

Postępy w leczeniu bólu to nie tylko wprowadzenie nowych leków, ale też znalezienie miejsca dla „starych”, których nowo poznane właściwości pozwalają na lepsze zastosowanie ich w analgezji. Ogólne zasady postępowania w leczeniu bólu nowotworowego, na podstawie zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia, od momentu ich wprowadzenia w 1986 r. do chwili obecnej nie uległy jednak istotnym zmianom. W tym czasie wybór dostępnych opioidowych leków przeciwbólowych wzbogacił się o szereg preparatów morfiny o powolnym kontrolowanym uwalnianiu oraz o fentanyl i metadon. Preparat fentanylu przezśluzówkowego, przeznaczony do zwalczania bólów przebijających, nie jest jak dotąd dostępny na polskim rynku. Niewiele ośrodków w kraju może poszczycić się doświadczeniem w stosowaniu metadonu. Wśród tzw. leków adjuwantowych przełomem okazało się wprowadzenie nowych bifosfonianów. Ważnym krokiem w nowoczesnej analgezji było pojawienie się selektywnych inhibitorów COX-2. Leki nowe są z reguły lepiej tolerowane, natomiast pod względem skuteczności najczęściej nie przewyższają leków starszej generacji. Coraz więcej „starych”, znanych od lat leków dostępnych jest w nowej postaci recepturowej – np. tabletki o modyfikowanym uwalnianiu, lingwetki, plastry. Istotnym punktem badań nad leczeniem bólu przewlekłego są prace nad kojarzeniem agonistów i antagonistów opioidowych w celu uzyskania optymalnych efektów przeciwbólowych przy minimalizacji działań niepożądanych. Trwają ponadto badania nad znaczeniem receptora NMDA i zastosowaniem antagonistów tego receptora w celu zwiększenia efektu przeciwbólowego, zwłaszcza w bólu neuropatycznym, a także w bólach opornych na opioidy.

Słowa kluczowe: ból nowotworowy, leki przeciwbólowe, nowe strategie.

# Strategie farmakologicznego leczenia bólu nowotworowego w nowym stuleciu

*Strategies for the pharmacological treatment of cancer pain in the new century*

Małgorzata Magoń, Andrzej Deptała

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna w Warszawie

## WSTĘP

Artykuł 30. kodeksu etyki lekarskiej mówi: *Lekarz powinien dołożyć wszelkich starań, aby zapewnić choremu humanitarną opiekę terminalną i godne warunki umierania. Lekarz powinien do końca łagodzić cierpienia chorego w stanach terminalnych i utrzymywać w miarę możliwości, jakość kończącego się życia.*

W myśl tego artykułu specjaliści zajmujący się leczeniem osób z chorobami nowotworowym dokładają wszelkich starań, aby odczuwany ból był jak najmniejszy, by zagwarantować chorym godne życie do ostatnich chwil. Na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci wiele zmieniło się w zakresie leczenia bólu. Nie ustają prace nad jak najbardziej precyzyjnym zdefiniowaniem bólu, jego patomechanizmu, a nade wszystko, nad zwiększeniem skuteczności metod uśmierzania bólu z jednoczesnym zmniejszaniem toksyczności samej terapii.

Obecnie silny nacisk kładzie się na to, co odczuwa, widzi i opisuje pacjent, dlatego w praktyce *bólem jest to, co chory tak nazywa* [1]. Ból uważany jest za jedno z najbardziej przykrych i nieprzyjemnych doznań zmysłowych, zarówno fizycznych, jak i psychicznych. Wśród wszystkich zespołów bólowych ostrych

i przewlekłych ból w chorobie nowotworowej jest problemem najważniejszym, choć dotyczy on tylko 3 proc. wszystkich chorych odczuwających bóle – wynika to ze specyfiki tej choroby i towarzyszących jej dodatkowych emocji, takich jak lęk czy depresja [2]. Jednak dokładna ocena częstości występowania bólów nowotworowych jest niesłychanie trudna – narodowe rejestry nowotworów bardzo precyzyjnie wykazują zachorowalność, śmiertelność i rodzaje nowotworów, ale brak jest danych dotyczących rodzajów i częstości występowania bólów. Jedynym źródłem wiedzy na ten temat jest analiza występowania tego objawu, ujęta w pracach na temat leczenia bólu, której dokonał Bonica w 1990 r. W analizowanych publikacjach dotyczących różnych nowotworów we wszystkich fazach choroby, ból był stwierdzany u 51 proc. chorych, a w zaawansowanej fazie choroby nowotworowej ból o dość silnym nasileniu występował u 74 proc. chorych. W terminalnym okresie odsetek chorych cierpiących z powodu bólu jest jeszcze wyższy i zależy od rodzaju nowotworu. Istotnym jest fakt, że wbrew powszechnemu przekonaniu, ból występuje już we wczesnych stadiach choroby nowotworowej [3, 4].

