

Renata Zajączkowska¹, Wojciech Leppert²

¹Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

²Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Leczenie bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory

Treatment of neuropathic pain in cancer patients

Streszczenie

Częstość występowania bólu neuropatycznego u chorych na nowotwór jest wysoka i sięga nawet 40% pacjentów z chorobą nowotworową cierpiących z powodu bólu. Wydaje się, że odsetek ten może być wyższy z powodu współistnienia zmian w układzie nerwowym u chorych z bólem kostnym, a także z powodu coraz częstszego stosowania neurotoksycznych metod leczenia nowotworów: radioterapii, chemioterapii czy też nowych terapii onkologicznych ukierunkowanych molekularnie. Rozpoznanie bólu neuropatycznego stawiane jest na podstawie dokładnego wywiadu i analizy objawów klinicznych, badania fizykalnego, badania obrazowego oraz zastosowania walidowanych narzędzi służących do oceny bólu neuropatycznego. Leczenie bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory oparte jest głównie na farmakoterapii, przy czym opioidy są często lekami pierwszego wyboru. Leki adjuwantowe, zwłaszcza leki przeciwdepresyjne i przeciwpadaczkowe, są również skuteczne, zwłaszcza w połączeniu z opioidami, jednak oprócz poprawy analgezji zwiększają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Istotną rolę u części chorych odgrywa umiejętnie stosowane leczenie przeciwnowotworowe, zwłaszcza paliatywna radioterapia i leczenie systemowe, a także — u wybranych pacjentów — techniki interwencyjne leczenia bólu. Terapia bólu neuropatycznego powinna stanowić ważny element szerszego, całościowego planu leczenia u chorych na nowotwory, który uwzględnia dokładną ocenę bólu i innych objawów oraz oszacowanie potrzeb chorych i ich opiekunów, a celem kompleksowego postępowania terapeutycznego jest skuteczne leczenie objawów oraz wsparcie psychospołeczne i duchowe, które mogą istotnie poprawić jakość życia chorych i ich opiekunów.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2016; 10, 1: 14–21

Słowa kluczowe: ból neuropatyczny, leczenie, nowotwór, opioidy, adjuwanty analgetyczne

Abstract

The prevalence of neuropathic pain in cancer patients is high, up to 40% of cancer patients with pain. It seems that the percentage of patients with neuropathic pain component may be higher because of co-existence of nervous system changes in patients with bone pain and more common use of potentially neurotoxic methods of cancer treatment: radiotherapy, chemotherapy and more commonly new introduced molecular therapies of cancer. The diagnosis of neuropathic pain can be established by a detailed history taking including clinical symptoms, physical examination, investigations and additionally the use of validated instruments designed for neuropathic pain assessment. The treatment of neuropathic pain in cancer patients is based mainly on pharmacotherapy with opioids recommended as first-line agents for the treatment of neuropathic cancer pain. Adjuvant analgesics especially antidepressants and anticonvulsants are often effective in combination with opioids, however apart from analgesia improvement they may enhance the risk of adverse events. A significant role play oncology treatment, especially palliative radiotherapy and systemic treatment and in selected patients' interventional techniques may be carefully

Adres do korespondencji: dr n. med. Renata Zajączkowska
Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
ul. Mikołaja Kopernika 50, 31–501 Kraków
e-mail: renia356@poczta.onet.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2016; 10, 1, 14–21
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

considered. Therapy of neuropathic pain should be an important element of a wider holistic plan of the treatment of cancer patients, which takes into account a meticulous assessment of pain and other symptoms, evaluation of patients and carers needs with the aim of a complex therapeutic approach as an effective treatment of symptoms, psychosocial and spiritual support, which may significantly improve patients and carers quality of life.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2016; 10, 1: 14–21

Key words: neuropathic pain, treatment, cancer, opioids, adjuvant analgesics

Wstęp

Ból neuropatyczny jest rodzajem bólu patologicznego, który rozwija się w następstwie uszkodzenia lub choroby układu somatosensorycznego. U chorych na nowotwory jest wiele mechanizmów uszkodzenia układu nerwowego. Do najważniejszych zalicza się:

- bezpośrednie naciekanie struktur ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego przez rozrastający się guz pierwotny lub zmianę przerzutową;
- uszkodzenie struktur układu nerwowego podczas zabiegów operacyjnych, w wyniku toksycznego działania cytostatyków, terapii molekularnych i radioterapii;
- wpływ uwalnianych przez nowotwór toksyn oraz reakcje autoimmunologiczne (zespoły paranowotworowe).

