

## Postępowanie objawowe u pacjenta z zaawansowanym rakiem prostaty

### *Symptom management in a patient with advanced prostate cancer*

Katarzyna Blacharska-Krzanowska<sup>1</sup>, Katarzyna Strzypek<sup>1</sup>, Damian Cieślowski<sup>2</sup>, Michael Kozłowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

<sup>2</sup>Oddział Medycyny Paliatywnej przy Zakładzie Opiekuńczo-Lecznym, Kraków

### Streszczenie

Ból jest jednym z najczęściej występujących objawów u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Postępowanie terapeutyczne często stanowi wyzwanie dla lekarza i wymaga zastosowania multimodalnej strategii w celu zapewnienia odpowiedniej ulgi w bólu. Ból przebijający, a w szczególności jego natężenie i nieprzewidywalny początek, budzi niepokój nie tylko u pacjentów i opiekunów, lecz także u lekarzy. Obecnie ból przebijający może być skutecznie leczony zarówno szybko działającymi opioidami, jak i donosowymi lub podpoliczkowymi preparatami fentanylu. W pracy przedstawiono przypadek pacjenta z zaawansowanym rakiem stercza, z towarzyszącymi dolegliwościami bólowymi o różnym patomechanizmie. Zastosowanie skojarzonej farmakoterapii pozwoliło na uzyskanie optymalnej kontroli bólu.

**Słowa kluczowe:** medycyna paliatywna, leczenie bólu, fentanyl.

### Abstract

Pain is one of the most frequently occurring symptoms among patients suffering from advanced cancer. Its management often presents a challenge for a physician, requiring complex strategies to provide adequate relief. Breakthrough pain, in particular, with its severe intensity and often unpredictable onset, can be distressing not only for patients and caregivers but also for clinicians. Currently breakthrough pain can be effectively treated with immediate release opioids, as well as intranasal and sublingual fentanyl preparations. In this article, we present the case of a patient with advanced prostate cancer suffering from pain symptoms due to several different pathomechanisms. While complex pharmacologic strategies were required, adequate pain control was ultimately achieved.

**Key words:** palliative care, pain management, fentanyl.

### Adres do korespondencji

lek. Michael Kozłowski, Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków, e-mail: mj.kozlowski@yahoo.com

### OPIS PRZYPADKU

Pacjent, 52 lata, z rozpoznaniem rakiem gruczolowym stercza w stadium rozsiewu do kości kręgosłupa w odcinku lędźwiowo-krzyżowym oraz miednicy, potwierdzonym radiologicznie, w trakcie terapii hormonalnej [preparaty antyandrogenowe oraz agoniści gonadoliberyny (*luteinizing-hormone-releasing hormone* – LH-RH)], dodatkowo obciążony chorobą nadciśnieniową oraz zapaleniem błony śluzowej żołądka, został skierowany przez specja-

listę onkologa na Oddział Medycyny Paliatywnej Szpitala Uniwersyteckiego w celu modyfikacji leczenia przeciwbólowego. W wywiadzie dolegliwości bólowe głównie ze strony układu kostnego. Pacjent odczuwał je pomimo prowadzonego leczenia zachowawczego od kilku tygodni, z nasileniem w ostatnich dniach poprzedzających przyjęcie. Badania scyntygraficznego nie wykonano. Według dokumentacji i wywiadu chory stosował zgodnie z zaleceniami następujące leki: tramadol o kontrolowanym uwalnianiu 100 mg 2 razy dziennie, bu-

prenorfinę w systemie transdermalnym w dawce 35 µg/godzinę co 4 dni, ketoprofen w dawce 100 mg 3 razy dziennie doustnie, metamizol w dawce 500 mg 2 razy dziennie doustnie, omeprazol w dawce 20 mg rano na czczo, metoklopramid w dawce 10 mg 3 razy dziennie doustnie od ok. 3 tygodni.

W dniu przyjęcia chory zgłaszał stałe dolegliwości bólowe o charakterze ucisku w zakresie miednicy, kręgosłupa lędźwiowego, z okresowym promieniowaniem do pośladka i kończyny dolnej lewej o natężeniu 7–8/10 punktów wg *Numerical Rating Scale* (NRS), nasilające się w trakcie ruchu do 10/10 punktów wg NRS. Ponadto chory odczuwał napadowe bóle w zakresie jamy brzusznej, głównie okolicy podbrzusza, niemające charakteru bólu wcześniej odczuwanego (podstawowego). Bóle były opisywane przez chorego jako rozrywające, zmuszające go do przyjęcia pozycji leżącej na boku. Dolegliwości narastały w ciągu 10–15 minut, osiągając maksymalne natężenie (do 10/10 punktów w skali NRS) po ok. 20 minutach, i trwały zwykle do ok. 30 minut. Wyżej opisane epizody bólu występowały głównie w godzinach porannych po przebudzeniu oraz w godzinach wieczornych tuż przed snem. Sporadycznie chory odczuwał też napadowy ból bocznej części klatki piersiowej i okolicy biodra prawego z towarzyszącą hiperalgezią bocznej części uda. Z objawów towarzyszących pacjent zgłaszał utratę apetytu, zaparcie stolca z bolesną defekacją (wypróżnienia co 7–8 dni) oraz spadek masy ciała o ok. 10 kg w ciągu 3 miesięcy.