*In spite of so many analgesic drugs available today, and the relatively simple and effective guidelines to treat cancer pain published and recommended by the World Health Organization, scientists are still looking for new drugs and new strategies utilizing "old drugs" with new interest and applications for the pain therapy. The development of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and transmucosal fentanyl citrate provide new pharmacologic options for the treatment of cancer pain. Several ongoing studies try to assess the potential role of methadone in treating neuropathic pain. Various combinations of opioid agonists and antagonists, and the switching of opioids and/or their routes of administration may offer improved analgesia with fewer adverse effects. In addition, the spectrum of adjuvant agents for the treatment of neuropathic pain has been extended to various antidepressants. Finally, a more potent generation of bisphosphonates may lead to improved pain relief for patients with bone metastases. There is also a continuous research on the role of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor and, specifically on NMDA receptor antagonists that may augment analgesia and combat opioid resistance. As a result of these and similar studies, a reappraisal of analgesic use in well defined groups of patients is considered the way forward to providing better control of analgesia.*

*Key words: cancer pain, analgesic drugs, new strategies.*

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO), która w 2000 r. ogłosiła program *Ból nowotworowy i opieka paliatywna*, szacuje, że u 50–80 proc. chorych ból nie jest leczony lub jest leczony nieprawidłowo [1]. Chorzy cierpiący z powodu bólu gorzej reagują na leczenie i umierają wcześniej, niż ci, którzy go nie odczuwają. Ważne jest, aby chory intensywnie leczony przeciwnowotworowo, był również intensywnie leczony przeciwbólowo. Istotą planu leczenia jest rozpoznanie mechanizmu powstania bólu i ocena innych czynników nasilających to nieprzyjemne przeżycie oraz dobór właściwych leków.

W 1979 r. Bonica podał pierwsze określenie zakresu pojęcia bólu nowotworowego. *Ból nowotworowy – zgodnie z wieloletnią światową tradycją, to każdy ból spowodowany nowotworem, zastosowanym leczeniem przeciwnowotworowym lub obiema sytuacjami jednocześnie* [3–5].

## **STRATEGIE FARMAKOLOGICZNEGO LECZENIA PRZECIWBÓLOWEGO**

U chorych z bólem nowotworowym konieczne jest stosowanie farmakoterapii, zgodnie z zaleceniami ustalonymi przez Światową Organizację Zdrowia, uzupełnione całościową opieką uwzględniającą wsparcie psychiczne, społeczne i duchowe. Uczestnictwo chorych w procesie leczenia bólu oraz informowanie ich o planowanym działaniu wpływają korzystnie na efekty terapii.

Obecnie zaleca się każdą drogę podawania leku, która nie sprawia choremu trudności ani nie przysparza bólu. Coraz więcej *starych*, znanych od lat leków dostępnych jest w nowej postaci recepturowej – np. tabletek o modyfikowanym uwalnianiu, pozwala to na stosowanie preparatu 1–2 razy/dobę bez uszczerbku dla ich skuteczności przeciwbólowej. Można stosować lingwetki, plastry (lek podawany przezskórną), ale też w przypadku portu naczyniowego lub stałego dostępu dożylnego droga dożylna spełnia wytyczne

WHO. Podstawowym celem jest wygoda chorego.

Zalecenia WHO z 1986 r. dzieliły leki przeciwbólowe na 3 grupy – stopnie drabiny. Ten praktyczny podział stosowania leków przeciwbólowych zgodnie z poziomem odczuwanego bólu, chociaż niezbyt precyzyjny z punktu widzenia farmakologii, przyjął się w medycynie światowej [7, 8]. Postępowanie zgodne z drabiną analgetyczną WHO pozwala na uzyskanie satysfakcjonujących efektów leczenia bólu przewlekłego u 80–90 proc. chorych. Obecnie, kilkanaście lat po wdrożeniu schematu WHO do powszechnego użytku, lista stosowanych leków jest dłuższa, ale oczywiście nie jest zamknięta.

## **I stopień – proste analgetyki [9, 10]**

Podstawowy mechanizm działania przeciwbólowego tej grupy leków upatrywany jest w zahamowaniu aktywności cyklooksygenazy 2 (COX-2) i blokowaniu powstawania prostaglandyn. Ten mechanizm działania sprawia, że niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) skuteczne są w leczeniu tzw. bólów receptorowych. Uwzględniając rodzaj bólu i mechanizm działania leków można wykazać, że w wybranych przypadkach skuteczność analgetyczna NLPZ jest równa opioidom lub pozwala na znaczne (do 70 proc.) zmniejszenie dawek opioidów. Powszechnie znane działania niepożądane NLPZ występują natomiast w następstwie zahamowania COX-1 [11].

