

## Patomechanizm i zasady farmakoterapii bólów nowotworowych

*The pathological mechanisms and treatment principles  
in pain caused by malignant neoplasms*

JACEK ŁUCZAK, ALEKSANDRA KOTLIŃSKA-LEMIESZEK

Z Kliniki Opieki Paliatywnej przy Katedrze Onkologii AM w Poznaniu

**STRESZCZENIE.** *Wdrożenie zasad WHO leczenia bólów nowotworowych przez rozwiniętą również w Polsce sieć ośrodków opieki paliatywnej i hospicyjnej, przy współdziałaniu poradni leczenia bólu oraz wiodących ośrodków onkologicznych, wpłynęło na poprawę opieki nad chorymi z zaawansowaną chorobą nowotworową. Ważną rolę odegrało tu wprowadzenie do terapii najskuteczniejszego analgetyku – morfiny stosowanej doustnie (przy zaburzeniach połykania i wymiotach – podskórnie), czemu towarzyszy obalenie mitów o uzależniającym, euforyzującym i depresyjnym na ośrodek oddechowy działaniu tego opioidu. Postępy w zakresie wiedzy na temat patomechanizmu bólów nowotworowych oraz farmakokinetyki i farmakodynamiki leków przeciwbólowych, doprowadziły do zsyntetyzowania bezpiecznych NLPZ (inhibitorów COX-2), tramadol zastąpił obciążoną silnym działaniem zapierającym stolec – kodeinę, a do dyspozycji pacjentów oddawane są wygodne w stosowaniu doustne preparaty tramadolu i morfiny o długotrwałym, kontrolowanym działaniu oraz przezskórny fentanyl. Opracowano nowe sposoby postępowania u około 5% pacjentów z bólem mało podatnym na morfinę, jak rotacja opioidowa, stosowanie analgezji zewnątrzoponowej lub podpajęczynówkowej, dołączenie ketaminy – antagonisty receptora NMDA – w subanaestetycznych dawkach, w wyjątkowych sytuacjach – zastosowanie kontrolowanej sedacji, w miejsce inwazyjnych metod leczenia bólu, często mało skutecznych i obciążonych ryzykiem powikłań.*

**SUMMARY.** *The introduction of WHO principles for the treatment of pain caused by malignant neoplasms in the network of palliative care centres and hospitia developed also in Poland, with the cooperation of pain treatment clinics and leading oncology centres has brought an improvement in the care of patients with advanced malignant neoplasms. An important role in this was the introduction for therapy of the most effective analgesic – morphine in oral form (or subcutaneously in case of vomiting or dysphagia). Its introduction was associated with tearing off of the myths about the dependence, euphorising and respiratory depression causing effects of that opiate. The advances in the knowledge of the pathological mechanisms of pain in malignant neoplasms, in pharmacokinetics and pharmacodynamics of analgesics have led to synthesis of new safe drugs (inhibitors of COX-2), tramadol has replaced codein known to produce constipation, and oral preparations of tramadol and morphine with long-acting controlled effects, as well as percutaneous fentanyl have been evolved for dealing with pain resistant to morphine in about 5% of patients, such as opioid rotation, subarachnoid or extrathecal analgesia, addition of ketamine (an antagonist of NMDA receptor) in subanaesthetic doses, or in exceptional situations – controlled sedation in place of invasive method of pain treatment, often with low effectiveness and fraught with complication risk.*

---

**Słowa kluczowe:** ból nowotworowy / nocycepcja / ból neuropatyczny / analgetyki nieopiodowe i opioidowe / adjuwanty analgetyczne

**Key words:** pain of neoplastic origin / nociception / neuropathic pain / non-opioid and opioid analgesics / analgesics adjuvants

---

Ból jest przykrym czuciowym i emocjonalnym doświadczeniem wywołanym rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek lub opisywanym w kategoriach takiego uszkodzenia (*International Association for the Study of Pain*).

Ból zawiera zatem dwie składowe:

- proces czuciowy zapewniający czasową, przestrzenną i jakościową informację przekazywaną do mózgu – wrażenie zmysłowe oraz
- proces afektywny związany z wywołanym uszkodzeniem tkanek odczuciami w postaci negatywnie zabarwionych emocji (niepokój, strach, smutek), wyrażających zagrożenie dla całej osobowości ludzkiej – sfery cielesnej, psychosocjalnej i duchowej.

Zrozumienie złożoności natury bólu ma szczególne znaczenie dla rozpoznania i uśmierzania bólu nowotworowego, który stanowi źródło wielkiego cierpienia zarówno dla chorego, jego bliskich, jak i obdarzonego empatią personelu medycznego. Zapoczątkowany w 1981 r. w Krakowie, dynamicznie rozwijający się w Polsce w latach dziewięćdziesiątych, ruch opieki paliatywnej i hospicyjnej (około 200 zespołów zarejestrowanych w 1997 r.), równocześnie z szeroko upowszechnianą edukacją przed- i podyplomową w tym zakresie, utworzył drogę wdrażaniu w całym kraju właściwej, opartej na zasadach WHO, farmakoterapii bólów nowotworowych, w której poczesne miejsce zajmuje znana od ponad 100 lat doustna morfina.

## **BÓL U PACJENTÓW W ZAAWANSOWANYM OKRESIE CHOROBY NOWOTWOROWEJ: CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA I KRÓTKA CHARAKTERYSTYKA**

Bóle nowotworowe występują u 30–50% przyczynowo leczonych i 70–90% pacjentów w terminalnym okresie choroby nowotworowej. W tej grupie chorych tylko u 20–25% występuje jeden rodzaj bólu, u większości zaś

2 lub więcej różnych – o odmiennym mechanizmie i podatności na leczenie – rodzajów bólu [18]. U 62–78% pacjentów przyczynę bólu stanowi nowotwór, u 19–25% – powikłania terapii przeciwnowotworowej, a u 3–10% – ból ma związek z chorobami współistniejącymi [1, 6].

Ból nowotworowy ma najczęściej charakter stały z nakładającymi się epizodami bólu przebijającego.

Określenie „ból przebijający” (ang. *breakthrough pain*) odnosi się do występującego bez uchwytnej przyczyny kilkuminutowego – kilkugodzinnego, gwałtownie narastającego i silnego (> 5 w skali VAS), epizodu bólu. Zjawisko to dotyczy większości leczonych przeciwbólowo pacjentów [15, 20]. Do tej grupy zaliczamy również występujący przed porą podania kolejnej porcji, ból typowy dla pacjentów otrzymujących zbyt niską dawkę leku przeciwbólowego. Zwiększenie dawki analgetyku jest w tym przypadku postępowaniem z wyboru. Gwałtowny ból występujący w następstwie określonej czynności (np. ruchu) nazywamy, w odróżnieniu od poprzednio opisanego, bólem incydentalnym.

Z uwagi na odmienny mechanizm powstania i często różną podatność na leczenie, bóle nowotworowe dzielimy na nocycetywne (receptorowe) i neuropatyczne.

## **ELEMENTY PATOFIZJOLOGII BÓLU NOWOTWOROWEGO**

W następstwie uszkodzenia tkanek dochodzi do uwolnienia mediatorów reakcji zapalnej, które (m.in. prostaglandyny) indukują tzw. sensytyzację obwodową oraz prowadzą do aktywacji receptorów bólowych (nocycetytorów), znajdujących się w wielu strukturach organizmu (m.in. w skórze, okostnej, torebkach narządów wewnętrznych, w błonach surowiczych i oponach mózgowo-rdzeniowych). Zjawisko sensytyzacji obwodowej (uwrażliwienia receptorów) cechuje obniżenie progu bólowego, nasilenie odpowiedzi na bodźce ponadprogowe oraz gotowość do aktywności spontanicznej.

