

Zwalczanie bólu nowotworowego

Judith A. Paice, PhD, RN, Betty Ferrell, PhD, RN

CA Cancer J Clin 2011, 61: 157-182.

Dr Paice,

Director, Cancer Pain Program,
Division of Hematology-Oncology,
Feinberg School of Medicine,
Northwestern University,
Chicago, IL, Stany Zjednoczone.

Dr Ferrell,

Professor and Research Scientist,
Division of Nursing Research
and Education,
Department of Cancer Control
and Population Sciences,
City of Hope,
Duarte, CA, Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:

Betty Ferrell, PhD, RN,
Division of Nursing Research
and Education, Department
of Cancer Control and Population
Sciences, City of Hope,
1500 East Duarte Road, Duarte,
CA 91010, USA;
e-mail: bferrell@coh.org

STRESZCZENIE

Występowanie bólu nowotworowego jest powszechnie uznane za główne zagrożenie jakości życia, a łagodzenie bólu stało się priorytetem w opiece onkologicznej. Ból może być związany zarówno z samą chorobą, jak i z jej leczeniem, a postępowanie przeciwbólowe jest niezbędne, począwszy od wczesnej fazy choroby, przez cały czas jej trwania, aż do opieki w schyłkowym okresie życia. Podstawą skuteczności skojarzonych działań zmierzających do łagodzenia bólu jest wszechstronna ocena aspektów fizycznych, psychologicznych, społecznych i duchowych. Na szczęście postępy w leczeniu bólu i opiece paliatywnej pozwalają na zapewnienie skutecznych metod leczenia, w tym farmakologicznych, poznawczo-behawioralnych i innych. W opiece paliatywnej podkreśla się, że zwrócenie uwagi na ból stanowi integralną część opieki nad chorym na nowotwór.

WPROWADZENIE

Chorobie nowotworowej może wprawdzie towarzyszyć wiele objawów fizycznych, a także problemów natury psychicznej i egzystencjalnej, za najważniejszy z nich uważa się jednak ból. Wpływa on na wszystkie aspekty jakości życia (quality of life, QOL) oraz na zdolność chorego do cierpliwego znoszenia leczenia, jego powrót do zdrowia lub spokojną śmierć. Złagodzenie bólu zależy od właściwego, troskliwego i opartego na dowodach naukowych postępowania onkologów.^{1,2}

Niniejszy przegląd aktualnych optymalnych metod zwalczania bólu rozpoczyna omówienie częstości występowania bólu nowotworowego, jego wpływu na stan chorego oraz trudności w jego skutecznym łagodzeniu. Następnie opisano zespoły bólowe występujące w przebiegu nowotworów oraz metody wszechstronnej oceny bólu. Coraz lepsze zrozumienie tych zagadnień przyczyniło się do znacznego postępu w zwalczaniu bólu w onkologii.

W ostatnich 20 latach nastąpił również wyraźny postęp w metodach leczenia bólu dzięki udostępnieniu szerokiej gamy terapii farmakologicznych i uzupełniających. Omówiono te metody, uwzględniając potrzeby poszczególnych chorych, jak również określonych populacji, w tym osób w podeszłym wieku, wyleczonych z choroby nowotworowej, dotkniętych chorobami współistniejącymi oraz chorych w schyłkowym okresie życia.

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA BÓLU NOWOTWOROWEGO

Częstość występowania bólu nowotworowego szacuje się na 25% wśród chorych, u których rozpoznano nowotwór, 33% wśród chorych aktywnie leczonych i ponad 75% wśród chorych na zaawansowany nowotwór.^{3,4} Przewlekłe utrzymywanie się bólu stwierdza się u około 33% osób, które zakończyły skuteczne leczenie z powodu nowotworu. Czynniki sprzyjającymi rozwojowi przewlekłych zespołów bólowych są w tej grupie przebyta chemioterapia (np. bolesna neuropatia obwodowa), przebyta radioterapia (np. popromienna pleksopatia splotu ramiennego, przewlekły popromienny ból miednicy) oraz przebyte operacje (np. ból po mastektomii, neuropatyczny ból po torakotomii spowodowany uszkodzeniem nerwów międzyzrebrowych).⁵ W przebiegu niektórych nowotworów, np. raka trzustki lub nowotworów narządów głowy i szyi, ból występuje szczególnie często (odpowiednio u 44 i 40% chorych).^{6,7} Dlatego należy przewidywać możliwość pojawienia się bólu i rozpocząć jego zwalczanie w chwili, gdy się pojawia, a nie wówczas, gdy jego nasilenie jest duże. W piśmiennictwie dużo uwagi poświęcono zwalczaniu bólu jako priorytetowemu działaniu w onkologii oraz wysiłkom zmierzającym do zwiększenia skuteczności leczenia przeciwbólowego.^{8,9}

PERSPEKTYWY OGÓLNOŚWIATOWE

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) i międzynarodowe organizacje zajmujące się bólem uznały ból pojawiający się w przebiegu nowotworu za ogólnoświatowy problem zdrowotny.¹⁰ W krajach rozwijających się częstość występowania bólu jest duża z powodu późnego rozpoznawania choroby i znacznych trudności w dostępie do opioidów. W niedawnym badaniu populacyjnym, mającym na celu ocenę częstości występowania bólu nowotworowego w 11 krajach europejskich i w Izraelu, 56% chorych skarżyło się na występowanie umiarkowanych lub silnych dolegliwości bólowych co najmniej raz w miesiącu, a 69% zgłaszało utrudnienie przez ból wykonywania codziennych czynności.¹¹ Według oszacowań WHO ponad 80% populacji świata jest niewłaściwie leczonych z powodu umiarkowanego lub silnego bólu.¹⁰

PRZESZKODY W ZWALCZANIU BÓLU NOWOTWOROWEGO

Częste występowanie bólu nowotworowego i niepowodzenia w jego leczeniu zwróciły uwagę na istniejące przeszkody. Wyróżniono wśród nich przeszkody ze strony chorego, zawodowe oraz systemowe (organizacyjne). Ukierunkowanie działań na każdy z tych rodzajów powinno znacznie zwiększyć skuteczność postępowania.

Mimo gromadzenia wielu dowodów naukowych i wysiłków podejmowanych w celu przeprowadzenia ich syntezy oraz upowszechnienia za pomocą wytycznych klinicznych w praktyce postępowanie przeciwbólowe jest suboptymalne. Przeszkody w najskuteczniejszym łagodzeniu bólu ujęto w pierwszych narodowych wytycznych dotyczących bólu nowotworowego w praktyce klinicznej, opublikowanych w 1994 r. przez Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) (obecnie znanej pod nazwą Agency for Healthcare Research and Quality).¹² Było to pierwsze opracowanie uwzględniające takie przeszkody. Stwierdzono, że kluczową rolę w niewystarczająco skutecznym zwalczaniu bólu odgrywają sami chorzy.^{12,13} Głównymi przyczynami niechętnego zgłaszania przez nich dolegliwości bólowych są obawa przed działaniami niepożądanymi leków, brak wiary w możliwość opanowania bólu, obawa przed odwróceniem uwagi lekarzy od leczenia przeciwnowotworowego oraz przekonanie, że ból jest wykładnikiem postępu choroby.¹⁴⁻²⁰ Z biegiem lat w kolejnych badaniach wykazano możliwość przezwyciężenia tych przeszkód ze strony chorego.^{21,22} W programach modelowych potwierdzono słuszność wykorzystywania narzędzi oceniających ból, strategii rozwiązywania nieporozumień oraz treningu chorych. Wskazano również, że działania te wymagają zwrócenia uwagi zarówno na znajomość bólu, jak i nastawienie do leczenia.^{21,23,24}

We współczesnym piśmiennictwie wymienia się też poważne przeszkody zawodowe w zwalczaniu bólu. W praktyce klinicznej ból często jest niewłaściwie oceniany, a istniejące przeszkody pozostają nierozpoznane.²⁵⁻²⁷ Lekarze i pielęgniarki nie zawsze dobrze znają zasady postępowania przeciwbólowego, jego działań niepożądanych, a także takie kluczowe zagadnienia, jak uzależnienie od leczenia, jego tolerancja i dawkowanie.²⁸⁻³¹ Częstymi przeszkodami organizacyjnymi w zapewnieniu optymalnej opieki są uwarunkowania prawne i regulacyjne, takie jak niewłaściwy zwrot kosztów ponoszonych za zastosowanie postępowania przeciwbólowego. Przeszkody systemowe mogą też istnieć w placówkach opieki medycznej, a jednym z przykładów jest zbyt rzadkie kierowanie na oddziały opieki wspomagającej.²¹ Institute of Medicine and the National Cancer Policy Board gromadzi dalsze dowody na istnienie przeszkód uniemożliwiających zapewnienie odpowiedniej jakości postępowania przeciwbólowego i podkreśla znaczenie tego zagadnienia.^{32,33} Wśród przeszkód systemowych jest również niedostępność leków przeciwbólowych, zwłaszcza wśród przedstawicieli mniejszości narodowych lub osób ubogich. W kilku badaniach udowodniono istnienie takich przeszkód wśród chorych należących do tych społeczności.^{34,35} Ośrodki onkologiczne starają się pokonać przeszkody systemowe, ustalając zasady postępowania przeciwbólowego i tworząc oddziały zwalczania bólu lub opieki paliatywnej, zapewniające chorym pomoc specjalistów.^{9,36}

W trakcie trwającego 5 lat badania, wspieranego przez National Cancer Institute, oceniano działania chorych, pracowników opieki zdrowotnej oraz działania systemowe, podejmowane w celu pokonania przeszkód w łagodzeniu umiarkowanego lub silnego bólu u chorych na nowotwory piersi, okrężnicy, płuca oraz gruczołu krokowego. Badanie przeprowadzono w trzech fazach. Głównym celem pierwszej z nich była ocena typowego postępowania przeciwbólowego ($n=83$). Zgromadzono wyjściowe dane demograficzne chorych oraz dane z wywiadu wraz z wynikami oceny ogólnej QOL, informacje o przeszkodach w zwalczaniu bólu i wiedzy o bólu. Po miesiącu przeprowadzono ocenę kontrolną. Wśród uczestników tej fazy 45% stanowili przedstawiciele mniejszości narodowych, a u większości spośród 83 badanych nowotwór był w III lub IV stopniu zaawansowania. Chorzy sądzili, że od leków przeciwbólowych można się uzależnić, a tolerancja ich działania jest duża. Ogólnie o bólu wiedzieli dość dużo lub dużo, natomiast o zagadnieniach związanych z uzależnieniem niewiele. Dane uzyskane podczas oceny kontrolnej odzwierciedlały niedostateczne dokumentowanie bólu i rzadkie kierowanie do ośrodków opieki wspomagającej.^{36,37}

W drugiej fazie badania wprowadzono model zwany paszportem do komfortu mający na celu zwiększenie skuteczności w leczeniu bólu i oceniano jego przydatność ($n=187$). Chorzy uczestniczyli w sesjach szkoleniowych prowadzonych przez doświadczone pielęgniarki. Każdą z tych sesji poświęcono zagadnieniom dotyczącym oceny i leczenia bólu. Wyniki gromadzono wyjściowo oraz po miesiącu i 3 miesiącach szkolenia. Co miesiąc przeprowadzano ocenę kontrolną. Przeprowadzono analizę porównawczą wyników uzyskanych w badaniach 1 i 2 fazy (odpowiednio fazy typowego postępowania i fazy interwencyjnej). Wśród badanych 34% stanowili przedstawiciele mniejszości narodowych, a 77% chorych otrzymywało chemioterapię w chwili włączenia do badania. Uzyskane wyniki ujawniły znamienne i natychmiastową poprawę w grupie interwencyjnej w porównaniu z grupą typowej opieki (ocenianą w odniesieniu do takich zagadnień, jak zagadnienia fizjologiczne, fatalizm oraz wiara w szkodliwe działanie leków), a z czasem lepsze pokonywanie przeszkód w zwalczaniu bólu. W miarę trwania badania przeszkody te były znamienne większe w grupie postępowania typowego niż w grupie interwencyjnej. Zgodnie z punktacją wyjściową chorzy z grupy postępowania typowego wiedzieli o bólu mniej niż chorzy z grupy interwencyjnej (73 vs 78%). W grupie interwencyjnej wiedza ta wyraźnie pogłębiła się po miesiącu (do 87%) i po 3 miesiącach (do 88%).³⁸

Projekt badania zakładał również przeprowadzenie jego III fazy, mającej na celu rozpoczęcie rozpowszechniania modelu paszport do komfortu w rutynowej praktyce ambulatoryjnej. Stwarzało to szansę na sprawdzenie możliwo-

ści utrwalenia podjętych działań. Skupiono się na szerokim rozpowszechnieniu modelu przez badaczy w przychodniach onkologicznych. Spowodowało to znamienne zmiany systemowe na każdym z poziomów przeszkód, tj. związanych z chorym, zawodowych i organizacyjnych. Po zakończeniu finansowania badania utrzymano zmiany systemowe w przychodniach onkologicznych, a lekarze nadal wykorzystują działania i materiały szkoleniowe w celu optymalnego zwalczania bólu i zmęczenia.³⁹ Badanie to odzwierciedla wysiłki zmierzające do pokonania przeszkód ze strony chorych, zawodowych i organizacyjnych.

ZESPOŁY BÓLU NOWOTWOROWEGO

Wyróżnia się ból związany z chorobą, ból będący następstwem leczenia lub ból wywołany innymi niezależnymi przyczynami. Znaczenie takiego rozróżnienia zwiększyło się, ponieważ wiele metod leczenia przeciwnowotworowego może powodować ból. Przykładem jest ból neuropatyczny spowodowany leczeniem taksoidami. W miarę starzenia się populacji chorych na nowotwory nabierają znaczenia ocena i leczenie przewlekłego bólu współistniejącego z nowotworem, np. bólu wywołanego przewlekłym zapaleniem stawów, bólu pleców lub bólu w przebiegu neuropatii cukrzycowej. Inna klasyfikacja zespołów bólowych towarzyszących chorobie nowotworowej wyróżnia ból nocycyptywny (opisywany zwykle jako pobołowanie lub ból pulsujący) lub neuropatyczny (opisywany jako pieczenie, mrowienie, wrażenie podrażnienia prądem elektrycznym). Jak podano w części poświęconej farmakologii, uświadomienie sobie tych różnych kategorii bólu ma zasadnicze znaczenie podczas wyboru sposobu postępowania i najlepszej z wielu dostępnych metod leczenia przeciwbólowego.^{4,40}

Ból nocycyptywny występuje pod wpływem pobudzenia nocycceptorów w następstwie uszkodzenia struktur somatycznych i trzewnych. Ból opisywany jako umiejscowiony, ostry, pulsujący lub uciskający jest bólem somatycznym. Ból trzewny jest odczuwany jako pobołowanie, skurcz lub ból rozlany, podobny do odczuwanego w przebiegu guza w jamie otrzewnej. Ból somatyczny wywodzi się z kości, stawów, mięśni, skóry lub tkanki łącznej, natomiast ból trzewny powstaje w narządach trzewnych, takich jak przewód pokarmowy lub trzustka.

W miarę postępów leczenia wiele uwagi poświęca się bólowi neuropatycznemu. Powstaje on w następstwie udaru lub urazu ośrodkowego bądź obwodowego układu nerwowego. Chorzy często opisują ból neuropatyczny jako mrowienie, pieczenie, ból przeszywający lub strzelający. Dokładna ocena mająca na celu rozpoznanie bólu neuropatycznego może wpłynąć na przebieg leczenia, co opisano w części poświęconej wspomaganiu leczenia przeciwbólowego tzw. analgetykami adiuwantowymi.

