

W leczeniu farmakologicznym bólu nowotworowego główną rolę odgrywają analgetyki opioidowe, zwłaszcza silne opioidy, spośród których w Polsce dostępne są morfina, fentanyl, buprenorfina, metadon i ostatnio oksykodon. Obecnie rzadziej stosowane na świecie słabe opioidy, w Polsce (tramadol i dihydrokodeina) i w Niemczech (tramadol) nadal odgrywają znaczącą rolę w leczeniu bólu nowotworowego o umiarkowanym natężeniu. Podkreślana jest rola słabych opioidów w edukacji i łatwiejsza dostępność tramadolu. Podawanie słabych lub silnych opioidów z analgetykami nieopiodowymi i adjuwantami analgetycznymi (koanalgetykami) zwiększa efekt analgetyczny. Istotna jest rola zamiany (rotacji) opioidów przy braku analgezji i nasilonych działaniach niepożądanych opioidów. Kontrowersje wywołuje kojarzenie dwóch lub więcej opioidów (półrotacja), choć coraz więcej badań uzasadnia takie postępowanie. Interakcje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne opioidów z innymi lekami mogą osłabić analgezję i nasilić działania niepożądane opioidów. W opracowaniu omówiono zasady leczenia bólu nowotworowego i własności tramadolu, kodeiny, dihydrokodeiny, morfiny, fentanylu, metadonu, oksykodonu, buprenorfiny, hydromorfonu i tapentadolu.

Słowa kluczowe: analgetyki opioidowe, analgezja, ból nowotworowy, leczenie, objawy niepożądane.

Postępy w leczeniu farmakologicznym bólu nowotworowego analgetykami opioidowymi

Progress in pharmacological pain treatment with opioid analgesics

Wojciech Leppert

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Wstęp

Leczenie bólu nowotworowego opiera się na schemacie opracowanym w 1986 r. przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), czyli drabinie analgetycznej [1, 2]. Standardy leczenia bólu nowotworowego opracowane w Polsce oparto na zaleceniach WHO i EAPC [3]. Kolejne stopnie drabiny analgetycznej obejmują analgetyki nieopiodowe, słabe i silne opioidy. Każdy stopień drabiny analgetycznej uzupełniony jest o analgetyki adjuwantowe (koanalgetyki), które choć nie są w ścisłym tego słowa znaczeniu lekami przeciwbólowymi, zwiększają efekt analgetyczny opioidów podawanych w niektórych rodzajach bólu [4]. Drabina analgetyczna stanowi schemat, który powinien być stosowany indywidualnie dla każdego chorego, z uwzględnieniem nie tylko analgetyków z poszczególnych stopni drabiny, ale również adjuwantów analgetycznych i leków wspomagających, zmniejszających działania niepożądane opioidów [5]. Właściwie stosowana drabina analgetyczna WHO jest skuteczna u ok. 90% leczonych chorych, u pozostałych konieczne staje się stosowanie dodatkowych metod leczenia bólu [6].

Opioidy stosowane w leczeniu bólu o słabym i umiarkowanym natężeniu

Tramadol

Tramadol ma podwójny, opioidowy i nieopiodowy mechanizm działania. Stosowany jest najczęściej u chorych z bólem o umiarkowanym i niekiedy silnym natężeniu, samodzielnie bądź w połączeniu z analgetykami nieopiodowymi. Ulega metabolizmowi w wątrobie do aktywnego metabolitu (+) M1, który wykazuje znaczne działanie analgetyczne poprzez wiązanie (ok. 200 razy większe powinowactwo od tramadolu) z receptorem opioidowym μ . Efekt analgetyczny tramadolu zależy od genetycznie uwarunkowanej aktywności CYP2D6, enzymu odpowiedzialnego za przemianę tramadolu do M1. Badanie przeprowadzone u chorych z bólem pooperacyjnym leczonych tramadolem wykazało jednoznacznie, iż chorzy niemetalizujący leku (*poor metabolizers* – PM) wymagali wyższych dawek leku (o ok. 1/3) w celu uzyskania zadowalającej analgezji w porównaniu z chorymi o prawidłowym metabolizmie (*extensive metabolizers* – EM) [7]. U chorych z bólem pooperacyjnym otrzymujących tramadol w dawce 3 mg/kg poziom (+) M1 u PM był bardzo niski w porównaniu z EM, a zwłaszcza UM (*ultrarapid metabolizers*) [8]. Jest to związane z brakiem powstawania u PM prawoskrętnego izomeru aktywnego metabolitu leku (+) M1, wywołującego analgezję poprzez łączenie z receptorem opioidowym μ [9]. Ostatnio opisano przypadek chorego z bólem po zabiegu operacyjnym, z klirensiem kreatyniny 30 ml/min i genotypem UM, u którego po 10 godz. od podania pierwszej dawki tramadolu wystąpiła depresja oddechowa (objaw ustąpił po podaniu

The role of opioids in pharmacological cancer pain treatment is essential, especially strong opioids – in Poland morphine, fentanyl, buprenorphine, methadone and recently oxycodone are available. Currently weak opioids are infrequently used worldwide; however, in Poland (tramadol and dihydrocodeine) and in Germany (tramadol) play a significant role in moderate cancer pain treatment. Weak opioids' role in education and easier availability of tramadol are emphasized. Combining weak or strong opioids with non-opioids and adjuvant analgesics (co-analgesics) improves analgesia. Opioid switching (rotation) plays an important role in patients with poor analgesia and intense adverse effects of opioid. Combining two or more opioids (semi-switch) remains controversial but more studies support such an approach. Opioid pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions should be emphasized as they may impair analgesia and intensify opioid adverse effects. In this paper cancer pain treatment rules and properties of tramadol, codeine, dihydrocodeine, morphine, fentanyl, methadone, oxycodone, buprenorphine, hydromorphone and tapentadol are discussed.

Key words: adverse effects, analgesia, cancer pain, opioid analgesics, treatment.