Interesującym zjawiskiem biorącym udział w antynocyciepcji jest obecność receptorów opioidowych na powierzchni komórek układu immunologicznego migrujących w obszar zmian zapalnych i opioidów endogennych w ich wnętrzu [16] oraz wzrost syntezy i uaktywnienie (nieaktywnych w warunkach braku mediatorów zapalenia w otoczeniu) receptorów opioidowych syntetyzowanych w komórkach drobnych włókien aferentnych w zwojach rdzeniowych i transportowanych zarówno obwodowo, jak i ośrodkowo [5].

Termin „ból neuropatyczny” odnosi się do bólu wywołanego zaburzeniem procesów neurotransmitacji na skutek długotrwałej stymulacji lub uszkodzenia ciągłości struktur układu nerwowego obwodowego (częściowej), bądź ośrodkowego [14].

Przerwanie ciągłości włókien aferentnych (deafferentacja) indukuje szereg anatomicznych i czynnościowych zmian w obrębie zwłaszcza dośrodkowego odcinka układu nerwowego [4]. Objęte uszkodzeniem włókna nerwowe stają się nadwrażliwe na szereg bodźców (w następstwie zmian rozkładu kanałów jonowych i receptorów błonowych), a w ich obrębie oraz w komórkach zwojów dochodzi do generowania impulsów o ektopowym charakterze. Obserwuje się też wzrost ilości receptorów adrenergicznych oraz (wbrew założeniom teoretycznym) zaniechanie syntezy szeregu neurotransmiterów związanych z procesem nocyciepcji (np. substancji P), podczas gdy inne powstają w zwiększonych ilościach (np. galanina), nasilone jest również uwalnianie czynnika regenerującego nerw (NGF) oraz interleukin (zwłaszcza IL6). Przerwane włókna tworzą często wadliwe synapsy z przyległymi aksonami. W ich sąsiedztwie następuje proliferacja włókien uwalniających noradrenalinę.

Pobudzające aminokwasy i ich receptory (N-etylo-D-asparaginowy – NMDA), stanowią ważne ogniwo w dynamicznych plastycznych zmianach (centralna sensytyzacja, *wind-up*), obejmujących wzrost pobudliwości komórek rogów tylnych rdzenia kręgowego i wyższych pięter ośrodkowego

układu nerwowego w warunkach przerwania ciągłości nerwu [19]. Opisane wyżej zjawiska ustępują pod wpływem antagonistów receptorów NMDA, stąd ważna rola ketaminy, a być może również metadonu i nesteroidowych leków przeciwzapalnych.

## **BÓL NOCYCEPTYWNY: PODTYPE I CHARAKTERYSTYKA**

Ból nocycieptywny może mieć charakter bólu trzewnego, somatycznego kostnego lub somatycznego z uszkodzenia tkanek miękkich [1]. Poniżej w nawiasach podano częstość występowania poszczególnych rodzajów bólu wg Twycrossa i Fairfield (1982) [18].

*Ból trzewny* (31% chorych) może być odczuwany jako: rozlany, głęboki i tępy lub przeszywający, podobny do ucisku, rozpierania, skręcania lub kurczu. Towarzyszy mu ból rzutowany w obrębie dermatomów zaopatrywanych przez ten sam segment rdzenia, co zajęty narząd lub w tkankach głębokich odległych od miejsca uszkodzenia. Trudno poddający się terapii opioidowej tenesmus (bolesne parcie na odbytnicę lub pęcherz moczowy) należy również do tej kategorii.

*Ból kostny* (31% chorych) – ma cechy bólu dobrze zlokalizowanego, intensywnego, nasila się przy palpacji, zmianie pozycji i obciążeniu. Często towarzyszy mu ból rzutowany (np. ból kolana przy przerzutach do kości biodrowej), obronny kurcz mięśniowy i, rzadziej, w przypadku przerzutu do kręgu – objawy ucisku na korzeń nerwowy.

*Ból mięśniowy* (11% chorych) – jest to tępy ból rozszerzający się na sąsiednie tkanki, ze współistniejącą często sztywnością oraz tkliwością i osłabieniem siły mięśniowej. Przy badaniu stwierdza się miejsca bolesne (*trigger zone*).

## **BÓL NEUROPATYCZNY (31% CHORYCH)**

Wyróżnienie bólu neuropatycznego jest niezmiernie ważne, bowiem jest on zwykle bardzo nasilony, dokuczliwy i często trudno poddaje się standardowemu leczeniu.

*Ból związany z uciskiem na korzenie nerwowe* jest powszechnie spotykany u pacjentów w terminalnym okresie choroby nowotworowej we wczesnym okresie pleksopatii lub jako następstwo przerzutów do kręgosłupa. Odczuwany jest w stałym obszarze, mogą mu towarzyszyć osłabienie siły mięśniowej oraz zaburzenia czucia, zwłaszcza gdy postępuje proces uszkodzenia nerwu prowadzący ostatecznie do powstania typowej dyzestezji.

Przyczynę bólu neuropatycznego obwodowego (deafferentacyjnego) może stanowić ucisk, nacieczenie przez nowotwór, rzadziej przerwanie ciągłości nerwu, np. na skutek zabiegów operacyjnych (najczęściej po torakotomii i mastektomii) [14]. Jest to ból o charakterze dyzestezji (przykrych nieprawidłowych wrażeń bólowych powstających na skutek działania bodźca lub spontanicznie) w obrębie segmentu/segmentów unerwionych przez uszkodzony nerw/nerwy. Termin ten obejmuje zjawisko allodynii (ból wywołanego przez zadziaływanie bodźca, który normalnie do powstania bólu nie prowadzi, np. delikatny dotyk), hiperpatii (nadmiernej reakcji na bodziec bólowy, zwłaszcza powtarzający się, w obszarze o podwyższonym progu pobudliwości bólowej) oraz hiperalgezji (nieproporcjonalnie silnej odpowiedzi na bodziec bólowy). Na ciągły ból o takiej symptomatologii nakłada się często bardzo gwałtowny, silny, przeszywający, kłujący ból o charakterze napadowym.

Dyzestezja może być przejawem zespołu paraneoplastycznego (najczęściej w przebiegu raka drobnokomórkowego płuc, kiedy dochodzi do powstania przeciwciał skierowanych przeciw nerwom obwodowym), powikłaniem chemioterapii (polineuropatie obwodowe po alkaloidach *Vinca*, cysplatynie, paklitakselu i innych) lub pólpaśca.

*Ból centralny* jest w swym charakterze podobny do bólu neuropatycznego obwodowego. Obejmuje zwykle rozległy obszar ciała, np. prawą lub lewą połowę, jednakże może być ograniczony wyłącznie np. do dłoni lub jej części. U pacjentów z chorobą no-

wotworową spotykany jest rzadko, głównie z uwagi na krótki okres przeżycia. Częściej rozpoznawany w przebiegu nowotworów łagodnych centralnego układu nerwowego [14]. Przykład bólu centralnego stanowi mielopatia po radioterapii.