Stosunkowo niedawno (1999 r.) wprowadzono NLPZ mające zdolność wybiórczego blokowania COX-2. Leki te, w porównaniu do klasycznych inhibitorów cyklooksygenazy, wykazują mniejsze ryzyko wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Do grupy wybiórczych inhibitorów COX-2 należą rofekoksyb i celekoksyl. Badanie porównujące celekoksyl, diklofenak i ibuprofen wykazały statystycznie znamienne różnice w działaniach niepożądanych. W grupie chorych zażywających celekoksyl w porównaniu z grupą leczoną diklofenakiem

**Tab. 1. Rodzaje bólów u chorych na raka [6]**  
**Table 1. Description of pain in cancer patients**

ostry ból związany z nowotworem	ból niezwiązany z nowotworem	przewlekły ból związany z nowotworem	ból w terminalnej fazie nowotworu
ostry ból bezpośrednio związany z nowotworem	ostry ból spowodowany inną chorobą lub urazem	przewlekłe bóle spowodowane nowotworem	przewlekły ból powstający w wyniku progresji nowotworu
ostry ból związany z leczeniem p/nowotworowym	ból przewlekły niezwiązany z nowotworem	przewlekłe bóle spowodowane leczeniem przeciwnowotworowym	ostry ból (np. złamanie patologiczne)
ostry ból związany ze skutkami choroby przewlekłej		paranowotworowe przewlekłe zespoły bólowe	

lub ibuprofenem rzadziej występowały działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, takie jak dyspepsja, bóle brzucha, nudności i zaparcia (31,4 proc. vs 36,8 proc.;  $p < 0,05$ ). U chorych leczonych celekoksybem w porównaniu z zażywającymi diklofenak lub ibuprofen znacznie rzadziej obserwowano upośledzenie czynności nerek (5,0 proc. vs 6,6 proc.;  $p < 0,05$ ). Skuteczność przeciwbólowa koksycybów jest porównywalna do klasycznych NLPZ. Rozwój selektywnych inhibitorów COX-2 jest jednym z głównych punktów badań nad leczeniem bólu przewlekłego [12, 13].

### II stopień – słabe opioidy [1, 13]

Spośród dostępnych na polskim rynku za słaby opioid z wyboru należy uznać tramadol. Lek ten wykazuje podwójny mechanizm działania: opioidowy z preferencją do receptora  $\mu$  oraz nieopiodowy (zbliżony do amitriptyliny) polegający na stymulacji noradrenergicznego i serotonergicznego układu zstępującego modulowania bólu. Tym złożonym mechanizmem działania należy tłumaczyć wysoką skuteczność leku przy niewielkim ryzyku działań ubocznych. Objawy uboczne występują rzadziej niż po innych opioidach i mają z reguły łagodny przebieg. Wywiera porównywalne z kodeiną działanie przeciwkaszlowe.

Kodeina – lek podstawowy z II stopnia drabiny WHO – z uwagi na silne działanie zapierające została w Polsce niemal całkowicie wyparta przez tramadol.

Dihydrokodeina (DHC) jest syntetyczną pochodną kodeiny – powstaje poprzez uwodornienie podwójnego wiązania w głównym łańcuchu cząsteczek kodeiny. Ta różnica w budowie cząsteczki powoduje, że siła działania przeciwbólowego DHC jest większa niż kodeiny. Działanie przeciwbólowe dihydrokodeiny pojawia się przy stosowaniu takich samych dawek, jak kodeiny – 30–60 mg, jednak działanie to jest 2 razy silniejsze niż kodeiny. Od 1989 r. jest dostępna w formie tabletek o kontrolowanym uwalnianiu do stosowania co 12 godz. W badaniu oceniającym DHC Continus pod względem skuteczności działania w leczeniu bólu przewlekłego nowotworowego i nienowotworowego oraz działań ubocznych, wzięło udział 91 pacjentów z natężeniem bólu ocenianym na ponad 4 w skali VAS. Chorzy zostali podzieleni na 2 grupy: leczonych wcześniej nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi oraz grupę, u której oprócz leków nieopiodowych stosowano słabe opioidy. Uzyskane wyniki wskazują na wysoką skuteczność analgetyczną preparatu DHC w leczeniu bólu przewlekłego, zarówno nowotworowego, jak i nienowotworowego. Częstość i profil występowania objawów niepożądanych zbliżony jest do innych opioidów [14].

