

Jarosław Woron

Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Wydział Lekarski Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

Jak skutecznie leczyć **ból u chorego na nowotwór** – polskie zalecenia z 2018 roku

Effective therapy of pain in a patient with cancer – Polish guidelines 2018

Streszczenie

U większości chorych na nowotwór występują dolegliwości bólowe o różnym mechanizmie powstawania, natężeniu oraz lokalizacji. Prawidłowe postępowanie terapeutyczne pozwala na szybką redukcję natężenia bólu przy równoczesnym zachowaniu bezpieczeństwa stosowanej farmakoterapii. Aktualnie opracowano polskie wytyczne farmakoterapii bólu u chorego na nowotwór, które mają za zadanie uporządkować wiedzę na temat prawidłowego postępowania w tej szczególnej populacji pacjentów.

Słowa kluczowe

ból, choroba nowotworowa, leczenie

Abstract

In the majority of patients with cancer, there are pain complaints with different mechanisms of formation, intensity, and localisation. Proper therapeutic treatment allows for quick reduction of pain intensity while maintaining the safety of pharmacotherapy. Currently, the Polish guidelines for pharmacotherapy of pain in a patient with cancer have been developed, which are intended to clarify the view on the proper management of this population of patients.

Key words

pain, cancer, treatment

Ból w chorobach nowotworowych

Ból jest często występującym objawem i bardzo istotnym problemem klinicznym w każdym okresie choroby nowotworowej. Może być pierwszym objawem nowotworu, występuje w okresie diagnostyki, w trakcie leczenia przeciwnowotworowego oraz objawowego w zaawansowanym stadium choroby. Ból występuje również w okresie remisji i u osób wyleczonych z nowotworu, najczęściej w związku z konsekwencjami przebytego leczenia przyczynowego – chirurgicznego, radioterapii, chemioterapii [1, 2]. Częstość występowania bólu podczas leczenia onkologicznego, po radykalnym leczeniu oraz w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej szacuje się, odpowiednio, na: 44–73% (średnio 59%), 21–46% (średnio 33%) i 58–69% (średnio 64%). Częstość występowania bólu we wszystkich okresach choroby mieści się w zakresie 43–63% (średnio 53%) [1–3].

Terapia bólu według zasad drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) pozwala uzyskać efekt przeciwbólowy u 70–90% chorych na nowotwory.

Ból u chorych na nowotwory jest wynikiem złożonych procesów patologicznych obejmujących komórkowe, tkankowe i systemowe zmiany wywołane przez rozrastającą się tkankę nowotworową, wynikających z jej aktywności i uwalniania mediatorów pronocyceptywnych. Istotne są także zmiany związane z postępującą, wyniszczającą chorobą, takie jak odleżyny, zapalenie śluzówki jamy ustnej, kandydoza czy przykurcze mięśniowe. Zazwyczaj ma on charakter mieszany, rzadziej występuje jako czysty ból nocycyptywny (receptorowy – somatyczny, trzewny) lub neuropatyczny zespół bólowy. Często występuje w kilku lokalizacjach i zwykle jest zjawiskiem złożonym, stanowiącym następstwo współdziałania różnych mechanizmów, m.in. zapalnych, neuropatycznych, niedokrwiennych, a ich identyfikacja jest bardzo istotna ze względu na implikacje terapeutyczne i możliwości zastosowania skutecznego leczenia skierowanego w jak największym stopniu na patomechanizm oraz lokalizację bólu.

Leczenie farmakologiczne bólu u chorego na nowotwór

Farmakoterapia jest podstawową metodą leczenia bólu u chorego na nowotwór. W postępowaniu farmakologicznym obowiązują ogólnie przyjęte zasady:

1. Lek przeciwbólowy i jego dawka powinny być dobierane indywidualnie dla każdego chorego w zależności od rodzaju bólu.
2. Należy utrzymać analgetyczne stężenie leku w surowicy krwi i stały efekt przeciwbólowy przez podawanie kolejnych dawek w regularnych odstępach czasu, zależnych od jego farmakokinetyki i farmakodynamiki. Oznacza to, że błędem jest podawanie analgetyku wyłącznie w razie bólu. Zawsze powinno być tak, że podanie leku wyprzedza ból, a nie ból wyprzedza podanie leku (z wyjątkiem leczenia epizodów bólu przebijającego).
3. Jeżeli terapia jest nieskuteczna, należy zmienić lek na silniejszy zgodnie z drabiną analgetyczną WHO.
4. Farmakoterapia bólu jest uzupełniana adiuwantami (koanalgetykami).
5. Jeżeli jest to możliwe, należy podawać analgetyki drogą doustną, jakkolwiek obecnie dopuszczalna jest każda inna droga podawania, która zapewnia skuteczny efekt przeciwbólowy, jest akceptowana przez chorego i nie powoduje działań niepożądanych [1, 4–10].

Analgetyki nieopiodowe – I stopień drabiny analgetycznej

U chorych na nowotwory zaleca się stosowanie analgetyków nieopiodowych, jeśli natężenie bólu nie przekracza wartości 4 w skali NRS. Leki te mogą być stosowane w monoterapii, a przy większym natężeniu bólu powinny być składnikami analgezji multimodalnej, co pozwala na poszerzenie spektrum efektu przeciwbólowego innych analgetyków oraz na zmniejszenie dawki całkowitej analgetyków opiodowych. Można też kojarzyć niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) z paracetamolem i metamizolem, a także paracetamol z metamizolem.

W każdym rodzaju bólu nocycyptywnego skuteczne są NLPZ, natomiast paracetamol z uwagi na brak działania przeciwzapalnego jest mniej skuteczny w bólu nocycyptywnym z komponentem zapalnym i nie powinien być stosowany w bólu trzewnym. Metamizol charakteryzuje dodatkowo działanie spazmolityczne, co zapewnia skuteczne leczenie bólu trzewnego o charakterze kolkowym. W przypadku skojarzenia NLPZ z paracetamolem i/lub metamizolem występuje addycyjny efekt przeciwbólowy.

Wybór NLPZ w terapii bólu u pacjenta chorego na nowotwór powinien być dokonany indywidualnie, a wśród kryteriów decyzyjnych należy uwzględnić:

- czas do wystąpienia działania przeciwbólowego – okres latencji,
- czas trwania efektu analgetycznego,
- efektywną dawkę analgetyczną,

- przeciwwskazania oraz ryzyko powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego, układu sercowo-naczyniowego i nerek,
- wydolność wątroby i nerek,
- inne stosowane leki i potencjalne interakcje z analgetykami nieopiodowymi.

Nie zaleca się podawania analgetyków nieopiodowych drogą domięśniową i doodbytniczą z uwagi na ból i dyskomfort dla chorego, długi okres latencji oraz zmienny profil efektu analgetycznego. Dla wszystkich analgetyków nieopiodowych zdefiniowano dawki pułapowe, powyżej których nie następuje zwiększenie skuteczności działania przeciwbólowego, natomiast istotnie wzrasta ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Słabe opioidy – II stopień drabiny analgetycznej

Opioidy z II stopnia drabiny analgetycznej WHO stosowane są najczęściej u chorych z bólem o umiarkowanym natężeniu (NRS 4–6) oraz u chorych, u których leki z I stopnia drabiny analgetycznej WHO są nieskuteczne. Stosuje się je samodzielnie lub w połączeniu z analgetykami nieopiodowymi. Przekraczanie zalecanych dawek maksymalnych zazwyczaj nie wywołuje dodatkowego efektu przeciwbólowego (efekt pułapowy analgezji), natomiast może nasilać działania niepożądane. Obecnie z tej grupy dostępne są tramadol, dihydrokodeina (DHC) i kodeina (aktualnie nie jest zalecana w leczeniu bólu u chorego na nowotwór).