*Ból podtrzymywany współcześnie* i towarzyszące mu objawy, początkowo nadczynności (kończyna chłodna i spocona z zaznaczonymi zaburzeniami troficznymi), w późnym okresie – niedoczynności układu współczulnego, są w grupie chorych w zaawansowanym okresie choroby nowotworowej zwykle mniej wyrażone niż w typowej odruchowej współczulnej dystrofii, czy kauzalgi [3]. Ból ma charakter dyzestezji w obszarze odpowiadającym współczulnemu unerwieniu tętnic i dotyczy najczęściej kończyn dolnych. Często pozostaje nierozpoznany, oceniany jako trudno poddający się terapii ból neuropatyczny. Ustępuje po blokadzie współczulnej.

Kompresja rdzenia kręgowego [1, 6] występuje u ok. 10% pacjentów z chorobą nowotworową. Ból wyprzedza o tygodnie objawy neurologiczne ucisku na rdzeń kręgowy i ma początkowo charakter zlokalizowanego bólu kostnego, z czasem przybiera postać bólu korzeniowego, nasilającego się przy kaszlu, parciu, ruchu i leżeniu na plecach. Zagrożająca kompresja rdzenia wymaga zdecydowanego postępowania, wdrożenia natychmiastowego sterydów oraz radioterapii (w ciągu 24 godzin), o ile stan ogólny pacjenta na takie działanie pozwala.

## ZESPOŁY BÓLOWE

Foley (1979) [6] i inni autorzy [1, 2] opisali zespoły związane z chorobą nowotworową i jej leczeniem. Z konieczności zostaną wspomniane tylko niektóre z nich.

### Przerzuty do podstawy czaszki

Występują najczęściej u pacjentów z guzami nosogardzieli, mogą jednak wystąpić w przebiegu wszystkich nowotworów dających przerzuty do kości. Wyróżniamy tu:

zespół otworu szyjnego (ból w potylicy, promieniujący do szczytu głowy oraz barku po stronie zajętej; poruszanie głową zwykle nasila ból, niekiedy są zajęte IX–XI nerwy czaszkowe), przerzuty do stoku kości klinowej (ból w szczycie głowy, nasilający się przy zgięciu szyi, początkowo po jednej stronie, z czasem obustronnie; mogą im towarzyszyć objawy dysfunkcji VII–XII nerwu czaszkowego), przerzuty do zatoki jamiastej (silne symetryczne bóle w okolicy czołowej, promieniujące do obu skroni, z nakładającymi się okresowo bólami wewnątrzoczdolowymi, uczuciem „ciężkości głowy” i diplopią).

### Przerzuty do kręgow

(najczęściej do  $C_7$ – $Th_1$ ,  $L_1$  i kości krzyżowej)

Charakteryzuje je silny dobrze zlokalizowany ból, wyprzedzający objawy ucisku na korzenie nerwowe i kompresji rdzenia.

### Uszkodzenie splotów nerwowych

*Pleksopatia ramienna* – występuje najczęściej w przebiegu raka gruczołu piersiowego, płuc i w chłoniakach; zajęcie górnej części splotu ramiennego ( $C_5$ – $C_6$ ) manifestuje się jako ból okolicy obręczy barkowej promieniujący wzdłuż kończyny po stronie odpromieniowej do palca wskazującego i kciuka; zajęcie dolnej części splotu ( $C_8$ – $T_1$ ) – piekący ból i parestezje w obrębie IV i V palca dłoni, osłabienie siły mięśnia trójgłowego i atrofia mięśni dłoni oraz utrata czucia po łokciowej stronie, niekiedy zespół Hornera.

*Pleksopatia krzyżowo-łędźwiowa* – najczęściej w przebiegu raka odbytnicy, szyjki macicy, mięsaków i chłoniaków: ból ma charakter ucisku lub rozpierania, rzadziej kaulgii czy dyzestezji; w zespole górnej części splotu – ból dotyczy podbrzusza i pachwin, często towarzyszą mu zaburzenia czucia; dla zespołu niższego odcinka splotu charakterystyczne są parestezje w obrębie stóp, osłabienie mięśni stawu kolanowego i skokowego; dla uszkodzenia dolnej części splotu – silny jednostajny ból w okolicy krzyżowej, pośladków, ud i odbytnicy, zwy-

kle z zaburzeniami czucia w obszarze krocza oraz objawami dysfunkcji jelit i pęcherza.

### Przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych

Spotykamy je najczęściej u pacjentów z rakiem sutka, płuc, chłoniakami i w białaczkach, u których występuje ból głowy lub pleców, nasilający się przy kaszlu i parciu, z towarzyszącymi wymiotami, sztywnością karku i innymi typowymi objawami neurologicznymi.

### DIAGNOSTYKA BÓLU

Oprócz dokładnego zebrania wywiadu („opowiedz mi o swoim bólu”) dotyczącego charakteru, lokalizacji, czasu występowania, natężenia bólu oraz uprzedniej terapii, uzupełnionego badaniem neurologicznym, dla sprecyzowania patomechanizmu – przyczyny bólu może być konieczne wykonanie scyntygrafii kości oraz TK lub MRI. Ocenie natężenia bólu i monitorowaniu leczenia służą: pięciostopniowa skala słowna oraz wizualna, analogowa (VAS) (rys.1).

brak bólu  $\frac{0}{\text{-----} X \text{-----} 10}$  ból najsilniejszy, jaki pacjent potrafi sobie wyobrazić

Rysunek 1. Wizualna skala analogowa (znak X zakreślony przez pacjenta przedstawia punkt odpowiadający natężeniu bólu)

### ZALECENIA WHO W SPRAWIE LECZENIA BÓLÓW NOWOTWOROWYCH

Od drugiej połowy lat osiemdziesiątych, kiedy to Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) przedstawiła zasady uśmierzania bólów nowotworowych, znaczenie blokad nerwów, neuroliz i innych inwazyjnych metod stosowanych szeroko w przeszłości, jednoznacznie zmalało, a farmakoterapia stała się podstawowym sposobem postępowania [10, 11]. Obejmuje ona następujące zasady:

		<b>III stopień</b> silne opioidy ± leki nieopiodowe ± leki wspomagające
	<b>II stopień</b> słabe opioidy ± leki nieopiodowe ± leki wspomagające	<i>morfina</i>  <i>fentanyl</i>
<b>I stopień</b> (przezskórny) leki nieopiodowe ± leki wspomagające	<i>tramadol</i> <i>kodeina</i>	<i>buprenorfina</i> <sup>1</sup>
<i>paracetamol</i> <i>NLPZ</i>	<b>ból umiarkowany → silny</b> <b>brak odpowiedzi na leki</b> <b>I stopnia</b>	<b>ból silny → bardzo silny</b> <b>brak odpowiedzi na leki</b> <b>II stopnia</b>
<b>ból słaby → umiarkowany</b>		

