

Skuteczne leczenie bólu w przebiegu chorób nowotworowych często napotyka na poważne trudności. Łączenie opioidów długo działających nie znalazło wystarczającej dokumentacji w piśmiennictwie. U pacjentki J.L., lat 67, występował rozsiały proces nowotworowy i związane z nim dolegliwości ze strony kości miednicy i jamy brzusznej. W ramach leczenia podawano morfinę o przedłużonym uwalnianiu w dawce 60 mg/dobę. Wystąpiła konieczność szybkiego zwiększania dawek leku do 120 mg/dobę, chorą skierowano do poradni leczenia bólu. Stwierdzono ból nocyceptywny o natężeniu 7,5 w skali VAS. Do leczenia włączono ketoprofen 200 mg/dobę, po 3 dniach zwiększono dawkę morfiny do 180 mg/dobę. Z powodu braku dobrej kontroli bólu dołączono oksykodon o przedłużonym uwalnianiu – początkowo w dawce 20 mg/dobę, a po 3 dniach 40 mg/dobę. Po dwóch tygodniach zmniejszono dawkę morfiny do 140 mg/dobę. Uzyskano dobrą kontrolę bólu.

Nie ma wprawdzie ewidentnych dowodów na skuteczność takiego leczenia, ale w przypadku opisywanej pacjentki uzyskano właściwą kontrolę bólu. Potrzebne są badania z randomizacją potwierdzające zasadność takiej metody leczenia.

Słowa kluczowe: opioidy, morfina, oksykodon, łączenie opioidów, leczenie bólu.

Łączenie opioidów. Opis przypadku

Krzysztof Brzeziński

Poradnia Leczenia Bólu, Instytut Medycyny Wsi w Lublinie

Skuteczne leczenie bólu w przebiegu chorób nowotworowych bardzo często napotyka na poważne trudności [1, 2]. Bardzo częstym problemem jest np. jednoczesne występowanie wielu rodzajów bólu u tego samego pacjenta. Przebieg choroby powikłany jest niejednokrotnie przetrwałym bólem pooperacyjnym, bólem kostnym spowodowanym przerzutami, bólem neurogennym czy różnymi rodzajami bólu neuropatycznego, spowodowanego nacieczeniem nerwów, neuralgii popółpaścowej lub neuropatii obwodowej po chemioterapii. Niestety, dość często opioidy nie wykazują skuteczności lub występuje szybkie narastanie tolerancji na stosowaną terapię.

Zasady leczenia bólu skodyfikowane w postaci drabiny analgetycznej z założenia wprowadzają zasadę łączenia różnych leków w celu zwiększenia ich skuteczności, dzięki wykorzystaniu mechanizmu addytywnego i synergistycznego [3]. Terapia multimodalna polegająca na podawaniu opioidów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i koanalgetyków w większości przypadków pozwala na osiągnięcie skutecznej analgezji bez konieczności zwiększania dawek leków, a niejednokrotnie pozwala nawet na redukcję ilości stosowanych środków.

Jednoczesne stosowanie NLPZ, opioidów i koanalgetyków jest więc regulą [4], kontrowersje budzi nadal podawanie kilku leków z grupy opioidów. Jak dotąd znane są nieliczne doniesienia na temat wdrażania takiego sposobu leczenia [5], toteż nie można uznać, że posiadamy dowody naukowe uzasadniające takie modele terapii [6]. Obecnie możemy oprzeć się jedynie na zdaniu ekspertów, że biorąc pod uwagę zróżnicowanie receptorów opioidowych i różną wrażliwość na stosowane egzogenne ligandy, dopuszczalne jest łączenie leków opioidowych [5, 6].

Opis przypadku

U pacjentki J.L., lat 67, nowotwór trzonu macicy wykryto w stadium terminalnym.

Stan chorej można określić jako dość dobry, pacjentka w pełnym kontakcie, prowadzi gospodarstwo domowe wraz z córką i jest w pełni samodzielna. Dolegliwości rozpoczęły się przed 3 miesiącami od nasilających się bólów kości miednicy z promieniowaniem do lewej okolicy pośladkowej. Ból traktowano jako kostno-stawowy i leczono za pomocą diklofenaku podawanego doraźnie. Po miesiącu pojawiły się bóle brzucha, przerywające sen, które nie były związane z przyjmowaniem pokarmów.

Pacjentka została skierowana do poradni onkologicznej, w której po zbadaaniu chorej i wykonaniu badań dodatkowych stwierdzono rozsiały proces nowotworowy, liczne przerzuty do kości miednicy, wątroby i krezki. Chora odmówiła dalszego leczenia przyczynowego. Ze względu na nasilające się dolegliwości włączono do leczenia morfinę o przedłużonym uwalnianiu w dawce 60 mg/dobę, jako jedyny lek. Po tygodniu pacjentka odczuwała nadal silne dolegliwości bólowe, wobec czego w ciągu następnych 2 tygodni zwiększono sukcesywnie dawkę morfiny do 90 mg, a następnie do 120 mg w dwóch dawkach podzielonych. Ze względu na szybko narastający ból niereagujący na podawane leki chora została skierowana do poradni leczenia bólu.