### III stopień – silne opioidy [1, 13, 15–18]

Różnica działania poszczególnych opioidów wynika z szeregu odmiennych właściwości, takich jak powinowactwo do poszczególnych typów

receptorów opioidowych, dodatkowe oddziaływanie w mechanizmach innych niż opioidowe, aktywność wewnętrzna, wielkość cząsteczki i stopień lipofilności leku, tworzenie aktywnych metabolitów bądź ich brak itp. O skuteczności danego leku opioidowego w bólu nowotworowym decyduje również droga i sposób podawania danego leku (m.in. podawanie w postaci powtarzanych wstrzyknięć lub stałej infuzji). Większość opioidów, które są stosowane w leczeniu bólu o podłożu nowotworowym, to leki o czystym działaniu agonistycznym, tzn. cechujące się działaniem agonistycznym w stosunku do znanych typów receptorów opioidowych. Morfina i fentanyl charakteryzują się podobnym profilem oddziaływania na główne klasy receptorów opioidowych – silnym powinowactwem do receptorów  $\mu$  oraz słabym – w stosunku do receptora  $\kappa$  i  $\delta$ . Metadon zaś wyróżnia się silnym oddziaływaniem na receptory  $\mu$  i  $\delta$  (choć opublikowano badanie poddało w wątpliwość te właściwości). Wyjątkiem jest tu buprenorfina – lek o właściwościach agonistyczno-antagonistycznych, który cechuje się występowaniem efektu pułapowego, jednak przy wysokiej – przekraczającej 10 mg/d – dawce.

Bardzo ważną rolę w terapii bólu odgrywa strategia przełamania tolerancji na opioidy i wzajemnej oporności krzyżowej. W organizmie człowieka znajdują się tzw. układy antyopiodowe, które powodują zmniejszenie skuteczności endo- i egzogennych opioidów. Do ukła-



dów tych zalicza się przede wszystkim kompleks receptora N-metylo-D-asparaginy dla pobudzających aminokwasów (NMDA) oraz cholecystokinę i receptory cholecystokinowe. Udział receptora NMDA w procesach związanych z bólem polega na pośredniczeniu w rozwoju uczulania oraz tolerancji na opioidy o powinowactwie do receptora  $\mu$ . Do czynników wpływających na rozwój tolerancji na leki opioidowe, poza aktywacją receptora NMDA oraz oddziaływaniem cholecystokininy i receptorów cholecystokinowych, należy zaliczyć: rodzaj powinowactwa leku do poszczególnych klas receptorów opioidowych, różnicę w aktywności wewnętrznej opioidu, sposób podawania leku oraz rodzaj bólu (ból neuropatyczny). Tolerancja na poszczególne podtypy receptorów opioidowych rozwija się niezależnie – w odmiennych mechanizmach. W badaniach doświadczalnych wykazano, że wielkość tolerancji krzyżowej zależy od kolejności stosowania leków. Jeżeli pierwszym lekiem jest opioid o mniejszej aktywności wewnętrznej, tolerancja krzyżowa jest słabiej wyrażona. Zjawisko niepełnej tolerancji krzyżowej pomiędzy morfiną a metadonem należy tłumaczyć nie tylko różną aktywnością wewnętrzną i prawdopodobnie różną selektywnością w stosunku do receptorów opioidowych, ale też oddziaływaniem na receptory NMDA. W jednym z badań wykazano, że tolerancja na morfinę podawaną w postaci stałego wlewu podskórnego, rozwija się szybciej niż gdy lek podawany jest w postaci powtarzanych wstrzyknięć. Jedno z wyjaśnień tego zjawiska opiera się na założeniu, że stałe połączenie agonisty z receptorem opioidowym w trakcie infuzji ciągłej powoduje odłączenie II przekaźnika – proteiny G od receptora opioidowego. Warto pamiętać, że tolerancja zarówno na działanie przeciwbólne opioidów, jak i na ich działania uboczne zależy od oddziaływania nie tylko samych opioidów, ale również ich czynnych metabolitów, na różne klasy i podklasy receptorów opioido-

wych. Wiedza na ten temat jest ciągle fragmentaryczna.

Poznanie właściwości poszczególnych opioidów jest ważne przy wyborze leczenia, a szczególnie w sytuacji, gdy dokonujemy zamiany nieskutecznego i źle tolerowanego opioidu [19–23].

Główne strategiczne punkty badań nad opioidami w leczeniu bólu przewlekłego:

- ▶ kojarzenie agonistów i antagonistów opioidowych w celu uzyskania optymalnych efektów przeciwbólowych przy minimalizacji działań niepożądanych,
- ▶ trwają badania nad znaczeniem receptora NMDA i zastosowaniem antagonistów tego receptora w celu zwiększenia efektu przeciwbólowego zwłaszcza w bólu neuropatycznym, a także w bólach opornych na opioidy.