Częstość występowania bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory szacowana jest na 15–20%, przy czym odsetek ten wzrasta do 40% w przypadku pacjentów w zaawansowanej fazie choroby. W opublikowanej w 2012 roku analizie wykazano, że częstość występowania bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory wynosiła 19–39% (ta druga wartość, jeśli włączono pacjentów z bólem mieszanym). U 63% chorych ból neuropatyczny był spowodowany bezpośrednio nowotworem, u 20% pacjentów ból stanowił konsekwencję leczenia przyczynowego nowotworu, u 10% pacjentów nie był związany z chorobą nowotworową, a w pozostałych przypadkach etiologii bólu nie udało się ustalić [1].

Istotnym zagadnieniem mającym wpływ na ocenę częstości występowania bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory jest fakt częstego występowania komponentu neuropatycznego obok receptorowego w bólu o charakterze mieszanym w tej grupie pacjentów oraz klasyfikowanie w ostatnich latach bólu wywołanego rozwojem nowotworu w układzie kostnym jako bólu z komponentem neuropatycznym [2]. Wymienione przyczyny sprawiają, że prawdopodobnie ból neuropatyczny występuje w rzeczywistości znacznie częściej niż jest rozpoznawany [3].

Podstawowe zasady leczenia bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory

Pomimo niewątpliwego postępu współczesnej medycyny oraz badań prowadzonych w wielu ośrodkach na całym świecie ból neuropatyczny nadal pozostaje bardzo trudnym problemem terapeutycznym. Okazuje się bowiem, że jedynie połowa chorych cierpiących z powodu bólu neuropatycznego uzyskuje ulgę w dolegliwościach bólowych wynoszącą 30–50% — pozostali pacjenci nie odczuwają poprawy po żadnym z zastosowanych leków. Sytuacja jest jeszcze bardziej skomplikowana w grupie chorych na nowotwory, ponieważ wiele czynników wpływa na powstawanie i indywidualne odczuwanie bólu w tej szczególnej grupie pacjentów. Dodatkowo szereg czynników zmniejsza skuteczność prowadzonego leczenia przeciwbólowego, między innymi liczne działania niepożądane związane z samą terapią onkologiczną, która może wywołać lub nasilić ból neuropatyczny. Ponadto u pacjentów w zaawansowanej fazie procesu nowotworowego szybki postęp choroby powoduje nasilenie istniejących zespołów bólu neuropatycznego bądź pojawienie się nowych. Wszystko to sprawia, że leczenie bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory jest bardzo trudne, wymaga zazwyczaj stosowania złożonej farmakoterapii oraz podawania leków w wysokich dawkach, co przekłada się, jak wiadomo, na wyższą częstość występowania działań niepożądanych [2]. Ponadto pozytywną rolę w terapii bólu neuropatycznego u części chorych może odegrać leczenie onkologiczne prowadzone z założeniem paliatywnym: radioterapia, szczególnie przydatna u chorych z przerzutami do układu kostnego, bądź leczenie systemowe. Ponadto u wybranych pacjentów zastosowanie technik interwencyjnych leczenia bólu może przyczynić się w istotnym stopniu do złagodzenia dolegliwości bólowych bądź pozwolić na zmniejszenie koniecznych do zastosowania dawek leków przeciwbólowych. Postępowanie terapeutyczne powinno obejmować także dokładną ocenę kliniczną, monitorowanie i leczenie

innych objawów w szerszym kontekście problemów psychosocjalnych i duchowych pacjentów oraz ich opiekunów wraz z zapewnieniem kompleksowego wsparcia w wymienionych obszarach.

Leczenie farmakologiczne

Zgodnie z opublikowanymi w 2014 roku polskimi zaleceniami dotyczącymi leczenia bólu neuropatycznego, pomimo braku jednoznacznych dowodów opracowanych według kryteriów medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM, *evidence-based medicine*), w grupie chorych na nowotwór zaleca się:

- stosowanie tramadolu u chorych z bólem o umiarkowanym nasileniu (4–5 w skali numerycznej [NRS, *Numerical Rating Scale*]),
- stosowanie silnych opioidów w przypadku bólu o dużym natężeniu (NRS 6–10),
- łączenie opioidu z gabapentyną lub pregabaliną w celu poprawy skuteczności terapii oraz zmniejszenia zapotrzebowania na opioidy,
- stosowanie duloksetyny lub wenlafaksyny w leczeniu bólu towarzyszącego bolesnej polineuropatii wywołanej chemioterapią (CIPN, *chemotherapy-induced polyneuropathy*) [4].