W chwili przyjęcia do szpitala stan ogólny chorego określono jako średni. Z odchyień od normy w badaniu fizykalnym poza wyniszczeniem stwierdzono bolesność uciskową okolicy kręgosłupa w odcinku lędźwiowo-krzyżowym, kości miednicy (bez objawów rozciągowych, niedowładów czy zaburzeń czucia w zakresie kończyn dolnych) oraz okolicy brzoju prawego talerza biodrowego przy ucisku dwóch punktów 9 cm i 18 cm od prawego kolca biodrowego górnego z towarzyszącym promieniowaniem bólu do bocznej części uda. W badaniach laboratoryjnych wykonanych na oddziale stwierdzono niedokrwistość wtórną, hipoalbuminemię oraz zwiększone stężenie dehydrogenazy mleczanowej i fosfatazy zasadowej świadczące o zaawansowaniu procesu nowotworowego. Poziome kontrolne parametrów nerkowych, prób wątrobowych oraz elektrolitów (sodu, potasu, magnezu i wapnia w surowicy) były prawidłowe.

Z punktu klinicznego główne problemy chorego stanowiły: zła kontrola bólu podstawowego o charakterze mieszanym (receptorowo-neuropatycznym), brak adekwatnego leczenia zaostrzeń dolegliwości bólu epizodycznego oraz podejrzenie neuropatii z uwięźnięcia w zakresie nerwu biodrowo-podbrzusznego. Z uwagi na natężenie i lokalizację bólu, brak zadowalającej kontroli dolegliwości bólowych przy zastosowaniu dotychczasowej terapii, a także jej liczne nieprawidłowości zdecydowano o modyfikacji farmakoterapii w celu optymalizacji kontroli bólu, poprawy jakości i komfortu życia chorego.

Ze względu na brak pełnego obrazu zmian przetrzutowych do kośćca w przebiegu choroby podstawowej wykonano badanie scyntygraficzne, w którym uwidoczniło się liczne ogniska patologicznego gromadzenia znacznika w kościach czaszki, żeber obustronnie, odcinku piersiowym i lędźwiowym kręgosłupa, kościach miednicy (bez zmian w prawym talerzu biodrowym), kościach ramieniowych obustronnie (zwłaszcza po stronie prawej) oraz proksymalnych odcinkach obu kości. Brak kontroli bólu mimo stosowania dwóch preparatów opioidowych (tramadol drogą doustną i buprenorfina w systemie transdermalnym) i jego natężenie stanowiły wskazanie do wymiarczkowania optymalnej dawki silnego opioidu, zapewniającej kontrolę bólu przy możliwie zminimalizowanym ryzyku działań niepożądanych. Zgodnie z zaleceniem Europejskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej (*European Association of Palliative Care* – EAPC) morfina stanowi opioid pierwszego wyboru w umiarkowanym i silnym bólu w chorobie nowotworowej. Początkową, równoważną dawką oblicza się poprzez porównanie względnej siły działania między różnymi opioidami (orientacyjny punkt odniesienia) lub między różnymi drogami podania danego leku. U opisywanego pacjenta stosowano wcześniej dwa opioidy, co stanowiło wskazanie do przeliczenia ich na morfinę, czyli obliczenie tzw. równoważnej dobowej dawki morfiny (*morphine equivalent daily dose* – MEDD).

Przeliczając dawki stosowanych opioidów, uwzględniono współczynniki dawek równoważnych leków wg *Palliative Care Formulary, 4<sup>th</sup> Edition* (PCF4) (tramadol *p.o.* → morfina *p.o.* 10 : 1, tramadol 400 mg/dobę *p.o.* → morfina 40 mg/dobę *p.o.*; morfina *p.o.* → buprenorfina *t.d.* 100 : 1). Dawkę wstępną morfiny obniżono o ok. 50%. Warto dodać, że stosowanie słabych i silnych opioidów jest nieprawidłowym postępowaniem. Zastosowane leczenie morfiną drogą dożylną pozwoliło na optymalizację kontroli bólu (NRS 1). Po wymiarczkowaniu dawki zamieniono drogę podania morfiny na podskórną, a następnie doustną – dawka dobową wynosiła 70 mg (60 mg + 10 mg) co 12 godzin preparatu o kontrolowanym uwalnianiu z utrzymaniem kontroli bólu. Z powodu zaostrzeń dolegliwości bólowych o charakterze bólu epizodycznego zastosowano przezsłuzówkowy preparat cytrynianu fentanylu (Effentora) w tabletkach dopoliczkowych. Wymiarczkowano dawkę zapewniającą kontrolę bólu (400 µg), która została zalecona przy wypisie chorego do domu.

