* 2007; 105: 223–237.
18. Poyhia R., Vainio A., Kalso E. A review of oxycodone’s clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J. Pain Symptom Manage.* 1993; 8: 63–67.
19. Riley J., Eisenberg E., Mueller-Schwefe G., Drewes A.M., Arendt-Nielsen L. Oksykodon w leczeniu bólu: przegląd dostępnych danych. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 175–192.
20. Woron J., Filipczak-Bryniarska I., Dobrogowski J., Wordliczek J. Oksykodon — trafny wybór w farmakoterapii bólu. *Anestezjol. Ratow.* 2011; 5: 468–472.
21. Rile J., Ross J.R., Rutter D. i wsp. No pain relief from morphine. Individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients. *Support. Care Cancer* 2006; 14: 56–64.
22. Woron J., Engel Z., Filipczak-Bryniarska I., Wordliczek J. Skojarzona farmakoterapia bólu, czyli o zasadach racjonalnej politerapii bólu. *Anestezjol. Ratow.* 2012; 6: 89–93.