Wspólną cechą metabolizmu tramadolu i kodeiny jest zależność efektu przeciwbólowego i działań niepożądanych od genetycznie uwarunkowanej aktywności enzymu CYP2D6, a także wydalanie drogą układu moczowego. Ta ostatnia cecha dotyczy także DHC, natomiast analgezja i działania niepożądane DHC nie zależą od aktywności CYP2D6. Zgodnie z zaleceniami EAPC na II stopniu drabiny analgetycznej WHO można w razie potrzeby podawać niskie dawki opioidów z III stopnia drabiny analgetycznej: morfinę do 30 mg, oksykodon do 20 mg na dobę, hydromorfon do 4 mg na dobę, drogą doustną.

Silne opioidy – III stopień drabiny analgetycznej

Do opioidów z III stopnia drabiny analgetycznej WHO zaliczane są morfina, oksykodon, oksykodon/nalokson, fentanyl, buprenorfina, tapentadol i metadon. Zgodnie z wytycznymi *European Association for Palliative Care* (EAPC) oraz *European Society for Medical Oncology* (ESMO) morfina, oksykodon i hydromorfon są opioidami pierwszego wyboru w le-

czeniu bólu o natężeniu umiarkowanym do silnego u chorych na nowotwory.

Morfina

Morfina jest zalecana u chorych cierpiących z powodu bólu i duszności, gdyż jest opioidem pierwszego wyboru w leczeniu objawowym duszności. Umiarkowane uszkodzenie wątroby nie wpływa w sposób istotny na metabolizm leku. U chorych z nieprawidłową czynnością nerek z uwagi na zmniejszoną eliminację metabolitów morfiny należy dokonać zamiany na inny opioid o większym bezpieczeństwie nerkowym (buprenorfina, metadon, fentanyl) bądź ściśle monitorować leczenie. W leczeniu bólu morfinę stosuje się drogą doustną w postaciach o natychmiastowym i zmodyfikowanym uwalnianiu bądź drogą parenteralną (podskórną, dożylną, rzadziej dokanałową), a niekiedy miejscowo (w leczeniu bólu wywołanego bolesnymi owrzodzeniami skóry lub zapaleniem śluzówek po chemioterapii lub radioterapii, np. żel, płukanki z roztworu morfiny do jamy ustnej).

Warto przypomnieć, że równoważna dawka leku stosowana drogą doustną jest ok. 3-krotnie wyższa od dawki podawanej drogą podskórną lub dożylną. Miareczkowanie dawki morfiny najczęściej przeprowadza się przy użyciu podawanych drogą doustną preparatów o natychmiastowym uwalnianiu (zwłaszcza w bólach o znacznej fluktuacji objawów ze względu na możliwość szybszej oceny efektów i doboru odpowiedniej dawki leku) bądź o kontrolowanym uwalnianiu, zawsze z zapewnieniem możliwości przyjmowania dodatkowych dawek leku w postaci preparatu o natychmiastowym uwalnianiu. U chorych z bólem o bardzo silnym natężeniu optymalnym sposobem postępowania jest miareczkowanie dawki morfiny podawanej drogą parenteralną – podskórną lub dożylną. Morfina może być podawana również drogą podskórną u chorych z zaburzeniami połykania, a także innymi drogami: dożylną, zewnątrzoponową i podpajęczynówkową oraz miejscowo [1, 6, 10].

Oksykodon

Oksykodon to półsyntetyczny agonista receptorów opioidowych μ i κ podawany drogą doustną bądź parenteralną (podskórną lub dożylną). W świetle aktualnych badań oksykodon podobnie jak morfina może być stosowany jako opioid pierwszego wyboru w leczeniu bólu o natężeniu umiarkowanym do silnego u chorych na nowotwory. Jest szczególnie korzystny u pacjentów z bólem trzewnym.

Chociaż oksykodon wykazuje mniejszą aktywność wewnętrzną w stosunku do receptora μ w porównaniu z morfiną, klinicznie efekt analgetyczny oksykodonu jest podobny do morfiny, gdyż osiąga on w mózgowiu 6-krotnie wyższe stężenie w porównaniu z morfiną i co więcej – w krótszym czasie penetruje barierę krew–mózg. Nie ma istotnych różnic w częstości występowania większości objawów niepożądanych między oksykodonom a morfiną, aczkolwiek oksykodon rzadziej wywołuje objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (*opioid induced bowel disease* – OIBD). U pacjentów leczonych oksykodonom rzadziej obserwowano senność, halucynacje i nasilone mioklonie w porównaniu z leczonymi morfiną. Badania kliniczne wskazują także na skuteczność oksykodonu w leczeniu neuropatycznego komponentu bólu u chorych na nowotwór.