Z uwagi na komponent neuropatyczny bólu do terapii włączono jednocześnie leki adiuwancyjne. Zastosowano kwas walproinowy we wlewie dożylnym w dawce 400 mg podawanym w rozcieńczeniu przez trzy kolejne dni, a następnie włączono gabapentynę z ustaleniem skutecznej klinicznie dawki 300–600–600 mg/dobę. Ze względu na przerzuty do kości, włączono kortykosteroid – leki z tej grupy wykazują działanie przeciwobrzękowe, prowadząc do zmniejszenia objętości tkanek otaczających guz i w konsekwencji zmniejszenia ucisku na otaczające struktury zawierające receptory bólowe. W mechanizmie przeciwbólowym tych leków istotne jest także działanie stabilizujące błonę komórkową oraz zmniejszenie ilości mediatorów reakcji zapalnej. Początkowo zalecono dożylnie dawkę 8 mg, a następnie stopniowo ją zredukowano. Zamieniono drogę podania na doustną, z utrzymaniem dawki podtrzymującej 3 mg/dobę. Lek stosowano w godzinach porannych w celu odzwierciedlenia naturalnego wyrzutu hormonów kory nadnerczy oraz utrzymania dobrej kontroli bólu. Przerzuty do kości stanowiły również wskazanie do podania drogą dożylną preparatu z grupy bisfosfonianów (kwas zoledronowy 4 mg) pod kontrolą poziomu parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej. Z powodu zaburzeń lękowych (obserwacja kliniczna i kryterium czasowe objawów) do terapii włączono escitalopram i trazodon oraz czasowo alprazolam.

U chorego odstawiono lek z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) z uwagi na zwiększone ryzyko uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego, wątroby i nerek.

Na podstawie badania scyntygraficznego kośćca, po konsultacji radioterapeutycznej, pacjenta zakwalifikowano do paliatywnej radioterapii. Konsultujący radioterapeuta z uwagi na liczne przerzuty do kości zakwalifikował chorego do napromieniania górnej i dolnej połowy ciała w odstępie czasowym (*hemibody irradiation*). Przed planowanym leczeniem przetoczono choremu jedną jednostkę koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) zgodnego grupowo w celu poprawy wartości w zakresie układu czerwono-krwinkowego. W ramach hospitalizacji przeprowadzono jednorazowe, paliatywne napromienianie dolnej połowy ciała dawką 800 cGy, a po kilkunastu dniach górnej połowy ciała dawką 600 cGy w osłonie glikokortykosteroidów. Nie zaobserwowano powikłań radioterapii. Zgłaszany przez chorego napadowy ból bocznej części klatki piersiowej i okolicy biodra prawego z towarzyszącą hiperalgeją bocznej części uda był konsekwencją upośledzenia funkcji nerwu biodrowo-podbrzusznego, czyli neuropatii. Jest to jeden z najczęściej spotykanych zespołów uwięźnięcia nerwu. Postępowaniem z wyboru jest infiltracja okolic ucisniętego nerwu. U pacjenta podano miejscowo mieszankę środka znie-

czulenia miejscowego – lignokainy, z preparatem steroidowym o przedłużonym działaniu (betametazon). W czasie hospitalizacji, zgodnie z wynikiem skali oceny ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, stosowano heparynę drobnocząsteczkową w dawce profilaktycznej, ponadto profilaktykę przeciwzaparciovą preparatem osmotycznie czynnym oraz doraźnie zalecano wlewki doodbytnicze z leku zawierającego fosforan sodu, uzupełniano niedobory elektrolitowe. Pobyt w szpitalu był powikłany potwierdzonym radiologicznie zapaleniem płuc – po zastosowaniu szerokospektralnej empirycznej antybiotykoterapii uzyskano poprawę kliniczną i radiologiczną. Na oddziale konsultowano chorego onkologicznie z ustaleniem terminu wizyty ambulatoryjnej w Poradni Onkologicznej w celu dalszej obserwacji i kontroli terapii hormonalnej. Po zastosowanym leczeniu oraz prowadzonej przez okres hospitalizacji stałej, dostosowanej do potrzeb i możliwości chorego rehabilitacji usprawniającej uzyskano poprawę stanu klinicznego i samopoczucia chorego. Pacjent samodzielnie siadał i poruszał się za pomocą balkonika w obrębie sali, a następnie na krótkich dystansach po oddziale. Po zakończonym leczeniu pacjenta wypisano do domu z zaleceniem kontynuacji ustalonego leczenia pod opieką hospicjum domowego. Z relacji rodziny po wypisie pacjent pozostawał aktywny w obrębie mieszkania, samodzielny w większości czynności dnia codziennego przez okres kilku miesięcy.