0,4 mg naloksonu dożylnie), dlatego autorzy nie zalecają wielokrotnego podawania tramadolu u chorych z genotypem UM (występuje w Europie Północnej i Środkowej oraz Ameryce Północnej u 1–5%, w rejonie Morza Śródziemnego u 7–12%, w Azji u 0,5–2,5%, w Arabii Saudyjskiej i w Etiopii u 29% populacji) i współistniejącymi zaburzeniami funkcji nerek [10]. Tramadolu nie należy podawać z lekami hamującymi enzym CYP2D6, przede wszystkim z lekami przeciwdepresyjnymi hamującymi wychwyt zwrotny serotoniny (SSRI), zwiększającymi ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego. Ostrożnie należy stosować leki metabolizowane przez enzym CYP2D6. Nie jest również zalecane łączne podawanie tramadolu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD), co zwiększa ryzyko wystąpienia drgawek. Ostabienie analgezji powoduje łączne podawanie tramadolu i leków przeciwwymiotnych blokujących receptor serotoninowy (ondansetron). Do najczęstszych działań niepożądanych tramadolu należą nudności, pocenie i zawroty głowy, rzadziej senność. Lek praktycznie nie powoduje zaparcia stolca [11].

Dawka dobową tramadolu nie powinna przekraczać 400 mg. Zaletą są liczne postacie leku: do podawania drogą doustną (krople, 40 kropli = 100 mg, kapsułki 50 mg o natychmiastowym uwalnianiu), podskórną i dożylną (ampułki 50, 100 mg) oraz doodbytniczą (czopki 100 mg). Dawka leku podawana drogą doustną i pozajelitową jest taka sama z powodu wysokiej biodostępności dla drogi doustnej, która przy wielokrotnym podaniu sięga blisko 100%. Preparaty o natychmiastowym uwalnianiu (krople, kapsułki) zapewniają analgezję przez 4–6 godz., nowsze formy leku to tabletki 100, 150 i 200 mg oraz kapsułki 50, 100, 150 i 200 mg o kontrolowanym uwalnianiu. Te ostatnie zawierają mikrogranulki stanowiące odrębne jednostki preparatu, które zapewniają, podobnie jak tabletki, analgezję przez 12 godz. (u nielicznych chorych 8 godz.). Wysypanie zawartości kapsułki nie zaburza systemu kontrolowanego uwalniania leku, dlatego mikrogranulki mogą być podawane chorym odżywianym przez zgłębnik nosowo-żołądkowy bądź z zaburzeniami połykania [12]. Tabletki o przedłużonym działaniu nie mogą być dzielone i powinny być połknięte w całości (podział tabletki zaburza system kontrolowanego uwalniania tramadolu). Doświadczenie kliniczne wskazuje, iż tramadol jest najczęściej podawanym analgetykiem 2. stopnia drabiny analgetycznej WHO [13].

Kodeina

Kodeina to metylowa pochodna morfiny. W ok. 40% wchłania się z przewodu pokarmowego, jest metabolizowana w wątrobie. Ulega częściowo przemianie do morfiny i jej metabolitów, ma również własne metabolity (norkodeina i kodeino-6-glukuronian). Efekt analgetyczny kodeiny jest równy ok. 1/10 analgezji obserwowanej po podaniu morfiny. Polimorfizm enzymu CYP2D6 (odpowiedzialnego za tworzenie morfiny i jej metabolitów) może wpływać na analgezję po podaniu kodeiny, jednak działanie analgetyczne jest wywołane także przez metabolity kodeiny (głównie kodeino-6-glukuronian) [14]. Opisano przypadek chorego otrzymującego 75 mg kodeiny na dobę drogą doustną, u którego po 4 dniach leczenia wystąpiły objawy przedawkowania (utrata świadomości, depresja oddechowa), które ustąpiły po podaniu naloksonu we wlewie. Przyczyną wystąpienia objawów była podwyższona aktywność enzymu CYP2D6 (UM), co powodowało powstanie znacznych ilości morfiny i metabolitów. Dodatkowymi czynnikami były ponadto współistniejąca niewydolność nerek i zahamowanie aktywności CYP3A4 (enzym odpowiedzialny za tworzenie norkodeiny) przez inne leki, co spowodowało znaczny wzrost poziomu kodeiny [15]. W badaniu u wolontariuszy (12 UM, 11 EM, 3 PM) po podaniu jednorazowej dawki 30 mg kodeiny drogą doustną obserwowano wyższe stężenia morfiny i metabolitów oraz większy odsetek osób z sedacją (91% vs 50%), odpowiednio u UM i EM [16].

Po podaniu doustnym kodeiny maksymalne stężenie w surowicy obserwuje się po 1–2 godz., okres półtrwania wynosi 2,5–3,5 godz., czas trwania analgezji ok. 4–6 godz. W leczeniu bólów nowotworowych kodeinę podaje

się co 4–6 godz. (lek dostępny jest jedynie w postaci preparatów o natychmiastowym uwalnianiu). Leczenie rozpoczyna się zwykle od dawek 20–30 mg podawanych co 4 godz. Preparat złożony (tabletki musujące) zawierający połączenie 30 mg kodeiny i 500 mg paracetamolu podaje się drogą doustną, najczęściej 3–4 razy na dobę. Dodanie paracetamolu do kodeiny powoduje zwiększenie analgezji. Dawka dobową kodeiny nie przekracza 360 mg na dobę (efekt pułapowy analgezji) – lek zamienia się wówczas na silny opioid. Kodeina rzadko powoduje nudności, wymioty, bóle nadbrzusza i stany skurczowe dróg żółciowych, natomiast często zaparcia stolca, wymagające podawania leków przeczyszczających [3]. Z tego powodu i braku preparatów o kontrolowanym uwalnianiu oraz do podawania drogą pozajelitową kodeina jest rzadko stosowana w leczeniu bólu nowotworowego.

Dihydrokodeina

Dihydrokodeina (DHC) to półsyntetyczna pochodna kodeiny, której efekt analgetyczny odpowiada ok. 1/5 analgezji po podaniu morfiny. Wchłanianie się w ok. 20% z przewodu pokarmowego, stąd analgezja po podaniu drogą doustną jest równa kodeinie; po podaniu parenteralnym DHC wykazuje dwukrotnie silniejszy efekt analgetyczny w porównaniu z kodeiną. Po podaniu drogą doustną maksymalne stężenie w surowicy występuje po 0,5–1 godz., okres półtrwania wynosi 2–4 godz. Dihydrokodeina jest metabolizowana w wątrobie, głównie do dihydromorfiny, nordihydrokodeiny i dihydrokodeino-6-glukuronianu, które obok związku macierzystego powodują efekty analgetyczne. Aktywność enzymu CYP2D6 nie wpływa na skuteczność analgezji DHC, ponieważ mniejsza aktywność CYP2D6 jest kompensowana innymi drogami metabolizmu leku, głównie do nordihydrokodeiny (poprzez enzym CYP3A4) i do dihydrokodeino-6-glukuronianu (poprzez glukuronizację) [17].