Oksykodon i jego metabolity wydalone są głównie przez nerki, dlatego należy ostrożnie stosować ten lek w przypadku zaburzenia ich funkcji. Współczynnik równoważnej dawki morfiny do oksykodonu wynosi 1,5–2 : 1 dla drogi doustnej. Zmieniając sposób podawania oksykodonu z drogi parenteralnej na doustną, stosuje się współczynnik 1 : 2, tzn. dawka podawana drogą doustną jest dwukrotnie wyższa od podawanej drogą parenteralną. Podczas leczenia oksykodonom jako lekiem podstawowym w bólach przebijających można stosować oksykodon lub przezśluzówkowe preparaty fentanylu [1, 8, 10].

Oksykodon/nalokson

Oksykodon/nalokson to połączenie oksykodonu z naloksonem (antagonistą receptorów opioidowych) w proporcji 2 : 1 w jednej tabletkie o kontrolowanym uwalnianiu. W badaniach klinicznych wykazano skuteczność produktu w leczeniu bólu przewlekłego u chorych na nowotwory i w innych schorzeniach, z równoczesną poprawą lub zapobieganiem wystąpieniu poopiodowych zaburzeń jelitowych.

Nalokson blokuje aktywność oksykodonu w ścianie jelit i zmniejsza nasilenie OIBD, przy czym zachowane są wszystkie analgetyczne efekty oksykodonu. Zalecana dawka dobową preparatu nie powinna przekraczać 160 mg/80 mg, jednak od tej zasady mogą istnieć wyjątki.

Ze względu na obecność naloksonu w leku złożonym przeciwwskazania obejmują istotne zaburzenia czynności wątroby i krążenia wrotnego, nerek, alergię na składniki preparatu oraz biegunkę. W leczeniu bólu przebijającego zwykle stosuje się

ok. 10–20% dawki dobowej oksykodonu lub równoważnej dawki morfiny, podawanych najczęściej drogą doustną w postaci preparatu o natychmiastowym uwalnianiu.

Fentanyl

Fentanyl jest agonistą receptora opioidowego μ o 100 razy większej sile analgetycznej od morfiny. Znaczna lipofilność umożliwia podawanie fentanylu drogą transdermalną i przezśluzówkową. Fentanyl jest metabolizowany w wątrobie do nieaktywnego norfentanylu, a następnie wydalany przez nerki w ponad 90% w postaci nieaktywnych metabolitów. Jest dobrze tolerowany przez chorych z umiarkowaną niewydolnością wątroby i nerek. Fentanyl można podawać drogą przezskórną i dożylną u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (stopnie 4 i 5) z filtracją kłębuszkową poniżej 30 ml/min. W leczeniu bólu fentanyl stosowany jest drogą transdermalną, przezśluzówkową i parenteralną. Transdermalny system terapeutyczny (*transdermal therapeutic system* – TTS) stosuje się zwykle co 72 godziny z uważną obserwacją, przy czym efekt przeciwbólowy po założeniu pierwszego systemu występuje po ok. 12 godzinach (w tym okresie niezbędne jest zapewnienie skutecznej analgezji poprzez stosowanie innych analgetyków), a pełna skuteczność analgetyczna osiągnięta jest po 1–2 zmianach plastrów. U pacjentów wyniszczonych może wystąpić konieczność zmiany TTS co 48 godzin.

Pierwszą aplikację warto zastosować w godzinach porannych, aby ułatwić obserwację pacjenta i zminimalizować ryzyko przedawkowania w godzinach nocnych. Zmiany na plaster z większą dawką leku nie należy dokonywać częściej niż po aplikacji jednego do dwóch kolejnych plastrów, bowiem w przypadku fentanylu, który wiąże się głównie z receptorami w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), częstsza modyfikacja może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Nadmierne pocenie może zaburzać wchłanianie leku i aplikację preparatu, natomiast gorączka i inne stany, które powodują rozszerzenie naczyń krwionośnych skóry (stosowanie termoforu, ciepłych okładów, kąpiel w gorącej wodzie) zwiększają wchłanianie fentanylu i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz przedawkowania leku.