## DYSKUSJA

Ból jest jednym z najczęściej występujących objawów u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Objaw ten w znaczący sposób wpływa na jakość życia, dlatego poprawa jego kontroli pozostaje najważniejszym celem terapii w opiece paliatywnej. W większości przypadków ból u chorych na nowotwór ma zwykle mieszany charakter, rzadziej objawia się jako czysto nocycyptywny (somaticzny, trzewny) lub neuropatyczny zespół bólowy. Najczęściej jest on zjawiskiem złożonym, będącym następstwem współdziałania różnych czynników, m.in. zapalnych, neuropatycznych i niedokrwiennych, zlokalizowanych często w kilku miejscach, a ich identyfikacja jest niezwykle istotna ze względu na implikacje terapeutyczne i możliwość zastosowania skutecznego leczenia. W przedstawionym przypadku stały ból miał mieszany charakter (nocycyptywno-neuropatyczny), a okresowo występowały również jego napadowe zaostrzenia, istotnie ograniczające aktywność życiową pacjenta. W przypadku zmian przerzutowych do kości rozrastająca się masa guza, uciskając na strukturę szpiku, prowadzi do wzrostu ciśnienia wewnątrz jamy szpikowej, akty-

wacji mechanoreceptorów i nocycceptorów w tkance kostnej oraz rozciągnięcia silnie unerwionej okostnej. Współistniejący obrzęk i stan zapalny również wywołują ból poprzez aktywację receptorów bólu na skutek wzrostu wydzielania mediatorów. Sąsiadujące struktury, takie jak naczynia, nerwy, tkanki miękkie, objęte procesem rozrostu guza przerzutowego do kości też mogą stanowić dodatkowe źródło dolegliwości bólowych. Ból spowodowany przerzutami do kości w większości przypadków rozwija się stopniowo, często jest opisywany przez pacjentów jako tępy, dobrze zlokalizowany; największą intensywność wykazuje w godzinach nocnych. Najczęstsze miejsca lokalizacji przerzutów w przebiegu raka prostaty to kości miednicy, trzony kręgow, żebra, kości udowe i kości czaszki. Zaburzenia neurologiczne są zwykle konsekwencją przerzutów raka prostaty do trzonów kręgow, szczególnie w następstwie nacieku nowotworowego na rdzeń kręgowy lub nerwy rdzeniowe, jak również zmian przerzutowych w czaszce z uciskiem na nerwy czaszkowe [1]. Ból neuropatyczny jest opisywany przez pacjentów jako pieczenie lub palenie z towarzyszącym uczuciem drętwienia. Zajęcie tkanek miękkich znajdujących się w sąsiedztwie gruczołu krokowego może prowadzić do wystąpienia objawów wynikających z podrażnienia lub uszkodzenia splotu lędźwiowego. Splot ten leży w tylnej ścianie jamy brzusznej, między częścią powierzchowną a głęboką mięśnia lędźwiowego większego. Krótkie nerwy wychodzące z tego splotu unerwiają sąsiednie mięśnie, a długie (nerwy biodrowo-podbrzusny, biodrowo-pachwinowy, skórny boczny uda, udowy, zasłonowy, płciowo-udowy) zaopatrują mięśnie brzucha oraz kończyny dolne.

Leczenie bólu podstawowego było prowadzone zgodnie z zaleceniami EAPC.

Istotnym problemem terapeutycznym było postępowanie w bólu przebijającym. Warto pamiętać, że pomimo posiadanej od wielu lat wiedzy na temat bólu przebijającego dotychczas nie ujednolicono jego definicji. Według Daviesa jest to krótkotrwałe nasilenie bólu, występujące spontanicznie lub w związku z przewidywalnym lub nieprzewidywalnym czynnikiem wywołującym, pomimo relatywnie stabilnego i adekwatnie kontrolowanego bólu podstawowego [1]. Caraceni podkreśla konieczność skutecznego leczenia opioidami bólu podstawowego jako niezbędnego warunku rozpoznania bólu przebijającego. Definiuje go jako przejściowe nasilenie bólu występujące na podłożu stabilnego bólu adekwatnie kontrolowanego za pomocą opioidów stosowanych regularnie o stałych godzinach, tj. „według zegarka” (*around-the-clock opioid therapy*) [2]. Sposób leczenia bólu podstawowego oraz natężenie bólu przebijającego doprecyzował w 2016 r. Mercadante, przyjmując, że ból przebijający to istotne

zmiany natężenia bólu o znacznym nasileniu (ponad 7/10 punktów w skali NRS) u pacjentów, którzy otrzymują skuteczne leczenie opioidami w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 60 mg morfiny doustnej, zapewniające akceptowalną analgezję, tj. co najwyżej łagodny ból (0–4/10 punktów w skali NRS) przez większość czasu [3].