Opioidowe leki przeciwbólowe

Do niedawna rola opioidów w leczeniu bólu neuropatycznego była podważana. Ból neuropatyczny był określany jako „oporny na opioidy”, a analgetyki opioidowe usunięto ze spisu leków stosowanych w jego leczeniu. Obecnie coraz więcej badań potwierdza skuteczność leków opioidowych w leczeniu bólu neuropatycznego. Leki te zastosowane w odpowiedniej dawce pozwalają na uzyskanie przynajmniej częściowej, a niejednokrotnie znaczącej ulgi w bólu. Należy pamiętać, że w terapii bólu neuropatycznego często konieczne jest stosowanie wysokich dawek opioidów, co zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, dlatego stosowanie leków opioidowych należy rozpocząć od niskich, stopniowo zwiększanych dawek. Ponadto niezwykle istotne dla powodzenia terapii opioidami jest także odpowiednio wczesne wdrażanie profilaktyki działań niepożądanych [5].

W przypadku dolegliwości bólowych o umiarkowanym nasileniu (NRS 4–5) zalecanym opioidem jest tramadol, który wykazuje podwójny mechanizm działania: jest słabym agonistą receptora opioidowego mu oraz hamuje wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny ze szczeliny synaptycznej [4]. Tramadol powoduje typowe dla opioidów działania niepożądane: najczęściej obserwowane są sedacja, zawroty głowy, nudności i wymioty. Obniża próg drgawkowy oraz

może być — w wyniku interakcji z innymi grupami leków (m.in. wybiórczymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny [SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*], inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny [SNRI, *serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors*]) — przyczyną poważnego powikłania, jakim jest zespół serotoninowy. Na uwagę natomiast zasługuje brak immunosupresyjnego działania tramadolu, co jest szczególnie istotne w przypadku stosowania tego leku u chorych na nowotwory. Tramadol metabolizowany jest do aktywnego metabolitu odpowiedzialnego za efekt opioidowy leku drogą enzymu CYP2D6, który cechuje polimorfizm, należy więc zwrócić uwagę na możliwe interakcje z innymi lekami, zwłaszcza hamującymi jego aktywność, oraz na pacjentów należących do grupy ultra szybko metabolizujących substraty wymienionego enzymu (*ultrarapid metabolizers*), u których już przy niewielkich dawkach leku mogą wystąpić nasilone działania niepożądane, zwłaszcza jeśli współistnieją zaburzenia czynności nerek. Z kolei w grupie pacjentów z obniżoną aktywnością enzymu (*poor metabolizers*) efekt przeciwbólowy tramadolu jest słabszy.

Wiele randomizowanych badań klinicznych dostarcza dowody na skuteczność silnych opioidów w leczeniu różnych zespołów bólu neuropatycznego towarzyszącego chorobie nowotworowej. Spośród leków tej grupy najczęściej stosowane są oksykodon, buprenorfina i metadon. Oksykodon, poza działaniem na receptory opioidowe mu, jest także agonistą receptora opioidowego kappa, czym tłumaczy się znaczną skuteczność tego leku w leczeniu bólu trzewnego. Stosowanie oksykodonu daje dobre rezultaty u chorych z wieloma zespołami bólu neuropatycznego, w tym u pacjentów z neuralgią popółpaścową oraz z bolesną polineuropatią cukrzycową, także u chorych na nowotwory. Buprenorfina wykazuje działanie antyhiperalgetyczne, przy czym wydaje się, że jako jeden z nielicznych opioidów nie powoduje istotnego działania immunosupresyjnego. Metadon, poza oddziaływaniem na receptory opioidowe mu, blokuje także kluczowe dla procesu nocycypcji receptory N-metylo-D-asparaginowe (NMDA, *N-methyl-D-aspartate*), czym tłumaczy się wysoką skuteczność tego leku w terapii różnych zespołów bólu neuropatycznego, także towarzyszącego chorobie nowotworowej. Stosowanie metadonu może być jednak związane z licznymi interakcjami lekowymi i zmienną, trudną do przewidzenia farmakokinetyką oraz z możliwością wydłużenia odcinka QT i wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca. Dlatego metadon jest najczęściej rozpatrywany jako opioid do stosowania w rotacji, po niepowodzeniu leczenia innymi opioidami [4].

W przyszłości interesujące może być również zastosowanie tapentadolu, który oprócz działania na receptory opioidowe wpływa także na układ noradrenergiczny. Potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa tego leku w grupie chorych na nowotwory wymaga jednak dalszych badań. Wydaje się natomiast, że najmniej przydatnym w terapii bólu neuropatycznego u chorych na nowotwór silnym opioidem jest fentanyl, który — jak wiadomo — wywołuje zjawisko hiperalgezji częściej niż inne opioidy [6].