Z praktycznych względów należy pamiętać, że systemy transdermalne (plastery) fentanylu mogą zawierać śladowe ilości elementów ferrytowych, dlatego lekarz powinien poinformować pacjenta o konieczności usunięcia plastra przed procedurą

MRI i naklejenia go ponownie po zakończeniu skanowania.

U chorych wyniszczonych (pozbawionych odpowiedniej ilości tkanki tłuszczowej) po zastosowaniu TTS fentanyl może osiągać zmienne stężenia, co przekłada się na efekt kliniczny. Z kolei u pacjentów z niskim poziomem albumin istnieje ryzyko toksyczności ze względu na podwyższoną frakcję wolnego fentanylu.

Podczas stosowania transdermalnego fentanylu w leczeniu bólu przebijającego podaje się oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu drogą doustną, rzadziej parenteralną lub leki zawierające fentanyl podawane drogą prześzluzówkową [1, 8–10].

Fentanyl w preparatach prześzluzówkowych w leczeniu bólów przebijających

Leki te rekomendowane są u chorych, u których pomimo prawidłowego leczenia analgetykami opioidowymi z III stopnia drabiny WHO występują bóle przebijające.

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) opioid podawany drogą doustną w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu jest nadal traktowany jako lek pierwszego wyboru w leczeniu bólu przebijającego i jego zastosowanie powinno poprzedzać użycie fentanylu prześzluzówkowego.

W przypadku bardzo szybkiego wzrostu natężenia bólu i krótkiego czasu jego trwania wskazane są preparaty fentanylu podawane drogą donosową. Jeśli ból szybko narasta i epizod trwa przez dłuższy czas, wskazane są preparaty fentanylu podawane drogą podpoliczkową lub podjęzykową. W przypadku powolnego wzrostu natężenia i długiego czasu trwania epizodu bólu wskazane są opioidy o natychmiastowym uwalnianiu podawane drogą doustną [1, 10].

Buprenorfina

Buprenorfina jest częściowym agonistą receptora opioidowego μ i antagonistą receptora opioidowego κ , wykazuje ok. 75 razy silniejszy efekt analgetyczny w porównaniu z morfiną. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami maksymalna dawka buprenorfiny stosowanej transdermalnie nie powinna przekraczać 140 mg/godz. Na tym poziomie dawkowania występuje tzw. efekt pułapowy dla działania analgetycznego. Metabolity leku wydalone są w 70–80% drogą przewodu pokarmowego i w niewielkiej ilości przez nerki. Buprenorfina jest opioidem zalecanym u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek i u pacjentów dializowanych.

Ze względu na znaczną lipofilność lek jest stosowany drogą transdermalną w postaci plastrów naklejanych na skórę co 72–96 godz. Efekt przeciwbólowy po naklejeniu pierwszego plastra buprenorfiny występuje po ok. 12–24 godz. Ze względu na długi okres osiągania stanu równowagi farmakokinetycznej pierwszą dawkę można zwiększyć (jeśli to konieczne) po 72–96 godz. w zależności od charakterystyki zastosowanego produktu leczniczego. Buprenorfina jest niekiedy stosowana w postaci tabletek podawanych drogą podjęzykową (w terapii bólu podstawowego, zwykle co 6–8 godz., oraz doraźnie, u wybranych pacjentów w leczeniu bólu przebijającego). Podczas stosowania transdermalnej buprenorfiny w terapii bólu przebijającego zazwyczaj stosuje się oksykodon w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu drogą doustną, buprenorfinę drogą podjęzykową (uwaga na dłuższy niż w przypadku oksykodonu i prześzluzówkowego fentanylu okres latencji do wystąpienia efektu przeciwbólowego) lub fentanyl prześzluzówkowy w preparatach o szybkim początku działania przeciwbólowego.