Ból przebijający występuje powszechnie u pacjentów z chorobą nowotworową, jednak dane epidemiologiczne różnią się znacznie w zależności od źródła publikacji. Zasadniczymi przyczynami rozbieżności wyników są niejednorodne kryteria kwalifikacji chorych do badań oraz różne sposoby interpretacji wyników wobec braku uniwersalnej definicji bólu przebijającego, a także subiektywizm w ocenie natężenia bólu. W badaniu obejmującym łącznie 397 pacjentów w wieku od 7 do 92 lat z różnymi nowotworami, przeprowadzonym przez 62 zespoły opieki paliatywnej w Katalonii ból przebijający wykazano u 41% chorych [4]. Inne wieloosrodkowe badanie przeprowadzono w 24 krajach na niejednorodnej klinicznie grupie 1095 chorych ujawniło znacznie większą częstość bólu przebijającego – 64,8% [5]. Mercadante odnotował ból przebijający u 77,7% badanych, a Swanwick u blisko 93% chorych [6, 7].

Pod względem etiologii ból przebijający u pacjentów z nowotworami można sklasyfikować jako zależny od choroby podstawowej, związany ze stosowanym leczeniem (np. w polineuropatii indukowanej chemioterapią) lub wynikający ze schorzeń współistniejących. Pierwszy rodzaj stanowi 67–76%, drugi 20–33%, a ostatni jedynie 4% wszystkich przypadków bólu przebijającego. Biorąc pod uwagę patogenezę, podobnie jak dla bólu podstawowego wyróżnia się typ receptorowy, neuropatyczny i mieszany bólu przebijającego. Udział poszczególnych mechanizmów wynosi odpowiednio 38–53%, 10–54% oraz 20–52% [8].

Ból przebijający ma charakter napadowy. Pojawia się nagle, najczęściej bez objawów zwiastujących, szybko narasta i zwykle szybko ustępuje. Czas od początku do szczytowego nasilenia bólu wynosi średnio 3 minuty, z możliwym wahaniem od kilku sekund do 5–20 minut. Natężenie bólu przebijającego znacznie przewyższa poziom bólu podstawowego. Chorzy na ogół opisują ból jako silny, bardzo silny lub niemożliwy do zniesienia, natomiast umiarkowane nasilenie występuje jedynie w 10% przypadków. Czas trwania bólu przebijającego wynosi od 1 minuty do 240 minut, przeważnie 30–60 minut [9].

Najczęściej stosowany podział kliniczny bólu przebijającego uwzględnia ból spontaniczny oraz incydentalny. Ból spontaniczny (idiopatyczny) występuje bez uchwytnej przyczyny. Etiologia bólu incydentalnego jest znana i związana z dobrowolną



lub niedobrowolną aktywnością chorego, jak również wykonywaniem różnych zabiegów i czynności pielęgnacyjnych [18]. W zależności od czynnika sprawczego często wyróżnia się trzy kategorie kliniczne bólu incydentalnego: woluntarny – prowokowany przez czynności poddające się kontroli woli, np. chodzenie lub zmiana pozycji ciała, mimowolny – wywołany m.in. przez kaszel, rozdęcie jelit czy skurcz pęcherza moczowego, oraz proceduralny (jatrogeny) – występujący w trakcie procedur diagnostycznych, terapeutycznych lub czynności pielęgnacyjnych. Typ woluntarny i proceduralny określany jest jako przewidywalny, natomiast typ mimowolny ma charakter nieprzewidywalny [10].

Rozpoznanie bólu przebijającego w codziennej praktyce klinicznej tradycyjnie ustala się na podstawie kryteriów Daviesa. Powinno uwzględniać analizę dwóch składowych: bólu podstawowego i bólu przebijającego. Przyjmuje się, że ból podstawowy to ból odczuwany przez chorego co najmniej 12 godzin na dobę w ciągu ostatniego tygodnia lub ból, który występowałby, gdyby pacjent nie przyjmował regularnie analgetyku. Kryteria Daviesa zostały przedstawione w postaci trzech pytań. Pierwsze dotyczy występowania bólu podstawowego. Drugie służy upewnieniu się, czy ból podstawowy jest adekwatnie kontrolowany, tzn. jest co najwyżej łagodny, podczas prowadzonego leczenia. Ostatni etap stanowi pytanie o krótkotrwałe zaostrzenia bólu. Do rozpoznania bólu przebijającego konieczna jest pozytywna odpowiedź na wszystkie powyższe pytania. W ostatnich latach coraz częściej podejmowane są próby rewizji kryteriów Daviesa, a nawet zastąpienia terminu „ból przebijający” innym określeniem. W 2016 r. eksperci EAPC zaproponowali posługiwanie się pojęciem „ból epizodyczny”, mającym szersze znaczenie niż „ból przebijający”. Obejmuje ono różne sytuacje związane z krótkotrwałym wzrostem natężenia bólu, również przy nieskutecznie leczonym bólu podstawowym, a nawet przy braku obecności bólu podstawowego oraz niezależnie od regularnego stosowania opioidów [11].