OCENA BÓLU

W wytycznych postępowania w praktyce klinicznej opracowanych przez National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁴ i American Pain Society (APS)⁴⁰ podkreślono znaczenie wszechstronnej oceny bólu. Ocena wstępna i bieżąca uwzględniają określenie na-

teżenia bólu za pomocą skali numerycznej w zakresie od 0 (oznacza niewystępowanie bólu) do 10 (oznacza najsilniejszy wyobraźalny ból). Kolejnymi czynnikami są jakość bólu, początek jego wystąpienia i czas trwania oraz czynniki nasilające lub zmniejszające jego natężenie. W trakcie starannie przeprowadzanego wywiadu należy również zwrócić uwagę na odczuwane przez chorego

TABELA 1

Wszechstronna ocena bólu	
Standardowo chory opisuje odczuwany ból. Jeśli chory nie może opisać bólu słownie, należy zastosować alternatywne metody jego oceny i odpowiedzi na leczenie.	Specjalne zagadnienia związane z bólem
Odczuwanie bólu	Główne następstwa bólu dla chorego i rodziny
Umiejscowienie, odniesienie, promieniowanie bólu	Wiedza chorego i rodziny na temat bólu i przekonania związane z jego występowaniem
Nasilenie	Przekonania kulturowe dotyczące bólu i jego ekspresji
W ciągu ostatnich 24 godzin	Uwarunkowania duchowe, religijne i egzystencjalne
W spoczynku i w ruchu	Cele i oczekiwania chorego związane z leczeniem przeciwbólowym
Wpływ na codzienną aktywność	Zagadnienia psychospołeczne
Aktywność ogólna, nastrój, relacje z otoczeniem, sen i apetyt	Stres chorego (wytyczne NCCN postępowania z chorym w stresie)
Przebieg bólu: nagle wystąpienie, czas trwania, przebieg w czasie, ból ciągły lub przerywany	Wsparcie rodziny i innych
Opis rodzaju bólu	Wywiad dotyczący zdrowia psychicznego, w tym dotyczący wcześniejszych i aktualnych uzależnień
Pobolewanie, klucie, pulsowanie, ucisk, często współistnienie somatycznego bólu skóry, mięśni i kości	Czynniki ryzyka niewłaściwego stosowania lub kradzieży leków przeciwbólowych
Szarpanie, skurcze, pobolewania, ostry ból, często współistnienie bólu trzewnego	Ze strony chorego, środowiskowe i społeczne
Ostry ból, mrowienie, ból strzelający, często współistnienie bólu neuropatycznego spowodowanego uszkodzeniem nerwu	Czynniki ryzyka niedostatecznego leczenia przeciwbólowego
Czynniki nasilające lub łagodzące ból	Związane z wiekiem (dzieci i osoby w podeszłym wieku), przynależnością do mniejszości narodowych, płcią żeńską, przeszkody komunikacyjne, przebyte uzależnienia, ból neuropatyczny, czynniki kulturowe
Inne współistniejące objawy	Wywiad chorobowy
Aktualny plan zwalczania bólu metodami farmakologicznymi i niefarmakologicznymi. Jeśli wykorzystuje się leki, należy określić:	Leczenie przeciwnowotworowe, w tym aktualna lub przebyta chemioterapia
Które leki wymagają recepty, a które nie	Inne ważne choroby i uwarunkowania
Dawkowanie leków	Wcześniejsze występowanie bólu przewlekłego
Częstość podawania leków	Badanie przedmiotowe
Kto aktualnie zapisuje lek	Badania laboratoryjne i obrazowe oceniające progresję nowotworu
Odpowiedź na aktualne leczenie	Punktem końcowym jest ustalenie rozpoznania bólu i przyjęcie indywidualnego planu leczenia opartego na wspólnie określonych celach. Rozpoznanie bólu uwzględnia jego etiologię i patofizjologię:
Złagodzenie bólu	Etiologia
Właściwa realizacja planu leczenia	Nowotwór
Działania niepożądane leczenia, w tym zaparcia, sedacja, zaburzenia funkcji poznawczych, nudności i inne	Leczenie przeciwnowotworowe (RT, chemioterapia lub operacja) lub przebyte zabiegi
Dotychczasowe metody zwalczania bólu	Współistnienie chorób nienowotworowych
Przyczyna ich zastosowania, czas trwania, uzyskana odpowiedź, przyczyny zaprzestania	Patofizjologia
	Ból nocycyptywny
	Ból neuropatyczny

NCCN – National Comprehensive Cancer Network, RT – radioterapia.

Przedrukowano za zgodą z NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) for Adult Cancer Pain V.1.2010. © 2010

National Comprehensive Cancer Network, Inc. Wszelkie prawa zastrzeżone. NCCN Guidelines™ ani zamieszczone tu ilustracje nie mogą być w żadnej formie i z żadnej przyczyny powielane bez uzyskania zgody NCCN. Z najnowsza pełną wersją wytycznych NCCN Guidelines można się zapoznać na stronie internetowej NCCN.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES™ i wszystkie inne produkty NCCN są zastrzeżone znakiem firmowym należącym do National Comprehensive Cancer Network, Inc.

cierpienie z powodu bólu, a także czynniki psychiczne i społeczne. Cierpienie można również ocenić w skali od 0 do 10 i wykazano wiarygodność takiej oceny.⁴¹

Odczuwanie bólu jest silnie związane z cierpieniem. Ważne jest zatem zrozumienie wyjątkowych odczuć chorego, w tym związanych z jego religijnością i uwarunkowaniami kulturowymi, wpływających na wyrażanie lub leczenie bólu.^{42,43} W tabeli 1 przedstawiono zasady wszechstronnej oceny bólu zgodne z wytycznymi NCCN dotyczącymi bólu nowotworowego.

Zaprojektowano wiele skal oceniających nasilenie bólu, a także narzędzi swoistych dla bólu neuropatycznego, opracowano też metody obserwacji zachowań chorych, z którymi nie można nawiązać kontaktu słownego lub wykazujących zaburzenia poznawcze.⁴⁴ W wielu źródłach zawarto metody oceny bólu w określonych populacjach lub wykorzystania ich w stworzeniu elektronicznej dokumentacji chorych.⁴⁵ Bardzo ważną rolę odgrywa ocena kulturowa, a zwłaszcza przekonania związane z bólem, możliwość skorzystania z pomocy tłumaczy w trakcie rozmowy z chorymi nieznanymi języka angielskiego oraz współpraca z zespołem złożonym z wielu specjalistów.⁴⁶ Ocena bólu nowotworowego rozpoczyna się od określenia przez chorego jego natężenia, na co wpływają często bardzo złożone emocje, obawy, niepokój członków rodziny, nieporozumienia związane ze zwalczaniem bólu oraz sposoby wyrażania cierpienia.⁴⁷

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE BÓLU NOWOTWOROWEGO

W postępowaniu przeciwbólowym zasadniczą rolę odgrywa leczenie farmakologiczne. Polega ono na stosowaniu leków nienależących do opioidów, opioidów oraz adiuwantowych leków przeciwbólowych, a także różnych metod leczenia przeciwnowotworowego. Poniżej zostaną omówione klasy leków przeciwbólowych, metody ich podawania, zasady stosowania oraz bezpiecznego przechowywania.

Nieopiodowe leki przeciwbólne

Paracetamol jest lekiem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym, nie działa natomiast przeciwzapalnie. Dawniej uznawano go za lek wspomagający przeciwbólowe działanie opioidów oraz lek pierwszej linii u chorych w podeszłym wieku, z bólami układu mięśniowo-szkieletowego lub występującymi w przebiegu zapalenia kości i stawów. Obecnie zwraca się uwagę na jego dość ograniczoną skuteczność i znaczące działania niepożądane, zwłaszcza uszkodzenie wątroby i nerek.^{48,49} Obawy budzi włączenie paracetamolu w skład wielu preparatów z grupy opioidów (np. hydrokodonu lub

kodeiny), a także wielu preparatów dostępnych bez recepty. Opisywano też jego interakcje z lekami przeciwnowotworowymi wpływające toksycznie na wątrobę.⁵⁰ U chorych z upośledzeniem czynności nerek lub niewydolnością wątroby, zwłaszcza nadużywających alkoholu, zaleca się zmniejszenie dawki do 2000 mg/24 h lub zaprzestanie stosowania leku.⁵¹

Mechanizm działania przeciwbólowego niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) polega na hamowaniu syntezy prostaglandyn, mediatorów reakcji zapalnej, które zapoczątkowują, utrzymują, wzmacniają lub podtrzymują ból. Leki te, niezależnie od ich działania przeciwzapalnego, wydają się również zmniejszać natężenie bólu przez wpływ na obwodowy i ośrodkowy układ nerwowy, ten mechanizm jest jednak nadal słabo poznany. Niewybiórcze NLPZ, takie jak kwas acetylosalicylowy lub ibuprofen, hamują enzymy przekształcające kwas arachidonowy w prostaglandyny, co może być przyczyną wystąpienia owrzodzeń przewodu pokarmowego, zaburzeń czynności nerek i zaburzeń agregacji krwinek płytkowych.⁵² Droga enzymatyczna cyklooksygenazy 2 (COX-2) jest wzbudzana uszkodzeniem tkanek lub innymi stanami zapoczątkowującymi reakcję zapalną i wydaje się, że stosowanie wybiórczych inhibitorów COX-2 wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego. Wydaje się jednak, że po pół roku działanie to słabnie.⁵³ Ponadto przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce kardioprotekcyjnej wynoszącej 81 mg wraz z inhibitorem COX-2 (koksiby) powoduje, że ryzyko wystąpienia owrzodzenia przewodu pokarmowego jest takie samo jak podczas stosowania tradycyjnych NLPZ.⁵⁴ Poza tym podczas długotrwałego stosowania koksymbów powstaje zagrożenie wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zawał mięśnia sercowego, a także powikłań naczyniowo-mózgowych, np. udaru mózgu (część tabeli 2 dotycząca NLPZ i ich dawkowania).⁵⁵⁻⁵⁷

Leki z grupy NLPZ znajdują zastosowanie w leczeniu dolegliwości bólowych wywołanych stanem zapalnym, m.in. w przebiegu nowotworów, np. z przerzutami do kości. Potencjalnymi ich zaletami jest minimalne wywoływanie takich działań niepożądanych, jak nudności, zaparcia, sedacja lub niekorzystny wpływ na psychikę. Dlatego, w zależności od przyczyny bólu, NLPZ mogą być przydatne w opanowywaniu bólu o natężeniu umiarkowanym do silnego, zwykle jako uzupełnienie leków opioidowych.⁵⁸ Takie połączenie jest korzystne, pozwala bowiem na zmniejszenie dawki opioidu u chorych, u których monoterapia lekiem z tej grupy sprawia, że uspokojenie, otępienie, dezorientacja, zawroty głowy lub inne działania na ośrodkowy układ nerwowy stają się uciążliwe. Upośledzona czynność nerek i niewydolność wątroby są względnymi przeciwwskazaniami do stosowania NLPZ. Nieprawidłowa czynność krwinek płytko-

TABELA 2

Acetaminofen i wybrane niesteroidowe leki przeciwzapalne		
Lek	Dawka dla chorego o masie ciała 50 kg	Dawka dla chorego o masie ciała <50 kg
Paracetamol ^{a,b}	4000 mg/24 h co 4-6 h	10-15 mg/kg co 4 h (doustnie) 15-20 mg/kg co 4 h (doodbytniczo)
Kwas acetylosalicylowy ^{a,b}	4000 mg/24 h co 4-6 h	10-15 mg/kg co 4 h (doustnie) 15-20 mg/kg co 4 h (doodbytniczo)
Ibuprofen ^{a,b}	2400 mg/24 h co 6-8 h	10 mg/kg co 6-8 h (doustnie)
Naprosken ^{a,b}	1000 mg/24 h co 8-12 h	5 mg/kg co 8 h (doustnie/doodbytniczo)
Trójsalicylan magnezowo-cholinowy ^{a,c}	2000-3000 mg/24 h co 8-12 h	25 mg/kg co 8 h (doustnie)
Indometacyna ^b	75-150 mg/24 h co 8-12 h	0,5-1 mg/kg co 8-12 h (doustnie/doodbytniczo)
Ketorolak ^d	Początkowo 30-60 mg im/iv, potem 15-30 mg co 6 h we wstrzyknięciu iv/im lub ciągły wlew iv/sc, leczenie krótkotrwałe (tylko 3-5 dni)	0,25-1 mg/kg co 6 h, leczenie krótkotrwałe (tylko 3-5 dni)
Celekoksyb ^{c,e}	100-200 mg doustnie, do 2 x na dobę	Brak danych

im – domięśniowo, iv – dożylnie, sc – podskórnice.

^aDostępny na rynku w postaci płynu.

^bDostępny na rynku w postaci czopków.

^cMinimalne zaburzenie czynności krwinek płytkowych.

^dPotencjalne działanie przeciwzapalne (leczenie krótkotrwałe z powodu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego).

^eNiesteroidowy lek przeciwzapalny wybiórczy wobec cyklooksygenazy 2.

Przedrukowano za zgodą z: Paice JA. Pain at the end of life. In: Ferrell BR, Coyle N, eds. Oxford Textbook of Palliative Nursing. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2010:161-185.

wych lub inne potencjalne zaburzenia krzepnięcia, częste w przebiegu choroby nowotworowej lub jej leczenia, są przeciwwskazaniami do stosowania niewybiórczych NLPZ, które hamują agregację krwinek płytkowych, co powoduje wydłużenie czasu krwawienia. Krwawieniom z przewodu pokarmowego można zapobiec, podając inhibitory pompy protonowej lub mizoprostol.⁵⁹

Opioidy

Opioidy odgrywają zasadniczą rolę w skutecznym łagodzeniu bólu nowotworowego. Poniżej znajduje się omówienie poszczególnych leków z tej grupy. Odpowiedź na każdy z nich jest bardzo zmienna osobniczo, zatem znajomość podstawowych różnic między nimi ułatwi dobór leku i jego odpowiednie stosowanie. Nie udowodniono większej skuteczności jednego z opioidów nad innymi w pierwszej linii leczenia. Za właściwy uznaje się ten z leków, który jest skuteczny u danego chorego. Wybierając lek, należy również uwzględnić jego koszt, ponieważ drogi lek może nadmiernie obciążać chorego i jego rodzinę.

W Stanach Zjednoczonych zarejestrowano ostatnio buprenorfinę stosowaną przezskórnice. W Europie jest ona wykorzystywana w łagodzeniu bólu nowotworowego, a wyniki otwartych randomizowanych badań z grupą kontrolną przemawiają za jej skutecznością.^{60,61} Buprenorfina jest dostępna w dawkach po 5, 10 i 20 µg/h

w postaci plastrów, które należy zmieniać co 7 dni. Plastry z dawką 5 µg/h zarejestrowano do stosowania u chorych, którzy wcześniej nie otrzymywali opioidów. Wyniki badań wskazują na występowanie tzw. działania pułapowego buprenorfiny, ograniczającego jej skuteczność w postępowaniu paliatywnym.⁶² Maksymalna zalecana dawka to 20 µg/h, ponieważ po zastosowaniu większych dawek obserwowano wydłużenie odstępu QT. W większości opublikowanych doniesień buprenorfinę wykorzystywano w stosunkowo małych dawkach, dlatego nie należy rozpoczynać jej podawania u chorych wykazujących tolerancję na działanie silnych opioidów. Uzyskano też niewielkie doświadczenie w zwalczaniu napadów bólów przebijających u chorych otrzymujących buprenorfinę przezskórnice. W Europie, w której przeprowadzono wczesne badania poświęcone temu zagadnieniu, chorym z bólami przebijającymi podawano doraźnie buprenorfinę podjęzykowo. Bezpieczne i skuteczne okazało się dożylne podanie morfiny, choć u chorych przebywających w domu podawanie leku tą drogą jest niepraktyczne.⁶³ Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań.⁶⁴ W Stanach Zjednoczonych buprenorfina jest dostępna również w postaci pozajelitowej i podjęzykowej, w monoterapii lub w skojarzeniu z naloksonem, jeśli jest stosowana w leczeniu chorych uzależnionych od opioidów.

Kodeina jest stosunkowo słabym opioidem, stosowanym w monoterapii, częściej jednak w skojarzeniu

z paracetamolem. Jest dostępna w tabletkach zawierających wyłącznie kodeinę lub kodeinę połączoną z paracetamolem albo innymi lekami, a także w postaci syropu, często w połączeniu z prometazyną. Kodeina jest metabolizowana na drodze glukuronidacji przede wszystkim do 6-glukuronidu kodeiny, a w znacznie mniejszym stopniu do norkodeiny, morfiny, 3-glukuronianu morfiny (morphine-3-glucuronide, M-3-G), 6-glukuronidu morfiny oraz normorfiny.⁶⁵ Kodeina jest prekursorem leku (prolekiem) i musi być metabolizowana, by przekształcić się w czynne metabolity. Proces ten odbywa się w dużej mierze dzięki działaniu enzymu CYP 2D6. Polimorfizm tego enzymu obserwowany w różnych grupach etnicznych oraz między poszczególnymi osobami sprawia, że u znacznego odsetka chorych działanie przeciwbólowe jest słabsze. Do osób słabo metabolizujących lek zalicza się około 3% Azjatów i Amerykanów pochodzenia afrykańskiego oraz 10% osób rasy kaukaskiej. Działanie przeciwbólowe kodeiny jest u nich słabsze.⁶⁶ Są również osoby metabolizujące kodeinę bardzo szybko, co powoduje jej duże stężenia w surowicy i wystąpienie działań niepożądanych.⁶⁷ Śmierć noworodka karmionego piersią przez matkę przyjmującą kodeinę budzi obawy dotyczące bezpieczeństwa leku. Ustalenie genotypu matki pod względem CYP 2D6 ujawniło, że bardzo szybko metabolizowała ona kodeinę.⁶⁸

Fentanyl jest opioidem bardzo dobrze rozpuszczalnym w tłuszczach (współczynnik podziału 820), który można podawać pozajelitowo, przewodowo, przezskórnie, przez błony śluzowe, pod policzek lub donosowo.⁶⁹⁻⁷⁰ Ponadto jest stosowany drogą wziewną w zwalczaniu duszności. Lek jest dawkowany w mikrogramach z uwagi na swe silne działanie. Pomylenie tych jednostek z miligramami jest bardzo niebezpieczne, zwłaszcza gdy lek podaje się dożylnie. Nie obserwowano wprawdzie znamiennych różnic po dożylnym podaniu leków chorym szczupłym lub otyłym, pojawiły się jednak wątpliwości dotyczące jego skuteczności, zwłaszcza po zastosowaniu w postaci przezskórnej u chorych wyniszczonych nowotworowo.⁷¹ W badaniu porównawczym, w którym fentanyl stosowano przezskórnie chorym o prawidłowej masie ciała i chorym wyniszczonym w przebiegu nowotworu (16 kg/m²), stężenia leku w osoczu po 48 i 72 godzinach były mniejsze u chorych wyniszczonych.⁷²

Siła działania hydrokodonu jest porównywalna z siłą działania doustnej morfiny. Występuje on wyłącznie w formie preparatów doustnych w połączeniu z paracetamolem lub ibuprofenem. Preparaty przeciwkaszlowe hydrokodonu w postaci płynnej zawierają homatropinę. Dodatki te ograniczają wykorzystanie hydrokodonu w opiece nad chorymi na nowotwory, ponieważ wymagają oni większych dawek opioidu. Hydrokodon jest metabolizowany na drodze demetylacji do hydromor-

fonu.⁷³ Dowody pochodzące z badań laboratoryjnych wskazują, że polimorfizm enzymu CYP 2D6 może zmniejszać odpowiedź analgetyczną na hydrokodon.⁷⁴