Rysunek 2. Drabina analgetyczna WHO

1. podawanie leków przeciwbólowych o wzrastającej sile działania według sześciu trzy-stopniowej drabiny analgetycznej (rys. 2),
2. wzbogacanie leczenia o tzw. adjuwanty analgetyczne (koanalgetyki), tzn. leki o podstawowym przeznaczeniu innym niż leczenie bólu, jednak wywierające działanie przeciwbólowe w określonych rodzajach bólu, np. sterydy w bólu z ucisku na nerw,
3. podawanie leków w regularnych odstępach czasu (często 4-godzinnych) – podawanie leków w systemie „na żądanie” w bólu przewlekłym jest nieskuteczne (prowadzi do konieczności stosowania znacznie wyższych kolejnych dawek, co nasila niepożądane objawy uboczne),
4. podawanie doustne lub (u chorych z zaburzeniami połykania i wymiotujących) podskórne przy użyciu igły nazywanej „motyl-

kiem”<sup>2</sup>. Nie zaleca się podawania leków przeciwbólowych domięśniowo (jest to niewygodne i bolesne dla chorego). Wskazania do podania wstrzyknięć dożylnych analgetyków stanowią: trudne do kontroli bóle przebijające i incydentalne, zwłaszcza w sytuacji, gdy zaburzenia krążenia obwodowego mogą utrudniać wchłanianie się leków podawanych podskórnie. W wybranych przypadkach bólu trudnego do leczenia (ang. *intractable pain*) stosuje się opioidy dożylnie w systemie PCA (*Patient Controlled Analgesia* – leczenie przeciwbólowe nadzorowane przez pacjenta)<sup>3</sup>,

<sup>2</sup> Igła – „motylek” wkłuta podskórnie (w okolicę podobojczykową, ramię, powłoki brzuszne lub udo) wymaga z reguły wymiany nie częściej niż co 7–10 dni.

<sup>3</sup> Ten angielski termin zakłada aktywny udział pacjenta w określaniu zapotrzebowania na leki przeciwbólowe – pacjent sam w razie bólu decyduje o interwencyjnym wstrzyknięciu leku w ramach całkowitej dawki dodatkowej określonej przez lekarza jako uzupełnienie stałego podstawowego wlewu.

<sup>1</sup> Lek ten należałoby usytuować raczej między II a III szczeblem drabiny analgetycznej.

5. stosowanie dawek dobranych indywidualnie do bólu/bólów pacjenta – „zapotrzebowanie” na opioidy jest bardzo zróżnicowane; brak efektu pułapowego silnych opioidów o czystym działaniu agonistycznym i dawki maksymalnej („niebezpiecznej”) w odniesieniu do wszystkich zalecanych opioidów, o ile stosuje się je według omawianych zasad.

---

### Leki I szczebla drabiny WHO

#### – analgetyki nieopiodowe

Należą do nich: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i paracetamol.

*Niesteroidowe leki przeciwzapalne.* Wbrew dawniejszym poglądom NLPZ działają nie tylko obwodowo, ale również centralnie. Korzystny obwodowy efekt terapeutyczny NLPZ wynika ze zdolności do hamowania cyklooksygenazy 2 (COX-2), silnie indukowanej uszkodzeniem tkanek i procesami zapalnymi. Działania niepożądane występują natomiast w następstwie inhibicji COX-1 (prostaglandyny syntetyzowane za jej pośrednictwem zaangażowane są w zachowanie funkcji fizjologicznych). Dotąd znane NLPZ wykazują różny stopień selektywności w stosunku do izomerów COX. Z dostępnych w kraju najczęściej stosuje się *diklofenak* w postaci preparatów o przedłużonym działaniu (Majamil proł. 0,1, Polfa; Voltaren SR 100, Ciba-Geigy, CH; Olfen 100 CR, Mepha Ltd., CH), *ibuprofen* (Ibuprofen draż. 0,2, Polfa), rzadziej *ketoprofen* (Profenid proł. 0,2, Polfa, Ketonal forte 0,1, Lek Ljubljana, SLO). Wysoką selektywnością wobec COX-2 cechuje się *meloxicam* (lek zatem o niskim profilu działań ubocznych), zarejestrowany ostatnio w naszym kraju. Interesujący wybór stanowi również *nabumeton* (Relifex, Smith Kline Beecham, GB, tabl. 0,5), podawany w jednorazowej dawce 1 g w godzinach wieczornych. *Metamizol* (Pyralgimin tabl. 0,5, amp. 1,0/2 ml i 2,5/5 ml, czopki 0,75 – Polfa) – mimo niewielkiego ryzyka wywołania agranulocytozy traktowany jest z rezerwą. Skuteczny

w bólach przebijających i kolkach (właściwości rozkurczowe porównywalne do pochodnych hioscyny). W leczeniu przewlekłym stosowany w dawkach 1 g 4 razy dziennie.

*Aspiryna* ze względu na powszechną dostępność uznana została przez WHO za lek podstawowy na I szczeblu drabiny analgetycznej. Ze względu na znaczne ryzyko wystąpienia objawów ubocznych nie jest zalecana przez autorów.

Z uwagi na efekt pułapowy oraz objawy uboczne NLPZ stosowane są w monoterapii w bólu słabym do umiarkowanego (tylko u ok. 5% pacjentów poniżej 20 dni) oraz jako koanalgetyki w leczeniu skojarzonym z silnym opioidem (efekt addycyjny) w bólach somatycznych, zwłaszcza kostnych, gdzie wyrzut prostaglandyn uwrażliwiających zakończenia receptorów bólowych stanowi ważne ogniwo w patomechanizmie bólu. W badaniach doświadczalnych wykazuje się ich rolę w zapobieganiu tzw. „oporności” i szybko narastającej tolerancji na opioidy, w które zaangażowane są m.in. receptory NMDA.

*Paracetamol.* Silny inhibitor cyklooksygenazy w obrębie mózgu, wywiera tylko nikły wpływ na ten enzym w innych obszarach organizmu, czym tłumaczy się brak działania przeciwzapalnego w dawkach terapeutycznych. Po 2 godzinach od podania doustnego poziom w płynie mózgowo-rdzeniowym jest zbliżony do poziomu w surowicy. W dawkach od 0,3 do 0,6 co 4 godziny (z obawy o działanie hepatotoksyczne metabolitu paracetamolu nie należy przekraczać 4 g/die) jest, w odróżnieniu do leków z grupy NLPZ, praktycznie pozbawiony działań ubocznych.

### Opioidy

W leczeniu bólu nowotworowego znajdują zastosowanie niemal wyłącznie opioidy o czystym działaniu agonistycznym. Wyjątek stanowi jedynie pozbawiona działania psychomimetycznego (w odróżnieniu do innych agonisto-antagonistów) buprenorfina, której zastosowanie z uwagi na efekt pułapowy jest jednak ograniczone.

### Leki II szczebla drabiny WHO – słabe opioidy

Spośród dostępnych na polskim rynku, za słaby opioid z wyboru należy uznać tramadol (Tramal, Grünenthal, D; Tramadol, Polfa, krople 0,1/1 ml=40 kropli, kaps. 0,05, amp. 0,05/1 ml, 0,1/2 ml, czopki 0,1). Lek ten wykazuje podwójny mechanizm działania: opioidowy z preferencją do receptora  $\mu$  oraz nieopiodowy (zbliżony do amitryptyliny) polegający na stymulacji noradrenergicznego i serotonergicznego układu zstępującego modulowania bólu. Wywiera porównywalne z kodeiną działanie przeciwkaszlowe. Jest szczególnie przydatny u pacjentów zagrożonych niedrożnością jelit, bowiem rzadziej powoduje zaparcia stolca. Dawki stosowane u dorosłych wynoszą od 25 do 100 mg (maksymalnie do 150 mg przy uprzednio długotrwałym, dobrym efekcie) co 4 godz. (dawka nocna o 50–100% wyższa). U dzieci stosuje się 1–2 mg/kg/die. W celu profilaktyki nudności i wymiotów przez okres pierwszego tygodnia zaleca się dołączenie metoklopramidu w ilości  $3 \times 10$  mg. W leczeniu bólu przewlekłego najbardziej dogodną postacią leku stanowią krople umożliwiające precyzyjny dobór dawki. Wygodną formę leku stanowią, pozostające w Polsce nadal w stadium badań klinicznych, kapsułki tramadolu o powolnym uwalnianiu (Tramadol Long, Grünenthal, D). Lek może być również stosowany podskórnie (dawki podskórne równe dawkom doustnym), dożylnie w bólach przebiegających oraz w postaci czopków.