Ocena kliniczna bólu przebijającego powinna się odbywać zgodnie z ogólnymi zasadami przyjętymi dla diagnostyki bólu w chorobie nowotworowej. Podstawowe znaczenie mają wnikliwy wywiad oraz dokładne badanie przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem układu ruchu (ból kostny) i stanu neurologicznego (ból neuropatyczny). Należy określić lokalizację, zakres promieniowania, szybkość narastania, czas trwania, natężenie i cechy jakościowe bólu, częstość występowania i liczbę epizodów bólowych w ciągu doby, ewentualne czynniki wyzwalające, nasilające lub łagodzące dolegliwości, objawy towarzyszące bólom, znaczenie dla codziennej egzystencji chorego oraz odpowiedź na dotychczasowe leczenie. Na podstawie danych klinicznych le-

karz powinien odróżnić ból samoistny od incydentalnego oraz ustalić typ patofizjologiczny bólu i jego prawdopodobną etiologię. Identyfikacja postaci klinicznej bólu przebijającego rzutuje zasadniczo na strategię leczenia, a znajomość patomechanizmu bólu pozwala w pewnych sytuacjach zastosować koanalgetyki, metody inwazyjne lub onkologiczne [12]. Konieczne jest różnicowanie bólu przebijającego z bólem końca dawki oraz zaostrzeniami bólu występującymi w okresie miareczkowania dawki opioidu.

Postępowanie terapeutyczne w bólu przebijającym obejmuje leczenie doraźne w celu szybkiego przerwania napadu bólu, leczenie zapobiegawcze (*preemptive treatment*) stosowane z odpowiednim wyprzedzeniem przed zaistnieniem okoliczności wyzwalających ból incydentalny oraz leczenie o charakterze przyczynowym ukierunkowane na etiologię i patomechanizm bólu.

Tradycyjnie w leczeniu bólu przebijającego stosowane są doustne preparaty opioidowe o natychmiastowym uwalnianiu, najczęściej morfina. Właściwości farmakokinetyczne morfiny doustnej nie są jednak dopasowane do wzorca czasowego większości przypadków bólu przebijającego. Działanie analgetyczne rozpoczyna się bowiem po upływie ok. 30 minut, osiąga szczyt zwykle 90 minut po podaniu i utrzymuje się co najmniej 4 godziny, podczas gdy ból przebijający najczęściej narasta w ciągu kilku minut i trwa od kilkunastu do kilkudziesięciu minut [13]. Wprowadzenie przezśluzówkowych preparatów fentanylu (*transmucosal immediate-release fentanyl* – TIRF) zrewolucjonizowało leczenie bólu przebijającego. Szybki początek działania, obserwowany po 5–10 minutach, wygoda stosowania oraz wysoki profil bezpieczeństwa czynią TIRF lekami optymalnymi w terapii bólu samoistnego i mimowolnej postaci bólu incydentalnego. Dzięki niewielkiej masie cząsteczkowej i wysokiej lipofilności fentanyl dobrze wchłania się po podaniu drogą przezśluzówkową, znacznie szybciej niż morfina przechodzi przez barierę krew–mózg i wykazuje ok. 100 razy silniejszy efekt przeciwbólowy. Obecnie w Polsce dostępne są cztery preparaty fentanylu o szybkim początku działania przeciwbólowego: postać dopoliczkowa (*fentanyl buccal tablets* – FBT), podjęzykowa (*sublingual fentanyl* – SLF) oraz dwa rodzaje aerozolu donosowego – roztwór wodny (*intranasal fentanyl* – INFS) lub aerozol z pektyną (*fentanyl pectin nasal spray* – FPNS). Skuteczność i bezpieczeństwo TIRF potwierdzono w badaniach klinicznych. Określenie dawkowania fentanylu różni się istotnie od ustalania dawek ratunkowych morfiny, ponieważ jest ono niezależne od dawki dobowej opioidu kontrolującego ból podstawowy. Obowiązuje indywidualne miareczkowanie, począwszy od najniższej dostępnej dawki danego preparatu. W razie potrze-