Tapentadol

Tapentadol należy do grupy analgetyków o złożonym mechanizmie działania, jest agonistą receptora opioidowego μ i inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny w OUN. Siła analgetyczna tapentadolu jest ok. 3-krotnie niższa niż morfiny i ok. 5-krotnie niż oksykodonu (podawanych drogą doustną).

Oprócz skutecznej analgezji, zwłaszcza u chorych z bólem neuropatycznym, tapentadol cechuje dobra tolerancja leczenia wynikająca z ograniczonych (w porównaniu z innymi opioidami) działań niepożądanych związanych z wpływem na receptory opioidowe (szczególnie w zakresie negatywnego wpływu na czynność przewodu pokarmowego) i niewielkim ryzykiem interakcji z innymi lekami (metabolizm poza układem enzymów cytochromu P-450) [1, 10].

Metadon

Metadon jest syntetycznym agonistą receptora opioidowego μ i δ , antagonistą receptora N-metylo-D-asparaginowego (NMDA). Jego siła działania w porównaniu z morfiną podawaną drogą doustną wynosi ok. 4–12 : 1. U chorych leczonych dużymi dawkami opioidów z III stopnia drabiny WHO podczas zamiany na metadon zalecana jest ostrożność i stosowanie niższych dawek metadonu z uwagi na silniejszy efekt przeciwbólowy.

Metadon może być bezpiecznie stosowany w przewlekłej niewydolności nerek i u chorych dializowanych. Ze względu na złożoną farmakokinetykę, znaczne ryzyko interakcji lekowych i wydłużenie odcinka QT zaleca się, aby leczenie metadonem było prowadzone przez lekarza doświadczonego w medycynie bólu.

Leki wspomagające u chorego na nowotwór

Na każdym etapie leczenia bólu u chorych na nowotwory stosowane są leki wspomagające (uzupełniające) z dwóch grup:

- adiuwantów analgetycznych (koanalgetyki) – leki te nie należą do grupy leków przeciwbólowych, ale udowodniono ich działanie przeciwbólowe w określonych rodzajach bólu,
- leków stosowanych w zapobieganiu i leczeniu objawów niepożądanych związanych ze stosowanymi analgetykami (najczęściej opioidowymi), a także w terapii objawów innych niż ból.

Glikokortykosteroidy

Mechanizm działania przeciwbólowego glikokortykosteroidów związany jest z efektem przeciwzapalnym, przeciwobrzękowym (zmniejszenie ucisku przez tkanki objęte obrzękiem na wrażliwe na ból struktury, np. korzenie nerwów rdzeniowych, obniżenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego) oraz prawdopodobnie także z bezpośrednim działaniem hamującym elektryczną aktywność uszkodzonego nerwu. Glikokortykosteroidy stosowane są w wielu rodzajach bólu: neuropatycznym (spowodowanym uciskiem i naciekiem na struktury układu nerwowego), kostnym, trzewnym, towarzyszącym obrzękom limfatycznym, bólach głowy związanych z rozrostem guza wewnątrzczaszkowego. Dodatkowym efektem działania glikokortykosteroidów jest poprawa nastroju, apetytu i działanie przeciwwymiotne.

Agoniści receptora α_2 -adrenergicznego

Klonidyna

Klonidyna stosowana drogą doustną jest mało skuteczna. Badania kliniczne dotyczące stosowania powierzchniowego lub dokanałowego (*spinal, epidural*) prowadzone były głównie w bólu pochodzenia nienowotworowego.

Deksmedetomidyna

Deksmedetomidyna jest podawana drogą dożylną na oddziałach intensywnej terapii i medycyny

paliatywnej w celu wywołania analgosedacji. Mechanizm działania polega na selektywnym i agonistycznym oddziaływaniu z receptorami adrenergicznymi α_2 .

Antagoniści receptora

N-metylo-D-asparaginowego

Liczne badania wskazują na skuteczność antagonistów receptorów NMDA w zapobieganiu i powstrzymaniu rozwoju nadwrażliwości ośrodkowej i w konsekwencji w zmniejszeniu natężenia bólu i hamowaniu rozwoju tolerancji na opioidy. Do leków z tej grupy zaliczamy ketaminę, dekstrometorfan, amantadynę i memantynę.