W leczeniu bólów nowotworowych DHC o przedłużonym działaniu podaje się co 12 godz. (niekiedy 8 godz.). W Polsce dostępne są wyłącznie preparaty DHC o kontrolowanym uwalnianiu zawierające 60, 90 i 120 mg leku, nie ma preparatów o natychmiastowym uwalnianiu. W bólach przebijających można stosować kodeinę bądź analgetyki nieopiodowe. Dawka dobową nie przekracza 240–360 mg, przy braku zadowalającej analgezji lek zamienia się na silny opioid. Leczenie DHC rozpoczyna się najczęściej od dawki 60 mg podawanej co 12 godz., lek można łączyć z paracetamolem lub NLPZ, w razie potrzeby dawki zwiększa się do 90 mg, a następnie 120 mg, podawanych co 12 godz. Dihydrokodeina rzadko wywołuje nudności i wymioty. U chorego z niewydolnością nerek leczonego przez 4 dni DHC w dawce 3 razy dziennie 60 mg obserwowano nasilone objawy niepożądane (sedacja, depresja oddechowa) spowodowane kumulacją DHC i metabolitów leku, które ustąpiły po przerwaniu leczenia i podaniu naloksonu [18]. Zaparcie stolca występuje rzadziej niż u chorych leczonych kodeiną, jednak zalecane jest podawanie leków przeczyszczających. Wieloośrodkowe badanie kliniczne przeprowadzone u 91 chorych z bólem przewlekłym (24 z bólem nowotworowym i 67 pochodzenia nienowotworowego) wykazało wysoką skuteczność analgetyczną DHC o kontrolowanym uwalnia-

niu w dawce 2 razy dziennie 60 mg, zarówno u chorych leczonych wcześniej tramadolem lub kodeiną (43 chorych), jak i leczonych analgetykami nieopiodowymi (48 chorych). Tolerancja leczenia była dobra: 10% chorych przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych, spośród których najczęściej (37%) obserwowano niewielkie zaparcia stolca [19]. W naprzemiennym badaniu z randomizacją, z udziałem 30 chorych z bólem nowotworowym wykazano większą skuteczność analgetyczną i lepszą ogólną jakość życia u chorych leczonych DHC w porównaniu z tramadolem. U chorych leczonych DHC obserwowano ogólne lepsze samopoczucie i bardziej nasilone zaparcia stolca, u chorych otrzymujących tramadol częściej występowały nudności [20]. Z wyników cytowanych badań wynika, iż u chorych, którzy nie uzyskują zadowalającej analgezji bądź źle tolerują leczenie tramadolem, alternatywnym słabym opioidem podawanym drogą doustną może być DHC.

Opioidy stosowane w leczeniu bólu o umiarkowanym i silnym natężeniu

Morfina

Najczęściej podawanym silnym opioidem jest morfina – pozostająca standardowym lekiem w terapii silnego bólu nowotworowego – do której porównywane są inne analgetyki opioidowe [1–3]. Powoduje ona analgezję poprzez wpływ agonistyczny, głównie na receptory opioidowe μ . Jej okres półtrwania wynosi ok. 2–3 godz., wchłanianie z przewodu pokarmowego jest zmienne, a biodostępność wynosi ok. 30–40%. Morfina metabolizowana jest głównie w wątrobie. Ponieważ morfina ulega procesowi glukuronizacji, ryzyko interakcji farmakokinetycznych morfiny z innymi lekami jest niewielkie. Aktywnym metabolitem wywołującym analgezję jest morfino-6-glukuronian (M-6-G). Kumulacja morfiny i w mniejszym stopniu M-6-G może powodować nudności i wymioty, nadmierną sedację i niekiedy depresję oddechową. Natomiast morfino-3-glukuronian nie powoduje analgezji, a objawy neurotoksyczne i hiperanalgezję opioidową (ból paradoksalny po podaniu opioidu) [21]. Morfina i metabolity leku ulegają kumulacji przy zaburzeniach funkcji nerek, wówczas lek podaje się drogą pozajelitową lub zamienia na inny opioid bądź wydłuża okres pomiędzy podaniem dawek leku. Początkowa dawka dobową morfiny podawana drogą doustną wynosi zwykle 20–30 mg (chorzy nieleczeni wcześniej opioidami) lub 40–60 mg (chorzy, u których nie uzyskano analgezji podczas leczenia słabymi opioidami). Dawka morfiny podawana drogą pozajelitową (podskórną lub dożylną) wynosi 1/3 dawki podawanej drogą doustną [22].

Morfina w postaci do podawania drogą doustną o natychmiastowym uwalnianiu stosowana jest w postaci roztworu wodnego chlorowodoru, najczęściej o stężeniu 0,5% (5 mg w 1 ml), rzadziej 1% (10 mg w 1 ml, zwykle u chorych wymagających podawania wysokich dawek leku), lub pojedynczych tabletek, zawierających 20 mg siarczanu morfiny. Wymienione preparaty podaje się regularnie co 4 godziny lub doraźnie w przypadku wystąpienia bólu przebijającego; jeżeli regularnie podawane są preparaty o kontrolowanym uwalnianiu, co 12 godz. Te ostatnie stosuje się w postaci tabletek (10, 30, 60, 100, 200 mg) i kapsułek (10, 30, 60,

100 mg). Zasady działania tabletek i kapsułek morfiny o kontrolowanym uwalnianiu są podobne jak tramadolu. Kapsułki zawierają wiele mikrokapsułek z siarczanem morfiny – podanie mikrokapsułek zachowuje kontrolowane uwalnianie, co pozwala stosować lek u chorych z zaburzeniami połykania i z założonym zgłębnikiem. Przydatność kapsułek morfiny o przedłużonym działaniu w leczeniu bólu przewlekłego (nowotworowego i pochodzenia nienowotworowego) potwierdzono w polskim, wieloośrodkowym, pomarketingowym badaniu klinicznym z udziałem 606 chorych. Korzystne efekty analgetyczne obserwowano u ponad 85% leczonych, przy zachowaniu dobrej tolerancji leczenia – najczęstsze objawy niepożądane to zaparcia stolca (27%), nudności (9%) i senność (5%), nie obserwowano depresji oddechowej [23]. Podobną skuteczność analgetyczną tabletek morfiny o kontrolowanym uwalnianiu i roztworu wodnego morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, z niewielkim nasileniem objawów niepożądanych (brak różnic pomiędzy grupami badanych chorych), obserwowano w naprzemiennym badaniu klinicznym z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem chorych z bólem przewlekłym o silnym natężeniu [24]. Morfina może być również stosowana w postaci żelu miejscowo na bolesne owrzodzenia skóry i błon śluzowych [25].