W ostatnich latach w celu poprawy efektywności terapii bólu u chorych na nowotwory stosuje się równoczesne podawanie dwóch lub więcej opioidów, nie ma jednak w tym zakresie jasnych rekomendacji [7]. Inną możliwością jest łączne opioиду z lekiem adjuwantowym lub lekami adjuwantowymi. Szczególnie obiecujące są najnowsze doniesienia dotyczące łącznego stosowania oksykodonu i pregabaliny. Należy pamiętać, że połączenia takie poprawiają skuteczność terapii, ale również zwiększają częstość i nasilenie działań niepożądanych [8].

Obawy dotyczące bezpieczeństwa długoterminowego stosowania opioidów u chorych na nowotwory dotyczą, poza działaniami niepożądanymi i ryzykiem uzależnienia, także niejednoznacznego wpływu tej grupy leków na progresję choroby nowotworowej. Bezpośredni wpływ opioidów na wzrost guza nowotworowego oceniano zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo*. W badaniach *in vitro* morfina wykazywała hamujący wpływ na wzrost wielu ludzkich linii komórek nowotworowych oraz czynników promujących wzrost guza, takich jak czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumor necrosis factor*). Z drugiej jednak strony badania na zwierzętach, którym wszczepiono komórki nowotworowe, sugerują, że morfina może nasilać rozrost guza nowotworowego w następstwie immunosupresji i przez to zmniejszyć szanse chorych na przeżycie [2]. Spośród silnych opioidów brakiem działania immunosupresyjnego charakteryzuje się buprenorfina. Należy podkreślić, że obecnie wiedza w tym zakresie jest ograniczona i pochodzi głównie z badań eksperymentalnych prowadzonych na zwierzętach.

Leki przeciwpadaczkowe

Gabapentyna i pregabalina zaliczane są do leków pierwszej linii w terapii bólu neuropatycznego. Leki te działają na podjednostkę alfa-2-delta białka G regulowanego napięciem kanału wapniowego neuronu i przez to hamują napływ jonów wapnia do wnętrza komórki nerwowej oraz uwalnianie neurotransmiterów w obrębie włókien nerwowych. Z tego powodu są często stosowane w leczeniu bólu neuropatycznego

spowodowanego uszkodzeniem włókien nerwowych, również u chorych na nowotwory [9].

Badania eksperymentalne na modelach zwierzęcych oraz badania kliniczne potwierdziły skuteczność gabapentyny w leczeniu bólu neuropatycznego towarzyszącego chorobie nowotworowej. Gabapentyna jest skuteczna, szczególnie w przypadku parzącego, piekącego, często słabo reagującego na opioidy bólu ze współistniejącą allodynią. Łączne zastosowanie gabapentyny i opioidu pozwala na poprawę kontroli bólu, a równocześnie na zmniejszenie koniecznej do zastosowania dawki opioidu. Przeprowadzone badania wykazały, że równoczesne zastosowanie gabapentyny i morfiny poprawia sen, nastrój, codzienną aktywność oraz jakość życia chorych na nowotwory z bólem neuropatycznym [9]. Gabapentyna jest także skuteczna w leczeniu bólu neuropatycznego jamy brzusznej, którego przyczyną są nowotwory zlokalizowane w nadbrzuszu, na przykład rak trzustki naciekający na struktury splotu trzewnego. Dołączenie gabapentyny do terapii prowadzonej opioidem w tej grupie pacjentów pozwala na uzyskanie dobrej kontroli bólu u chorych, u których nie można wykonać zabiegu neurelizy splotu trzewnego.

Gabapentyna jest ważnym lekiem w skojarzonej farmakoterapii bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory, często poprawia skuteczność leczenia opioidami w tej grupie pacjentów. Potwierdza to analiza przeglądu systematycznego, do którego włączono 8 badań, w których udział wzięło 465 chorych na nowotwory cierpiących z powodu bólu neuropatycznego. Dołączenie leku przeciwpadaczkowego do opioidu pozwoliło istotnie poprawić kontrolę bólu po 7 dniach skojarzonego leczenia opioidem i gabapentyną [8].

Pregabalina wykazuje podobny do gabapentyny mechanizm działania, jednak początek działania przeciwbólowego jest znacznie szybszy i zazwyczaj zauważalny w pierwszych dniach terapii [10]. Skuteczność pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory potwierdzono w przeprowadzonych badaniach klinicznych. W jednym z badań, w którym uczestniczyło 120 chorych na nowotwory, stwierdzono, że dołączenie pregabaliny do terapii umożliwiło redukcję dawek opioidów i dzięki temu przyczyniło się do zmniejszenia częstości występowania działań niepożądanych związanych z ich stosowaniem [11]. W innym przeprowadzonym ostatnio badaniu analizie poddano skuteczność pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego niereagującego na dotychczas stosowaną terapię. Pregabalina okazała się zdecydowanie bardziej skuteczna w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory w porównaniu ze stosowanym drogą przezskórną fentanylem,

ponadto możliwe było zmniejszenie koniecznych dawek ratunkowych opioidów, dzięki czemu zmniejszyła się liczba działań niepożądanych i istotnej poprawie uległa tolerancja leczenia [12].