Hydromorfon ma właściwości podobne do morfiny i jest dostępny w postaci tabletek doustnych, płynów, czopków oraz preparatów do stosowania drogą pozajelitową.⁷⁵ Długo działający preparat od wielu lat jest dostępny na całym świecie, a ostatnio również w Stanach Zjednoczonych.⁷⁶ Jest bardzo dobrze rozpuszczalny, a jego działanie jest około 5-10 razy silniejsze od działania morfiny, co pozwala na jego wykorzystanie wówczas, gdy jest konieczne podanie małej dawki we wlewie dożylnym lub podskórnie. Hydromorfon ulega glukuronidacji, a jego głównym metabolitem jest 3-glukuronian hydromorfonu (hydromorphone-3-glucuronide, H-3-G).⁷⁷ Wyniki prowadzonych ostatnio badań wskazują, że metabolit ten może powodować działania neurotoksyczne, w tym mioklonie, hiperalgezę i drgawkę.⁷⁸⁻⁸⁰ Dane pochodzące z badań laboratoryjnych sugerują jego większą toksyczność w porównaniu z metabolitem morfiny M-3-G.⁸¹ Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu nerwowego jest szczególnie duże, gdy lek jest stosowany w dużych dawkach, długotrwanie lub u chorych z zaburzeniami czynności nerek. Metabolity hydromorfonu łatwiej są wypłukiwane podczas dializy, dzięki czemu jego stosowanie u chorych dializowanych z powodu niewydolności nerek jest bezpieczniejsze.⁸²

O przydatności metadonu w zwalczaniu silnego bólu nowotworowego decyduje kilka jego cech.⁸³ Jest agonistą receptorów opioidowych mi i delta oraz antagonistą receptora kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA) z powinowactwem podobnym do ketaminy. Tę właściwość uznaje się za szczególnie korzystną w łagodzeniu bólu neuropatycznego, choć analiza dotychczasowych doniesień zgromadzonych w bazie danych Cochrane ujawniła zbliżone działanie przeciwbólowe metadonu i morfiny.^{84,85} W randomizowanym badaniu z grupą kontrolną, przeprowadzonym z udziałem chorych na nowotwór złośliwy, Bruera i wsp. nie stwierdzili znamiennych różnic klinicznych między metadonem a morfiną.⁸⁶ Metadon hamuje również wychwyty zwrotne serotoniny i noradrenaliny, co jest jego kolejną zaletą w zwalczaniu bólu neuropatycznego. Dłuższy okres półtrwania metadonu (od 15 do 60 godzin lub więcej) pozwala na jego dawkowanie co 8 godzin.⁸³ Kolejną zaletą metadonu jest różnorodność dostępnych możliwych dróg podawania, w tym doustnej, doodbytniczej, podskórnej, dożylniej i zewnątrzooponowej.⁸⁷ Jest on również skuteczny po podaniu do jam nosa i pod język, preparaty takie nie są jednak obecnie dostępne na rynku. Stosunek doustnej do pozajelitowej dawki metadonu wynosi 2:1, a dawki doustnej do doodbytniczej 1:1. Jeśli dostęp do żyły jest niemożliwy, metadon można podać we wlewie podskór-

nym, niekiedy jednak wywołuje on miejscowe podrażnienie tkanek. Jest ono słabsze po zastosowaniu bardziej rozcieńczonych roztworów leku lub dzięki częstszym zmianom miejsca wprowadzenia igły. Metadon działa również przeciwbólowo u chorych, którzy nie reagują na podawanie dużych dawek innych opioidów.⁸⁸ Jest znacznie tańszy od porównywalnych z nim stale uwalnianych opioidów dostępnych na rynku, dzięki czemu okazuje się przydatny u chorych, których nie stać na kupieniu droższych leków.

Kilka spośród opisanych właściwości może również komplikować stosowanie metadonu. Jego długi okres półtrwania jest wprawdzie zaletą, ale zwiększa możliwość kumulacji leku przed osiągnięciem stanu równowagi we krwi, co stwarza ryzyko wystąpienia nadmiernej sedacji i depresji oddechowej. Może do tego dojść po 2-5 dniach leczenia metadonem, konieczne jest zatem staranne monitorowanie chorych, by zapobiec tym potencjalnie szkodliwym, a nawet zagrażającym życiu działaniom.^{89,90} Nie określono też właściwego stosunku między dawkami metadonu i morfiny lub innych opioidów ani najbezpieczniejszego i najszybszego czasu zmiany leczenia innym opioidem na leczenie metadonem.^{91,92} We wcześniejszych badaniach sugerowano, że stosunek dawek może wynosić 1:1, co wydaje się prawdziwe dla osób nieleczonych ostatnio opioidami. Wyniki ostatnich badań świadczą jednak, że stosunek dawek zwiększa się wraz ze wzrostem dawki wcześniej stosowanych opioidów doustnych.⁹⁰ Wielu specjalistów nie zaleca podejmowania prób obliczania równoważnych dawek leków przeciwbólowych, sugerując w zamian rozpoczęcie podawania chorym z rozwiniętą tolerancją na opioidy dawki 10 mg co 8 godzin i dodatkowej dawki doraźnej w razie napadu bólu przebijającego. Z uwagi na długi okres półtrwania leku nie należy zwiększać jego dawki częściej niż co 3-5 dni. Kolejnym czynnikiem utrudniającym stosowanie metadonu jest niewielkie doświadczenie w jego zamianie na leczenie innym opioidem.⁹² Mimo tych zastrzeżeń wyniki badania przeprowadzonego ostatnio z udziałem chorych na nowotwory leczonych poza szpitalem sugerują, że rozpoczynanie leczenia metadonem oraz zastąpienie nim innego leku nie wywołują poważnych działań niepożądanych.⁹³

Kinetyka metadonu jest bardzo zmienna u poszczególnych osób, na co wpływają jego wiązanie się z białkami, aktywność enzymu CYP 3A4, pH moczu i inne czynniki.⁹⁴ Metadon silnie wiąże się glikoproteiną α_1 , której stężenie zwiększa się w zaawansowanym stadium nowotworu, co ogranicza ilość metadonu niezwiązanego i opóźnia początek jego działania. U chorych na nowotwór osobnicza zmienność w farmakokinetyce metadonu może być wyrażona silniej.⁹⁴

Metadon jest metabolizowany głównie przez CYP 3A4, poza tym przez CYP 2D6 i CYP 1A2.^{95,96}

Dlatego indukujące enzymy CYP przyspieszają metabolizm metadonu i zmniejszają jego stężenia w surowicy. W praktyce klinicznej powoduje to skrócenie czasu działania przeciwbólowego lub mniejszą skuteczność w łagodzeniu bólu.⁹⁷ Leki hamujące enzymy CYP zwalniają metabolizm metadonu, co może prowadzić do wystąpienia sedacji i depresji oddechowej. U chorych na zaawansowane nowotwory szczególną obawę budzą interakcje z ketokonazolem, omeprazolem i wybiórczym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) oraz z lekami przeciwdepresyjnymi, takimi jak fluoksetyna, paroksetyna i sertralina.

Wyniki badań sugerują, że większe dawki metadonu mogą powodować zmiany odstępu QT (tzw. torsade de pointe), choć nie wyjaśniono, czy są one wywołane działaniem metadonu, czy konserwantów zawartych w preparatach do stosowania pozajelitowego.^{98,99} W niedawnym badaniu przeprowadzonym z udziałem 100 chorych przyjmujących metadon u 1/3 stwierdzono wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, częstsze u mężczyzn, mało prawdopodobne wydaje się jednak zagrożenie jego poważnym wydłużeniem.^{100,101} W innym badaniu, w którym uczestniczyli chorzy na nowotwory, zasugerowano, że wydłużenie odstępu QT pojawia się zwykle wyjściowo i nie zmienia się po rozpoczęciu leczenia metadonem.¹⁰²

U chorych przyjmujących metadon w ramach programu podtrzymującego leczenie uzależnienia rozwijają się tolerancja krzyżowa na opioidy i wymagają oni podania większych dawek niż chorzy nieleczeni wcześniej opioidami.^{103,104} W Stanach Zjednoczonych przepisywanie metadonu chorym uzależnionym wymaga specjalnego zezwolenia, a zapisywanie go w celu leczenia bólu wymaga odpowiedniej adnotacji na receptę.

Chociaż morfinę uważano wcześniej za złoty standard, obecnie wiadomo jednak, że z uwagi na bardzo zmienną odpowiedź na leczenie najwłaściwszym lekiem jest opioid najszybszy u danego chorego. Dostępnych jest wiele postaci i form podania morfiny, w tym doustna, pozajelitowa i doodbytnicza.¹⁰⁵ Aktywny metabolit morfiny, M-3-G, może się przyczynić do wystąpienia mioklonii, drgawek i przeczulicy (nasilenia bólu), zwłaszcza jeśli klirens leku jest nieprawidłowy w przebiegu niewydolności nerek. Zjawiska te opisywano również podczas stosowania hydromorfonu, metadonu oraz fentanyl. ^{77,106,107}

Oksykodon jest syntetycznym opioidem dostępnym w formach o natychmiastowym uwalnianiu, długo działających i płynnych.^{108,109} Bywa również łączony z paracetamolem, choć może to ograniczać zwiększanie dawki u chorych na nowotwór. W Stanach Zjednoczonych nie są jeszcze dostępne pozajelitowe formy oksykodonu. Biodostępność oksykodonu jest większa niż biodostępność

doustnej morfiny.¹¹⁰ Stosunek równoważnych dawek w porównaniu z doustną morfiną wynosi 20-30:30. Metabolitami oksykodonu są noroksykodon i oksymorfon. Poza wiązaniem z receptorem mi oksykodon łączy się z receptorem opioidowym kappa, nie wyjaśniono jednak znaczenia tego połączenia w praktyce klinicznej. Działania niepożądane wydają się podobne do obserwowanych po stosowaniu morfiny, ale w jednym z badań porównujących wpływ preparatów o długotrwałym działaniu u chorych na zaawansowany nowotwór oksykodon rzadziej powodował nudności i wymioty.¹¹¹ Oksykodon może wchodzić w interakcje z lekami wpływającymi na enzym P450 3A4.

Oksymorfon jest półsyntetycznym opioidem, dostępnym od ponad 50 lat w formach do stosowania pozajelitowego i czopkach. Ostatnio opracowano jego preparaty doustne o natychmiastowym lub przedłużonym (12 h) uwalnianiu.¹¹²⁻¹¹⁴ Uważa się, że działanie oksymorfonu jest dwukrotnie silniejsze od działania morfiny.¹¹⁵ Wydaje się, że nie zapoczątkowuje on hamowania szlaków przemian enzymatycznych CYP 2D6 ani CYP 3A4.¹¹⁶ Częstość występowania działań niepożądanych nie różni się od obserwowanej po leczeniu innymi opioidami.¹¹⁷

Tapentadol jest nowym opioidem łączącym się z receptorem opioidowym mi i hamującym wychwyt zwrotny noradrenaliny.¹¹⁸ Nie opublikowano dotąd wyników badań oceniających jego przydatność w zwalczaniu bólu nowotworowego. W innych badaniach klinicznych powodował on mniej działań niepożądanych ze strony GI w porównaniu z oksykodonom.^{118,119}

Tramadol jest syntetycznym opioidem doustnym, wiążącym się z receptorem opioidowym mi i hamującym wychwyt zwrotny serotoniny oraz noradrenaliny.¹²⁰ Uważa się, że to dodatkowe działanie monoaminy jest korzystne w łagodzeniu bólu neuropatycznego. Ogranicza ono jednak działanie naloksonu, stosowanego u chorych z depresją oddechową. Podawania tramadolu należy też unikać u chorych przyjmujących SSRI lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Na działanie przeciwbólowe wpływa CYP 2D6, zwiększając możliwość interakcji tramadolu z innymi lekami. Uważa się, że u chorych na nowotwory działanie tramadolu odpowiada około 1/10 siły działania morfiny.¹²⁰ Osoby otrzymujące większe dawki tramadolu lub chorzy, u których wcześniej obserwowano drgawki, są obciążone zwiększonym ryzykiem wystąpienia drgawek. Obecnie dostępne są formy leku o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu. Za maksymalną dawkę tramadolu uznano 400 mg/24 h. W badaniu z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem chorych na nowotwór, tramadol powodował więcej działań niepożądanych niż hydrokodon i kodeina. Należały do nich wymioty, zawroty głowy i osłabienie.¹²¹

Inne opioidy

Wykorzystywanie meperydyny i propoksyfenu w zwalczaniu bólu nowotworowego nie jest zalecane z uwagi na działania neurotoksyczne ich metabolitów, tj. odpowiednio normeperydyny i norpropoksyfenu.¹²² Leworfanol jest analogiem morfiny, łączącym się z receptorami opioidowymi mi, kappa i delta, antagonistą receptorów NMDA i inhibitorem wychwyty zwrotnego monoamin. Nie jest powszechnie stosowany, w dużej mierze z powodu ograniczonej dostępności. W zwalczaniu bólu nowotworowego nie zaleca się również podawania leków opioidowych o mieszanych właściwościach agonistyczno-antagonistycznych, w tym butorfanolu, nalbufiny i pentazocyny, powodują one bowiem osiągnięcie pułapu znieczulenia. Mogą być również przyczyną wystąpienia działań psychomimetycznych i zespołu odstawienia, jeśli zostaną podane pacjentowi z fizycznym uzależnieniem od czystego agonisty opioidowego.

Działania niepożądane opioidów

Ważną przyczyną nieprzestrzegania schematu leczenia przeciwbólowego są działania niepożądane opioidów, zwłaszcza zaparcia i sedacja. Nie następuje tolerancja zaparc, należy im zatem zapobiegać, a w razie nieskuteczności takich działań intensywnie leczyć. Na ogół zaleca się działania profilaktyczne polegające na podawaniu środków przeczyszczających i zmiękczających stolec, takich jak senna lub dokuzan sodowy, choć ostatnio sugerowano niedostateczną skuteczność monoterapii senną.¹²³ Leki zwiększające objętość stolca, takie jak babka (*Psylli semen*), są nieskuteczne, a nawet mogą nasilić dolegliwości, jeśli chory nie wypija dostatecznej objętości płynów. U chorych z zaparciami możliwie jak najwcześniej powinno się zastosować leki przeczyszczające, np. oparte na magnezie lub bisakodyl (dostępne w postaci tabletek lub czopków), by zapobiec bolesnym wypróżnieniom. Jeśli zaparcia są wyraźnie następstwem leczenia opioidami, można je zwalczać metylonaltreksonem. Jest on antagonistą opioidowym wpływającym na receptory GI.^{124,125}

Leczeniu opioidami często towarzyszy sedacja, choć jej wystąpienie mogą też powodować niektóre leki stosowane u chorych na nowotwory, w tym benzodiazepiny, leki przeciwwymiotne i inne. Tolerancja na sedację wywołaną działaniem opioidów może się rozwijać w ciągu kilku dni ich regularnego przyjmowania. Niekiedy utrzymuje się i chory wymaga zmiany opioidu. Postępowanie alternatywne polega na dodaniu leków psychostymulujących, takich jak metylofenidat w dawce 5-10 mg 1-2 razy na dobę. W jednym z badań wykazano, że czas podawania metylofenidatu, w tym dawki wieczornej, nie zakłóca snu.¹²⁶

Nudności, wymioty i świąd są częstsze u chorych nieotrzymujących dotąd opioidów. Wystąpieniu tych działań niepożądanych może zapobiec podawanie w stałych odstępach czasu leków przeciwwymiotnych chorym, którzy podczas wcześniejszego leczenia opioidami skarżyli się na nudności i wymioty. U większości chorych leczenie przeciwwymiotne można przerwać po 2-3 dniach. Występowanie silnych nudności i wymiotów wymaga czasem połączenia leków przeciwwymiotnych działających na różne receptory (np. fenotiazyny, leków przeciwhistaminowych i/lub steroidów). Nieskuteczność takiego postępowania może być wskazaniem do zmiany leku opioidowego.

Świąd skóry częściej pojawia się na początku leczenia u chorych nieotrzymujących dotąd opioidów. Pewną skuteczność w jego łagodzeniu wykazują leki przeciwhistaminowe. Opisywano też korzystny wpływ zmiany opioidu na lek bardziej syntetyczny, np. fentanyl lub oksymorfon.