Kannabinoidy

Kannabinoidy są organicznymi związkami chemicznymi, czynnymi substancjami oddziałującymi na metabotropowe receptory kannabinoidowe CB1 i CB2. Kontrolowane badania z randomizacją wskazują, że kannabinoidy mogą być skuteczne w leczeniu chorych, u których występuje przewlekły ból neuropatyczny oraz nudności i wymioty wywołane chemioterapią. Stosowane przez krótki okres wykazują akceptowalny profil bezpieczeństwa, leczenie jest dobrze tolerowane. Jeśli chodzi o możliwość interakcji z innymi lekami, szczególna ostrożność wymagana jest podczas równoczesnego stosowania leków psychotropowych, ponieważ mogą one potęgować działania niepożądane kannabinoidów [1].

Leki stosowane w leczeniu bólu neuropatycznego

Ból neuropatyczny u chorych na nowotwory może być spowodowany uszkodzeniem somatosensorycznej części układu nerwowego przez nowotwór lub jego przerzuty. Ból neuropatyczny może być także następstwem leczenia operacyjnego, radioterapii lub chemioterapii.

Ból neuropatyczny charakteryzuje się następującymi cechami:

- ból na powierzchni skóry w obszarze odpowiadającym zakresowi unerwienia przez uszkodzony nerw, opisywany przez chorych jako palący, piekący,
- napadowy ból strzelający,
- zaburzenia czucia w postaci hipoestezji lub hiperalgezji i alodynii [1, 5, 6, 10].

Leki przeciwdepresyjne

Leki przeciwdepresyjne są stosowane w leczeniu bólu neuropatycznego i zespołach bólu przewle-

kłego przebiegających z depresją. Mają także zastosowanie w leczeniu objawów dodatkowych, takich jak niepokój, zaburzenia snu, świąd skóry. Mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych polega m.in. na zahamowaniu zwrotnego wchłaniania monoamin (noradrenaliny i/lub serotoniny) ze szczeliny synaptycznej, co powoduje nasilenie działania hamującego proces nocycepcji poprzez aktywację endogennych układów antynocyceptywnych. W leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory stosowano przede wszystkim amitryptylinę, duloksetynę oraz wenlafaksynę (150–225 mg na dobę, w mniejszych dawkach lek jest selektywnym inhibitorem zwrotnego wychwytu serotoniny – SSRI) [1, 10].

Leki przeciwpadaczkowe

Do grupy leków przeciwpadaczkowych zaliczane są substancje o różnej budowie chemicznej i odmiennych mechanizmach działania. W aspekcie molekularnym leki z tej grupy zmniejszają stężenie jonów sodu lub wapnia w komórkach OUN oraz nasilają procesy hamowania pre- i postsynaptycznego w OUN. Lekami rekomendowanymi do stosowania w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory w pierwszej linii są gabapentyna i pregabalina z uwagi na ich farmakodynamiczny mechanizm działania. Nie rekomenduje się natomiast stosowania karbamazepiny.

Leki stosowane w bólu kostnym

Bóle kostne są z reguły dobrze zlokalizowane, nasilają się przy ucisku i charakteryzują się obecnością bólu w spoczynku oraz ostrym bólem podczas ruchu. Z uwagi na m.in. zapalny komponent bólu kostnego ważną rolę w leczeniu odgrywają niesteroidowe leki przeciwzapalne, które wykazują dużą skuteczność i powinny być stosowane, o ile nie istnieją przeciwwskazania do ich podawania (samodzielnie lub jako uzupełnienie opioidów). Wśród leków adiuwantowych w tym wskazaniu należy wymienić glikokortykosteroidy, bisfosfoniary, denosumab i izotopy radioaktywne.

U pacjentów z przerzutami do struktur kostnych oprócz aktywacji mediatorów zapalnych występuje także ekspresja czynników wzrostowych nerwu (*nerve growth factor* – NGF). Powoduje to istotny rozrost (rozkrzewianie się) tkanki nerwowej np. w jamie szpikowej, co jest jedną z przyczyn pojawienia się komponentu neuropatycznego w bólu kostnym i stanowi wskazanie do stosowania leków przeciwpadaczkowych w leczeniu tego rodzaju bólu.