Morfina jest podstawowym lekiem III stopnia drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia, zalecanym również przez Grupę Ekspertów Europejskiego Towarzystwa Opieki Paliatywnej (EAPC), najlepiej poznanym dzięki szerokiemu zastosowaniu oraz bardzo licznym badaniami, które przeprowadzono od końca lat 80. opierając się na *prototypowym* opiodzie. Wskazania do zastosowania morfiny u chorych na raka stanowią: ból umiarkowany lub silny, niereagujący na leki II szczebla drabiny WHO. Oprócz efektu przeciwbólowego morfiną łagodzi również kaszel i duszność. Na działanie przeciwkaszlowe występuje jednak szybko tolerancja, dlatego też ten niekiedy bardzo pożądany efekt ustępuje w ciągu kilku dni. U pacjentów z bólem wrażliwym na morfinę zjawisko tolerancji nie ma z reguły istotnego znaczenia klinicznego, oznacza konieczność okresowego zwiększania dawki morfiny. U większości chorych również przy dawkach większych udaje się też zapobiegać morfinopochodnym objawom ubocznym. W pozostałych przypadkach należy zamienić morfinę na opioid alternatywny.

Fentanyl jest krótko działającym, syntetycznym opioidem o budowie cząsteczki odmiennej od morfiny, charakteryzującym się zbliżonym do morfiny powinowactwem do receptorów opioidowych. Dostępność biologiczna leku stosowanego w postaci preparatu przezskórnego wynosi średnio 92 proc. Tę wysoką biodostępność fentanyl zawdzięcza małej cząsteczce i wysokiej lipofilności. Fentanyl jest lekiem, który można stosować w postaci stałego wlewu podskórnego, dożylnego oraz zewnątrzoponowego, najczęściej jednak jest stosowany w postaci przezskórnej. Fentanyl przezskórny jest lekiem szczególnie dogodnym dla chorych z bólem o względnie stałym nasileniu, którzy tylko sporadycznie wymagają podawania dawek interwencyjnych, dla chorych, u których morfina powoduje trudne do leczenia zaparcia oraz dla chorych z trudnościami w polykaniu. Zwykle nie zaleca się przekraczania całkowitej dawki w wysokości 300  $\mu\text{g}/\text{godz}$ . Każdy chory musi być zaopatrzony w roztwór szybko działającej morfiny, do stosowania w razie wystąpienia bólów przebijających. Podwyższenie temperatury ciała do 40°C lub miejscowe ogrzanie skóry powoduje wzrost absorpcji fentanylu o 1/3. Poza naszym krajem dostępna jest też postać dopoliczkowa fentanylu (tzw. lizaki fentanylowe – Actiq), przeznaczona do stosowania w razie wystąpienia napadowego bólu, u chorych leczonych regularnie fentanylem lub innym silnym opioidem. Przydatność fentanylu do doraźnego stosowania wynika z faktu dużej lipofilności leku, co zapewnia szybkie wchłanianie przez bogato unaczynioną śluzówkę jamy ustnej oraz szybką penetrację do płynu mózgowo-rdzeniowego. Preparat dopoliczkowy nie został rozpowszechniony z uwagi na wysokie koszty. W literaturze opisywane są próby stosowania fentanylu w aerozolu donosowym w bólach przebijających.

Buprenorfina jest częściowym agonistą receptora  $\mu$ , antagonistą receptora  $\mu$  oraz słabym agonistą receptora  $\kappa$ . Efekt pułapowy, charak-

terystyczny dla wszystkich agonisto-antagonistów, występuje przy wysokiej dawce – przekraczającej 8–10 mg/d, co odpowiada 480–600 mg morfiny doustnej na dobę. Udowodniono, że łączne stosowanie buprenorfiny w niższych dawkach oraz morfiny powoduje efekt addycyjny; wg przesłanek teoretycznych, przy wysokich dawkach (literatura podaje dawki >10 mg/d) może wystąpić antagonizm obu leków. Buprenorfina posiada podobne właściwości do morfiny; działanie zapierające jest zdaniem niektórych autorów mniej nasilone. Wysoka lipofilność leku warunkuje dobre przenikanie przez śluzówkę jamy ustnej oraz przez skórę. Z uwagi jednak na efekt pułapowy buprenorfina może być stosowana jedynie w leczeniu bólu łagodnego do umiarkowanego. U chorych leczonych preparatem przezskórnym, interwencyjnie – w celu zwalczania bólów przebijających, stosuje się tabletki podjęzykowe buprenorfiny. Postać domięśniowa stosowana jest rzadko z uwagi na konieczność powtarzania bolesnych iniekcji [13, 24].

Metadon jest silnym syntetycznym agonistą opioidowym, który występuje w postaci mieszaniny racemicznej – izomerów L i D – cechujących się odmiennymi właściwościami. W odróżnieniu od innych opioidów, metadon wykazuje silne powinowactwo zarówno do receptora  $\mu$  (wspólna cecha z innymi opioidami), jak i receptora  $\delta$ . Ponadto izomer D<sup>10</sup> metadonu posiada właściwości blokowania receptora NMDA, odgrywającego ważną rolę w patofizjologii bólu neuropatycznego i rozwoju tolerancji na działanie analgetyczne morfiny oraz hamowania wychwytu zwrotnego serotoniny w obrębie błony presynaptycznej. Główne wskazania do zastosowania metadonu:

- ból o niskiej wrażliwości na morfinę,
- szybko narastająca tolerancja na morfinę,
- objawy toksyczne u chorych leczonych morfiną.