Inne działania niepożądane, w tym depresja oddechowa, wywołują duży niepokój i chociaż rzadko występują u chorych na nowotwór, lekarze nieczęsto je zapisują, a chorzy niechętnie przyjmują. Mimo tych obaw

w badaniach nie wykazano zależności między dawką opioidu i czasem jego podania a czasem zgonu.¹²⁷⁻¹²⁹

Adiuwantowe leki przeciwbólowe

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne działają przeciwbólowo, hamując wychwyty zwrotny noradrenaliny i serotoniny. Analiza wyników badań oceniających postępowanie zwalczające ból neuropatyczny, zwłaszcza występujący w przebiegu neuropatii cukrzycowej i innych chorób łagodnych, udowodniła znaczący wpływ tych leków w praktyce klinicznej.¹³⁰ Mimo braku wyników pochodzących z badań klinicznych przeprowadzonych z grupą kontrolną uważa się, że trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne łagodzą ból neuropatyczny.¹³¹ Podczas konferencji ustalającej wspólne stanowisko wymieniono tę grupę wśród leków stosowanych w pierwszej linii leczenia chorych z bólem neuropatycznym.¹³² Działania niepożądane zależą od dawki. Przeciwwskazaniami do stosowania trójpierścieniowych leków antydepresyjnych są zaburzenia rytmu serca, zaburzenia przewodzenia, jaskra z wąskim kątem przesączania oraz łagodny rozrost gruczołu krokowego mający znaczenie

TABELA 3

Adiuwantowe leki przeciwbólowe				
Klasa leków	Zakres początkowej dawki u dorosłych	Drogi podania	Działania niepożądane	Wskazania
Leki przeciwdepresyjne	Nortryptylina, 10-25 mg co 1h Dezypiramina, 10-25 mg codziennie Wenlafaksyna, 37,5 mg 2 x na dobę Duloksetyna, 30 mg codziennie	Doustnie Doustnie Doustnie Doustnie	Działanie antycholinergiczne Nudności, zawroty głowy Nudności	Ból neuropatyczny
Leki przeciwpadaczkowe	Gabapentyna, 100 mg 3 x na dobę Pregabalina, 50 mg 3 x na dobę Klonazepam, 0,5-1 mg przed snem, 2 lub 3 x na dobę	Doustnie Doustnie Doustnie	Zawroty głowy Zawroty głowy Sedacja	Ból neuropatyczny
Kortykosteroidy	Deksametazon, 2-20 mg codziennie	Doustnie/iv/sc	Tzw. psychoza steroidowa Dyspepsja	Ból neuropatyczny, obrzęk mózgu, ucisk rdzenia kręgowego, ból kostny, ból trzewny
Lidokaina	Plaster z 5% lidokainą codziennie Wlew z lidokainą (dawkowanie w tekście)	Miejscowo iv/sc	Rzadko obrzęk skóry Dreptwienie okolicy ust, zaburzenia ze strony serca	Ból neuropatyczny Uporczywy ból neuropatyczny
Antagoniści kwasu N-metylo-D-aspartanowego	Ketamina (dawkowanie w tekście)	Doustnie/iv	Halucynacje	Uporczywy ból neuropatyczny, konieczność zmniejszenia dawki opioidu
Bisfosfoniary	Pamidronian, 60-90 mg co 2-4 tygodnie Kwas zoledronowy, 4 mg co 3-4 tygodnie	iv	Napadowe nasilenie bólu, martwica kości	Osteolityczny ból kości

iv – dożylnie, sc – podskórnym.

Przedrukowano za zgodą z Paice JA. Pain at the end of life. In: Ferrell BR, Coyle N, eds. Oxford Textbook of Palliative Nursing. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2010:161-185.

kliniczne. Korzystne może być ich działanie nasenne i poprawiające nastrój. W tabeli 3 wymieniono leki przeciwdepresyjne oraz inne leki wspomagające leki przeciwbólowe.

Nowsze inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, w tym wenlafaksyna i duloksetyna, okazały się skuteczne w łagodzeniu bólu neuropatycznego.^{133,134} Dodatkową ich zaletą jest przeciwdziałanie uderzeniom gorąca, częstemu i niepokojącemu objawowi obserwowanemu zwłaszcza u chorych na raka piersi w trakcie hormonoterapii. Stwierdzono jednak ważną interakcję między tamoksyfenem a silnymi inhibitorami enzymu CYP 2D6, w tym duloksetyny. Jednoczesne podawanie tych leków zmniejsza biologiczną dostępność tamoksyfenu, potencjalnie skracając czas przeżycia.¹³⁵ Przeciwbólowemu działaniu SSRI poświęcono niewiele badań.¹³⁰

Do leków przeciwpadaczkowych najczęściej stosowanych w zwalczaniu bólu nowotworowego należą gabapentyna i pregabalina.¹³⁶ Działają one na podjednostki alfa- δ napięciowo-zależnych kanałów wapniowych. Intensywnie badano przydatność obu tych leków w wielu nienowotworowych zespołach neuropatycznych.¹³⁷ Wyniki niedawnej analizy świadczą o ich znaczącym oddziaływaniu w praktyce klinicznej.¹³⁰ Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zawroty głowy, u niektórych chorych dochodzi też do zatrzymania płynów. U chorych z neuropatią opisywano też skuteczność innych leków przeciwdrgawkowych, w tym lamotryginy, lewetyracetamu, tiagabiny, topiramatu i lakozamidu, ale dane o ich skuteczności nie są jednoznaczne.¹³⁰ Podobnie jak większość adiuwantowych leków przeciwbólowych, można je łączyć z opioidami, zwłaszcza u chorych skarżących się na bóle o umiarkowanym lub dużym nasileniu. Analiza badań z udziałem chorych na nowotwory ujawniła większą skuteczność tak skojarzonego leczenia, obserwowaną zwykle w ciągu 4-8 dni, zwłaszcza jeśli zawierało ono gabapentynę.¹³⁸ Opisano też skuteczność gabapentyny w łagodzeniu zapalenia błon śluzowych u chorych poddawanych jednocześnie radio- i chemioterapii.¹³⁹

Kortykosteroidy są od dawna wykorzystywane w łagodzeniu zespołów bólu neuropatycznego, w tym pleksopatii i bólu związanego z rozciąganiem torebki wątroby z powodu przerzutów.¹⁴⁰ Leki te są również skuteczne w zwalczaniu bólów kostnych z uwagi na swe działanie przeciwzapalne, łagodzą też natężenie bólu w niedrożności jelit wywołanej nowotworem złośliwym. Niestety, ich skuteczność w zwalczaniu bólu nowotworowego oceniano zaledwie w bardzo niewielu badaniach. Deksametazon najslabiej wpływa na mineralokortykoidy. Jest dostępny w różnych postaciach, w tym doustnej, dożylniej, podskórnej i zewnątrzoponowej. Standardowa dawka wynosi od 4 do 24 mg/24 i można ją podawać raz na dobę dzięki temu, że okres półtrwania tego leku

jest długi.³ Dawki sięgające 100 mg wykorzystuje się w łagodzeniu bardzo silnego bólu. Podczas wstrzyknięcia dożylnego lek należy podawać powoli, by uniknąć nieprzyjemnego uczucia pieczenia i swędzenia w okolicy kroczka. Długotrwałe stosowanie deksametazonu może prowadzić do wystąpienia miopatii i martwicy kości.¹⁴¹

Leki znieczulające miejscowo hamują przepływ jonów przez błony komórek nerwowych.¹⁴² Są one przydatne w zapobieganiu bólowi związanemu z wykonywanymi zabiegami i w łagodzeniu bólu neuropatycznego. Można je podawać miejscowo, dożylnie, podskórnie lub przewodowo.¹⁴³ Wykazano, że lidokaina stosowana w postaci żelu lub plastra zmniejsza ból występujący w przebiegu neuropatii po przebytych zakażeniu wirusem opryszczki oraz ból nowotworowy.^{143,144} Dożylnie lub podskórnie podawanie lidokainy w dawce 1-5 mg/kg, trwające ponad godzinę, a następnie zastosowanie jej w ciągłym wlewie dożylnym z prędkością 1-2 mg/kg/h zmniejszało trudny do opanowania ból neuropatyczny u chorych leczonych w szpitalu lub hospicjum domowym.¹⁴² Podawanie lidokainy lub bupiwakainy do przestrzeni nadtwardówkowej bądź podpajęczynówkowej, połączone z leczeniem opioidem, łagodziło ból neuropatyczny.¹⁴⁵

Uważa się, że antagoniści receptora NMDA hamują wiązanie glutaminianu i innych aminokwasów pobudzających w rdzeniu kręgowym. Najczęściej stosowana ketamina może być podawana wieloma drogami: doustnie, dożylnie, podskórnie, donosowo, podjęzykowo, zewnątrzoponowo, podpajęczynówkowo i miejscowo. Typowa doustna dawka ketaminy wynosi 10-15 mg co 6 godzin. Pozajelitowo lek podaje się zazwyczaj w dawce 0,04 mg/kg/h, miareczkując do dawki maksymalnej sięgającej 0,3 mg/kg/h. Działanie przeciwbólowe pojawia się po 15-30 min i trwa od 15 minut do 2 godzin. Włączenie ketaminy wymaga zmniejszenia dawki opioidu o 25-50%, by zapobiec sedacji. Chociaż w analizie bazy Cochrane nie odnaleziono wystarczająco wielu badań, by określić bezpieczeństwo i skuteczność ketaminy w łagodzeniu bólu nowotworowego, opisy przypadków i wyniki badań przeprowadzonych w niewielkich grupach uczestników sugerują możliwość jej wykorzystywania u dorosłych i dzieci chorych na nowotwór w celu łagodzenia bólu neuropatycznego opornego na leczenie lub zmniejszenia dawek opioidów.¹⁴⁶ Rutynowe zastosowanie ketaminy ogranicza występowanie zaburzeń poznawczych i innych działań niepożądanych. Ponadto jej postać doustna nie jest dostępna na rynku w Stanach Zjednoczonych. Roztwór przeznaczony do stosowania pozajelitowego można podać doustnie, po zamaskowaniu jego gorzkiego smaku sokiem lub coca-colą.

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, skrzyżowaniem grup i zastosowaniem dwóch dawek leku, w niewielkiej ($n=10$) grupie chorych

na nowotwór, powodujący dolegliwości bólowe nieustępujące pod wpływem działania morfiny, oceniano przydatność ketaminy podawanej we wstrzyknięciu dożylnym w dawce 0,25 lub 0,50 mg/kg. Obie dawki leku, a zwłaszcza większa z nich, znamienne zmniejszały nasilenie bólu niemal u wszystkich chorych. Obserwowanymi działaniami niepożądanymi były halucynacje oraz nieprzyjemne wrażenia poznawcze, odpowiadające na leczenie diazepamem podawanym dożylnie w dawce 1 mg.¹⁴⁷ W innym niewielkim badaniu uczestniczyły małe dzieci oraz nastolatki otrzymujące duże dawki opioidów, które niewystarczająco skutecznie opanowywały ból. Oceniano wśród nich wpływ dodania małej dawki ketaminy. U 8 spośród 11 badanych stwierdzono poprawę i możliwość zmniejszenia dawki opioidu.¹⁴⁸

Bisfosfoniary hamują resorpcję kości przez osteoklasty i łagodzą ból występujący w przebiegu przerzutów nowotworowych do kości oraz szpiczaka mnogiego.^{43,149} Wykazano, że pamidronian disodowy zmniejsza natężenie bólu, hiperkalcemię oraz częstość występowania zaburzeń w układzie kostnym u chorych na raka piersi lub szpiczaka mnogiego.^{150,151} Dawkę leku powtarza się co 4 tygodnie, a działanie przeciwbólowe występuje w 2-4 tygodniu. Mimo tych doświadczeń połączona analiza 2 randomizowanych badań z grupą kontrolną, przeprowadzonych z udziałem chorych z bólem w przebiegu raka gruczołu krokowego, nie ujawniła złagodzenia dolegliwości ani zapobiegania złamaniom kości.¹⁵² Również kwas zoledronowy łagodzi bóle powodowane przez przerzuty nowotworowe do kości, a w co najmniej jednym badaniu wykazano, że jest on skuteczniejszy od pamidronianu.^{153,154} Inny bisfosfoniary, ibandronian, można podawać zarówno doustnie, jak i dożylnie. W niewielkim badaniu zmniejszał on ból u kobiet chorych na raka piersi z przerzutami.¹⁵⁵ Nowszy lek z tej grupy, denozumab, jest przeciwciałem monoklonalnym hamującym ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika kappa-B (RANK), dzięki czemu zmniejsza utratę masy kostnej. Zarejestrowano go do leczenia kobiet po menopauzie obciążonych ryzykiem wystąpienia osteoporozy,¹⁵⁶ a ostatnio również do zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych z przerzutami nowotworów litych do kości.¹⁵⁷ Leki opracowane wcześniej, m.in. klodronian i etydronian sodu, wydają się nie wykazywać działania przeciwbólowego lub jest ono niewielkie.¹⁵⁸ Kłopotliwym działaniem niepożądanym leczenia bisfosfoniarami jest rozwój martwicy zuchwy. Najczęściej występuje on u chorych otrzymujących leki z tej grupy dożylnie, chorych na nowotwór lub chorych po niedawnym usunięciu zęba albo operacji stomatologicznej.¹⁵⁹

Kalcytonina jest dostępna w postaci preparatów do stosowania podskórnego lub donosowego. Typowa dawka podskórna lub donosowa wynosi 100 do 200 j.m./24 h. Chociaż w bazie danych Cochrane nie znaleziono żad-

nych dowodów uzasadniających stosowanie kalcytoniny w łagodzeniu bólów kostnych, niektórzy sugerują jej wykorzystywanie u chorych, u których inne metody zawodły.¹⁶⁰

Uważa się, że stosowana miejscowo kapsaicyna łagodzi ból, hamując uwalnianie substancji P. Wykazano jej przydatność w zwalczaniu bólu towarzyszącego zespołowi po mastektomii, neuralgii po zakażeniu wirusem opryszczki oraz bólu neuropatycznego po operacji u chorych na nowotwór.¹⁶¹ Zwiększenie nasilenia bólu i pieczenie przyczyniają się jednak często do przerwania leczenia. Wykazano, że miejscowe zastosowanie plastra z kapsaicyną w dużym stężeniu (8%), utrzymywanego przez godzinę, skutecznie łagodzi neuropatię po przebytym zakażeniu wirusem opryszczki u nosicieli wirusa nabytego ludzkiego niedoboru odporności.^{162,163} Być może okaże się ona również skuteczna u chorych z bólem nowotworowym.

Duże zainteresowanie i jednocześnie kontrowersje budzi zastosowanie kanabinoidów w łagodzeniu bólu nowotworowego. Poznano cechy receptorów kanabinoidowych (cannabinoid receptors, CB1 i CB2), dzięki czemu pogłębiono wiedzę o ich znaczeniu w powstawaniu bólu. Umożliwiło to również opracowanie bardziej wybiórczych leków działających przeciwbólowo, nie wywierając przy tym depresyjnego wpływu na ośrodkowy układ nerwowy, obserwowanego podczas stosowania tetrahydrokanabinolu. Udowodniono skuteczność niektórych nowych związków o działaniu wybiórczym, zastosowanych w badaniach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych bólu nowotworowego i niezwiązanego z nowotworem, a także w badaniach z udziałem chorych z neuropatią w przebiegu stwardnienia rozsianego.^{164,165} Analiza opublikowanego dotąd piśmiennictwa oceniającego kanabinoidy zarejestrowane obecnie do stosowania u ludzi wskazuje jednak ich umiarkowaną skuteczność i działania niepożądane porównywalne z obserwowanymi dla innych leków.¹⁶⁶ Obawy budzą nadal późne skutki leczenia kanabinoidami oraz uregulowania prawne ich stosowania.¹⁶⁷

Leczenie przeciwnowotworowe

W celu łagodzenia objawów nowotworu złośliwego wykorzystuje się chemioterapię paliatywną. Przykładem jest jej zastosowanie, by zmniejszyć duszność występującą w przebiegu raka płuca. Radioterapia stosowana w pojedynczej albo w wielu frakcjach może bardzo skutecznie zwalczać bóle wywołane przerzutami do kości lub innymi zmianami.¹⁶⁸ Wybierając metodę leczenia, należy uwzględnić cele chorego, jego stopień sprawności, wrażliwość nowotworu oraz potencjalne działania niepożądane. Zasadnicze znaczenie ma określenie celów postępowania w rozmowie z chorym i jego rodziną.¹⁶⁹

Drogi podania leków

Możliwość podawania leków różnymi drogami jest szczególnie przydatna w onkologii. W badaniu, podczas którego oceniano chorych na 4 tygodnie, tydzień i dobę przed śmiercią, opioidy podawano nadal doustnie odpowiednio u 62, 43 i 20% chorych.¹⁷⁰ Jeśli podawanie leków doustnie przestaje być możliwe, alternatywą jest stosowanie ich podjęzykowo, pod policzek, doodbytniczo, przezskórnie, podskórnie, domięśniowo, dożylnie, wziewnie, donosowo, przewodowo lub obwodowo (miejscowo). Na farmakokinetykę opioidu wpływają jego rozpuszczalność w tłuszczach oraz wielkość cząsteczki warunkująca jego transport przez błony biologiczne. Możliwość podawania leku określoną drogą nie jest równoważna z jego skutecznością. Na przykład morfina stosowana miejscowo nie jest dostępna biologicznie, opublikowano jednak pojedyncze opisy jej skuteczności.¹⁷¹

Istnieje wiele możliwości podawania leku chorym, którzy nie mogą połykać tabletek. Są wśród nich stosowanie leku w postaci płynu lub wysypanie z kapsułek morfiny o długotrwałym działaniu mikrogranulek leku i umieszczenie ich w musie jabłkowym albo innych miękkich produktach żywnościowych. Chorzy z zaburzeniami połykania łatwiej mogą połknąć roztwory morfiny i oksykodonu, można też zastosować u nich niewielkie objętości stężonego roztworu (np. 20 mg/ml) pod język lub pod policzek.^{172,173} Na rynku jest również dostępny hydromorfon w płynie, ale nie jest to roztwór o większym stężeniu. Większość podanych w postaci płynów opioidów spływa do gardła i jest wchłaniana w przewodzie pokarmowym. Korzystne wyniki przyniosła ocena miejscowego zastosowania morfiny w postaci roztworu do płukania jamy ustnej u chorych z zapaleniem błon śluzowych w następstwie chemioterapii.¹⁷⁴

Chorym, którzy nie mogą połykać, leki podaje się m.in. przez zgłębnik służący żywieniu dojelitowemu. Przed wprowadzeniem mikrokapsulek morfiny o długotrwałym działaniu trzeba uwzględnić średnicę zgłębnika, by nie spowodować jego niedrożności. Na rynku są też dostępne leki w postaci czopków, czopków złożonych lub wlewk podawanych do odbytnicy lub przetoki jelitowej. Po zastosowaniu doodbytniczemu tabletek morfiny o przedłużonym działaniu osiągała ona maksymalne stężenie w surowicy później niż po podaniu doustnym, a jej dostępność biologiczna wyniosła około 90%.¹⁷⁵ Dostępność biologiczna metadonu podanego doodbytniczo jest zbliżona do obserwowanej po podaniu doustnym.⁸⁷ Przeciwwskazaniami do wykorzystania tej drogi podania mogą być małopłytkowość, neutropenia lub bolesne zmiany w odbytnicy. Wybierając drogę podania leku, trzeba uwzględnić obciążenie opiekunów. Podanie leku doodbytniczo choremu nieprzytomnemu lub niezdolnemu do pomocy podczas zmiany pozycji może sprawić trudność członkom jego rodziny.