Poza lekami adiuwantowymi należy rozważyć zastosowanie radioterapii (wysoka skuteczność) i w wybranych przypadkach leczenia chirurgicznego ognisk przerzutowych [1, 10].

Leki wspomagające stosowane w leczeniu bólu trzewnego

Ból trzewny występuje u ok. 30% chorych na nowotwory i spowodowany jest procesem patologicznym w obrębie narządów trzewnych klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Może mieć charakter kolki i bólu niekolkowego. Ból trzewny niekolkowy ma inną symptomatologię w porównaniu z bólem somatycznym: jest najczęściej rozlany, słabo zlokalizowany i wywoływany przez inne bodźce niż ból somatyczny. Ból kolkowy jest wywołany naciekiem i przewężeniem lub całkowitą obturacją światła jelit, moczowodów lub dróg żółciowych. Przykładem bólu trzewnego o nagłym początku, silnym natężeniu i złożonej patofizjologii (z komponentem bólu neuropatycznego) są bolesne, napadowe kurcze odbytnicy i pęcherza (*tenesmus*), odczuwane przez pacjenta jako bardzo bolesna, pilna potrzeba oddania stolca i moczu. Ból ten często towarzyszy guzom zlokalizowanym w obrębie miednicy małej.

W przypadku współwystępowania bólu kolkowego zalecane są leki rozkurczowe, takie jak butylobromek hioscyny, który w odróżnieniu od innych leków z tej grupy wykazuje wyłącznie działanie obwodowe. Może być podawany drogą podskórną. Należy podkreślić, że stosowanie leków o obwodowym działaniu antycholinergicznym wiąże się z ryzykiem zaburzenia propulsji przewodu pokarmowego, a więc mogą one modyfikować wchłanianie innych leków z przewodu pokarmowego i przez to wpływać na efekt ich działania oraz mogą nasilać objawy OIBD. Do leków oddziałujących w istotnie mniejszym stopniu na perystaltykę jelit należą drostaweryna, mebeweryna i alweryna [1].

Podsumowanie

Leczenie bólu u pacjenta chorego na nowotwór wymaga indywidualizacji i dostosowania farmakoterapii do patomechanizmu powstawania bólu, jego lokalizacji oraz natężenia.

Piśmiennictwo

1. Wordliczek J, Kotlińska-Lemieszek A, Leppert W i wsp. Farmakoterapia bólu u chorych na nowotwory – zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa

- Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii. *Ból* 2017; 18: 11-53.
- Carlson CL. Effectiveness of the World Health Organization cancer pain relief guidelines: an integrative review. *J Pain Res* 2016; 9: 515-534.
 - van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA i wsp. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2016; 50: 1070-1090.
 - Greco MT, Roberto A, Corli O i wsp. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 4149e4154.
 - Caraceni A, Hanks G, Kaasa S i wsp.; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-e68.
 - Leppert W, Zajaczkowska R, Wordliczek J i wsp. Pathophysiology and clinical characteristics of pain in most common locations in cancer patients. *J Physiol Pharmacol* 2016; 67: 787-799.
 - Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J i wsp. Diagnosis and management of neuropathic pain: Review of literature and recommendations of the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society. Part one. *Neurol Neurochir Pol* 2014; 48: 262-271.
 - Grassi L, Riba M. *Psychopharmacology in Oncology and Palliative Care*. Springer, New York 2014.
 - Corli O, Floriani I, Roberto A i wsp.; CERP Study of Pain Group (List of collaborators); CERP Study of Pain Group. Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids. *Ann Oncol* 2016; 27: 1107-1115.
 - Twycross R, Wilcock A, Howard P. *Palliative Care Formulary (PCF5)*. 5th Ed. Palliativedrugs.com Ltd, Nottingham, 2014.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Jarosław Woron
Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
ul. Śniadeckich 10
31-531 Kraków
e-mail: j.woron@medi-pharm.pl;
farmakologiawpraktyce@woron.eu