Działanie przeciwbólowe metadonu po podaniu doustnym występuje

po ok. 30 min. Przy podawaniu przewlekłym (po wysyceniu rezerwuaru tkankowego) dochodzi do wydłużenia okresu półtrwania z 8 do 75 godz. oraz czasu działania z 4 na 6–12 godz. Dlatego też chorzy wymagają uważnej obserwacji w okresie ustalania skutecznej dawki leku. W porównaniu z morfiną metadon rzadziej powoduje zaparcia, nudności i wymioty. W Polsce dostępne są wyłącznie doustne preparaty metadonu, brakuje postaci do podawania parenteralnego u chorych z zaburzeniami połykania. W wielu krajach metadon jest częściej stosowanym lekiem niż morfina (m.in. Dania), w Polsce głównym wskazaniem do podawania metadonu jest detoksykacja chorych uzależnionych od opioidów [1, 13, 25].

### Rotacja opioidów

Niektórzy pacjenci wymagają wysokich dawek morfiny, niekiedy przekraczających 1 g, często nie uzyskują przy tym zadowalającego efektu przeciwbólowego, podczas gdy objawy uboczne mogą być silnie wyrażone. W tej grupie warto dokonać zamiany morfiny na inny silny opioid. Postępowanie takie daje szansę zmniejszenia liczby tzw. bólów opornych na opioidy. Rotacja opioidów stała się dzisiaj powszechną praktyką, oczywisty jest bowiem fakt różnej wrażliwości bólu na lek opioidowy, indywidualna odpowiedź i niepełna krzyżowa tolerancja na opioidy [1, 13, 22, 25].

### Leki adjuwantowe (koanalgetyki) [1, 13, 27]

Rzadko w bólu nowotworowym skuteczna jest monoterapia, zazwyczaj stosuje się 2 analgetyki, niebagatelną rolę odgrywają również leki uzupełniające – adjuwanty. Prace nad zastosowaniem tych leków na każdym etapie (stopniu) leczenia bólu stanowią jedną ze strategii rozwoju coraz skuteczniejszej analgezji. W koanalgezji wykorzystywane są efekty działania prze-

ciwbólowego leków, których główne zastosowanie jest inne, a które w pewnych sytuacjach klinicznych wykazują oprócz swojego działania podstawowego również działanie uśmierzające ból. Leki te mogą być stosowane w połączeniu z opioidami. Dzięki synergizmowi działania przeciwbólowego możliwe jest wzmocnienie działania przeciwbólowego przy mniejszej dawce opioidów i zmniejszenie ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych.

Wybór leku adjuwantowego uzależniony jest od rodzaju bólu; w bólach neuropatycznych najczęściej stosowane są leki przeciwdepresyjne, przeciwdrgawkowe oraz kortykosteroidy, w bólach kostnych – niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz bifosfoniany.

Wybór leku adjuwantowego w bólu neuropatycznym nadal pozostaje trudny, podyktowany doświadczeniem klinicysty, współistniejącymi wskazaniem (np. cechy depresji lub bezsenność) oraz przeciwwskazaniem do stosowania danego leku. Z przeprowadzonej analizy badań kontrolowanych nad skutecznością leków stosowanych w leczeniu bólu neuropatycznego wynika, że trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD) stosowane w dawkach optymalnych (np. 75–100 mg amitryptyliny) są lekami najskuteczniejszymi w leczeniu bólu neuropatycznego, zarówno o charakterze neuropatii, jak i neuralgii. Zaskakujący wniosek stanowi niska skuteczność meksyletyny oraz fakt, że wg analizowanych badań żaden z nowszych leków stosowanych w leczeniu bólów neuropatycznych (np. gabapentyna) poddawana obecnie wielu badaniom, zarówno na poziomie doświadczalnym, jak i u chorych z bólem neuropatycznym, również o podłożu nowotworowym) nie jest bardziej skuteczny niż TLPD lub starsze leki przeciwdrgawkowe (choć leki te są z reguły lepiej tolerowane). Mimo że istnieje opinia, iż TLPD są bardziej skuteczne w bólach ciągłych, podczas gdy przeciwdrgawkowe – w bólach

**Tab. 2. Leki wspomagające stosowane w leczeniu bólu neuropatycznego**  
**Table 2. Coanalgetics used in neuropathic pain**