Fentanyl jest dostępny w kilku postaciach, m.in. doustnej wchłaniającej się przez błony śluzowe (jest zawarty w aplikatorze, którym chorzy pocierają błonę śluzową jamy ustnej, dzięki czemu lek szybko się wchłania), dopoliczkowej w postaci rozpuszczalnych filmów polimerowych oraz tabletek podpoliczkowych.¹⁷⁶⁻¹⁷⁹ Podawanie opioidów o długotrwałym działaniu w stałych odstępach czasu nie pozwala przewidzieć skutecznej dawki fentanylu, dlatego należy go dawkować ostrożnie. Można się spodziewać szybszego złagodzenia bólu niż po zastosowaniu morfiny uwalnianej natychmiast.

Obecnie nie jest dostępny na rynku czysty agonista opioidowy do podawania drogą donosową. Wczesne badania dotyczące fentanylu, hydromorfonu i morfiny sugerują, że może to być skuteczna alternatywa.^{78, 180, 181}

Pozajelitowo opioidy podaje się podskórnio lub dożylnie. Podawanie ich domięśniowo chorym na nowotwory jest niewskazane, ponieważ wywołuje ból, a układowe wychwytywanie leku jest zmienne. Zastosowanie dożylnie zapewnia szybkie działanie leku, wymaga jednak uzyskania dostępu do żyły, które może być trudne i stwarza ryzyko zakażenia. Po wstrzyknięciu podskórnym lek zaczyna działać nieco później, a nasilenie jego działania jest mniejsze niż po podaniu dożylnym, natomiast ciągle wlew podskórny zapewnia jednakowo skuteczne znieczulenie.¹⁸² W celu podskórnego wstrzyknięcia leku wykorzystuje się igłę wprowadzaną pod skórę z dołączoną fabrycznie strzykawką, co pozwala uniknąć stosowania kosztownych pomp infuzyjnych.¹⁸³ Wlewy podskórne można podawać z szybkością 10 ml roztworu/h, ale większość chorych bez trudu toleruje szybkość 2-3 ml/h.¹⁸⁴

Dokanałowo leki podaje się do przestrzeni nadtwardówkowej lub podpajęczynówkowej. Są to opioidy, leki znieczulające miejscowo lub leki α_2 -adrenergiczne (np. klonidyna), ułatwiające łagodzenie uporczywego bólu nowotworowego lub skuteczne u chorych nieterulujących układowego podania opioidów.¹⁸⁵ W randomizowanym badaniu z grupą kontrolną wykazano korzystny wpływ takiego postępowania u chorych z dolegliwościami bólowymi wywołanymi przez nowotwór.¹⁸⁶ Trzeba jednak uwzględnić, że leczenie to wymaga umiejętności podawania leków tą drogą, posiadania odpowiedniego sprzętu, jest kosztowne, może też obciążać osoby sprawujące opiekę nad chorym.¹⁸⁷

Morfina podawana miejscowo jest słabo dostępna biologicznie i nie powinna być wykorzystywana w zwalczaniu bólu występującego w przebiegu nowotworu. Kontrowersje budzi przydatność morfiny i innych opioidów stosowanych miejscowo na otwartych powierzchniach, takich jak odleżyny. Opisy przypadków chorych oraz wyniki badań otwartych sugerują skuteczność takiego postępowania, ale w randomizowanym badaniu z grupą kontrolną morfina stosowana miejscowo w celu leczenia bolesnych owrzodzeń skórnych nie wykazała

przewagi nad placebo.¹⁸⁸ Analiza dostępności biologicznej morfiny podawanej na otwarte owrzodzenia ujawniła, że układowe wychwytywanie leku jest niewielkie, co może tłumaczyć jej małą skuteczność.¹⁸⁹

Przezkórna forma stosowania fentanylu stała się powszechna, a zakres jego dawkowania jest szeroki (plastry uwalniające 12,5, 25, 50, 75 lub 100 µg leku/h), dzięki czemu jest on szczególnie przydatny u chorych z zaburzeniami połykania.^{190,191} Skuteczność i tolerancja leku są porównywalne do obserwowanych w przypadku doustnej morfiny o przedłużonym czasie uwalniania.⁸⁸ Sugerowano, że fentanyl może powodować zaparcia rzadziej niż długo działająca morfina. W niewielkiej podgrupie chorych pojawiają się objawy podrażnienia skóry przez klej plastra. Spryskanie obszaru skóry, na którym planuje się umieścić plaster, roztworem steroidu wykorzystywanym w leczeniu chorych na astmę i odczekanie, aż skóra wyschnie, może zapobiec wystąpieniu reakcji skórnych. U niewielkiego, ale znaczącego odsetka chorych działanie przeciwbólowe słabnie w ciągu zaledwie 48 godzin i wymagają oni zastosowania nowego plastra. Jak już wspomniano, wyniszczenie nowotworowe ogranicza stężenie fentanylu w surowicy. Ponieważ dawkowanie leku jest empiryczne, nie można wykluczyć stosowania plastrów z fentanylem u takich chorych, trzeba jednak liczyć się z koniecznością zwiększania dawek. Wczesne wyniki badań z użyciem przezskórnej buprenorfiny są zachęcające.¹⁹²

ZASADY ZWALCZANIA BÓLU NOWOTWOROWEGO

Podstawowe wytyczne pozwolą zoptymalizować działania farmakologiczne podejmowane wobec chorych z bólem w przebiegu nowotworu. Postępowanie to polega na przewidywaniu bólu, zapobieganiu jego wystąpieniu i leczeniu chorych z objawami oraz działaniami niepożądanymi leków. Opracowując plan leczenia trzeba mieć świadomość możliwości interakcji między lekami oraz między lekami a chorobą. Dawki leków przeciwbólowych należy miareczkować, uwzględniając cele chorego, nasilenie bólu oraz działania niepożądane leków. Na modyfikację planu leczenia wpływa to, czy chory może funkcjonować i spać, jaki jest jego stan emocjonalny, jak chory i jego opiekunowie oceniają wpływ bólu na jakość jego życia. W trakcie ustalania dawki leku niezbędne jest częste monitorowanie stanu chorego.

Jeśli do planu leczenia włącza się opioidy, bezwzględnie konieczna jest łatwość zmiany jednego z nich na inny lub zmiany drogi ich podawania, gdy eskalacja dawki nie wystarcza do opanowania bólu.¹⁹³ W celu uniknięcia pomyłek za wspólny mianownik przyjęto odpowiedniki dawek morfiny. Wykorzystuje się tabele zawierające

dawki równoważne, pamiętając, że są w nich podane wartości przybliżone (standardowe dawki równoważne przedstawiono w tabeli 4). Z uwagi na niepełną tolerancję krzyżową należy zmniejszyć dawkę wprowadzanego nowego opioidu, zwykle o 25%. U większości chorych ze stałymi zespołami bólowymi stosuje się leki o przedłużonym czasie uwalniania podawane o stałych porach.⁵¹ Leki uwalniane natychmiast muszą być dostępne w celu złagodzenia bólu przebijającego. Zapisując lek, trzeba uwzględnić jego koszt i łatwość przyjmowania, a także inne zagadnienia wpływające na przestrzeganie zasad leczenia. Znakomitą pomocą dla praktykujących lekarzy są opracowane przez NCCN wytyczne zwalczania bólu u dorosłych.⁴ Na rycinach 1 i 2 przedstawiono wytyczne dotyczące rozpoczynania leczenia krótko działającymi opioidami chorych, którzy nie otrzymywali dotąd leków z tej grupy, a także chorych z tolerancją na opioidy. U chorych ze złożonymi zespołami bólowymi lub chorych, u których postępowanie standardowe okazało się nieskuteczne, należy zasięgnąć rady specjalistów w zwalczaniu bólu.

Bezpieczne przechowywanie

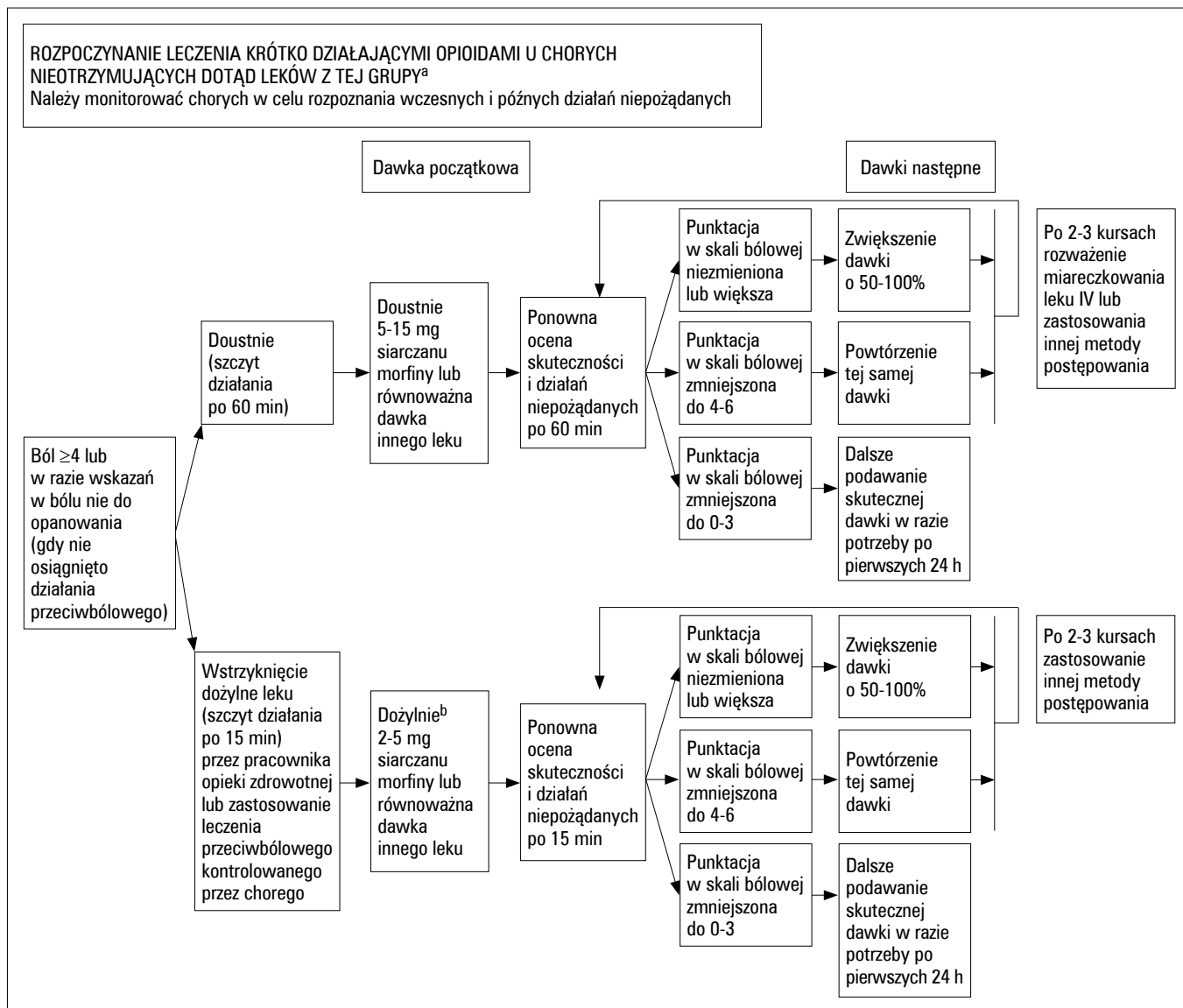
Poważnym problemem jest wykorzystywanie zapisywanych chorym leków, w tym opioidów, przez inne osoby. Natomiast przedostanie się leków do wody stwarza zagrożenie dla środowiska. Chorym i ich opiekunom trzeba zalecić przechowywanie leków w bezpiecznym i zamkniętym miejscu, niedostępnym dla

TABELA 4

Przybliżone równoważne dawki najczęściej stosowanych opioidowych leków przeciwbólowych		
Leki	Podaż pozajelitowa	Podaż do przewodu pokarmowego
Morfina	10 mg	30 mg
Kodeina	130 mg	200 mg (niezalecana)
Fentanyl	50-100 µg	Doustnie przez błony śluzowe lub pod policzek
Hydrokodon	Niedostępna	30 mg
Hydromorfon	1,5 mg	7,5 mg
Leworfanol ^a	2 mg	4 mg
Metadon ^a		
Oksykodon	Niedostępna	20 mg
Oksymorfon	1 mg	10 mg
Tramadol	Niedostępna	50-100 mg

^aOkres półtrwania tych leków jest długi, dlatego mogą one gromadzić się w organizmie. Konieczne jest zatem staranne monitorowanie chorych w pierwszych kilku dniach leczenia. Informacje o konwersji metadonu podano w tekście. Przedrukowano za zgodą z Paice JA. Pain at the end of life. In: Ferrell BR, Coyle N, eds. Oxford Textbook of Palliative Nursing. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press, 2010:161-185.

RYCINA 1



Rozpocznienie leczenia krótko działającymi opioidami u chorych nieotrzymujących dotąd leków z tej grupy.

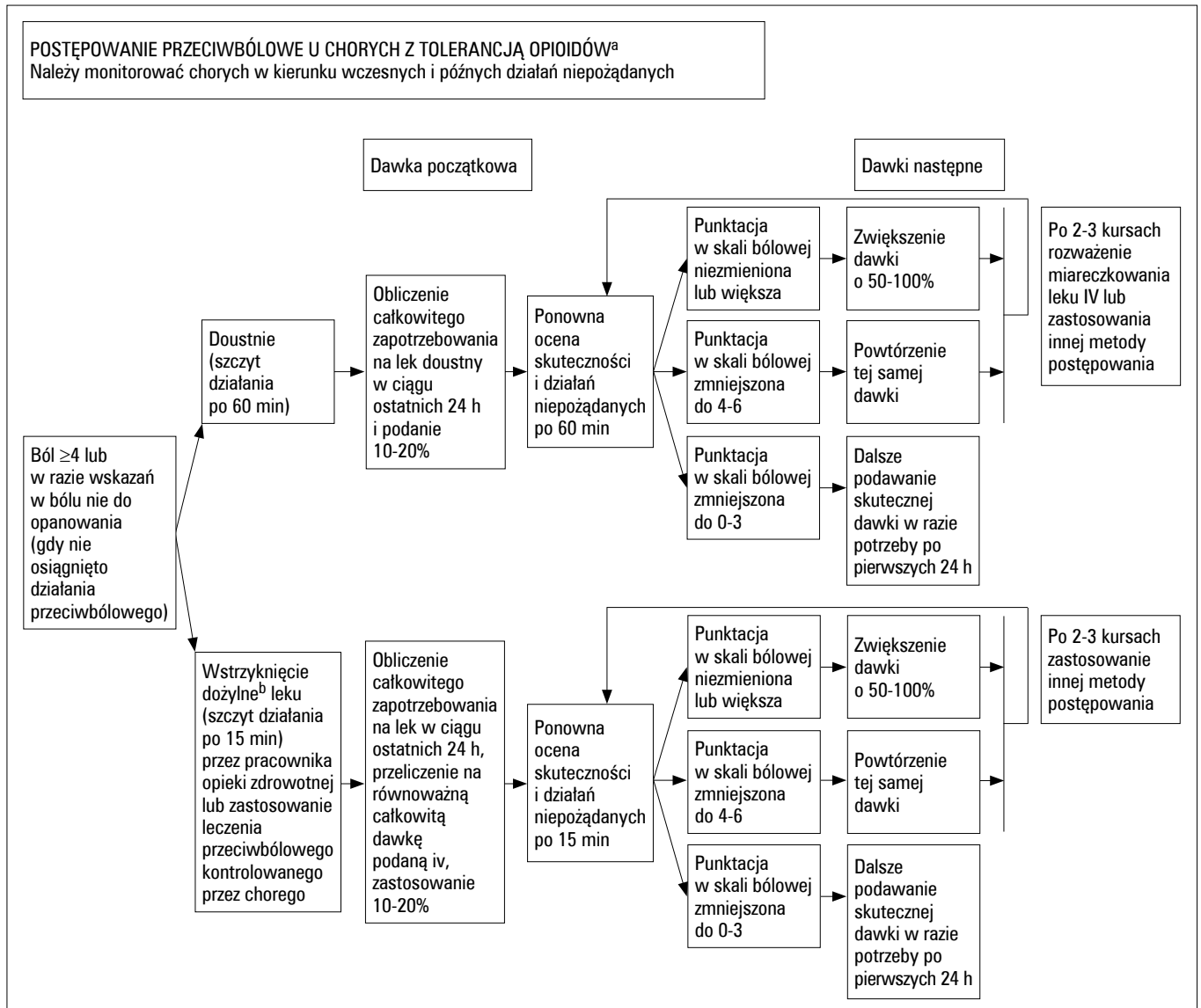
IV – dożylnie. ^aOkreślenie nieleczeni opioidami oznacza chorych, którzy nie otrzymują ich przewlekle codziennie. ^bZamiast iv lek można podać podskórnie, ale wówczas jego działanie rozpoczyna się w ciągu 30 min.