by dawkę należy stopniowo zwiększać zgodnie z zaleceniami producenta w celu uzyskania skutecznego efektu przeciwbólowego przy akceptowalnych działaniach niepożądanych [14]. Przezśluzówkowe preparaty fentanylu są wskazane do leczenia bólu przebijającego (*breakthrough pain* – BTP) u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej. Na podstawie aktualnych wytycznych dotyczących leczenia bólu przebijającego opisywany chory kwalifikował się do zastosowania TIRE. Po przedyskutowaniu z nim możliwości terapeutycznych i poznaniu jego preferencji podjęto decyzję o zastosowaniu tabletki dopoliczkowej (Effentora). Dawkę preparatu dostosowano do indywidualnych potrzeb chorego. W przypadku preparatu Effentora dawka początkowa wynosi 100 µg, także jeżeli ból przebijający u pacjenta był wcześniej leczony tradycyjnymi opioidami o natychmiastowym uwalnianiu lub innym preparatem fentanylu, również podawanym drogą donosową (aerazol wodny), niezależnie od wielkości stosowanych dawek wymienionych analgetyków. W trakcie dostosowania właściwej dawki, jeżeli ból przebijający nie ustępuje po 30 minutach, należy zastosować jedną dodatkową tabletkę leku 100 µg. Dawka 200 µg podana łącznie stanowi podstawę do leczenia ponownego epizodu bólu przebijającego, ale dopiero po 4 godzinach. Jeżeli zastosowana tabletką 200 µg nie będzie skuteczna przy kolejnym epizodzie, wielkość dawki preparatu powinna być domiareczkowana i stanowić 400 µg. Po ustaleniu skutecznej dawki lek jest podawany do 4 razy na dobę.

U opisywanego pacjenta dawka 400 µg preparatu Effentora była skuteczna (lek podawano 2 razy dziennie) i dobrze tolerowana. Dzięki modyfikacji leczenia bólu podstawowego i zastosowaniu fentanylu drogą dopoliczkową w terapii bólu przebijającego uzyskano znaczną poprawę jakości życia oraz stanu psychicznego chorego. W leczeniu bólu przewlekłego z komponentem neuropatycznym istotną rolę odgrywają koanalgetyki. U opisywanego pacjenta zastosowano m.in. kortykosteroid, gabapentynoid i bisfosfonian. Kortykosteroidy są stosowane w leczeniu zaawansowanej choroby nowotworowej nie tylko w celu zmniejszenia odczucia bólu, lecz także z powodu innych niespecyficznych wskazań, m.in. w celu zmniejszenia nudności, poprawy łaknienia i nastroju. Kolejną grupą są bisfosfoniany, które odgrywają rolę w zapobieganiu powstawaniu niekorzystnych zdarzeń kostnych, redukcji bólu i poprawie jakości życia. Przerzuty w raku prostaty mogą mieć charakter zmian zarówno osteolitycznych, jak i osteoblastycznych. Charakterystyczne dla raka gruczołu krokowego zmiany osteoblastyczne powstają wskutek pierwotnie nasilonej

resorpcji kości z wtórnym wzmożeniem procesu kościotworzenia. Działanie bisfosfonianów wynika z faktu stymulowania osteoblastów przez osteoklasty i wzrostu stężenia markerów aktywności osteoklastów w przebiegu tego nowotworu [17]. Z leków przeciwpadaczkowych w praktyce klinicznej najczęściej podaje się leki oddziałujące na podjednostkę alfa-2-delta kanału wapniowego ze względu na wysoką skuteczność oraz profil bezpieczeństwa (gabapentyna, pregabalina) [17]. Miejscowa radioterapia jest wskazana u pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, bolesnymi przerzutami do kości, ryzykiem złamania, uciskiem nerwu lub kompresją rdzenia kręgowego [15]. Celem tego typu terapii jest kontrola objawów, poprawa sprawności oraz zapobieganie następstwom progresji choroby nowotworowej. Paliatywna radioterapia może zmniejszać odczucie bólu u 80% pacjentów z rakiem prostaty, a u 40% zapewnia całkowitą redukcję bólu. W badaniu na dużej grupie chorych wykazano, że ok. 50% pacjentów odczuwa poprawę po radioterapii w okresie od 2 do 4 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a maksymalna odpowiedź waha się od 2 do 12 tygodni [2]. Toksyczność hematologiczna miejscowej radioterapii jest znikoma, mimo że u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku istnieje ryzyko zwiększonej mielotoksyczności. Inne objawy toksyczności są specyficzne dla danej lokalizacji, np. radioterapia miednicy może powodować biegunkę, kręgosłupa szyjnego – trudności w połykaniu, a górnej części jamy brzusznej – nudności i wymioty. U opisywanego pacjenta z uwagi na liczne przerzuty do kości zastosowano napromienianie na dolną i górną połowę ciała. Działaniom niepożądanym można skutecznie zapobiegać. Istotnym problemem jest zespół z uwięźnięcia nerwu biodrowo-podbrzusznego. Nerw biodrowo-podbrzusny utworzony jest przez gałązki brzuszne Th12, L1 i L2, które początkowo przebiegają pomiędzy mięśniem skośnym i poprzecznym brzucha, oddając gałązki skórne. Nerw ten następnie w okolicy kolca biodrowego górnego przedniego ok. 2 cm przyśrodkowo przebiega mięsień skośny wewnętrzny brzucha i leży pomiędzy nim a mięśniem skośnym zewnętrznym. Dochodząc do pierścienia powierzchownego kanału pachwinowego, 3 cm powyżej przebiega rozciągnięto mięśnia skośnego zewnętrznego. Nerw ten unerwia skórę powyżej okolicy łonowej i przyśrodkową część więzadła pachwinowego. Nerw biodrowo-podbrzusny rozdziela się na dwie gałązki leżące niejako „okrakiem” na grzebieniu biodrowym. W przebiegu wyniszczenia nowotworowego dochodzi do utraty wyściółki powięziowo-mięśniowo-tłuszczowej tkanek otaczających ww. nerw i chroniących go przed uciskiem. Prowadzi to do podrażnienia nerwu z towarzyszącym bólem promieniującym do bocznej części uda. Postępowaniem z wyboru jest miej-