*Kodeina* – do niedawna uważana za środek podstawowy na II stopniu drabiny analgetycznej, jednak z uwagi na silne działanie zapierające stolec została w Polsce niemal całkowicie wyparta przez tramadol. Stanowiła też często w przeszłości (podobnie jak dionina) składnik popularnych recepturowych preparatów złożonych, które nie są obecnie polecane. Jako pochodna morfiny (metylmorfina) ulega w organizmie metabolizmowi do morfiny i jej metabolitów (w ok. 10%), od których jest zależny w dużym stopniu jej efekt przeciwbólowy

(tabl. 1). Dawka zalecana: od 20 do 60 mg co 4 godz. w ciągu dnia oraz o 50–100% większa przed snem (tabl. 0,02, Rp. np. *Codeini phosph. 3,0; Aq. dest. ad 500,0*). Leczenie kodeiną wymaga równoczesnego regularnego stosowania leków rozluźniających stolec!

### Leki III szczebla drabiny WHO – silne opioidy

*Morfina* – silny agonista receptorów opioidowych  $\mu$  – podawana doustnie, często przez wiele miesięcy, jest najczęściej stosowanym i najskuteczniejszym analgetykiem w zwalczaniu przewlekłych bólów nowotworowych [1, 2, 8, 10, 11]. Korzystny efekt przeciwbólowy, zwłaszcza po podaniu doustnym (efekt I przejścia), przypisuje się jednemu z głównych metabolitów – morfino-6-glukuronianowi – o silniejszym od morfiny działaniu analgetycznym. Oprócz efektu przeciwbólowego morfina łagodzi również kaszel i duszność<sup>4</sup>. Dawki początkowe leku podawanego w postaci roztworu wodnego (Rp. np. *Morphini hchl. 1,0; Aq. dest. ad 200,0; Morphini hydrochlorici 2,0; Aq. dest. ad 200,0*<sup>5</sup>) wynoszą od 5 do 10 mg co 4 godziny (w zależności od natężenia bólu, potencjalnej wrażliwości bólu na opioidy i faktu, czy pacjent był uprzednio leczony słabym opioidem). Lek podaje się po przebudzeniu i o stałych godzinach: 10<sup>00</sup>, 14<sup>00</sup>, 18<sup>00</sup>, 22<sup>00</sup> (zwykle dawka zwiększona o 50–100%) i ewentualnie – 2<sup>00</sup>, gdy podanie większej dawki przed snem nie zabezpiecza pacjenta przed wystąpieniem bólu w nocy. Dawki dodatkowe (interwencyjne) w wysokości odpowiadającej 1/6 dawki do-

<sup>4</sup> Na działanie przeciwkaszlowe występuje jednak szybko tolerancja, dlatego też ten niekiedy bardzo pożądany efekt ustępuje w przeciągu kilku dni.

<sup>5</sup> W przedstawionych powyżej najczęściej zapisywanych 0,5 i 1% roztworach 1 ml zawiera odpowiednio 5 lub 10 mg morfiny. W celu podania dokładnej dawki morfiny należy każdorazowo odmierzać ilość mililitrów pobieranych z butelki przy pomocy strzykawki. Nie zaleca się przygotowywania recepturowego roztworu morfiny ze środkami poprawiającymi gorzki smak (pacjent może przyjmować roztwór leku po wymieszaniu z innymi płynami, np. sokiem).



bowej mogą być stosowane w razie wystąpienia bólu wielokrotnie w ciągu dnia (nawet co 1 godzinę). Oceny skuteczności morfiny doustnej dokonujemy nie wcześniej niż po upływie doby. Skracanie się efektu przeciwbólowego morfiny jest wskazaniem do zwiększenia dawki, a nie częstotliwości podawania leku. Aby określić kolejną skuteczną dawkę należy zsumować dawki dodatkowe, które pacjent przyjął w czasie minionej doby i o tę ilość zwiększyć dawkę podstawową. Bardziej ogólna reguła zaleca zwiększenie dawki o 50%, gdy wyjściowo ilość 70 mg na dawkę nie zapewnia dobrej analgezji, a o 25–30% przy wyższych dawkach jednorazowych. Nie istnieją ograniczenia co do wysokości dawek morfiny, które chore winien przyjmować. Wyznacznik stanowią: pożądaný efekt analgetyczny oraz objawy uboczne limitujące zwiększanie dawki (nadmierna senność, omamy, trudne do kontroli zaparcie stolca). Średnie dawki dobowe mieszczą się w granicach 100–200 mg i mogą nie ulegać zmianie przez cały, często wielomiesięczny, okres leczenia. Część chorych wymaga jednak podawania znacznie wyższych dawek morfiny, rzędu kilku gramów, co może być uwarunkowane narastaniem tolerancji (u chorych z bólem mniej podatnym na opioidy) lub też postępem procesu nowotworowego.

Wygodną formę leku stanowią preparaty morfiny o powolnym kontrolowanym uwalnianiu (MST Continus, Mundipharma, A, tabl. 10, 30, 60, 100, 200 mg; M-eslon, Grünenthal, D, kaps. 10, 30, 60, 100 mg; Vendal, Lannacher, A, tabl. 10, 30, 60, 100, 200 mg) do stosowania 2 × dziennie. Wprowadzenie omawianych preparatów warto poprzedzić ustaleniem wymaganej dawki morfiny przy zastosowaniu roztworu wodnego. Każdy chory przyjmujący morfinę w postaci tabletek o powolnym uwalnianiu musi być zaopatrzony w roztwór szybko działającej morfiny służącej do zwalczania bólów przebijających.

Uporczywe wymioty, utrudnienie połykania oraz utrata przytomności stanowią wska-

zania do zamiany drogi podania morfiny na podskórną (amp. Polfa 0,01 i 0,02/1 ml) w postaci wstrzyknięć co 4-godzinnych lub w stałej infuzji za pomocą przenośnej pompy infuzyjnej (np. firmy Graseby). Ze względu na niską biologiczną dostępność morfiny po podaniu doustnym (30–40%), podskórnie podaje się 1/2 tej dawki (tabl. 1). Obok leku przeciwbólowego (morfinina lub tramadol) możliwe jest podskórne podawanie przygotowanych w jednej strzykawce takich leków, jak metoklopramid, haloperidol, lewomepromazyna, buskolizyna, skopolamina i midazolam<sup>6</sup>. Przy niemożności przyjmowania morfiny doustnie, można przez krótki okres alternatywnie stosować morfinę doodbytniczo w postaci czopków (przeliczenie dawki do morfiny doustnej 1:1)<sup>7</sup>.

Obecnie bez specjalnego zezwolenia Inspektora Nadzoru Farmaceutycznego można przepisać na okres 1 tygodnia (na jednej receptce) do 4 g morfiny doustnej lub 2,4 g morfiny do iniekcji (Dz.U. nr 65 z 1996 r., poz. 324).

Ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia nudności i wymiotów w okresie kilku pierwszych dni terapii, wskazane jest profilaktyczne podawanie metoklopramidu w dawce 30–60 mg/die (w razie potrzeby łącznie z haloperidolem od dawki 1,5 mg/die) u wszystkich pacjentów, przynajmniej przez okres tygodnia. Kolejny wczesny objaw uboczny, jakim jest senność, również ustępuje w ciągu kilku dni. Niezależnie od czasu stosowania morfiny nie występuje tolerancja w odniesieniu do działania zapierającego stolec – stąd potrzeba regularnego stosowania

<sup>6</sup> Najbardziej dogodny sposób sporządzenia składu strzykawki 20 ml polega na takim doborze ilości zaleconych leków, aby w 2 ml (objętość jednej dawki) znajdowała się żądana ilość każdego z nich, np. aby podać pacjentowi w dawce jednorazowej 6 mg morfiny i 5 mg metoklopramidu do strzykawki nabieramy 3 amp. morfiny po 0,02, 5 amp. metoklopramidu (po 10 mg) i dopełniamy solą fizjologiczną do 20 ml.

<sup>7</sup> Rp. Morphini hydrochlorici 0,1 (0,2), Butyri Cacao qs, M.f. supp., Dtd No 20; 1 czopek zawiera odpowiednio 5 i 10 mg morfiny.

środków rozluźniających (laktulozy, niekiedy parafiny, preparatów senny i w dalszej kolejności leków stymulujących perystaltykę jelit). Rzadziej występujące objawy uboczne, to: utrudnienie oddawania moczu (spazm zwieracza pęcherza), poty, splątanie (ok. 1% chorych), wieloogniskowe mioklonie, nasilenie objawów alergii (morfina stymuluje degranulację komórek tucznych). Nieuzasadnione są obawy lekarzy o: (1) wywołanie uzależnienia psychicznego (badanie przeprowadzone w latach dziewięćdziesiątych w Stanach Zjednoczonych nie wykazało wystąpienia przyzwyczajenia u ponad 10000 chorych otrzymujących morfina w celu usmierzania bólu), (2) rozwój tolerancji uniemożliwiający uzyskanie efektu przeciwbólowego, gdy konieczne jest długotrwałe podawanie morfiny, oraz: (3) wywołanie depresji oddechowej (nie występuje przy właściwym, stopniowym zwiększaniu dawek<sup>8</sup>). Obawy te (opioïdofobia) są przyczyną nie zapisywania morfiny chorym, którzy jej wymagają (70% pacjentów!). Bardzo rzadkim zjawiskiem są opisane początkowo jako „ból paradoksalny” allodynia i hiperalgezia po podaniu wysokich dawek morfiny [17]. Za wystąpienie tej opacznej reakcji odpowiedzialny jest prawdopodobnie morfino-3-glukuronian – główny, pozornie nieaktywny, metabolit morfiny.

*Buprenorfina* (Bunondol, Polfa, tabl. podjęzykowe 0,0002 i 0,0004) jest częściowym agonistą receptorów opioïdowych  $\mu$ , antagonistą receptora  $\kappa$  i agonistą receptora  $\delta$ . Podana sama i w niskich dawkach z innym agonistą opioïdowym działa jak agonista. W wyższych dawkach może jednak działać jak antagonistą, nasilać ból i powodować

wystąpienie objawów odstawienia. Stanowi alternatywę niskiego zakresu dawek morfiny (do 180 mg na dobę), szczególnie u pacjentów z zaburzeniami połykania. Po podaniu podjęzykowym działanie rozpoczyna się po 15 minutach i utrzymuje do 8 godzin. Zazwyczaj nie przekracza się jednorazowo dawki 1,2 mg, efekt pułapowy występuje bowiem przy 3–5 mg/dobę. Objawy uboczne są podobne jak przy stosowaniu morfiny (konieczne jest dołączenie środków rozluźniających stolec). Preparat buprenorfiny przezskórnej jest obecnie poddawany badaniom klinicznym.

*Oksykodon* (Eucodalum, Polfa, amp. 0,01) posiadający podobne do morfiny właściwości, w Polsce jest rzadko stosowany z uwagi na brak dogodnego preparatu.

*Fentanyl* charakteryzuje się silnym powinowactwem do receptorów  $\mu$ . Dotąd stosowany dożylnie; obecnie po wstępnych, bardzo korzystnych próbach klinicznych został w Polsce zarejestrowany preparat przezskórny (Duragesic, Janssen-Cilag, CH) dostarczający 25, 50, 75 i 100  $\mu\text{g}$  leku/godz. przez okres 72 godzin. Wybór odpowiedniego plastra fentanylowego należy zawsze poprzedzić określeniem wymaganej dawki morfiny doustnej. Odpowiednikiem 60–90 mg doustnej morfiny na dobę jest plaster zapewniający uwalnianie leku w ilości 25  $\mu\text{g}$ /godz. Konieczność przyjmowania dodatkowo 60–90 mg morfiny doustnej na dobę stanowi wskazanie do zamiany stosowanego plastra na „większy o jeden rozmiar”. Każdy chory musi być zaopatrzone w roztwór szybko działającej morfiny do stosowania w ilości 1/6 zapotrzebowania dobowego w razie wystąpienia bólów przebijających oraz przez pierwsze 12–24 godziny leczenia fentanylem przezskórnym.

*Metadon* – jest silnym agonistą receptorów opioïdowych, o wyższym (w porównaniu do innych opioïdów) powinowactwie do receptora  $\mu$  oraz pięciokrotnie wyższym od morfiny powinowactwie do receptora  $\delta$ , co w połączeniu z działaniem antagonistycznym w stosunku do receptorów NMDA, stanowi unikalne właściwości leku, decydu-

<sup>8</sup> W przypadku wystąpienia depresji oddechowej i zaburzeń świadomości (sytuacja wyjątkowa) w efekcie niewłaściwego (pomyłkowego) podania morfiny, należy natychmiast zastosować nalokson dożylnie w dawce 0,2–0,4 i w razie potrzeby postępowanie kontynuować w postaci ciągłej infuzji (zwłaszcza po błędnym zastosowaniu preparatu morfiny o powolnym uwalnianiu lub fentanylu przezskórnego).

jące o jego przydatności po wystąpieniu u pacjentów rzadkiego zjawiska nietolerancji morfiny [7].

*Petydyna* (Dolargan), podobnie jak *pentazocyna* (Fortral), są opioidami, których nie należy stosować w leczeniu bólów przewlekłych! [11]. Niestety, niezajomość podstawowych niekorzystnych właściwości leku powoduje, że jest on wciąż popularnym, 8–10-krotnie słabszym od morfiny, analgetykiem stosowanym w zwalczaniu bólów, co sprawia, że podczas gdy nie zapewniona pozostaje właściwa kontrola bólu (2–3-godzinny czas działania!), chory narażony jest nie tylko na duży dyskomfort (konieczność częstego podawania bolesnych iniekcji domięśniowych), ale i wystąpienie groźnych objawów ubocznych (kumulacja norpetydyny – metabolitu o własnościach neurotoksycznych, posiadającego przewyższający wielokrotnie długość analgezji czas połowicznej eliminacji). *Pentazocyna* – środek o działaniu agonistyczno-antagonistycznym, często prowadzi do wystąpienia objawów psychomimetycznych.