Przedrukowano za zgodą z National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) for Adult Cancer Pain V.1.2010. © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Wszelkie prawa zastrzeżone. NCCN Guidelines™ ani zamieszczone tu ilustracje nie mogą być w żadnej formie i z żadnej przyczyny powielane bez uzyskania zgody NCCN. Z najnowszą pełną wersją wytycznych NCCN można się zapoznać na stronie internetowej NCCN.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES™ i inne produkty NCCN są zastrzeżone znakiem firmowym należącym do National Comprehensive Cancer Network, Inc.

dzieci i osób postronnych. Wszyscy członkowie rodziny powinni kontrolować stan leków. Leki, które utraciły ważność lub przestały być potrzebne, należy oddać do wyznaczonych miejsc bezpiecznego ich przechowywania (takie usługi świadczą niektóre apteki lub oddziały

policji, często we współpracy z Environmental Protection Agency). Jeśli takich możliwości nie ma, rozkład tabletek zapewnia umieszczenie ich w pojemniku na śmieci z dodatkiem płynu lub w mokrych fusach po kawie. Dzięki temu nie przedostaną się one bezpośrednio

RYCINA 2

**Postępowanie przeciwbólowe u chorych z tolerancją opioidów.**

iv – dożylnie. ^aMianem chorych z tolerancją opioidów określa się osoby przewlekle przyjmujące opioidy podawane codziennie. ^bZamiast iv lek można podać podskórnie, ale wówczas jego działanie rozpocznie się w ciągu 30 min.

Przedrukowano za zgodą National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) for Adult Cancer Pain V.1.2010 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. Wszelkie prawa zastrzeżone. NCCN Guidelines™ ani zamieszczone tu ilustracje nie mogą być w żadnej formie i z żadnej przyczyny powielane bez uzyskania zgody NCCN. Z najnowsza pełną wersją wytycznych NCCN można się zapoznać na stronie internetowej NCCN.org NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES™ i inne produkty NCCN są zastrzeżone znakiem firmowym należącym do National Comprehensive Cancer Network, Inc.

nio do ujęć wody ani nie będą rozprowadzane umyślnie lub nieumyślnie (więcej informacji na stronach internetowych: <http://www.painfoundation.org/painsafe/safety-tools-resources/> i <http://notinmyhouse.drugfree.org/steps.aspx#monitor>).^{194,195}

Metody leczenia interwencyjnego

W zwalczaniu bólu nowotworowego mogą być przydatne różne metody interwencyjne, w tym blokady nerwów, wertebroplastyka, kyfoplastyka i inne.^{3,196-199}

Kilka z nich oceniono w badaniach klinicznych z grupą kontrolną. Wyjątkiem jest blokada nerwu trzewnego, która okazała się skuteczniejsza od morfiny u chorych z bólami powodowanymi przez nieresekcyjnego raka trzustki.²⁰⁰ Wertenoplastyka polega na wstrzyknięciu polimetakrylanu do trzonu kręgu, co przywraca stabilność mechaniczną, zmniejszając przy tym ból i objawy neurologiczne.²⁰¹ Kyfoplastyka jest podobnym zabiegiem, podczas którego najpierw wprowadza się do kręgu balon spełniający rolę komory dla wstrzykiwanej substancji. Przydatność tych technik oceniano przede wszystkim w zwalczaniu bólu u chorych na szpiczaka mnogiego. Perspektywna ocena przeszłokórnej ablacji przerzutów kostnych falami o częstotliwości radiowej wykazała lepsze opanowanie bólu.²⁰² Sugerowano przydatność stymulacji rdzenia kręgowego w leczeniu chorych z neuropatią obwodową po chemioterapii.²⁰³ Złagodzenie bólu uzyskiwano też po wstrzyknięciu toksyny botulinowej w miejsca nadmiernej sztywności, napięcia i bólu mięśni. Mimo powszechnego wykorzystywania tej metody w zwalczaniu migren i bólu przewlekłego dopiero od niedawna zastosowano ją w łagodzeniu bólu u chorych na nowotwory, u których powstały zwłóknienia popromienne, takie jak dystonia szyjna, nerwoból nerwu trójdzielnego i bóle głowy.²⁰⁴

Wybór jednej z technik zależy od współpracy danego ośrodka ze specjalistami w tej dziedzinie rozumiejącymi swoiste potrzeby chorych na nowotwory. Onkolodzy powinni ściśle współpracować z anestezjologami, radiologami interwencyjnymi, neurochirurgami i innymi specjalistami, by wybrać właściwych chorych, u których można zastosować te metody. Działania interwencyjne muszą być poprzedzone badaniami obrazowymi, a także oceną profilu hematologicznego, by upewnić się, że liczba krwinek płytkowych jest wystarczająca w celu uniknięcia powikłań krwotocznych. Należy też uwzględnić stan ogólny chorego i możliwość przeprowadzenia u niego zabiegu.

Techniki fizjoterapeutyczne

Uzupełnieniem farmakologicznego zwalczania bólu nowotworowego mogą być takie działania, jak aktywność fizyczna, fizjoterapia, protetyka i urządzenia wspomagające.^{205,206} Najlepiej, gdy lekarze specjalizujący się w medycynie sportowej i rehabilitacji przedstawią onkologom najkorzystniejsze metody postępowania z poszczególnymi chorymi. Należy przy tym uwzględnić możliwości uczestnictwa chorych i ich opiekunów w takich działaniach, w tym stopień zmęczenia, zainteresowanie, świadomość i inne czynniki. Częstość objawem występującym u chorych na nowotwory jest obrzęk chłonny, a jego zwalczanie jest znakomitym przykładem współpracy ze specjalistami w medycynie sportowej

i rehabilitacji.²⁰⁷ Aktywność fizyczna, odblokowanie ręczne i inne techniki fizjoterapii mogą się przyczynić do zmniejszenia obrzęku i złagodzenia bólu.²⁰⁸ Wyjaśnienie roli tych metod w zwalczaniu bólu wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

Metody poznawczo-behawioralne i fizyczne

Ból został opisany wyżej jako ogólnie wyniszczające doświadczenie obejmujące sferę fizyczną, psychospołeczną i duchową. Dlatego zwalczanie bólu nowotworowego nieodłącznie wymaga leczenia skojarzonego uwzględniającego działania poznawczo-behawioralne. Staranna ocena bólu pozwala na rozpoznanie współistniejących zaburzeń psychicznych, takich jak depresja lub niepokój, a także psychospołecznych następstw bólu, w tym strachu, bezsenności lub pobudzenia. Znako- mitą pomocą w ocenie tych czynników służą wytyczne NCCN dotyczące stresu (NCCN psychological distress guidelines).⁴¹

Onkologia psychospołeczna bardzo się rozwinęła w ostatnim dwudziestolecu, bezspornie udowodniono też skuteczność interwencji poznawczo-behawioralnych. Pracownicy społeczni i psychologowie zyskali doświadczenie w ocenie potrzeb psychicznych i metodach radzenia sobie z chorobą. Chorzy i ich rodziny powinni mieć świadomość, że w przebiegu nowotworu można się spodziewać wystąpienia reakcji emocjonalnych, a zastosowanie działań psychospołecznych może pomóc im w radzeniu sobie z leczeniem lub objawami, takimi jak ból.

Działania psychospołeczne mają na celu zwiększenie poczucia kontroli nad bólem lub chorobą podstawową. Bardzo przydatne mogą być ćwiczenia oddechowe, relaksacyjne, wyobraźni, hipnoza i inne terapie behawioralne. Działania fizyczne, takie jak masaże, zastosowanie ciepła lub zimna, akupunktura, akupresura i inne metody fizyczne, można prowadzić w porozumieniu z fizjoterapeutą. Zabiegi te mogą w znacznym stopniu uświadomić choremu, że panuje nad sytuacją, a także ograniczyć poczucie bezradności jego opiekunów uczestniczących w działaniach zmierzających do złagodzenia bólu.⁴¹

Wdrażając działania poznawczo-behawioralne lub interwencje medycyny sportowej, należy także brać pod uwagę zagadnienia kulturowe. Wielu chorych ma swoje kulturowe przekonania dotyczące takich działań, a w łagodzeniu bólu najsukcesowniej mogą się okazać środki domowe, rytuały, modlitwy i inne praktyki duchowe. Onkologia integracyjna łączy główne metody leczenia przeciwnowotworowego z metodami uzupełniającymi o skuteczności opartej na dowodach.²⁰⁹ Wśród interwencji psychospołecznych zmierzających do złagodzenia bólu nowotworowego mogą się znaleźć edukacja dotycząca bólu nowotworowego, hipnoza i ćwiczenie wyobraźni oraz trening w radzeniu sobie z chorobą.²¹⁰

Programy edukacyjne to jedne z działań podejmowanych najczęściej w przełamywaniu barier w zwalczaniu bólu nowotworowego, a prowadzone obecnie badania silnie dowodzą możliwości edukacji na temat bólu, jej opłacalności i skuteczności w onkologii.^{7,210} Hipnoza i ćwiczenia wyobraźni wydają się korzystne w łagodzeniu ostrego bólu wywołanego zabiegami. Wykazano ich korzystne działanie u chorych oczekujących na biopsję piersi.²¹¹ Wpływ tych metod jest mniej wyraźny u chorych z bólem przewlekłym, a określenie ich rzeczywistej przydatności wymaga przeprowadzenia dalszych badań. Szkolenie w stosowaniu technik radzenia sobie ze stresem może przynieść korzyść chorym i ich opiekunom zmagającym się z przewlekłym bólem nowotworowym, choć nie określono zakresu ani składowych takiego szkolenia.²¹⁰ Do innych metod integracyjnych i behawioralnych przydatnych w leczeniu bólu nowotworowego należą masaże i akupunktura.²⁰⁹

Zwiększa się zainteresowanie potrzebami duchowymi w opiece onkologicznej i problemami egzystencjalnymi, często związanymi z bólem.²¹² Ból wywołuje cierpienie i może zostać uznany za niezbędny element choroby lub akt odkupienia. Społeczeństwo jest coraz bardziej zróżnicowane kulturowo, co sprawia, że wierzenia oraz praktyki religijne i duchowe chorych są różne. W opiece nad chorymi konieczne powinni uczestniczyć kapelani i inni duchowni. Określenie potrzeb duchowych powinno wchodzić w skład rutynowego badania onkologicznego, oceniającego ból i wyniki jego zwalczania.⁴²

OKREŚLONE POPULACJE CHORYCH

Chorzy w podeszłym wieku

Ponad 60% chorych, u których rozpoznano nowotwór, jest w wieku powyżej 65 lat, a w następnej dekadzie można się spodziewać znacznego wzrostu tego odsetka. Starzenie się społeczeństwa oraz coraz większe możliwości leczenia i wspierania chorych w podeszłym wieku sprawiły, że optymalne postępowanie z nimi wymaga połączenia doświadczeń onkologii i geriatry.^{213,214}

W piśmiennictwie poświęcono wiele miejsca zagadnieniu bólu u osób w podeszłym wieku, opracowano też wiele wytycznych klinicznych i algorytmów z myślą o tej grupie chorych. Panuje głębokie przekonanie, że ocena bólu u osób w podeszłym wieku powinna uwzględniać ocenę podstawowej choroby przewlekłej, której może towarzyszyć ból. Należy też określić zdolność takich chorych do wyrażania bólu oraz występowanie każdej związanej z wiekiem przeszkody w zwalczaniu bólu. Na przykład chorzy w podeszłym wieku mogą się wzbierać przed przyjmowaniem leków przeciwbólowych w obawie przed wystąpieniem sedacji lub ograniczeń w funk-

cjonowaniu, a także przed wystąpieniem takich działań niepożądanych, jak zaparcie.^{48,215}

W wielu badaniach udowodniono niedostateczne postępowanie przeciwbólowe u chorych w podeszłym wieku, stosowano bowiem małe dawki leków przeciwbólowych albo wyłącznie leki spoza grupy opioidów. Wytyczne APS, NCCN i American Geriatric Society zalecają wykorzystywanie takich samych metod farmakoterapii, jak u młodszych dorosłych, zgodnie z zasadą rozpoczynania od mniejszych dawek i powolnego ich zwiększania, a także wyrównywanie możliwych nieprawidłowości, np. osłabionego metabolizmu leków, i staranne miareczkowanie leku do czasu uzyskania skutecznej dawki.^{4,40,48}

W onkologii obserwuje się również wyraźne zwiększenie liczby chorych w wieku 85 lat lub więcej, tzw. najstarszych wśród starszych. Specjaliści w onkologii geriatrycznej podkreślają znaczenie indywidualnej oceny chorego, odgrywającej w wyborze leczenia większą rolę niż sam wiek. Dla wymagających długotrwałej opieki chorych w podeszłym wieku, cechujących się zaburzeniami funkcji poznawczych i trudnościami w nawiązywaniu porozumienia słownego, opracowano kilka skal oceny

TABELA 5

Zespoły przewlekłego bólu powstałe w następstwie leczenia przeciwnowotworowego	
Chirurgiczne zespoły bólowe	
Ból fantomowy po operacji	Ból po mastektomii
Ból po torakotomii	
Popromienne zespoły bólowe	
Ból/ucisk w klatce piersiowej	Popromienna martwica kości
Zapalenie pęcherza moczowego	Złamania kości miednicy
Zapalenie jelit	Ucisk nerwu obwodowego
Powstanie przetoki	Bóle wywodzące się ze spłotów nerwowych (pleksopatie)
Mielopatia	Zapalenie odbytnicy
Osteoporoza	Nowotwory wtórne
Przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi w następstwie przeszczepienia komórek macierzystych	
Zmiany skórne przypominające twardzinę	Ból podczas stosunku płciowego, ból pochwy
Ból i suchość oka	Parestezje
Ból jamy ustnej i ograniczona ruchomość żuchwy	Bóle stawów, bóle mięśni
Dyzuria	
Zespoły bólowe po chemioterapii	
Neuropatia obwodowa po chemioterapii	Martwica kości po leczeniu korynkosteroidami
Zespoły bólowe po hormonoterapii	
Złamania kompresyjne z powodu osteoporozy	Bóle stawów

zachowania.^{45,214} Pozwalają one lekarzowi rozpoznać ból na podstawie takich objawów, jak dźwięki wydawane przez chorego, marszczenie brwi, cofanie się, ruch kołyszący lub inne cechy pobudzenia.

Osoby po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego

Wraz z poprawą wskaźników przeżycia onkologodzy mogą się spodziewać zwiększenia liczby chorych z utrzymującymi się zespołami bólowymi. Bóle powodowane przez nowotwór są znane od dawna. Obecnie pojawiają się opisy długotrwałego bólu związanego z leczeniem (tab. 5).^{7,216,217} Chociaż takie zespoły bólowe często charakteryzuje się na podstawie rodzaju zastosowanego leczenia, zasadnicze znaczenie ma uświadomienie sobie, że większość chorych otrzymuje leczenie skojarzone, a zespoły bólowe mogą odzwierciedlać wspólne następstwa terapii (np. napromieniania w połączeniu z działaniem fluorouracylu). Od dawna jest znany przewlekły ból utrzymujący się po operacji, np. ból fantomowy po amputacji kończyny lub przewlekłe zespoły bólowe po torakotomii albo mastektomii. Zespoły popromienne ujawniają się w okresie od pół roku do 20 lat po leczeniu. Nie przeprowadzono wprawdzie systematycznych badań, opisywano jednak takie późne powikłania, jak powstawanie przetok, pleksopatia i złamania kości.²¹⁸⁻²²⁰ Długotrwałe leczenie kortykosteroidami bywa przyczyną martwicy kości.