scowa infiltracja leków miejscowo znieczulającego i kortykosteroidu (lignokaina oraz kortykosteroid) [16]. Zapalenie płuc stanowi częste powikłanie hospitalizacji u pacjentów z obniżoną odpornością oraz współistniejącym wyniszczeniem w przebiegu choroby nowotworowej. Postępowaniem z wyboru jest skojarzona szerokospektralna antybiotykoterapia.

*Autorzy zgłaszają konflikt interesów – współpraca z firmą TEVA.*

## PIŚMIENNICTWO

1. Payne R. Pain management in the patient with prostate cancer. *Cancer* 1993; 71 (3 Suppl): 1131-1137.
2. Janjan NA. Radiation for bone metastases. *Cancer* 1997; 80 (8 Suppl): 1628-1645.
3. Davies AN, Dickman A, Reid C i wsp. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009; 13: 331-338.
4. 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: e58-68.
5. Mercadante S, Marchetti P, Cuomo A i wsp. Breakthrough pain and its treatment: critical review and recommendations of IOPS (Italian Oncologic Pain Survey) expert group. *Support Care Cancer* 2016; 24: 961-968.
6. Gómez-Batiste X, Madrid F, Moreno F i wsp. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 45-52.
7. Caraceni A, Martini C, Zecca E i wsp.; Working Group of an IASP Task Force on Cancer Pain. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med* 2004; 18: 177-183.
8. Mercadante S, Valle A, Porzio G i wsp. Relationship between background cancer pain, breakthrough pain, and analgesic treatment: a preliminary study for a better interpretation of epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 667-671.
9. Swanwick M, Haworth M, Lennard RF i wsp. The prevalence of episodic pain in cancer: a survey of hospice patients on admissions. *Palliat Med* 2001; 15: 9-18.
10. Davis MP. Breakthrough pain in cancer patients – characteristics, impact, and assessment. *Oncol Hematol* 2011; 7: 12-16.
11. Kotlińska-Lemieszek A, Bączyk E, Deskur-Śmielecka E, Łuczak J. Bóle u pacjenta z chorobą nowotworową – diagnoza kliniczna jako warunek prawidłowego rozpoznania. *Nowiny Lekarskie* 2011; 80: 16-21.
12. Bennett D, Burton AW, Fisman S i wsp. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain. Part 1. Assessment. *Pharm Ther* 2005; 30: 296-301.
13. Løre ET, Klepstad P, Bennett MI i wsp. From “Breakthrough” to “Episodic” Cancer Pain? A European Association for Palliative Care Research Network Expert Delphi Survey Towards a Common Terminology and Classification of Transient Cancer Pain Exacerbations. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51: 1013-1019.
14. Caraceni A, Davies A, Poulain P i wsp. Guidelines for the management of breakthrough pain in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11 Suppl 1: S29-36.
15. Zeppetella G. Dynamics of breakthrough pain vs. pharmacokinetics of oral morphine: implications for management. *Eur J Cancer Care* 2009; 18: 331-337.
16. Leppert W, Forycka M, Nosek K. Ból przebijający i epizodyczny u chorych na nowotwory – nowe spojrzenie. *Medycyna Paliatywna* 2016; 8: 9-16.
17. Leppert W, Nowakowska E. Rola radioterapii w leczeniu chorych na nowotwory w opiece paliatywnej. *Medycyna Paliatywna* 2012; 3: 122-136.
18. Żylicz Z. Infiltracje nerwów obwodowych w leczeniu bólu u chorych na nowotwory. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2014; 8: 41-48.
19. Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J. Chory na nowotwór – kompendium leczenia bólu. *Medical Education, Warszawa* 2013.
20. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Zasady postępowania w zaostrzeniach bólu u chorych na nowotwory. *Medycyna Paliatywna* 2016; 8: 1-8.