Leki przeciwdepresyjne

Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD) zgodnie z zaleceniami stanowią grupę leków pierwszej linii w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych ze schorzeniami innymi niż nowotwory, jednak niewiele jest badań oceniających skuteczność tej grupy koanalgetyków w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory. W opublikowanym w 2007 roku przeglądzie z *Cochrane Database Systematic Reviews* oceniano skuteczność leków przeciwdepresyjnych w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory, przy czym analizowano jedynie dwa kontrolowane placebo badania z udziałem niewielkiej liczby chorych [13]. W badaniu, w którym uczestniczyło 20 chorych z rozpoznaniem nowotworu piersi, amitryptylina w dawce 100 mg na dobę okazała się skuteczna w leczeniu bólu neuropatycznego, jednak 4 spośród 20 pacjentek (20%) przerwały badanie z powodu nasilonych działań niepożądanych. W drugim badaniu, do którego włączono 15 chorych po zabiegu mastektomii wykonanym z powodu raka piersi, wenlafaksyna w dawce 75 mg na dobę spowodowała zmniejszenie natężenia bólu neuropatycznego bez istotnie większej, w porównaniu z grupą chorych otrzymującą placebo, częstości działań niepożądanych.

W dwóch opublikowanych ostatnio badaniach ocenie poddano skuteczność duloksetyny i wenlafaksyny w prewencji i leczeniu CIPN. W pierwszym badaniu duloksetyna stosowana w dawce 60 mg na dobę była skuteczna w pięcioletnim okresie obserwacji w łagodzeniu bólu towarzyszącego bolesnej CIPN [14]. W drugim badaniu, w którym ocenie poddano przydatność wenlafaksyny w zapobieganiu bólowi spowodowanemu bolesną polineuropatią wywołaną przez oksaliplatynę, wenlafaksyna powodowała istotnie częściej zmniejszenie natężenia bólu (31,3% pacjentów) w porównaniu z grupą placebo (5,3% chorych). Najczęściej występującym działaniem niepożądanym były nudności [15].

Leki stosowane miejscowo

W leczeniu zlokalizowanego bólu neuropatycznego stosowane są preparaty miejscowe zawierające 5-procentową lidokainę lub 8-procentową kapsaicynę. Szczególnie dobre efekty daje stosowanie plastrów z 5-procentową lidokainą w leczeniu zlokalizowane-

go bólu neuropatycznego z towarzyszącą allodynią. W jednym z badań przedstawiono korzystne wyniki zastosowania plastrów z 5-procentową lidokainą u chorego z bólem ośrodkowym spowodowanym uciskiem rdzenia kręgowego przez nowotworowe zmiany przerzutowe do przestrzeni podpajęczynówkowej. Może to stanowić interesującą opcję terapeutyczną w tym trudnym do leczenia zespole bólowym [16].

Kapsaicyna stosowana w wysokim stężeniu (8-procentowym) okazała się bardziej skuteczna w porównaniu z niskim stężeniem (0,04%) w leczeniu bólu neuropatycznego o różnej etiologii. Dobry efekt miejscowego stosowania kapsaicyny wykazano w niektórych zespołach bólu neuropatycznego u chorych na nowotwór, między innymi po mastektomii. Preparaty miejscowe mogą być stosowane samodzielnie lub w terapii skojarzonej, a ich bardzo ważną zaletą jest dobry profil bezpieczeństwa.

Kortykosteroidy

Pomimo braku badań randomizowanych kortykosteroidy są od dawna stosowane w leczeniu bólu neuropatycznego, szczególnie towarzyszącego chorobie nowotworowej. U chorych na nowotwory zazwyczaj korzystne efekty obserwowane są w terapii bólu towarzyszącego pleksopatiom, niedrożności jelit oraz w leczeniu bólu kostnego wywołanego przerzutami. Z badań doświadczalnych wynika, że miejscowe zastosowanie kortykosteroidów w doświadczalnym modelu bólu powoduje długotrwałe zahamowanie patologicznej aktywności w miejscu uszkodzenia nerwu i zmniejszenie hiperalgezji na bodźce mechaniczne. Zewnętrzne lub okołonerwowe podanie kortykosteroidów przynosi ulgę chorym z zespołami bólowymi wywołanymi uciskiem rozrastającej się w kanale kręgowym masy nowotworowej na nerw rdzeniowy. Dokładny mechanizm działania kortykosteroidów nie został dostatecznie poznany, ale badania przeprowadzone w ostatnich latach wskazują na hamowanie uwalniania cytokin pronocyeptywnych [12].