Lek	Główny mechanizm działania	Wskazania i uwagi
<b>leki pobudzające układ serotonergiczny i noradrenergiczny hamowania bólu</b>		
trójcykliczne leki przeciwdepresyjne – amitryptylina, klomipramina, wenlafaksyna*	hamowanie wychwytu zwrotnego monoamin	ból neuropatyczny
<b>leki stabilizujące błonę komórkową</b>		
leki przeciwdrgawkowe – karbamazepina, walproinian sodu, lamotrygina	blokowanie kanałów sodowych	ból neuropatyczny; zwłaszcza o charakterze napadowym, przesywającym, <i>strzelającym</i>
lek przeciwdrgawkowy – <b>gabapentyna</b>	blokowanie kanałów wapniowych	ból neuropatyczny; lek nowy, stosowany coraz powszechniej w leczeniu bólu
<b>leki oddziałujące poprzez inhibicyjne neurony GABA-ergiczne</b>		
benzodwiazepiny – klonazepam	działanie agonistyczne w stosunku do receptorów GABA-A	bóle neuropatyczne, dodatkowo bóle spowodowane spazmem mięśniowym
baklofen	działanie agonistyczne w stosunku do receptorów GABA-B	przede wszystkim bóle spowodowane spazmem mięśniowym, również bóle neuropatyczne
wigabatryna	hamowanie aktywności enzymu rozkładającego GABA	bóle neuropatyczne
<b>leki o działaniu przeciwzapalnym i przeciwobrzękowym</b>		
kortykosteroidy – deksametazon, metyloprednizolon	zahamowanie produkcji prostaglandyn, ograniczenie procesu zapalnego tzw. uwrażliwienia obwodowego (receptorów bólowych) i obrzęku	bóle z ucisku na nerw, pleksopatie, bóle w przebiegu kompresji rdzenia, bóle głowy w przerzutach do mózgu, ponadto: bóle kostne, bóle spowodowane obrzękiem limfatycznym
<b>leki blokujące receptor NMDA</b>		
ketamina	zapobieganie i odwracanie zjawiska uwrażliwienia ośrodkowego	bóle nowotworowe, zwłaszcza neuropatyczne, niepoddające się leczeniu przy zastosowaniu opioidów i innych leków wspomagających

\* wenlafaksyna – lek nowej generacji – jest pozbawiona niekorzystnego działania antycholinergicznego i antyhistaminowego

napadowych, w omawianej pracy nie stwierdzono różnic w skuteczności leków określonej grupy w poszczególnych zespołach bólowych [13, 26–29].

Bifosfoniany to stosunkowo nowe koanalgetyki w leczeniu bólów, spowodowanych przerzutami nowotworowymi do kości. Bifosfoniany zmniejszają ból spowodowany przerzutami nowotworowymi do kości i hamują postęp osteolizy nowotworowej u chorych ze szpiczakiem mnogim, rakiem piersi i prostaty. Istnieją doniesienia o skuteczności bifosfonianów w leczeniu bólu kostnego (co umożliwia zmniejszenie

dawki analgetyków) w przerzutach do kości innych nowotworów – raka płuca niedrobnokomórkowego, pęcherza moczowego, żołądka, jelita grubego, nerki, czerniaka oraz nieznanego ogniska pierwotnego.

Obecnie zastosowanie jako koanalgetyki znajdują kłodronian, pamidronian oraz najbardziej skuteczny zoledronian; obiecująco zapowiadają się też doniesienia dotyczące skuteczności przeciwbólowej alendronianu i etidronianu [1, 13, 30].

## PODSUMOWANIE

Ostatnie lata przyniosły rozwój wiedzy na temat patofizjologii bó-

lu, właściwości leków oraz kryteriów stosowania poszczególnych z nich w trudnych sytuacjach klinicznych (np. w niewydolności nerek). Postępy w leczeniu bólu to nowe leki, które z reguły są lepiej tolerowane, choć pod względem skuteczności na ogół nie przewyższają leków starszej generacji. Te *stare leki* znalazły także miejsce w analgezji dzięki odkryciu ich nowych właściwości, pozwalających na zastosowanie w roli adjuwantów oraz dostępności w nowych postaciach recepturowych (tabletki o modyfikowanym uwalnianiu, lingwetki, plastry itp.).

Ważnym krokiem w nowej analgezji było pojawienie się selektyw-



nych inhibitorów COX-2. Istotnym punktem badań nad leczeniem bólu przewlekłego są prace nad kojarzeniem agonistów i antagonistów opioidowych, w celu uzyskania optymalnych efektów przeciwbólowych przy minimalizacji działań niepożądanych. Trwają ponadto badania nad znaczeniem receptora NMDA i zastosowaniem antagonistów tego receptora w celu zwiększenia efektu przeciwbólowego, zwłaszcza w bólu neuropatycznym, a także w bólach opornych na opioidy.

Opublikowanie wyników wielu prowadzonych obecnie prób klinicznych, wzbogaconych o doświadczenie lekarzy onkologów i anestezjologów, z pewnością pozwoli na szybsze wprowadzenie do praktyki klinicznej bardziej optymalnych strategii leczenia bólu, co w konsekwencji zaowocuje poprawą jakości życia pacjentów cierpiących z powodu nowotworu.