Natężenie bólu mierzone w skali wzrokowo-analogowej (*Visual-Analogue Scale* – VAS) wynosiło 7,5 cm. Dolegliwości lokalizowały się w okolicy miednicy po stronie lewej, w obrębie całej jamy brzusznej i nie były związane z zaparciem. Brzuch był bolesny przy palpacji, szczególnie w prawej okolicy podżebrowej. Bolesność uciskowa lewego talerza biodrowego i stawu krzyżowo-biodrowego po tej samej stronie była zgodna z obrazem badania scyntygraficznego, dokumentującego rozsiały proces nowotworowy w obrębie układu kostnego. Ból miał charakter nocycyptywny, bez komponentu neuropatycznego, występował stale z okresowym zastrzeżeniem do 9 cm w skali VAS, kilka razy na dobę.

Ze względu na mieszany zespół bólowy (ból kostny i trzewny), w pierwszym etapie leczenia wprowadzono ketoprofen 200 mg w dwóch dawkach podzielonych.

Podczas kolejnej wizyty (po 3 dniach) chora zgłaszała nieznaczne zmniejszenie dolegliwości w okolicy miednicy, bez zmian w odczuwaniu dolegliwości ze strony jamy brzusznej, natężenie bólu oceniano na 5–6 w skali VAS. Zmniejszyły się natomiast nagłe epizody bólowe. Zastosowanie morfiny w dawce 180 mg na dobę, spowodowało dalsze zmniejszenie nagłych epizodów bólowych, pozostawało jednak bez wpływu na dolegliwości o charakterze stałym (VAS 5 cm). W takiej sytuacji zdecydowano się na wprowadzenie do leczenia drugiego leku opioidowego w postaci oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 10 mg dwa razy dziennie. Przyniosło to chorej ulgę w postaci zmniejszenia natężenia bólu do 4–5 cm w skali VAS.

Po kolejnych 3 dniach, ze względu na utrzymujące się dolegliwości (VAS nadal 4–5 cm) zwiększono dawkę oksykodonu do 20 mg dwa razy dziennie. W kolejnym etapie obserwacji stwierdzono natężenie bólu o wartości 2–3 cm w skali VAS, uznając dolegliwości bólowe za opanowane. Chora była nadal leczona za pomocą ketoprofenu w dawce 200 mg/dobę, morfiny o przedłużonym uwalnianiu w dawce 180 mg/dobę i oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 40 mg/dobę. Po 2 tygodniach opisanej terapii zmniejszono dawkę morfiny do 140 mg/dobę, nie zmieniając dawkowania pozostałych leków.

Dyskusja

Opisany przypadek chorej, u której jednocześnie wystąpił mieszany zespół bólowy i rozwijała się szybka tolerancja na opioidy, ilustruje dylematy lekarzy praktyków, którzy na co dzień muszą rozwiązywać podobne problemy.

Nie można wykluczyć, że przebieg leczenia wyglądałby nieco inaczej, gdyby w pierwszym etapie nie zrezygnowano z podawania NLPZ. W przypadkach bólu kostnego jest to jeden ze sposobów (obok bisfosfonianów i radioterapii) na opanowanie dolegliwości bólowych związanych z procesem nowotworowym rozsiałym w obrębie układu kostnego [4, 7–9].

Kolejnym aspektem prowadzonego w początkowej fazie leczenia było zastosowanie silnych opioidów bezpośrednio po lekach pierwszego stopnia drabiny analgetycznej WHO. Jest to praktyka mająca zabezpieczyć pacjenta przed uciążliwościami związanymi z powolnym przechodzeniem przez kolejne szczeble drabiny analgetycznej WHO. Dotychczasowe doświadczenia wskazują na to, że ta-

kie postępowanie może przynieść pożądane efekty u dużej liczby pacjentów i jest dość często stosowane w praktyce klinicznej [10–14], niestety w tym przypadku nie przyniosło skutku.

Okresowe zwiększanie się dolegliwości do 9 cm w skali VAS sugerowało występowanie bólów przebijających, jednak rozpoznanie to nie zostało potwierdzone, ponieważ po zwiększeniu dawki morfiny dolegliwości opanowano, bez konieczności stosowania leków ratunkowych.