Antagoniści receptora NMDA

Wiele badań, zarówno doświadczalnych, jak i klinicznych, wskazuje na skuteczność antagonistów receptora NMDA w zapobieganiu rozwojowi nadwrażliwości ośrodkowej i w konsekwencji w zmniejszeniu natężenia doznań bólowych. Ze względu na neurotoksyczność specyficznych antagonistów NMDA, w badaniach doświadczalnych i klinicznych stosowane są znane od dawna leki będące niekompetycyjnymi antagonistami receptorów NMDA, takie jak ketamina, dekstrometorfan i memantyna.

Chociaż analiza *Cochrane Database Systematic Reviews* nie daje wystarczających dowodów na skuteczność ketaminy w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory, jednak opisy przypadków i badania niewielkich grup pacjentów dostarczają dowodów na jej przydatność w leczeniu dorosłych i dzieci z opornym na inne leki bólem neuropatycznym, przy czym zastosowanie ketaminy pozwala na zmniejszenie dawki opioidów. Innym lekiem, który znalazł zastosowanie kliniczne, jest dekskrometorfan, który wykazuje znacznie mniej działań niepożądanych niż ketamina [2].

Inne leki stosowane w leczeniu bólu neuropatycznego

Lidokaina jest lekiem, który wygasza ogniska ektopowych pobudzeń w uszkodzonym nerwie. Jej działanie wykazano początkowo w badaniach doświadczalnych, a następnie potwierdzono w obserwacjach klinicznych. Stosowana we wlewie dożylnym lidokaina jest skuteczna zarówno w leczeniu bólu neuropatycznego powstałego w wyniku uszkodzenia nerwów obwodowych, jak i w leczeniu bólu ośrodkowego (dotyczy to także zespołów bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory). Po zastosowaniu lidokainy redukcja natężenia bólu jest zazwyczaj krótkotrwała, chociaż powtarzane wlewy działają nieco dłużej. Lidokaina we wlewach dożylnych jest stosowana w zapobieganiu bólowi neuropatycznemu wywołanemu procedurami (także operacyjnymi) u chorych na nowotwory oraz w leczeniu bólu neuropatycznego opornego na farmakoterapię u chorych w opiece paliatywnej. Lidokaina stosowana okołołędziowo łącznie z opioidem (drogą zewnątrzoponową lub podpajęczynówkową) wykazuje skuteczność w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory [2].

Bisfosfoniany stosowane są w leczeniu bólu związanego z przerzutami nowotworów do kości. W obserwacjach kobiet z zaawansowanym rakiem piersi oraz mężczyzn z rozsiewem raka prostaty do kości stwierdzono, że bisfosfoniany znamienne zmniejszają nasilenie bólu oraz ryzyko złamań patologicznych kości i innych zdarzeń kostnych, co istotnie poprawia jakość życia chorych.

Kalcytonina jest hormonem, który ogranicza aktywność osteoklastów. W części przeprowadzonych badań potwierdzono skuteczność leku w łagodzeniu bólu kostnego pochodzenia nienowotworowego (CRPS, *complex regional pain syndrome*) w osteoporozie i u chorych na nowotwory z zajęciem układu kostnego. Stwierdzono także poprawę gęstości kości, a dzięki temu mniejsze ryzyko patologicznych złamań, jednak

w innych badaniach nie potwierdzono tych wyników. Z tego względu obecnie nie ma jednoznacznych rekomendacji zalecających stosowanie kalcytoniny w leczeniu bólu u chorych na nowotwory z rozsiewem do kości, przy czym u wybranych chorych można rozważyć zastosowanie leku, szczególnie w razie nieskuteczności innych opcji terapeutycznych [12].

Zykonotyd jest syntetycznym analogiem konotoksyny, która jest silnym selektywnym blokerem neuronalnych kanałów wapniowych typu N. W ostatnich latach lek wprowadzono do terapii przewlekłego, opornego na farmakoterapię bólu. W wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu, którym objęto 111 pacjentów z opornym na terapię bólem w przebiegu choroby nowotworowej i zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immune deficiency syndrome*) stwierdzono, że zykonotyd podany drogą podpajęczynówkową zapewnił istotną klinicznie i statystycznie ulgę w bólu. Badanie to poddano jednak krytyce ze względu na krótki (dwutygodniowy) okres obserwacji oraz zastrzeżenia dotyczące zaślepienia [17].