### Rotacja opioidów

Niektórzy pacjenci wymagają wysokich dawek morfiny, niekiedy przekraczających 1 g, często nie uzyskują przy tym zadawalającego efektu przeciwbólowego, podczas gdy objawy uboczne są silnie wyrażone. W tej grupie warto podjąć próbę rotacji opioidowej, czyli zamiany morfiny na inny silny opioid, co prowadzi do ograniczenia

liczby tzw. pacjentów z bólem „niewrażliwym” („opornym”) na opioidy. Obliczoną przy pomocy tabeli (tabl. 1) dawkę alternatywnego opioidu należy zmniejszyć o 25–50% z uwagi na niepełną tolerancję krzyżową.

### Leki wspomagające

*Leki przeciwdepresyjne*. Wskazania do zastosowania leków tej grupy istnieją u pacjentów z bólem neuropatycznym, szczególnie w postaci dyzestezji. Mechanizm działania polega na pobudzaniu dróg zstępujących modulowania bólu. *Amitryptylina* stanowi lek stosowany najbardziej powszechnie, od dawki 25 mg, zwiększanej w odstępach kilkudniowych, do 100 mg/die. Całą dawkę podaje się z reguły na noc, tak, aby największe nasilenie objawów ubocznych, takich jak senność i suchota w jamie ustnej, przypadło na godziny snu (niekiedy 2 × dziennie)<sup>9</sup>. Od niedawna do leczenia bólu neuropatycznego wprowadzono mianserynę (*Lerivon*, N.V. Organon, NL tabl. 0,01; 0,03; 0,06). Dawkę początkową – 30 mg, należy zwiększyć po kilku dniach do 60 mg w 2 podaniach (maksymalnie 90 mg/die).

*Leki przeciwpadaczkowe* są skuteczne w leczeniu bólu neuropatycznego o charakterze napadowych dyzestezji i bólu przeszywającego. Proponowany mechanizm działania polega na tłumieniu spontanicznych wyładowań w obrębie uszkodzonych neuronów. *Klonazepam* i *karbamazepinę* (*Amizepin*, Polfa; *Tegretol*, Ciba-Geigy, CH) stosuje się w dawkach odpowiednio: 0,5–6 mg na dobę i 3 × 100–200 mg.

*Środki o miejscowym działaniu znieczulającym*. W bólach neuropatycznych, przy braku poprawy po opioidach i pełnych dawkach leków przeciwdepresyjnych oraz przeciwdrgawkowych, należy rozważyć dołączenie meksyletyny (150–300 mg na dobę).

Tablica 1. Zestawienie efektu analgetycznego wybranych opioidów w stosunku do morfiny

morfiną p.o. / kodeiną p.o.	1/10
morfiną p.o. / tramadol p.o.	1/5
morfiną s.c. / tramadol s.c.	1/10
morfiną p.o. / morfiną s.c.	2/1
morfiną p.o. / morfiną i.v.	3/1
morfiną s.c. / buprenorfina s.l.	60–70/1
morfiną p.o. / oksykodon p.o.	1/1
morfiną i.v. / fentanyl i.v.	100/1
morfiną p.o. / metadon p.o.	3–4 (10)/1

<sup>9</sup> Efekt przeciwbólowy leków przeciwdepresyjnych może wystąpić najwcześniej po upływie 2–7 dni, niekiedy jednak na pełne działanie trzeba poczekać 4 tygodnie, wymagane może być również zwiększenie dawek do wysokości stosowanych w leczeniu depresji.

Objawy uboczne mogą jednak ograniczyć wybór tego leku.

*Benzodiazepiny* znajdują zastosowanie w leczeniu bólu wywołanego spazmem mięśni szkieletowych. Diazepam (Relanium) i midazolam (Dormicum, Hoffmann-La Roche, CH) – stosowane są w średnich dawkach 5–20 mg na dobę doustnie lub dożylnie oraz midazolam dodatkowo podskórnym. Midazolam podaje się również w bólach przebijających, z reguły łącznie z ketaminą.

*Baclofen* (15–30 mg na dobę) skuteczny w bolesnym kurczu mięśniowym, znalazł zastosowanie także w leczeniu bólu neuropatycznego.

Spośród *kortykosteroidów* w bólach z ucisku na nerw, kostnych opornych na leczenie przy pomocy NLPZ i opioidów oraz związanych z rozciąganiem torebki wątroby zalecany jest deksametazon (Dexamethason, Polfa, tabl. 0,0005 i 0,001), który posiada niewielki efekt mineralotropowy, w dawkach 2–6 mg na dobę (rzadziej prednisolon – 30 mg odpowiada 4 mg deksametazonu). Dexaven (Polfa, amp. 0,004 i 0,008) jest stosowany dożylnie w dawkach wstępnych 24–30 mg, a następnie 6–8 mg co 6 godzin w zagrażającej kompresji rdzenia i rozwijających się objawach plexopatii, w obu przypadkach z równoległą przeprowadzaną radioterapią. W bólach spowodowanych wzmożonym ciśnieniem śródczaszkowym (przerzuty nowotworowe do mózgu) Dexaven podawany jest w dawce początkowej 6–16 mg w zależności od planowanego dalszego leczenia (próba radioterapii u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, czy wyłącznie postępowanie objawowe), często na początku terapii łącznie z mannitolem i środkami moczopędnymi.

*Klonidyna* jest agonistą receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych. Istnieją od kilku lat doniesienia mówiące o długotrwałej analgezji u pacjentów z bólem nowotworowym, u których doszło do rozwoju tolerancji na opioidy i którym podano klonidynę dokanałowo. Autorzy nie posiadają jednak własnych doświadczeń.

*Bifosfoniany* i *kalcytonina*. Analgetyczny efekt tych leków w przerzutach do kości należy tłumaczyć działaniem hamującym aktywność osteoklastów. Leki te są również skuteczne w leczeniu towarzyszącej hiperkalcemii. Spośród bifosfonianów znane są kłodronian (Bonfos, Leiras, SF – amp. 0,06 i tabl. 0,4) stosowany dożylnie i doustnie oraz pamidronian (Aredia, Ciba-Geigy, CH, amp. 0,015) zalecany w ilości 90 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie. Kalcytoninę podaje się podskórnym lub donosowo w ilości 100 j. 2×dziennie przez okres kilku tygodni.

## LECZENIE BÓLU TRUDNO PODDAJĄCEGO SIĘ TERAPII OPIOIDAMI

Mimo prawidłowego postępowania ból pozostaje nieopanowany u ok. 5% pacjentów [9]<sup>10</sup>. Określenie „ból oporny na opioidy” obejmuje brak odpowiedzi lub niezadowalającą odpowiedź przeciwbólową, mimo zwiększania dawki opioidu do momentu wystąpienia niemożliwych do kontroli objawów ubocznych. Ból deafferentacyjny i tenezmus stanowią najpowszechniej spotykane przykłady.