Leczenie bólu przewlekłego oparte na schemacie drabiny analgetycznej WHO powinno być skuteczne u 70–90% pacjentów [7, 8], lecz pierwsze doniesienia na temat możliwości nieskutecznej terapii pojawiły się niedługo po jej opublikowaniu [15]. Przyczyn takiego stanu rzeczy upatrywano w niskim odsetku właściwie rozpoznawanego i leczonego bólu neuropatycznego, zbyt rzadkim stosowaniu jakichkolwiek skal natężenia bólu, zbyt późnym kierowaniu pacjentów do poradni leczenia bólu lub zbyt małej dostępności technik inwazyjnych. Z pewnością nie wymieniono wszystkich możliwych przyczyn niepowodzenia terapii bólu, niemniej jednak nie ulega wątpliwości, że nadal mamy do czynienia z sytuacją, kiedy pacjent cierpi.

Badania Brevika i wsp. z lat 2006 i 2009 opisują obecny stan leczenia bólu w przebiegu choroby nowotworowej w Europie [1, 2]. Wnioski płynące z przedstawionego materiału nie skłaniają do optymizmu, nadal bowiem pewna część pacjentów odczuwa dolegliwości tak silne, że chciałaby umrzeć. Powagę sytuacji pogłębia fakt, że w ciągu trzyletniego okresu, jaki dzieli te dwie publikacje, nie nastąpiły istotne zmiany. Upoważnia to do poszukiwania nowych leków i metod terapii, które być może okażą się skuteczniejsze.

Dyskutowany jest obecnie problem, czy podawanie jednocześnie różnych leków opioidowych ma swoje (przynajmniej teoretyczne) podstawy naukowe. Receptory opioidowe stanowią dość zróżnicowaną rodzinę receptorów błonowych związanych z białkiem G [16], a mechanizm działania leków opioidowych polega na aktywacji tych receptorów i zahamowaniu w ten sposób przewodnictwa nerwowego we włóknach przekazujących „informację bólową”.

Wyróżnia się trzy klasy receptorów opioidowych: μ , δ , κ , oraz tzw. receptory sieroce, przy czym stwierdzono występowanie podklas receptorów μ i δ . Obecnie nie ma jeszcze pewnych dowodów istnienia różnych podklas receptorów κ , ponieważ nie stwierdzono istnienia specyficznych ligandów, ani też nie udało się ich sklonować [17].

Jeszcze niedawno uważano, że za analgezę odpowiedzialne są głównie receptory μ , natomiast obecnie udowodniono, że proces ten regulowany jest przez wszystkie opisywane klasy receptorów opioidowych [18]. Nasuwa się więc wniosek, że proces antynocycyptacji, zależnej od aktywności receptorów opioidowych, jest o wiele bardziej złożony i należy go raczej traktować jako równowagę dynamiczną. W ten sposób można tłumaczyć różny efekt analgetyczny leków omawianej grupy, jak również uzasadnić często stosowany manewr rotacji opioidów, polegający na zmianie leku na inny po stwierdzeniu braku skuteczności [19].

Podejmowane są badania, których wyniki pozwalają wysnuć wnioski, że jednoczesne działanie na receptory z różnych klas może wywoływać lepszy efekt analgetyczny [20].

Liczne publikacje opisują zarówno różnice, jak i podobieństwa aktywności leków wobec receptorów μ i κ [21–24], a także stosowanie łączne morfiny i oksykodonu [25].

Morfina jest czystym agonistą receptorów μ , a jej wysoka hydrofilność powoduje, że osiąga wprawdzie nieco mniejsze stężenie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) niż lipofilne substancje, takie jak np. fentanyl, ale ma znacznie większą aktywność wobec obwodowego układu nerwowego [17].

Oksykodon wykazuje większe powinowactwo do receptorów κ , co tłumaczy jego większą skuteczność w bólach trzewnych [24, 25], a lepsza penetracja do OUN jest prawdopodobnie zależna od aktywnego transportu przez barierę krew–mózg [26, 27]. Leki te mają inne właściwości farmakokinetyczne oraz aktywność wobec receptorów β onowych, różnice te zaś upoważniają do wysnucia wniosku, że dopuszczalne jest stosowanie ich jednocześnie, mimo że należą do jednej grupy farmakologicznej [6, 17, 28, 29].

Obecnie nie mamy wprawdzie przekonujących dowodów naukowych upoważniających do łączenia silnych opioidów, ale prace na modelach doświadczalnych, jak również pilotażowe badania na niewielkich grupach pacjentów, wskazują na to, że w niedługim czasie możemy się spodziewać zaakceptowania takiego sposobu postępowania w codziennej praktyce.