Inny kierunek poszukiwań to leki hamujące aktywność mikrogleju, który wydaje się odgrywać istotną rolę w patomechanizmie bólu przewlekłego i neuropatycznego. W próbach klinicznych badane są minocyklina i marawirok — antagonistą receptorów dla chemokin [18]. Istotną rolę w patomechanizmie bólu neuropatycznego odgrywają również receptory kanabinoidowe obwodowe i ośrodkowe oraz waniloidowe [19]. Kanabinoide nie zostały jednak zarejestrowane do leczenia bólu u chorych na nowotwory, a najwięcej badań, którymi objęto również chorych na nowotwory nieodpowiadających na leczenie opioidami [20], dotyczy preparatu Sativex® stanowiącego połączenie delta-9-tetrahydrokannabinolu i kannabidiolu [21].

Metody interwencyjne leczenia bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory

U chorych na nowotwory ból neuropatyczny może być oporny na leczenie farmakologiczne, konieczne może być również przyjmowanie przez chorych bardzo dużych dawek leków przeciwbólowych, czego konsekwencją mogą być poważne, czasami nieakceptowalne działania niepożądane. W tej grupie pacjentów przydatne mogą być niektóre techniki interwencyjne leczenia bólu. Odpowiednio dobrane i prawidłowo przeprowadzone zabiegi przyczyniają się do poprawy kontroli bólu, pozwalają istotnie zmniejszyć dawki leków przeciwbólowych i adjuwantowych, co w konsekwencji poprawia jakość życia chorych [22].

Tradycyjnie techniki interwencyjne nazywane są „czwartym stopniem drabiny analgetycznej WHO” (*World Health Organization: Światowa Organizacja Zdrowia*), jednak bardziej właściwe wydaje się zastosowanie ich w przypadku nieskuteczności i/lub nasilenia działań niepożądanych prowadzonej farmakoterapii. Należy pamiętać, że u chorych na nowotwory należy rozważyć zastosowanie technik interwencyjnych odpowiednio wcześniej, tak aby pacjent „zdążył” skorzystać z ich efektów.

U chorych na nowotwory stosowane są wymienione niżej techniki interwencyjne leczenia bólu.

1. Podawanie analgetyków (najczęściej morfiny, bupiwakainy, klonidyny) drogą podpajęczynówkową lub zewnątrzoponową w przypadku [23]:
 - bólu opornego na leczenie wysokimi dawkami opioidów stosowanych drogą doustną, przezskórną i pozajelitową (podskórną lub dożylną);
 - bólu, który odpowiada na podawane systemowo opioidy, ale ich stosowanie powoduje nieakceptowalne działania niepożądane;
 - bólu o silnym natężeniu, który nie może być leczony za pomocą blokad neurolytycznych, technik neuroablacyjnych lub neuromodulacyjnych.
2. Wykonanie szyjnej chordotomii może być rozważane u pacjentów z jednostronnym, opornym na inne formy terapii bólem zlokalizowanym poniżej poziomu C5. Najlepsze rezultaty po zastosowaniu tej metody obserwuje się u chorych z bólem neuropatycznym towarzyszącym guzowi Pancosta, międzybłoniakowi ośłuczej oraz w przypadku naciekania splotu ramiennego. Należy jednak zaznaczyć, że ze względu na możliwe poważne powikłania zastosowanie tej techniki powinno być ograniczone do pacjentów z bólem wywołanym chorobą nowotworową, u których przewidywany czas przeżycia wynosi mniej niż rok, a zabiegi powinny być wykonywane w ośrodkach mających duże doświadczenie w ich przeprowadzaniu.
3. Neuroliza splotu trzewnego lub nerwów trzewnych może być wykonana w grupie chorych z nowotworem górnego piętra jamy brzusznej (np. rakiem trzustki). Należy podkreślić, że ze względu na stosunkowo krótki czas przeżycia tych chorych, decyzję o wykonaniu zabiegu należy podjąć odpowiednio wcześniej.
4. Neuroliza splotu podbrzusznego może zostać przeprowadzona u chorych z bólem miednicy małej wywołanym guzem nowotworowym (skuteczna przede wszystkim w bólu trzewnym), a neuroliza zwoju nieparzystego — u pacjentów z bólem kroczka.
5. Przezskórną werterbroplastykę lub kyfoplastykę należy rozważyć w przypadku bólu spowodowanego pierwotną zmianą nowotworową, przerzutem lub

patologicznym złamaniem kręgu. Zabieg wykonany przez doświadczonego chirurga jest skuteczną, dającą istotną ulgę w dolegliwościach bólowych metodą o stosunkowo niskim odsetku powikłań i akceptowalnym współczynniku korzyść/ryzyko.