Chemioterapia może być przyczyną coraz częstszego występowania bolesnych neuropatii obwodowych z powodu wprowadzania do praktyki klinicznej coraz bardziej toksycznych leków. Częstość rozpoznawania indukowanej chemioterapią neuropatii obwodowej (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN) jest zmienna (30-40%) i w dużej mierze zależy od kilku czynników, takich jak wiek chorego, intensywność dawki, łączna dawka, czas trwania leczenia, stosowanie schematów zawierających wiele neurotoksycznych chemioterapeutyków oraz wszelkie dotychczasowe uwarunkowania sprzyjające rozwojowi neuropatii obwodowej, takie jak cukrzyca lub nadużywanie alkoholu.²²¹ Takie neuropatie występują obustronnie, zwykle na tzw. obszarach skarpetek i rękawiczek.²²²⁻²²⁵ Dotychczasowe badania oceniające zarówno zapobieganie, jak i leczenie CIPN okazały się nieprzydatne z powodu niedoskonałości ich projektów, takich jak zbyt mała liczba uczestników, ich różnorodność oraz brak grupy kontrolnej.²²¹ Ciężkie lub nieodwracalne CIPN powodowały wyraźne następstwa kliniczne i wpływały na QOL chorych. Ważne jest poznanie zależności między CIPN a QOL chorych na nowotwór. Dokładne poznanie wpływu CIPN na QOL wymaga zrozumienia wszelkich aspektów życia z CIPN z punktu widzenia chorego. W przeprowadzonym niedawno badaniu jakościowym opisano objawy CIPN

oraz ich oddziaływanie na codzienne życie chorych.²²⁶ Chorzy określali je mianem szumów w tle, które mogą pozostać w cieniu innych problemów związanych z leczeniem i chorobą. Niedogodności wynikające z CIPN mogą jednak wpływać na codzienną aktywność i życie społeczne.²²⁶ Świadomość występowania CIPN jest często niedostateczna i zaskakuje, ponieważ większość chorych nie została poinformowana ani uprzedzona o możliwości pojawienia się jej objawów. Śledząc przebieg CIPN, lekarze skupiali się głównie na zaburzeniach ruchowych (takich jak zrzętność, chód), rzadko natomiast pytali o wpływ CIPN na życie codzienne.²²⁶ Tymczasem bardzo zaburzała ona takie życie, wypoczynek, pracę oraz rolę pełnioną w rodzinie.²²⁶ Chorzy odczuwający ból w przebiegu CIPN często zgłaszali trudności w funkcjonowaniu, zmęczenie, zaburzenia snu oraz zaburzenia nastroju.²²⁶ Opisywali też różne metody przystosowywania się do życia z CIPN.²²⁶ Podobne wyniki przedstawili autorzy innych badań jakościowych – Closs i wsp.²²⁷ oraz Sun i wsp.²²⁸ Oceniali oni wpływ CIPN na QOL w grupie 53 chorych na raka jelita grubego. Uzyskane wyniki sugerują występowanie znamienych różnic w QOL po rozpoczęciu leczenia schematem opartym na oksaliplatinie.²²⁸

Wiadomo, że hormonoterapia, zwłaszcza stosowanie inhibitorów aromatazy u chorych na raka piersi, powoduje bóle stawów.²²⁹⁻²³³ Systemowe badania kobiet leczonych tą metodą wykazały występowanie bólów stawów u 47% z nich, wśród których 67% zgłaszało ból o umiarkowanym nasileniu lub silny.²³⁴ Niektóre z nich nie przestrzegały przez to zasad leczenia lub musiały je przerwać.²³⁵ W łagodzeniu takich dolegliwości stosuje się empirycznie paracetamol, NLPZ, opioidy, glukozaminę/chondroitynę, rybne kwasy tłuszczowe omega-3, probiotyki, zachęca się też do podejmowania aktywności fizycznej. Żadnej z tych metod nie oceniano jednak w badaniach systematycznych.²³⁶ Niedawno stwierdzono skuteczność akupunktury stosowanej dwa razy w tygodniu przez 6 tygodni.²³⁷

Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (graft-versus-host disease, GVHD) jest poważnym działaniem niepożądanym przeszczepienia komórek macierzystych. W jej przebiegu obserwowano kilka zespołów przewlekłego bólu, zwłaszcza u biorców komórek alogenicznych.^{238,239} Zwłóknienie skóry przypominające twardzinę jest przyczyną silnego bólu i ograniczenia ruchomości, a jego następstwem może być uszkodzenie błon śluzowych.²⁴⁰ Dotknięci nim chorzy zgłaszają również bóle wywołane neuropatią obwodową. Postępowanie z osobami z przewlekłą GVHD polega przede wszystkim na zastosowaniu leków immunosupresyjnych, tj. prednizonu w połączeniu z cyklosporyną i takrolimussem. Leczenie to często trwa co najmniej 5 lat.^{239,241} Niewiele wiadomo, niestety, o przewlekłym postępowaniu

niu wspomagającym wobec osób z przewlekłą GVHD, a zwłaszcza strategiach skutecznego zwalczania bólu.

W miarę wydłużania się czasu przeżycia chorych leczonych wcześniej z powodu nowotworu należy się spodziewać pojawiania się kolejnych zespołów bólowych. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań, zmierzających do lepszego poznania tych zespołów.

Leczenie bólu nowotworowego u osób uzależnionych

Im dłużej żyją ludzie i im bardziej zwiększa się częstość występowania uzależnień w populacji ogólnej Stanów Zjednoczonych, tym bardziej prawdopodobna staje się opieka onkologów nad osobami jednocześnie chorymi na nowotwór i uzależnionymi. Oszacowano, że w 2009 r. 7,1 mln Amerykanów było uzależnionych lub nadużywało substancji, których posiadanie jest nielegalne, a 8% osób w wieku 12 lat lub starszych stosowało takie substancje w ostatnim miesiącu.^{242,243}

Osoby uzależnione nie tworzą jednolitej grupy, dlatego w praktyce klinicznej stwarzają złożony problem, potrzebują bowiem różnorodnej opieki. Na przykład niektórzy z nich przebyli leczenie odwykowe, przy czym część z nich zakończyła program 12 kroków, pozostali zaś są w trakcie jego realizacji. Tacy chorzy mogą bardzo niechętnie przyjmować leki przeciwbólowe, zwłaszcza opioidy, obawiając się ponownego uzależnienia. Są też chorzy aktualnie nadużywający alkoholu, opioidów lub innych substancji.²⁴⁴⁻²⁴⁶ W praktyce klinicznej trudno ocenić, kto należy do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia uzależnienia, a także rozpoznać zachowania wskazujące na uzależnienie od innych czynników. Trudność sprawia również bezpieczne zwalczanie bólu u chorych na nowotwór należących do grupy bardziej zagrożonej uzależnieniem.

Pierwszym krokiem jest dokładne zrozumienie mianownictwa związanego z uzależnieniem, w tym uzależnienia fizycznego i tolerancji (tab. 6). Poza tym lekarz musi mieć świadomość występowania czynników zwiększających ryzyko uzależnienia, do których należą uzależnienia w rodzinie, nadużywanie leków lub alkoholu przez chorego, zaburzenia psychiczne, seksualne (zwłaszcza ujawnione przed pokwitaniem), przebyte liczne wypadki komunikacyjne, problemy prawne oraz palenie papierosów. Czasem trudno zrozumieć, dlaczego chory nie realizuje planu leczenia i można przypuszczać, że jego zachowanie wskazuje na uzależnienie. Tymczasem takie zmiany w zachowaniu mogą być wywołane innymi czynnikami (tab. 7).^{245,246}

Dzięki tym informacjom można zaplanować leczenie w zależności od przydzielenia chorych do grupy obciążonej małym, pośrednim lub dużym ryzykiem uzależnienia.²⁴⁷ U chorych obciążonych małym ryzykiem

TABELA 6

Definicja uzależnienia i związane z nią określenia (według AAPM, APS i ASAM [2001])

Uzależnienie: pierwotna choroba neurobiologiczna, której towarzyszą czynniki genetyczne, psychospołeczne i środowiskowe wpływające na jej rozwój i objawy. Powoduje następujące zachowania: utratę kontroli nad przyjmowaniem leku, nałogowe przyjmowanie leku, ciągłe przyjmowanie leku mimo jego szkodliwego działania oraz stałe pragnienie przyjmowania leku.

Uzależnienie fizyczne: stan przystosowania się ujawniający się występowaniem swoistego dla klasy leków zespołu odstawienia w następstwie nagłego przerwania przyjmowania leku, zmniejszenia jego stężenia we krwi lub podania jego antagonisty.

Tolerancja: stan przystosowania się, w którym ekspozycja na działanie leku powoduje zmiany zmniejszające z czasem nasilenie jednego lub więcej działań leku.

AAPM – American Academy of Pain Medicine, APS – American Pain Society, ASAM – American Society of Addiction Medicine.

Przedrukowano za zgodą z Paice JA. Pain at the end of life.

In: Ferrell BR, Coyle N, eds. Oxford Textbook of Palliative Nursing. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2010:161-185.

wystarczy postępowanie typowe. Chorzy obciążeni pośrednim ryzykiem wymagają większej czujności. U chorych obciążonych dużym ryzykiem może być konieczne osiągnięcie porozumienia lub podpisanie umowy, a także losowe wykonywanie badań toksykologicznych moczu oraz wypisywanie recept o krótszym czasie ważności (np. 1-2 tygodnie zamiast miesiąca). Jeśli okaże się, że chorzy nie przyjmują opioidów (co może świadczyć o tym, że je sprzedają) lub wykazano obecność innych substancji (wskazującą na współdziałanie z rodziną albo znajomymi wykorzystującymi te leki), trzeba stosować sankcje. Zachęca się lekarzy do zapoznania się z przeglądem, opracowanym przez Cone and Caplana,²⁴⁸ w celu uzyskania

TABELA 7

Rozpoznanie różnicowe nieprawidłowych zachowań w następstwie przyjmowania leków

Uzależnienie

Uzależnienie rzekome (niedostateczne opanowanie bólu)

Inne zaburzenia psychiczne

Zaburzenia chemiczne

Zaburzenia nastroju (niepokój, depresja)

Encefalopatia

Zaburzenia osobowości

Niezdolność do realizacji planu leczenia (słaba umiejętność czytania i pisanie)

Zamiar przestępczy (sprzedaż lub udostępnianie leków)

Zaadaptowano z Passik S, Kirsh KL, Portenoy RK. Pain and addictive disease.

In: Von Roenn JH, Paice JA, Preodor ME, eds. Current Diagnosis and Treatment of Pain. New York, NY: Lange Medical Books; 2006:79.

TABELA 8

Najważniejsze strony internetowe zawierające informacje na temat bólu

American Academy of Hospice and Palliative Medicine http://www.aahpm.org
American Cancer Society http://www.cancer.org lub http://www.cancer.org/Healthy/InformationforHealthyCareProfessionals/pain-management-pocket-tool
American Pain Society http://www.ampainsoc.org
American Society for Pain Management Nursing http://www.aspmn.org
City of Hope Pain & Palliative Care Resource Center http://prc.coh.org
Hospice and Palliative Nurse Association http://www.hpna.org
The University of Texas MD Anderson Cancer Center http://www.mdanderson.org/patient-and-cancer-information/cancer-information/cancer-topics/dealing-with-cancer-treatment/pain-management/index.html

bliższych informacji o interpretacji wyników badań toksykologicznych moczu.

W opiece nad osobami obciążonymi pośrednim lub dużym ryzykiem uzależnienia, zarówno w warunkach ambulatoryjnych, jak i w szpitalu, zasadnicze znaczenie ma współpraca zespołu wielospecjalistycznego, złożonego z onkologów, pielęgniarek, farmaceutów, pracowników społecznych, psychiatrów, psychologów i innych specjalistów, a także regularne omawianie przypadków w celu zapewnienia spójnej komunikacji i spełnienia oczekiwań. Bardzo ważną rolę spełniają konsultacje ze specjalistami od uzależnień, jeśli tylko jest możliwe ich uzyskanie. Cele powinny być możliwe do osiągnięcia. Chory, u którego niedawno rozpoznano nowotwór z przerzutami, często jest przytłoczony tą wiadomością i nie jest w stanie zastanowić się nad zmianami zachodzącymi w jego życiu. Ponieważ niektórzy chorzy starają się samodzielnie rozwiązać swe problemy psychiczne, lekarze powinni skupić się na leczeniu depresji i współistniejących zaburzeń psychicznych. Jeśli tylko to możliwe, należy ustosunkować się do przyczyny występowania bólu (np. radioterapii stosowanej z powodu przerzutów do kości). Powinno się włączyć nefarmakologiczne metody opanowania bólu, w tym metody fizyczne, takie jak ciepło, zimno, ćwiczenia fizyczne, korzystanie z urządzeń protetycznych, a także metod poznawczo-behawioralnych.²⁴⁹

W opracowaniu planu leczenia chorych obciążonych pośrednim lub dużym ryzykiem uzależnienia może pomóc kilka strategii. Należy do nich maksymalne wykorzystanie leków nieopiodowych (np. NLPZ i paracetamolu) oraz adiuwantowych leków przeciwbólowych (np. leków antydepresyjnych lub przeciwpadaczkowych).

Najlepiej wybrać opioidy długo działające i, jeśli to możliwe, ograniczyć do minimum zastosowanie leków krótko działających. Dopóki chory może przyjmować leki doustnie, powinno się unikać pozajelitowej drogi podawania opioidów. Wśród metod podania pozajelitowego ciągle wlew jest korzystniejszy od wstrzyknięcia dożylnego. Jeśli chorzy przyjmują opioidy w celach rekreacyjnych, podczas opracowywania schematu farmakoterapii trzeba uwzględnić tolerancję, ponieważ wymagają oni większych dawek opioidów. Konieczne jest również prowadzenie starannej dokumentacji, w tym tzw. schematu 4 A: analgezyja, aktywność, działania niepożądane i nieprawidłowe zachowania (analgesia, activity, adverse events, aberrant behaviors) (np. zbyt szybkie zużycie miesięcznej dawki leków lub ich zagubienie itp.).^{245,246}

Ból w schyłkowym okresie życia

Mimo postępów w leczeniu przeciwnowotworowym każdego roku z powodu nowotworu umiera ponad 570 000 osób, a u ponad 70% można się spodziewać występowania bólu w schyłkowym okresie życia. Złotym standardem postępowania jest wówczas opieka hospicyjna połączona ze zwalczaniem bólu, zapewniająca zachowanie jakości i sensu życia w tym okresie.^{4,250}

W zwalczaniu bólu w schyłku życia wykorzystuje się przedstawione wyżej zasady oceny i leczenia. Wszelkstronna ocena bólu wymaga rozpoznania zmian jego charakteru, np. związanych z powstaniem przerzutów w kościach, zastosowania leczenia przyczynowego, np. zakażenia wywołującego ból, a także rozpoznanie bólu nocyceptywnego lub trzewnego w przebiegu wzrostu nowotworu.⁴

W schyłkowym okresie życia często konieczne jest staranne dopracowanie schematów łagodzenia bólu, polegające m.in. na zmianie drogi podawania leków przeciwbólowych chorym, którzy nie mogą już przyjmować ich doustnie, zastosowaniu opioidów alternatywnych lub dodaniu innych leków, np. steroidów, w przełomie bólowym (wywołanym np. złamaniem patologicznym). Onkolog powinien korzystać z porad specjalistów w zwalczaniu bólu i opiece paliatywnej. Przyjęto też jednoznaczne stanowisko, zgodnie z którym wcześniejsze skierowanie do hospicjum odgrywa zasadniczą rolę w znalezieniu czasu na staranne zaplanowanie schematu leczenia i zapewnienie komfortu w schyłkowym okresie życia. Bólowi towarzyszą często inne objawy, takie jak duszność, pobudzenie, majaczenie i niepokój. Każdy z nich wymaga odrębnej oceny, a podejmowane działania muszą być skoordynowane.²⁵⁰ Na szczęście w opiece standardowej uwzględnia się szeroką gamę leków przeciwbólowych, różne drogi ich podawania, a także udzielenie wsparcia psychospołecznego i duchowego.

PODSUMOWANIE

W latach 70. ubiegłego wieku onkolodzy zaczęli przywiązywać wagę do zwalczania bólu. W dużej mierze wpłynęło na to wprowadzenie opieki hospicyjnej. Osoby sprawujące tę opiekę wykazały, że ból można złagodzić, a niespełnienie tego wymogu wyraźnie pogarsza QOL chorych. W ciągu ostatnich 30 lat złagodzenie bólu stało się zagadnieniem priorytetowym w onkologii. Pokonano także wiele przeszkód w osiągnięciu tego celu i poprawianiu QOL. Opracowano też materiały ułatwiające praktykującym lekarzom zwalczanie bólu (tab. 8).

Optymalne postępowanie zmierzające do zwalczania bólu nadal napotyka przeszkody zawodowe, ze strony chorego oraz systemowe. Dla ponad 1,5 mln

osób, u których każdego roku rozpoznaje się nowotwór złośliwy, ponad 12 milionów wyleczonych oraz ponad 570 000 osób umierających każdego roku z powodu nowotworu zwalczanie bólu jest najważniejszą potrzebą.