References

- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10: 287-333.
- Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, Cohen R, Dow L. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009; 20: 1420-33.
- Adams NJ, Plane MB, Fleming MF, Mundt MP, Saunders LA, Stauffer EA. Opioids and the treatment of chronic pain in a primary care sample. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22: 791-6.
- Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995; 274: 1870-3.
- 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.
- Żylicz Z, Mercadante S. Czy jest wystarczająco dużo dowodów, aby zalecać kojarzone stosowanie opioidów? Czy jeden plus jeden tworzy dwa czy może więcej. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2010; 4: 111-8.
- Jarosz J, Karczmarek Z, de Walden-Gatuszko K, Hilgier M. Leczenia bólów nowotworowych – standardy i wytyczne. *Ordynator Leków* 2003; 3: 1-8.
- World Health Organization. *Cancer Pain Relief*. Geneva 1986.
- Caraceni A, Kaasa S, Hanks G. The EAPC Recommendations on Opioids in Cancer Pain. 12th Congress of the European Association for Palliative Care, Lisbon 18-21.05.2011. PS 15.1.
- Brzeziński K. Zastosowanie przeskórny fentanylu bezpośrednio po lekach pierwszego stopnia drabiny analgetycznej WHO. Badanie retrospektywne. *Ból* 2008; 9: 79-83.
- Mystakidou K, Befon S, Tsilika E, Dardoufas K, Georgaki S, Vlahos L. Use of TTS fentanyl as a single opioid for cancer pain relief: a safety and efficacy clinical trial in patients naive to mild or strong opioids. *Oncology* 2002; 62: 9-16.
- Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, Katsouda E, Kouloulis V, Kouraris J, Georgaki S, Vlahos L. Pain management of cancer patients with transdermal fentanyl: a study of 1828 step I, II, & III transfers. *J Pain* 2004; 5: 119-32.
- Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T, Brunelli C, De Conno F. Is the use of transdermal fentanyl inappropriate according to the WHO guidelines and the EAPC recommendations? A study of cancer patients in Italy. *Support Care Cancer* 2006; 14: 400-7.
- Vielvoje-Kerkmer A, Mattern C, Uitendaal MP. Transdermal fentanyl in opioid-naïve cancer pain patients: an open trial using transdermal fentanyl for the treatment of chronic cancer pain in opioid-naïve patients and a group using codeine. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: 185-92.
- Zech FJ, Grond S, Lynch J, Herlet D, Lehmann K. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995; 63: 65-76.
- Urban JD, Clarke WP, von Zastrow M, et al. Functional selectivity and classical concepts of quantitative pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 320: 1-13.
- Kalso E. How different is oxycodone from morphine? *Pain* 2007; 132: 227-8.
- Pasternak GW. Multiple opiate receptors: deja vu all over again. *Neuropharmacology* 2004; 47 (suppl. 1): 312-23.
- Riley J, Ross JR, Rutter D, et al. No pain relief from morphine? Individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients. *Support Care Cancer* 2006; 14: 56-64.
- Dietis N, Guerrini R, Calo G, Salvadori S, Rowbotham DJ, Lambert DG. Simultaneous targeting of multiple opioid receptors: a strategy to improve side-effect profile. *Br J Anaesth* 2009; 103: 38-49.
- Poyhia R, Kalso EA. Antinociceptive effects and central nervous system depression caused by oxycodone and morphine in rats. *Pharmacol Toxicol* 1992; 70: 125-30.
- Arendt-Nielsen L, Olesen AE, Staahl C, et al. Analgesic efficacy of peripheral κ -opioid receptor agonist CR665 compared to oxycodone in a multi-modal, multi-tissue experimental human pain model: selective effect on visceral pain. *Anesthesiology* 2009; 111: 616-24.
- Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89: 2027-30.
- Riley J, Eisenberg E, Muller-Schwefe G, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 175-92.
- Staahl C, Christrup LL, Andersen SD, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. A comparative study of oxycodone and morphine. in a multi-modal, tissue-differentiated experimental pain model. *Pain* 2006; 123: 28-36.
- Boström E, Simonsson US, Hammarlund-Udenaes M. In vivo blood-brain barrier transport of oxycodone in the rat: indications for active influx and implications for pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Drugs Metab Dispos* 2006; 34: 1624-31.
- Boström E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone and morphine with emphasis on blood-brain barrier transport. *Acta Universitatis Uppsala* 2007.
- Ross FB, Wallis SC, Smith MT. Co-administration of sub-antinociceptive doses of oxycodone and morphine produces marked antinociceptive synergy with reduced CNS side-effects in rats. *Pain* 2000; 84: 421-8.
- Smith MT. Differences between and combinations of opioids revisited. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 596-601.

Adres do korespondencji

Krzysztof Brzeziński
Poradnia Leczenia Bólu
Instytut Medycyny Wsi w Lublinie
ul. Jaczewskiego 2
20-090 Lublin
tel. 605 228 412
e-mail: k.brzezinski@op.pl