Fentanyl

Fentanyl to wysoce lipofilny opioid, agonista receptora opioidowego μ , o sile analgezji 100 razy większej od morfiny. Stosowany jest w leczeniu bólu nowotworowego w postaci plastrów (*transdermal fentanyl* – TF), najczęściej macierzowych, przyklejanych na skórę chorego, zwykle górnej połowy tułowia. Istnieje 5 rodzajów plastrów uwalniających 12,5, 25, 50, 75 i 100 $\mu\text{g}/\text{godz.}$, co jest równoważne odpowiednio 2,1, 4,2, 8,4, 12,6 i 16,8 $\mu\text{g}/\text{dobę}$. Plastry zmienia się co 72 godz. Podczas terapii TF, w celu leczenia bólu przebijającego chorzy powinni otrzymywać opioid krótko działający (morfina doustna w tabletkach lub roztworze wodnym, ampułki morfiny lub fentanylu podawane podskórnie lub dożylnie bądź preparaty dopoliczkowe lub wziewne fentanylu). Fentanyl ulega metabolizmowi głównie do norfentanylu (metabolit nieaktywny farmakologicznie), stąd może być stosowany u chorych z niewydolnością nerek. Metabolizm fentanylu przebiega przy udziale enzymu CYP3A4, należy unikać podawania leków hamujących bądź aktywujących enzym i ostrożnie stosować leki metabolizowane tą drogą. Zaletą leku, w porównaniu z morfiną, jest rzadsze występowanie niektórych dokuczliwych objawów niepożądanych: zaparcie stolca, nudności i senności [26].

Przy rozpoczęciu terapii TF u chorych nieotrzymujących wcześniej opioidów lub leczonych słabymi opioidami podaje się jeden plaster w dawce, odpowiednio, 12,5 i 25 $\mu\text{g}/\text{godz.}$ Lek ten można stosować w rotacji opioidowej, zwłaszcza u chorych, u których podczas leczenia morfiną dochodzi do rozwoju trudnych do opanowania zaparcie stolca. We własnych obserwacjach TF stosowano najczęściej u chorych uprzednio leczonych morfiną podawaną drogą doustną lub podskórnie. Tolerancja leczenia była dobra, nie stwierdzono depresji oddechowej ani innych poważnych objawów niepożądanych, które spowodowałyby konieczność przerwa-

nia terapii TF. Do najczęstszych objawów niepożądanych należały zaparcia stolca i senność, u większości chorych objawy te były prawdopodobnie w znacznym stopniu wywołane chorobą nowotworową i efektem przyjmowania innych leków [27, 28]. W innych badaniach TF stosowano u chorych z niedostateczną analgezą podczas leczenia słabymi opioidami, uzyskując zadowalającą analgezę i nieznacznie nasilone działania niepożądane [29, 30]. Wskazania do podawania TF to preferencje chorego, nasilone zaparcia stolca podczas leczenia morfiną, nietolerancja morfiny, zaburzenia połykania, uporczywe nudności i wymioty, które uniemożliwiają podawanie leków drogą doustną. Nie zaleca się stosowania TF u chorych z niestabilnym zespołem bólowym, zwłaszcza o charakterze neuropatycznym, ponieważ długi okres półtrwania leku (ok. 25 godz.) może stanowić problem w znalezieniu odpowiedniej dawki leku. W leczeniu bólu przebijającego fentanyl może być również stosowany z powodzeniem innymi drogami (podskórnie, dożylną, wziewną, dopoliczkową) [31].

Metadon

Metadon to agonista receptorów opioidowych μ i w znacznym stopniu δ . Działa antagonistycznie na receptor NMDA, hamuje wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny w OUN. Jest lekiem wysoce lipofilnym, biodostępność po podaniu drogą doustną wynosi ok. 80%, okres półtrwania w surowicy ok. 20–30 godz., ale może mieścić się w zakresie 8–120 godz., analgezia utrzymuje się średnio przez ok. 6–12 godz. Wielokrotne podawanie metadonu może prowadzić do jego kumulacji. Początkowo, przez 2–4 dni, lek wypełnia rezerwar tkankowy, po czym zapotrzebowanie na niego może być mniejsze. Metadon ulega metabolizmowi do nieaktywnych metabolitów głównie w wątrobie. Istotne znaczenie mają liczne interakcje metadonu z lekami metabolizowanymi przez enzymy CYP3A4, CYP2D6, CYP2B6 i CYP1A2. Lek ten nie powinien być stosowany łącznie z inhibitorami MAO, bardzo ostrożnie z benzodiazepinami. W 60% jest wydalany przez przewód pokarmowy, stąd może być podawany chorym z niewydolnością nerek i dializowanych, nie jest usuwany podczas dializy. W badaniach retrospektywnych wykazano mniejsze zapotrzebowanie na leki przeciwszczające i mniejsze nasilenie nudności i wymiotów w porównaniu z morfiną. Metadon może być stosowany w rotacji opioidowej przy nasilonych objawach niepożądanych innych opioidów i braku zadowalającej analgezji, zwłaszcza u chorych z bólem neuropatycznym. Lek może być podawany chorym, którzy wcześniej byli leczeni słabymi opioidami lub nie otrzymywali opioidów; skuteczność analgetyczna i działania niepożądane metadonu są wówczas podobne do morfiny o kontrolowanym uwalnianiu i TF. Leczenie metadonem jest znacznie tańsze od wymienionych analgetyków, jednak wymaga częstszych zmian dawki leku [32].