Podsumowanie

Ból neuropatyczny występuje u znacznej części chorych na nowotwory i obejmuje wiele różnorodnych pod względem klinicznym zespołów. Patomechanizm bólu neuropatycznego jest często złożony i wywołany między innymi uszkodzeniem struktur nerwowych przez nowotworową zmianę pierwotną lub przerzutową, leczeniem przyczynowym nowotworu, toksycznym działaniem uwalnianych mediatorów bądź reakcjami autoimmunologicznymi. Leczenie bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory jest trudne, wymaga zintegrowanego, wielokierunkowego postępowania terapeutycznego, uwzględniającego farmakoterapię, paliatywne leczenie onkologiczne, a u wybranych chorych — techniki interwencyjne leczenia bólu. Kompleksowego podejścia wymaga również terapia innych objawów oraz wsparcie psychospołeczne pacjentów i opiekunów.

Piśmiennictwo

1. Bennett M.I., Rayment C., Hjermstad M., Aass N., Caraceni A., Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: A systematic review. *Pain*. 2012; 153: 359–365.
2. Zajączkowska R., Wordliczek J. Ból neuropatyczny u chorych na nowotwór — stan wiedzy na rok 2014. *Terapia*. 2014; 303: 47–54.
3. Zajączkowska R., Wordliczek J., Leppert W. Mechanizmy i zespoły bólu neuropatycznego u chorych na nowotwór. *Med. Paliat. Prakt.* 2014; 8: 66–73.
4. Szczudlik A., Dobrogowski J., Wordliczek J. i wsp. Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Polskiego Towarzystwa Neurologicznego — część druga. *Ból* 2014; 3: 8–21.
5. Mercadante S., Gebbia V., David F. i wsp. Tools for identifying cancer pain of predominantly neuropathic origin and opioid responsiveness in cancer patients. *J Pain*. 2009; 10: 594–600.
6. Caraceni A., Hanks G., Kaasa S. i wsp. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012; 13: e58–e68.
7. Fallon M.T., Laird B.J. A systematic review of combination step III opioid therapy in cancer pain: an EPCRC opioid guideline project. *Palliat. Med.* 2011; 25: 597–603.
8. Bennett M.I. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids in cancer pain: systematic review. *Palliat Med.* 2011; 25: 553–559.
9. Bell R.F. Cancer pain: analgesics and co-analgesics. W: *Evidence-based chronic pain management*. Stannard C., Kalso E., Ballantyne J. (red.). Blackwell Publishing, Chichester 2010: 327–337.

10. Vadalouca A., Rapis E., Moutzouri A. i wsp. Pregabalin for the management of neuropathic cancer pain. Preliminary Results. Athens, Greece: Third International Congress on Neuropathic Pain of Neu PSIG; Abstract Book. Athens 2010: 73.
11. Raptis E., Vadalouca A., Stavropoulou E. i wsp. Pregabalin vs. opioids for the treatment of neuropathic cancer pain: a prospective, head-to-head, randomized, open-label study. *Pain Pract.* 2014; 14: 32–42.
12. Vadalouca A., Raptis E., Moka E., Zis P., Sykioti P., Sifaka J. Pharmacological treatment of neuropathic cancer pain: a comprehensive review of the current literature. *Pain Practice.* 2012; 12: 219–251.
13. Saarto T., Wiffen P.J. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 4: cD005454.
14. Smith E.M., Pang H., Cirrincione C. i wsp. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 1359–1367.
15. Durand J.P., Deplanque G., Montheil V. i wsp. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFOF, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann. Oncol.* 2012; 23: 200–205.
16. Hans G.H., Robert D.N., Van Maldeghem K.N. Treatment of an acute severe central neuropathic pain syndrome by topical application of lidocaine 5% patch: a case report. *Spinal. Cord.* 2008; 46: 311–313.
17. Staats P.S., Yearwood T., Charapata S.G. i wsp. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 63–70.
18. Kwiatkowski K., Mika J. Rola chemokin w bólu neuropatycznym. *Ból.* 2014; 14: 19–35.
19. Kostrzewa M., Starowicz K. Potencjał terapeutyczny układu endokannabinoidowego w leczeniu bólu ostrego i przewlekłego. *Ból* 2015; 16: 29–40.
20. Johnon J.R., Burnell-Nugent M., Lossignol D. i wsp. Multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled, parallel-group study of the efficacy, safety and tolerability of THC: CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage.* 2010; 39: 167–177.
21. Nurmikko T.J., Serpell M.G., Hoggart B. i wsp. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2007; 133: 210–220.
22. Vissers K.C., Besse K., Wagemans M. i wsp. Pain in patients with cancer. Evidence-Based Interventional Pain Medicine According to Clinical Diagnoses. *Pain Practice.* 2011; 11: 453–473.
23. Leppert W., Krajnik M., Wordliczek J. Delivery Systems of Opioid Analgesics for Pain Relief: A Review. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19: 7271–7293.