*Subanestetyczne dawki ketaminy*. Lekiem, który może przywrócić „wrażliwość” bólu na opioidy i spowolnić rozwój tolerancji jest antagonistą receptorów NMDA dla pobudzających aminokwasów – ketamina [12] (Ketalar, Parke-Davis, USA; Calypsol, G. Richter, H, fiol. 0,5/10 ml). Wstępna podskórna, doustna lub doodbytnicza dawka tego leku wynosi 0,1–0,3 mg/kg co 4 godziny. Przy korzystnym efekcie przeciwbólowym ketamina może być podawana długotrwale doustnie lub podskórnym (w bolusach lub ciągłej infuzji) we wzrastających

<sup>10</sup> U chorych z bólem trudnym do uśmierzania oraz częstymi bólami przebijającymi i incydentalnymi o znacznym nasileniu, należy wszczepić port, zapewniający każdorazowo możliwość szybkiego podania leku dożylnym.

dawkach, zazwyczaj z morfiną i zawsze z midazolamem (zapobiega przykrym snom i halucynacjom, które mogą wystąpić w następstwie stosowania ketaminy). Leczenie ketaminą należy wdrażać w warunkach szpitalnych (możliwość wystąpienia depresji oddechowej przy równoczesnym stosowaniu dużych dawek morfiny, powyżej 300 mg na dobę). Mimo że ketamina obciążona jest ryzykiem wystąpienia szeregu działań ubocznych już przy zastosowaniu dawek subanestetycznych, jej pozycja pozostaje niepodważalna, ponieważ inne znane blokery receptora NMDA cechuje porównywalny lub wyższy profil działań ubocznych.

W wybranych sytuacjach można zastosować *analgezę zewnątrzoponową lub podpajęczynówkową*, przy użyciu (najczęściej) morfiny (epiduralnie – 1/10 dawki doustnej) w skojarzeniu z bupiwakainą (w bólach trudno poddających się leczeniu opioidami, występujących zwłaszcza w obrębie jamy brzusznej i kończyn dolnych np. w złamaniu patologicznym kości udowej).

W wyjątkowych sytuacjach bólów opornych na wszystkie dostępne sposoby leczenia należy rozważyć (za zgodą pacjenta i jego rodziny) zastosowanie kontrolowanej sedacji poprzez dołączenie (do analgetyków już stosowanych) midazolamu w ciągłym wlewie podskórnym lub dożylnym, w dawkach wywołujących uspokojenie, a nawet sen.

Trudny do uśmierzenia ból fizyczny może być wyrazem somatyzacji bolesnych przeżyć psychospołecznych i duchowych, stąd w postępowaniu konieczne jest wykorzystanie wszelkich aspektów wsparcia dla osoby cierpiącej (opieka holistyczna).

## NIEFARMAKOLOGICZNE SPOSOBY LECZENIA

Z innych prowadzonych równoległe sposobów zwalczania bólu należy wymienić radioterapię (w przerzutach do kości, mózgu i kompresji rdzenia) lub paliatywne zabiegi chirurgiczne (np. zespolenie odłamów kostnych). Neurolizy i kordotomie są mało sku-

teczne i obciążone ryzykiem powikłań, znajdują zastosowanie w wyjątkowych sytuacjach. Rozważyć należy również zastosowanie metod stymulacji obwodowej (krioterapia, działanie ciepła, masaże, akupunktura, TENS) oraz ośrodkowej (techniki relaksacyjne, hipnoterapia i autohipnoterapia).

## PODSUMOWANIE

Zdaniem ekspertów WHO zgromadzonych w sierpniu 1997 r. w Einbeck, niestosowanie, przedstawionych w 1986 r. i modyfikowanych w latach późniejszych, zasad leczenia bólów nowotworowych jest nieetyczne!

Mimo znacznych postępów w zakresie diagnostyki i farmakoterapii bólów nowotworowych, ciągle jeszcze wielu chorych w naszym kraju narażonych jest na niepotrzebne cierpienia. Wielkie nadzieje budzi w tym aspekcie fakt zaakceptowania przez Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej w 1997 roku, opracowanego przez Krajową Radę Opieki Paliatywnej i Hospicyjnej, programu rozwoju opieki paliatywnej do 2001 roku.

## PIŚMIENNICTWO

1. Bonica J.J.: Cancer Pain. W: The management of pain. Wyd. II. Lea & Febiger, Philadelphia, London 1990, 1, 400–460.
2. Bonica J.J. and Benedetti C.: Management of cancer pain. W: Moossa A.R., Robson M.C., Schimpff S.C. (red.): Comprehensive Book of Oncology. Williams & Wilkins, Baltimore 1986, 443–477.
3. Churcher M.D.: Cancer and sympathetic dependent pain. Palliat. Med. 1990, 4, 113–116.
4. Devor M.: The pathophysiology of damaged peripheral nerve. W: Wall P.D., Melzack R. (red.): Textbook of Pain. Wyd. III. Churchill Livingstone, London 1994, 79–100.
5. Dickenson A.H.: Pharmacology of pain transmission and control. Pain 1996 – an updated review. Refresher course syllabus (8th World Congress on Pain). IASP Press, Seattle 1996, 113–126.
6. Foley K.M.: Pain syndromes in patients with cancer. W: Bonica J.J., V.Ventafridda (red.):

- Advances in Pain Research and Therapy. T. 2. Raven Press, New York 1979, 59–78.
7. Gannon C.: The use of methadone in the care of the dying. *Eur. J. Palliat. Care* 1997, 4, 5, 152–158.
  8. Kujawska-Tenner J., Łuczak J., Okupny M., Kotlińska A., Dangel T.: Zwalczanie bólów nowotworowych. Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej, Warszawa 1994.
  9. Laval G., Roisin D., Schaerer R.: Intractable pain in the terminally ill. *Eur. J. Palliat. Care* 1997, 4, 2, 43–48.
  10. Leczenie bólu w chorobach nowotworowych. Światowa Organizacja Zdrowia, Genewa 1986. Tłum. Z. Żylicz. Fundacja Pomoc Krakowskiemu Hospicjum, Kraków 1993.
  11. Leczenie bólu w chorobach nowotworowych i opieka paliatywna. Sprawozdanie Komisji Ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia. WHO 1990. Tłum. J. Kujawska-Tenner. Pomoc Krakowskiemu Hospicjum, Kraków 1993.
  12. Łuczak J., Dickenson A. H., Kotlińska-Lemieszek A.: The Role of Ketamine, an NMDA Receptor Antagonist, in the Management of Pain. *Prog. Palliat. Care* 1995, 3–4, 127–134.
  13. Łuczak J., Kotlińska A., Leppert W., Andrzejewska J., Bączyk E., Sopata M., Porzucek I.: Zastosowanie tramadolu (Tramalu) w zwalczaniu bólu nowotworowego. *Nowotwory* 1994, 44, 317–323.
  14. Martin L.A., Hagen N.A.: Neuropathic Pain in Cancer Patients: Mechanisms, Syndromes, and Clinical Controversies. *J. Pain Symptom Manage* 1997, 14, 2, 99–117.
  15. Portenoy R.K., Hagen N.A.: Breakthrough pain: definition prevalence and characteristics. *Pain* 1990, 41, 273–281.
  16. Sibinga N.E.S., Goldstein A.: Opioid peptides and opioid receptors in cells of immune system. *Ann. Rev. Immunol.* 1988, 6, 219–249.
  17. Twycross R.G., Fairfield S.: Pain in far advanced cancer. *Pain* 1982, 14, 303–310.
  18. Stillman M.J., Moulin D.E., Foley K.M.: Paradoxical pain following high-dose spinal morphine. *Pain* 1987, suppl. 4, 389.
  19. Woolf C.J., Thompson W.N.: The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of postinjury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991, 44, 293–299.
  20. Zech D., Petzke F., Radbruch L. i wsp.: Breakthrough pain in cancer patients with chronic pain: Prevalence and characteristics. *Br. J. Anaest.* 1995, 74, 215–220.

*Adres: Prof. Jacek Łuczak, Klinika Opieki Paliatywnej przy Katedrze Onkologii AM, ul. Łąkowa 1/2, 61-878 Poznań*