Metadon jest dostępny w postaci 0,1% syropu (1 mg chlorowodoru metadonu w 1 ml), w opakowaniach po 5, 10, 20, 100 i 1000 ml. Dawkowanie metadonu przy zamianie (rotacji) z innych opioidów zależy od dawki uprzednio podawanego opioidu; im wyższa dawka uprzednio podawanego opioidu (zwykle 1/4–1/12 dawki morfiny), tym silniejszy efekt analgetyczny, podaje się więc relatywnie

mniejszą dawkę leku. Przy rotacji odstawia się uprzednio stosowany opioid i rozpoczyna podawanie metadonu co 8 godz. U chorych, u których słabe opioidy były nieskuteczne, początkowa dawka dobową wynosi 15 mg (3 razy dziennie po 5 mg), u osób nieleczonych opioidami 9 mg (3 razy dziennie po 3 mg) [33]. Dawka metadonu podawana w bólu przebijającym wynosi połowę dawki podawanej regularnie, co 8 godz., przy niedostatecznej analgezji dawkę podawaną regularnie zwiększa się o 30% w ciągu doby. Przy rotacji konieczna jest obserwacja chorych na oddziale przez pierwsze dni leczenia bądź w warunkach ambulatoryjnych zapewnienie całodobowego kontaktu z chorym [34]. W przypadku podawania metadonu drogą pozajelitową (obecnie w Polsce nie są dostępne ampułki przeznaczone do stosowania leku drogą podskórną lub dożylną) lub u chorych z czynnikami ryzyka (schorzenia mięśnia sercowego i zaburzenia elektrolitowe) wskazane jest wykonanie badania EKG oraz monitorowanie stężenia potasu, wapnia i magnezu w surowicy, z powodu możliwego wydłużenia odcinka QT i wystąpienia zaburzeń komorowych rytmu serca [35].

Oksykodon

Oksykodon należy do grupy silnych opioidów. Różnica w farmakodynamice, w porównaniu z morfiną, polega przede wszystkim na znacznym powinowactwie leku do receptorów κ , obok wpływu agonistycznego na receptor μ . Aktywacja receptorów κ powoduje korzystny wpływ w zakresie agonistów działających na receptory μ i δ (*cross-talk*), co prawdopodobnie zapewnia skuteczną analgezję oksykodonu [36]. Lek w znacznym stopniu (42–87%) wchłania się z przewodu pokarmowego, ulega metabolizmowi w wątrobie głównie do noroksykodonu przy udziale CYP3A4 i w znacznie mniejszym stopniu do oksymorfonu przez CYP2D6, wydaje się jednak, że analgezja obserwowana po podaniu leku wynika głównie z efektów działania samego związku macierzystego. Oksykodon wydalany jest przez nerki, przy niewydolności wątroby i nerek dawka leku powinna ulec zmniejszeniu. Polimorfizm enzymu CYP2D6 i aktywność enzymu CYP3A4 prawdopodobnie nie wpływają na analgezję i działania niepożądane oksykodonu [37]. Sertralina, która w małym stopniu hamuje CYP2D6, nasila działania niepożądane leku (halucynacje, drżenia), w przeciwieństwie do fluoksetyny, która hamuje CYP2D6 i nie nasila działań ubocznych oksykodonu [38].

Liczne badania kliniczne wskazują na skuteczność leku u chorych z bólem nowotworowym i przewlekłym innego pochodzenia. Oprócz porównywalnych efektów analgetycznych, oksykodon w postaci preparatów o kontrolowanym uwalnianiu powoduje mniej działań niepożądanych ze strony OUN, w badaniach porównawczych z morfiną [39] i hydromorfonem o przedłużonym działaniu [40]. W metaanalizie wykazano podobne efekty analgetyczne i działania niepożądane oksykodonu do morfiny i hydromorfonu [41]. W Polsce dostępny jest preparat chlorowodoru oksykodonu o podwójnym systemie kontrolowanego uwalniania, który zapewnia analgezję przez 12 godz.: początkowy krótki okres półtrwania wynosi 37 min, obejmuje 38% dawki leku i zapewnia szybki efekt analgetyczny w okresie 1 godz., a faza wydłużona, z okresem półtrwania 6,2 godz., obejmuje

pozostałe 62% dawki leku. Oksykodon jest dostępny w postaci tabletek 5, 10, 20, 40 i 80 mg oraz ampułek zawierających 10 mg/1 ml i 20 mg/1 ml chlorowodoru oksykodonu do podawania drogą pozajelitową (podskórną i dożylną). Obecnie brak rejestracji w Polsce kapsułek o natychmiastowym uwalnianiu, do podawania drogą doustną. Przy zmianie drogi podawania z doustnej na parenteralną dawkę oksykodonu zmniejsza się o połowę. Przy zamianie morfiny na oksykodon dla drogi doustnej dawka równoważna jest dzielona przez 2, natomiast przy zamianie z oksykodonu na morfinę dawka jest mnożona przez 1,5. Przy przeliczaniu dawki dla drogi pozajelitowej dawka oksykodonu wynosi ok. 0,7 dawki morfiny, choć stwierdzono znaczne różnice w tym zakresie, stąd niezbędny jest indywidualny dobór dawki leku dla danego chorego [42]. Oksykodon może być podawany jako pierwszy silny opioid, najczęściej w dawce 5 mg co 12 godz. u chorych nieleczonych słabymi opioidami lub w dawce 10 mg co 12 godz. przy braku efektu słabych opioidów i w rotacji opioidowej, w dawce zależnej od ilości podawanego uprzednio opioidu.

Buprenorfina

Buprenorfina to silny opioid znajdujący się na 3. stopniu drabiny analgetycznej WHO; dawniej umieszczano ją między 2. a 3. stopniem tej drabiny. W dawkach powyżej 15 mg pojawia się efekt pułapowy analgezji, co związane jest z mechanizmem działania leku na receptory opioidowe (częściowy agonista receptorów μ , antagonist receptorów κ). W praktyce tak wysokie dawki nie są stosowane i lek zachowuje się jak czysty agonista receptorów opioidowych μ . Siła działania analgetycznego buprenorfiny jest ponad 100 razy większa od morfiny podawanej drogą doustną [43]. Lek podaje się 3–4 razy dziennie w dawce 0,2–0,8 mg w postaci tabletek podjęzykowych (dostępne dawki 0,2 mg i 0,4 mg), rzadziej drogą pozajelitową (ampułki 0,3 mg/1 ml).