## PIŚMIENNICTWO

- Wytyczne postępowania w bólu przewlekłym Polskiego Towarzystwa Badań Bólu i Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, 2003.
- Twycross RG. *Pain and pain relief. Symptom control in terminal cancer. Lecture notes.* Sobell Publications 1993; 2-21.
- Ohata M, Shimoyama N, Shimoyama M. [*Mechanism-based pharmacotherapy for cancer pain*]. Nippon Rinsho 2001; 59 (9): 1775-80.
- Bonica JJ, et al. *Report on epidemiology of cancer pain.* Meeting of the National Cancer Institute, USA 1982.
- Bonica JJ. *The management of pain.* Lea and Febiger. Philadelphia, London 1990.
- Hilgier M. *Bóle nowotworowe i ich leczenie.* MEDIPRESS Medycyna Paliatywna 2002; 2: 5-6.
- World Health Organization. *Cancer pain relief.* Geneva 1986.
- World Health Organization. *Cancer pain relief.* Geneva 1990.
- Dohi S. [*Non-opioid analgesics in cancer pain*]. Nippon Rinsho 2001; 59 (9): 1800-5.
- Gordon DB. *Nonopioid and adjuvant analgesics in chronic pain management: strategies for effective use.* Nurs Clin North Am 2003; 38 (3): 447-64.
- Lipsky PE, Abramson SB. *The classification of cyclooxygenase inhibitors.* J Rheumatol 1998; 25: 2298-302.
- Silberstein FE, Fich G, Goldstein JL. *Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS Study: Randomized controlled trial.* JAMA 2000; 284: 1247-51.
- Gomółka W, Meszaros J i wsp. *Współczesne metody zwalczania bólu.* Ośrodek informacji naukowej POLFA, seria BIBLIOTEKA LEKARZA PRAKTYKA 2000; 27-69; 137-54; 178-80.
- Dobrogowski J, Hilgier M. *Kliniczna ocena działania DHC Continus u chorych z bólem przewlekłym.* Współcz Onkol 2003; 7: 528-34.
- Foley KM, Inturisi ChE. *Analgesic drug therapy in cancer pain: principles and practice.* Med Clin N Amer 1987; 71: 207-32.
- Foley KM. *Undertreatment of pain, background and reasons. Assessment management of pain; role of opioids, pharmacology and myths. Assuring availability of opioid analgesics for palliative care. Report on WHO workshop.* Budapest 25-27.02.2002.
- Holdcroft A, Power I. *Management of pain. Recent developments.* BMJ 2003; 326: 635-9 (22 March).
- Cherny N. *New strategies in opioid therapy for cancer pain.* J Oncol Manag 2000; 9 (1): 8-15.
- Hewitt DJ. *N-methyl-D-aspartate-enhanced analgesia.* Curr Pain Headache Rep 2003 Feb; 7 (1): 43-7.
- Chiang JS. *New developments in cancer pain therapy.* Acta Anaesthesiol Sin 2000; 38 (1): 31-6.
- Vielhaber A, Portenoy RK. *Advances in cancer pain management.* Hematol Oncol Clin North Am 2002; 16 (3): 527-41.
- Lucas LK, Lipman AG. *Recent advances in pharmacotherapy for cancer pain management.* Cancer Pract 2002; 10 Suppl 1: S14-20.
- Harrison C, Smart D, Lambert DG. *Stimulatory effects of opioids.* Br J Anaesth 1998; 81: 20-28.
- Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. *Buprenorphine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy.* Drugs 1979; 17: 81-110.
- Sartain JB, Mitchell SJ. *Successful use of oral methadone after failure of intravenous morphine and ketamine.* Anaesth Intensive Care 2002; 30 (4): 487-9.
- Stute P, Soukup J, Menzel M, Sabatowski R, Grond S. *Analysis and treatment of different types of neuropathic cancer pain.* J Pain Symptom Manage 2003; 26 (6): 1123-31.
- Ansari A. *The efficacy of newer antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of current literature.* Harv Rev Psychiatry 2000; 7 (5): 257-77.
- Barkin RL, Fawcett J. *The management challenges of chronic pain: the role of antidepressants.* Am J Ther 2000; 7 (1): 31-47.
- Caraceni A, et al. *Gabapentin as adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain.* J Pain Symptom Manage 1999; 17: 441-5.
- Clezardin P, Gligorov J, Delmas P. *Mechanisms of action of bisphosphonates on tumor cell and prospects for use in the treatment of malignant osteolysis.* Joint Bone Spine 2000; 67 (1): 22-9.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. **Małgorzata Magoń**  
 Katedra i Klinika Hematologii,  
 Onkologii i Chorób Wewnętrznych  
 Akademia Medyczna  
 SP CSK  
 ul. Banacha 1a  
 02-097 Warszawa  
 tel./faks +48 22 659 75 77  
 e-mail: mmagon@amwaw.edu.pl