W ostatnich latach buprenorfina podawana jest drogą przezskórną w plastrach uwalniających 35, 52,5 i 70 $\mu\text{g}/\text{godz.}$, co jest równoważne odpowiednio 0,8, 1,2 i 1,6 mg na dobę. Plastry zmienia się co 72 lub 96 godz., u chorych nieleczonych wcześniej silnymi opioidami początkowo stosuje się zwykle jeden plaster 35 $\mu\text{g}/\text{godz.}$ Lek zgromadzony jest w plastrze macierzowym, co pozwala na jego przecięcie bez zaburzenia systemu uwalniania leku. Plastry zawierające buprenorfina są zazwyczaj lepiej tolerowane niż tabletki podjęzykowe, prawdopodobnie z powodu braku szybkiego zwiększania się stężenia leku, które następuje po podaniu drogą podjęzykową. W zakresie dawek do 140 $\mu\text{g}/\text{godz.}$, buprenorfina podawana drogą przezskórną nie wykazuje efektu pułapowego analgezji [44]. W leczeniu bólu przebijającego może być stosowana zarówno buprenorfina podawana drogą podjęzykową, jak i morfiną o natychmiastowym uwalnianiu podawana drogą doustną lub parenteralną [45].

Buprenorfina ulega metabolizmowi do aktywnego metabolitu norbuprenorfiny przez enzym CYP3A4. Związek macierzysty i norbuprenorfina ulegają następnie glukuronizacji, dlatego ryzyko interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami jest niewielkie. Buprenorfina rzadziej niż morfiną wywołuje zaparcia stolca, nudności i wymioty, co można wiązać ze znacznie większą lipofilnością leku. Buprenorfina wydalana

na jest głównie (2/3) drogą przewodu pokarmowego, dlatego może być podawana chorym z niewydolnością nerek. Rzadkim objawem niepożądanym jest depresja ośrodka oddechowego. W razie jej wystąpienia należy przerwać leczenie i podać nalokson w iniekcji, w dawce 2 mg, a następnie w ciągłym wlewie drogą dożylną (4 mg/godz.) [46]. Buprenorfina wykazuje efekty antyhiperalgetyczne i – podobnie jak metadon – może być stosowana w leczeniu bólu neuropatycznego [47].

Hydromorfon

Hydromorfon wykazuje ok. 5–10 razy silniejszy efekt analgetyczny od morfiny i ma podobne własności farmakodynamiczne. Analgezję wywołuje głównie działanie agonistyczne na receptor opioidowy μ . Po podaniu leku analgezja utrzymuje się przez ok. 4–6 godz., okres półtrwania wynosi ok. 2,5 godz. Lek ulega metabolizmowi głównie do hydromorfon-3-glukuronianu, który nie powoduje analgezji, może ulegać kumulacji u chorych z niewydolnością nerek i powodować działania niepożądane leku, zwłaszcza efekty neurotoksyczne. W niewielkiej ilości lek jest metabolizowany do 6-hydroksy-hydromorfonu, którego rola nie jest znana. Podobnie jak morfina, z powodu procesu glukuronizacji ryzyko interakcji farmakokinetycznych hydromorfonu z innymi lekami jest niewielkie [48]. Działania niepożądane są podobne do morfiny, jednak hydromorfon rzadziej wywołuje nudności i wymioty, zaparcia, świąd skóry i prawdopodobnie następuje wolniejszy rozwój tolerancji na działanie analgetyczne leku [49]. Hydromorfon jest szczególnie przydatny w przypadku chorych wymagających stosowania wysokich dawek opioidów drogą parenteralną, z powodu znacznego efektu analgetycznego i podawania małej objętości leku. Obecnie hydromorfon nie jest dostępny w Polsce.

Tapentadol

Tapentadol (chlorowodorek) [(–)-(1R, 2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride] to analgetyk, który powoduje analgezję poprzez dwojaki mechanizm – jako agonista receptora opioidowego μ o powinowactwie 50 razy mniejszym od morfiny i poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego norepinefryny. Biodostępność po podaniu drogą doustną wynosi ponad 30%. Lek jest metabolizowany do nieaktywnych metabolitów przez glukuronizację, wydalany drogą układu moczowego. W badaniach eksperymentalnych okazał się skuteczny w leczeniu bólu neuropatycznego i wywołanego zapaleniem [50]. W badaniach klinicznych u chorych z bólem kręgosłupa, pooperacyjnym i wywołanym zapaleniem stawów tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach 50, 75 i 100 mg wykazuje korzystny profil działań niepożądanych, z mniej nasilonymi objawami ze strony przewodu pokarmowego (nudności i wymioty, zaparcia stolca) w porównaniu z oksykodonem w dawkach 10 i 15 mg o natychmiastowym uwalnianiu [51]. Dotychczas brak jest doświadczeń klinicznych ze stosowaniem tapentadolu w leczeniu bólu nowotworowego, obecnie lek nie jest dostępny w Polsce.

Możliwości zwiększenia skuteczności leczenia analgetykami opioidowymi

U większości chorych z bólem nowotworowym podawanie opioidów pozwala na uzyskanie zadowalającej analgezji. U chorych z bólem trudnym do uśmierzania (ból kostny i neuropatyczny) leczenie wymaga stosowania opioidów w połączeniu z adjuwantami analgetycznymi (koanalgetykami). W bólu neuropatycznym razem z opioidami stosowane są leki przeciwdepresyjne, przeciwdrgawkowe i miejscowo znieczulające [52]. Zwiększenie efektu analgetycznego opioidów można uzyskać, stosując równocześnie NLPZ, glikokortykoidy i dwufosfoniany w bólu kostnym [53]. Inną możliwością jest zastosowanie zamiany opioidu (rotacja opioidowa) [54], której skuteczność sięga 80% [55]. Podobne korzyści w zakresie analgezji może przynieść zmiana drogi podawania opioidów z doustnej lub przezskórnej na parenteralną, zwłaszcza dożylną [56], epiduralną i dokańtawą [57].

W ostatnich latach coraz częściej stosuje się rotację częściową, czyli dodanie drugiego lub – rzadziej – trzeciego opioidu (półrotacja) [58]. W praktyce najczęściej kojarzone jest równoczesne leczenie przezskórnym fentanyllem i morfiną. Uzasadnienie równoczesnego podawania dwóch różnych opioidów stanowi wpływ poszczególnych leków na różne podtypy receptorów opioidowych μ [59]. Do tej pory nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych, które jednoznacznie pozwoliłyby na ustalenie efektów takiego postępowania. Skuteczną metodą leczenia bólu neuropatycznego jest skojarzone podawanie opioidów i ketaminy, wymagające jednak ścisłej obserwacji podczas pierwszych dni leczenia w warunkach oddziału [60]. Skuteczność analgezji można również zwiększyć, podając drogą dożylną siarczan magnezu [61]. Stosując opioidy, należy pamiętać o możliwych interakcjach farmakokinetycznych, szczególnie dotyczących enzymów CYP3A4 [62] i CYP2D6 [63] cytochromu P-450 oraz interakcjach farmakodynamicznych z innymi lekami. Te ostatnie dotyczą najczęściej kojarzenia opioidów z benzodwiazepinami i ketaminą; łącznie podawanie opioidów i wymienionych leków nasila sedację i zwiększa ryzyko wystąpienia depresji oddechowej [64]. Istotną rolę odgrywa również paliatywne leczenie onkologiczne, zwłaszcza radioterapia u chorych z bólem kostnym wywołanym przerzutami [65] i metody anestetyczne leczenia bólu [66].

Piśmiennictwo

1. World Health Organisation. Cancer Pain Relief and Palliative Care. World Health Organisation, Geneva 1996.
2. Zalecenia European Association for Palliative Care: Zastosowanie morfiny i alternatywnych opioidów w leczeniu bólu nowotworowego. Med Prakt 2001; 12: 165-79.
3. Jarosz J, Hilgier M, Kaczmarek Z, de Walden Gałuszko K. Leczenie bólów nowotworowych. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2009 r. Część I. Krzakowski M, Herman K, Jassem J, Jedrzejczak W, Kowalczyk JR, Podolak-Dawidziak M, Reinfuss M. Via Medica, Gdańsk 2009; 473-85.
4. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. Oncologist 2004; 9: 571-91.
5. Dobrogowski J, Przeklasa-Muszyńska A, Woroń J, Wordliczek J. Zasady kojarzenia leków w terapii bólu. Med Paliat Prakt 2007; 1: 6-15.

6. Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995; 63: 65-76.
7. Stamer UM, Lehen K, Höthker F, Bayerer B, Wolf S, Hoeft A, Stuber F. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain* 2003; 105: 231-8.
8. Stamer U, Musshoff F, Kobily M, Madea B, Hoeft A, Stuber F. Concentrations of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 41-7.
9. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 879-923.
10. Stamer U, Stuber F, Muders T, Musshoff F. Respiratory depression with tramadol in a patient with renal impairment and CYP2D6 gene duplication. *Anesth Analg* 2008; 107: 926-9.
11. Leppert W, Łuczak J. Rola tramadolu w leczeniu bólu nowotworowego. *Pol Med Paliat* 2002; 1: 93-105.
12. Keating GM. Tramadol sustained-release capsules. *Drugs* 2006; 66: 223-30.
13. Leppert W, Łuczak J. The role of tramadol in cancer pain treatment – a review. *Support Care Cancer* 2005; 13: 5-17.
14. Lötsch J, Skarke C, Schmidt H, Rohrbacher M, Hofmann U, Schwab M, Geisslinger G. Evidence for morphine-independent central nervous opioid effects after administration of codeine: contribution of other codeine metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 35-48.
15. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, Desmeules J. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 2004; 351: 2827-31.
16. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, Keulen JT, Lötsch J, Roots I, Brockmüller J. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J* 2007; 7: 257-65.
17. Schmidt H, Vormfelde SV, Walchner-Bonjean M i wsp. The role of active metabolites in dihydrocodeine effects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41: 95-106.
18. Barnes JM, Goodwin FJ. Dihydrocodeine narcosis in renal failure. *BMJ* 1983; 286: 438-9.
19. Dobrogowski J, Hilgier M. Kliniczna ocena działania DHC Continus u chorych z bólem przewlekłym. *Współcz Onkol* 2003; 7: 528-34.
20. Leppert W, Majkovic M. Ocena analgezji i objawów niepożądanych tramadolu i dihydrokodeiny o kontrolowanym uwalnianiu u chorych z bólem nowotworowym – na podstawie zmodyfikowanej skali ESAS. *Współcz Onkol* 2008; 12: 246-54.
21. Gretton S, Riley J. Morphine metabolites: a review of their clinical effects. *Eur J Palliat Care* 2008; 15: 110-14.
22. Donnelly S, Davis MP, Walsh D, Naughton M. Morphine in cancer pain management: a practical guide. *Support Care Cancer* 2002; 10: 13-25.
23. Leppert W, Łuczak J. Ocena przydatności analgetycznej i objawów ubocznych morfiny M-eslon w leczeniu bólu przewlekłego. *Ból* 2001; 2: 27-33.
24. Arkininstall WW, Goughnour BR, White JA, Stewart JH. Control of severe pain with sustained-release morphine tablets v. oral morphine solution. *CMAJ* 1989; 140: 653-61.
25. Wiśniewski M, Szpinda M, Krakowiak-Sarnowska E. Zastosowanie żelu z morfiną w leczeniu bolesnego owrzodzenia nowotworowego. Opis przypadku. *Pol Med Paliat* 2002; 1: 89-91.
26. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy and quality of life. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 254-61.
27. Leppert W, Gorzelińska L, Łuczak J. Wstępne doświadczenia w stosowaniu fentanylu podawanego drogą „przezskórną” w leczeniu bólu nowotworowego. *Nowotwory* 1998; 48: 283-93.
28. Leppert W, Łuczak J, Gorzelińska L, Kozikowska J. Doświadczenia Kliniki Opieki Paliatywnej w Poznaniu w leczeniu bólu nowotworowego preparatem Durogesic (przezskórny fentanyl). *Przegl Lek* 2000; 57: 59-64.
29. Łuczak J, Gorzelińska L, Ramlau R, Wojtukiewicz M, Koralewski P, Krzakowski M, Załuski J. Ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania TTS-fentanylu bezpośrednio po tramadolu, u pacjentów z bólem pochodzenia nowotworowego (na podstawie badania FEN-POL-2). *Nowotwory* 2002; 52: 216-20.
30. Vielvoye-Kerkmeier AP, Mattern C, Uitendaal MP. Transdermal fentanyl in opioid-naive cancer pain patients: an open trial using transdermal fentanyl for the treatment of chronic cancer pain in opioid-naive patients and a group using codeine. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: 185-92.
31. Slatkin NE, Xie F, Messina J, Segal TJ. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. *J Support Oncol* 2008; 5: 327-34.
32. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P i wsp. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur J Pain* 2008; 12: 1040-6.
33. Leppert W, Kotlińska-Lemieszek A, Łuczak J i wsp. Wstępne doświadczenia w leczeniu bólu nowotworowego metadonem. *Pol Med Paliat* 2004; 3: 9-19.
34. Leppert W. The role of methadone in opioid rotation – a Polish experience. *Support Care Cancer* 2009; 17: 607-12.
35. Leppert W. Rola metadonu w leczeniu bólu nowotworowego. *Ból* 2005; 6: 9-20.
36. Khotib J, Narita M, Suzuki M, Yajima Y, Suzuki T. Functional interaction among opioid receptor types: up-regulation of μ - and δ -opioid receptor functions after repeated stimulation of κ -opioid receptors. *Neuropharmacology* 2004; 46: 531-40.
37. Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 461-79.
38. Riley J, Eisenberg E, Müller-Schwefe G, Drewers AM, Arendt-Nielsen L. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 175-92.
39. Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT i wsp. Controlled release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur J Pain* 1998; 2: 239-49.
40. Hagen NA, Babul N. Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain. *Cancer* 1997; 79: 1428-37.
41. Reid CM, Martin RM, Sterne JA, Davies AN, Hanks GW. Oxycodone for cancer-related pain. Meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 837-43.
42. Davies MP. Oxycodone. W: *Opioids in cancer pain*. Davies M, Glare P, Hardy J (red.). Oxford University Press, Oxford 2005; 129-53.
43. Likar R, Krainer B, Sittl R. Challenging the equipotency calculation for transdermal buprenorphine: four case studies. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 152-6.
44. Mercadante S, Ferrera P, Villari P. Is there a ceiling effect of transdermal buprenorphine? Preliminary data in cancer patients. *Support Care Cancer* 2007; 15: 441-4.
45. Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2009; 13: 219-30.
46. Davis MP. Buprenorphine in cancer pain. *Support Care Cancer* 2005; 13: 878-87.
47. Żylicz Z, Krajnik M. Buprenorfina w leczeniu bólu. *Med Paliat Prakt* 2007; 1: 30-4.
48. Sarhill N, Walsh D, Nelson KA. Hydromorphone: pharmacology and clinical applications in cancer patients. *Support Care Cancer* 2001; 9: 84-96.
49. Wirz S, Wartenberg HC, Nadstawek J. Less nausea, emesis, and constipation comparing hydromorphone and morphine? A prospective open-labeled investigation on cancer pain. *Support Care Cancer* 2008; 16: 999-1009.
50. Tzschentke TM, Christoph T, Kögel B i wsp. (-)-(1R, 2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel μ -opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 323: 265-76.
51. Tapentadol. A Novel, Centrally Acting Analgesic 2008. Poster Book, Grünenthal 2008.
52. Davis MP. What is new in neuropathic pain? *Support Care Cancer* 2007; 15: 363-72.
53. Leppert W. Rola bifosfonianów w leczeniu chorych na nowotwory z rozszewem do układu kostnego. *Med Paliat Prakt* 2008; 2: 9-19.

54. Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain. Rationale and clinical aspects. *Cancer* 1999; 86: 1856-66.
55. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 304-15.
56. Enting RH, Oldenmenger WH, van der Rijt CC, Wilms EB, Elfrink EJ, Elswijk I, Sillevius Smitt PA. A prospective study evaluating the response of patients with unrelieved cancer pain to parenteral opioids. *Cancer* 2002; 94: 3049-56.
57. Burton AW, Rajagopal A, Shah HN, Mendoza T, Cleeland C, Hassenbusch SJ, Arens JF. Epidural and intrathecal analgesia is effective in treating refractory cancer pain. *Pain Med* 2004; 5: 239-47.
58. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A. Addition of a second opioid may improve opioid response in cancer pain: preliminary data. *Support Care Cancer* 2004; 12: 762-6.
59. Bolan EA, Tallarida RJ, Pasternak GW. Synergy between μ opioid ligands: evidence for functional interactions among μ opioid receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 557-62.
60. Kotlińska-Lemieszek A, Łuczak J. Subanesthetic ketamine: an essential adjuvant for intractable cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 100-2.
61. Crosby V, Wilcock A, Corcoran R. The safety and efficacy of a single dose (500 mg or 1 g) of intravenous magnesium sulfate in neuropathic pain poorly responsive to strong opioid analgesics in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: 35-9.
62. Haddad A, Davis M, Lagman R. The pharmacological importance of cytochrome CYP3A4 in the palliation of symptoms: review and recommendations for avoiding adverse drug interactions. *Support Care Cancer* 2007; 15: 251-7.
63. Davis MP, Homsy J. The importance of cytochrome P450 monooxygenase CYP2D6 in palliative medicine. *Support Care Cancer* 2001; 9: 442-51.
64. Kotlińska-Lemieszek A, Hilgier M. Interakcje lekowe w leczeniu objawowym w zaawansowanej chorobie nowotworowej. *Onkologia po Dyplomie* 2008; Numer specjalny, styczeń 2008; 1-13.
65. Leppert W, Nowakowska E. Rola radioterapii w leczeniu objawów zaawansowanej choroby nowotworowej. *Med Paliat Prakt* 2008; 2: 33-47.
66. Eidelman A, White T, Swarm RA. Interventional therapies for cancer pain management: important adjuvants to systemic analgesics. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5: 753-60.

Adres do korespondencji

dr med. **Wojciech Leppert**

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
os. Rusa 25A
61-245 Poznań
tel./faks +48 61 87 38 303
e-mail: wojciechleppert@wp.pl