OŚWIADCZENIE

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

©Copyright 2011 American Cancer Society. This translation of the article from „CA: A Cancer Journal of Clinicians” 2011; 61: 157-182 is reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

PIŚMIENNICTWO

- National Institutes of Health. Symptom Management in Cancer: Pain, Depression, and Fatigue. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2002. Available at: <http://consensus.nih.gov/2002/2002CancerpaINDepressionFatiguesos022main.htm>. Accessed November 1, 2010.
- van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18:1437-1449.
- American Pain Society (APS). Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain. 6th ed. Glenview, IL: American Pain Society; 2008.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology for Adult Cancer Pain. V. 1.2010. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2010. Available at: www.nccn.org. Accessed November 1, 2010.
- Sun V, Borneman T, Piper B, Koczywas M, Ferrell B. Barriers to pain assessment and management in cancer survivorship. *J Cancer Surviv* 2008;2:65-71.
- Brescia FJ. Palliative care in pancreatic cancer. *Cancer Control*. 2004;11:39-45.
- Burton AW, Fanciullo GJ, Beasley RD, Fisch MJ. Chronic pain in the cancer survivor: a new frontier. *Pain Med* 2007;8:189-198.
- Cohen MZ, Easley MK, Ellis C, et al. Cancer pain management and the JCAHO's pain standards: an institutional challenge. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25:519-527.
- Gordon DB, Pellino TA, Miaskowski C, et al. A 10-year review of quality improvement monitoring in pain management: recommendations for standardized outcome measures. *Pain Manag Nurs* 2002;3:116-130.
- World Health Organization. Access to Controlled Medications Programme: Framework. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007. Available at: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/Framework_ACMF_withcover.pdf. Accessed November 2, 2010.
- Brevik H, Cherny N, Collett B, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009; 20:1420-1433.
- Agency for Health Care Policy and Research. Clinical Practice Guideline for Cancer Pain Management. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 1994.
- Cleeland CS. The impact of pain on the patient with cancer. *Cancer* 1984;54(11 suppl):2635-2641.
- Duggleby W. Enduring suffering: a grounded theory analysis of the pain experience of elderly hospice patients with cancer. *Oncol Nurs Forum* 2000;27:825-831.
- Miaskowski C, Dodd MJ, West C, et al. Lack of adherence with the analgesic regimen: a significant barrier to effective cancer pain management. *J Clin Oncol* 2001; 19:4275-4279.
- Pargeon KL, Hailey BJ. Barriers to effective cancer pain management: a review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 1999;18:358-368.
- Potter VT, Wiseman CE, Dunn SM, Boyle FM. Patient barriers to optimal cancer pain control. *Psychoncology* 2003;12:153-160.
- Ward S, Hughes S, Donovan H, Serlin RC. Patient education in pain control. *Support Care Cancer* 2001; 9:148-155.
- Ward SE, Carlson-Dakes K, Hughes SH, Kwekkeboom KL, Donovan HS. The impact on quality of life of patient-related barriers to pain management. *Res Nurs Health* 1998;21:405-413.
- Ward SE, Goldberg N, Miller-McCauley V, et al. Patient-related barriers to management of cancer pain. *Pain* 1993;52:319-324.
- Miaskowski C, Dodd M, West C, et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of a self-care intervention to improve cancer pain management. *J Clin Oncol* 2004;22:1713-1720.
- West CM, Dodd MJ, Paul SM, et al. The PRO-SELF(c): Pain Control Program—an effective approach for cancer pain management. *Oncol Nurs Forum* 2003;30:65-73.
- Ferrell BR, Rhiner M, Ferrell BA. Development and implementation of a pain education program. *Cancer* 1993;72(11 suppl):3426-3432.
- Ward S, Donovan HS, Owen B, Grosen E, Serlin R. An individualized intervention to overcome patient-related barriers to pain management in women with gynecologic cancers. *Res Nurs Health* 2000; 23:393-405.
- Ferrell BR, Grant M, Ritchey KJ, Ropchan R, Rivera LM. The pain resource nurse training program: a unique approach to pain management. *J Pain Symptom Manage* 1993;8:549-556.
- McCaffery M, Ferrell B, O'Neil-Page E, Lester M, Ferrell B. Nurses' knowledge of opioid analgesic drugs and psychological dependence. *Cancer Nurs* 1990;13:21-27.
- McCaffery M, Ferrell BR, Pasero C. Nurses' personal opinions about patients' pain and their effect on recorded assessments and titration of opioid doses. *Pain Manag Nurs* 2000;1:79-87.
- Elliott TE, Elliott BA. Physician attitudes and beliefs about use of morphine for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:141-148.
- Elliott TE, Murray DM, Elliott BA, et al. Physician knowledge and attitudes about cancer pain management: a survey from the Minnesota cancer pain project. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:494-504.
- Ferrell B, Virani R, Grant M, Vallerand A, McCaffery M. Analysis of pain content in nursing textbooks. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:216-228.
- Rabow MW, Hardie GE, Fair JM, McPhee SJ. End-of-life care content in 50 textbooks from multiple specialties. *JAMA* 2000;283:771-778.
- Gee RE, Fins JJ. Barriers to pain and symptom management, opioids, health policy, and drug benefits. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:101-103.
- National Institutes of Health. Symptom Management in Cancer: Pain, Depression, and Fatigue. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2002. Available at: <http://consensus.nih.gov/2002/2002CancerpaINDepressionFatiguesos022main.htm>. Accessed November 2, 2010.
- Ezenwa MO, Ameringer S, Ward SE, Serlin RC. Racial and ethnic disparities in pain management in the United States. *J Nurs Scholarsh* 2006;38:225-233.
- Green CR, Anderson KO, Baker TA, et al. The unequal burden of pain: confronting racial and ethnic disparities in pain. *Pain Med* 2003;4:277-294.
- Sun VC, Borneman T, Ferrell B, Piper B, Koczywas M, Choi K. Overcoming barriers to cancer pain management: an institutional change model. *J Pain Symptom Manage* 2007;34:359-369.
- Borneman T, Piper BF, Sun VC, Koczywas M, Uman G, Ferrell B. Implementing the Fatigue Guidelines at one NCCN member institution: process and outcomes. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:1092-1101.

- 38 Borneman T, Koczywas M, Sun VC, Piper BF, Uman G, Ferrell B. Reducing patient barriers to pain and fatigue management. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39:486-501.
- 39 Borneman T, Koczywas M, Sun V, et al. Effectiveness of a clinical intervention to eliminate barriers to pain and fatigue management in oncology. *J Palliat Med* 2011; 14:197-205.
- 40 American Pain Society (APS). Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain. 5th ed. Glenview, IL: American Pain Society; 2003.
- 41 National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Distress Management. V. 1.2010. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2010. Available at: www.nccn.org. Accessed November 2, 2010.
- 42 Puchalski C, Ferrell B, Virani R, et al. Improving the quality of spiritual care as a dimension of palliative care: the report of the Consensus Conference. *J Palliat Med* 2009;12:885-904.
- 43 Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD002068.
- 44 Pasero C, McCaffery M. Pain Assessment and Pharmacological Management. New York, NY: Mosby Elsevier; 2011.
- 45 City of Hope Pain Resource Center (PRC). Available at: <http://prc.coh.org>. Accessed November 2, 2010.
- 46 Fink R, Gates R. Pain assessment. In: Ferrell BR, Coyle N, eds. *Oxford Textbook of Palliative Nursing*. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2010: 137-160.
- 47 Breitbart W, Kissane D, Chochinov HM. Dignity, meaning and demoralization: emerging paradigms in end of life care. In: Chochinov HM, Breitbart W, eds. *Handbook of Psychiatry in Palliative Medicine*. New York, NY: Oxford University Press; 2009:324-340.
- 48 American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1331-1346.
- 49 Israel FJ, Parker G, Charles M, Reymond L. Lack of benefit from paracetamol (acetaminophen) for palliative cancer patients requiring high-dose strong opioids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:548-554.
- 50 Ridruejo E, Cacchione R, Villamil AG, Marciano S, Gadano AC, Mando OG. Imatinib-induced fatal acute liver failure. *World J Gastroenterol* 2007;13:6608-6611.
- 51 Swarm R, Abernethy AP, Anghelescu DL, et al. Adult cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:1046-1086.
- 52 Rainsford KD. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem* 2007;42:3-27.
- 53 Shi S, Klotz U. Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:233-252.
- 54 Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2890-2907.
- 55 Juni P, Dieppe P, Egger M. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: questions remain. *Arch Intern Med* 2002;162:2639-2640; author reply 2640-2642.
- 56 Kerr DJ, Dunn JA, Langman MJ, et al. Rofecoxib and cardiovascular adverse events in adjuvant treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357:360-369.
- 57 Scott PA, Kingsley GH, Smith CM, Choy EH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and myocardial infarctions: comparative systematic review of evidence from observational studies and randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1296-1304.
- 58 McNicol E, Strassels SA, Goudas L, Lau J, Carr DB. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD005180.
- 59 Schlansky B, Hwang JH. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy. *J Gastroenterol* 2009;44(suppl 19):44-52.
- 60 Muriel C, Failde I, Mico JA, Neira M, Sanchez-Magro I. Effectiveness and tolerability of the buprenorphine transdermal system in patients with moderate to severe chronic pain: a multicenter, open-label, uncontrolled, prospective, observational clinical study. *Clin Ther* 2005; 27:451-462.
- 61 Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2003; 25:150-168.
- 62 Johnson RE, Fudala PJ, Payne R. Buprenorphine: considerations for pain management. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:297-326.
- 63 Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic breakthrough pain in patients receiving transdermal buprenorphine. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32:175-179.
- 64 Pergolizzi JV Jr, Mercadante S, Echaburu AV, et al. The role of transdermal buprenorphine in the treatment of cancer pain: an expert panel consensus. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1517-1528.
- 65 Srinivasan V, Wielbo D, Tebbett IR. Analgesic effects of codeine-6-glucuronide after intravenous administration. *Eur J Pain* 1997;1:185-190.
- 66 Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, et al. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics* 2007;7:257-265.
- 67 Gasche Y, Daali Y, Fathi M, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 2004;351:2827-2831.
- 68 Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Feeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006;368:704.
- 69 Sathyan G, Jaskowiak J, Evashenk M, Gupta S. Characterisation of the pharmacokinetics of the fentanyl HCl patient-controlled transdermal system (PCTS): effect of current magnitude and multiple-day dosing and comparison with IV fentanyl administration. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(suppl 1):7-15.
- 70 Mystakidou K, Katsouda E, Tsilika E, Parpa E, Vlahos L. Transdermal therapeutic fentanyl-system (TTS-F). *In Vivo* 2004;18:633-642.
- 71 Shibutani K, Inchiosa MA Jr, Sawada K, Bairamian M. Pharmacokinetic mass of fentanyl for postoperative analgesia in lean and obese patients. *Br J Anaesth* 2005;95:377-383.
- 72 Heiskanen T, Matzke S, Haakana S, Gergov M, Vuori E, Kalso E. Transdermal fentanyl in cachectic cancer patients. *Pain* 2009;144:218-222.
- 73 Cone EJ, Heit HA, Caplan YH, Gourlay D. Evidence of morphine metabolism to hydromorphone in pain patients chronically treated with morphine. *J Anal Toxicol* 2006;30:1-5.
- 74 Hutchinson MR, Menelau A, Foster DJR, Coller JK, Somogyi AA. CYP2D6 and CYP3A4 involvement in the primary oxidative metabolism of hydrocodone by human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57:287-297.
- 75 Murray A, Hagen NA. Hydromorphone. *J Pain Symptom Manage* 2005;29(5 suppl):S57-S66.
- 76 Goforth HW. Hydromorphone-OROS formulation. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1207-1214.
- 77 Lotsch J. Opioid metabolites. *J Pain Symptom Manage* 2005;29(5 suppl):S10-S24.
- 78 Finn J, Wright J, Fong J, et al. A randomised crossover trial of patient controlled intranasal fentanyl and oral morphine for procedural wound care in adult patients with burns. *Burns* 2004;30:262-268.
- 79 Thwaites D, McCann S, Broderick P. Hydromorphone neuroexcitation. *J Palliat Med* 2004;7:545-550.
- 80 Golf M, Paice JA, Feulner E, O'Leary C, Marcotte S, Mulcahy M. Refractory status epilepticus. *J Palliat Med* 2004;7:85-88.
- 81 Wright AW, Mather LE, Smith MT. Hydromorphone-3-glucuronide: a more potent neuro-excitant than its structural analogue, morphine-3-glucuronide. *Life Sci* 2001;69:409-420.
- 82 Niscola P, Scaramucci L, Vischini G, et al. The use of major analgesics in patients with renal dysfunction. *Curr Drug Targets* 2010;11:752-758.
- 83 Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer* 2001;9:73-83.
- 84 Morley JS, Bridson J, Nash TP, Miles JB, White S, Makin MK. Low-dose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: a double-blind randomized controlled crossover trial. *Palliat Med* 2003;17:576-587.
- 85 Nicholson AB. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD003971.
- 86 Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2004;22:185-192.
- 87 Dale O, Sheffels P, Kharasch ED. Bioavailabilities of rectal and oral methadone in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:156-162.
- 88 Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur J Pain* 2008;12:1040-1046.
- 89 Hanks GW, Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84:587-593.
- 90 Watanabe S, Tarumi Y, Oneschuk D, Lawlor P. Opioid rotation to methadone: proceed with caution. *J Clin Oncol* 2002;20:2409-2410.
- 91 Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001;19:2898-2904.

- 92 Moryl N, Santiago-Palma J, Kornick C, et al. Pitfalls of opioid rotation: substituting another opioid for methadone in patients with cancer pain. *Pain* 2002;96:325-328.
- 93 Parsons HA, de la Cruz M, El Osta B, et al. Methadone initiation and rotation in the outpatient setting for patients with cancer pain. *Cancer* 2010;116:520-528.
- 94 Benmebarek M, Devaud C, Gex-Fabry M, et al. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the enantiomers of methadone. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76:55-63.
- 95 Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D, Sheffels P. Role of hepatic and intestinal cytochrome P450 3A and 2B6 in the metabolism, disposition, and mitotic effects of methadone. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:250-269.
- 96 Wang JS, DeVane CL. Involvement of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6 in the metabolism of (R)- and (S)-methadone *in vitro*. *Drug Metab Dispos* 2003; 31:742-747.
- 97 Bernard SA, Bruera E. Drug interactions in palliative care. *J Clin Oncol* 2000;18:1780-1799.
- 98 Kornick CA, Kilborn MJ, Santiago-Palma J, et al. QTc interval prolongation associated with intravenous methadone. *Pain* 2003;105:499-506.
- 99 Krantz MJ, Kutinsky IB, Robertson AD, Mehler PS. Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsades de pointes. *Pharmacotherapy* 2003;23:802-805.
- 100 Cruciani RA, Sekine R, Homel P, et al. Measurement of QTc in patients receiving chronic methadone therapy. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:385-391.
- 101 Reddy S, Fisch M, Bruera E. Oral methadone for cancer pain: no indication of Q-T interval prolongation or torsades de pointes. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28:301-303.
- 102 Reddy S, Hui D, El Osta B, et al. The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: a prospective pilot study. *J Palliat Med* 2010; 13:33-38.
- 103 Dórverty M, Somogyi AA, White JM, et al. Methadone maintenance patients are cross-tolerant to the antinociceptive effects of morphine. *Pain* 2001;93:155-163.
- 104 Peles E, Schreiber S, Gordon J, Adelson M. Significantly higher methadone dose for methadone maintenance treatment (MMT) patients with chronic pain. *Pain* 2005;113:340-346.
- 105 Mercadante S. Intravenous morphine for management of cancer pain. *Lancet Oncol* 2010;11:484-489.
- 106 Smith MT. Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27:524-528.
- 107 Andersen G, Jensen NH, Christrup L, Hansen SH, Sjogren P. Pain, sedation and morphine metabolism in cancer patients during long-term treatment with sustained-release morphine. *Palliat Med* 2002;16:107-114.
- 108 Davis MP, Varga J, Dickerson D, Walsh D, LeGrand SB, Lagman R. Normal-release and controlled-release oxycodone: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and controversy. *Support Care Cancer* 2003;11:84-92.
- 109 Ordóñez Gallego A, González Baron M, Espinosa Arranz E. Oxycodone: a pharmacological and clinical review. *Clin Transl Oncol* 2007;9:298-307.
- 110 Biancofiore G. Oxycodone controlled release in cancer pain management. *Ther Clin Risk Manag* 2006;2:229-234.
- 111 Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89:2027-2030.
- 112 Adams MR, Ahdieh H. Pharmacokinetics and dose-proportionality of oxycodone extended release and its metabolites: results of a randomized crossover study. *Pharmacotherapy* 2004;24:468-476.
- 113 Gabrail NY, Dvergsten C, Ahdieh H. Establishing the dosage equivalency of oxycodone extended release and oxycodone controlled release in patients with cancer pain: a randomized controlled study. *Curr Med Res Opin* 2004;20:911-918.
- 114 Sloan P. Review of oral oxycodone in the management of pain. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:777-787.
- 115 Sloan P, Slatkin N, Ahdieh H. Effectiveness and safety of oral extended-release oxycodone for the treatment of cancer pain: a pilot study. *Support Care Cancer* 2005;13:57-65.
- 116 Adams M, Pieniaszek HJ Jr, Gammaitoni AR, Ahdieh H. Oxycodone extended release does not affect CYP2C9 or CYP3A4 metabolic pathways. *J Clin Pharmacol* 2005;45:337-345.
- 117 Prommer E. Oxycodone: a review. *Support Care Cancer* 2006;14:109-115.
- 118 Wade WE, Spruill WJ. Tapentadol hydrochloride: a centrally acting oral analgesic. *Clin Ther* 2009;31:2804-2818.
- 119 Prommer EE. Tapentadol: an initial analysis. *J Opioid Manag* 2010;6:223-226.
- 120 Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:879-923.
- 121 Rodriguez RF, Bravo LE, Castro F, et al. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a double-blind comparative trial. *J Palliat Med* 2007;10:56-60.
- 122 Kaiko RF, Foley KM, Grabinski PY, et al. Central nervous system excitatory effects of meperidine in cancer patients. *Ann Neurol* 1983;13:180-185.
- 123 Hawley PH, Byeon JJ. A comparison of sennosides-based bowel protocols with and without docusate in hospitalized patients with cancer. *J Palliat Med* 2008; 11:575-581.
- 124 Portenoy RK, Thomas J, Moehl Boatwright ML, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:458-468.
- 125 Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med*. 2008;358:2332-2343.
- 126 Bruera E, Driver L, Barnes EA, et al. Patient-controlled methylphenidate for the management of fatigue in patients with advanced cancer: a preliminary report. *J Clin Oncol* 2003;21:4439-4443.
- 127 Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Effects of high dose opioids and sedatives on survival in terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:282-289.
- 128 Sykes N, Thorns A. Sedative use in the last week of life and the implications for end-of-life decision making. *Arch Intern Med* 2003;163:341-344.
- 129 Sykes N, Thorns A. The use of opioids and sedatives at the end of life. *Lancet Oncol* 2003;4:312-318.
- 130 Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010;150:573-581.
- 131 Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005454.
- 132 Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237-251.
- 133 Durand JP, Goldwasser F. Dramatic recovery of paclitaxel-disabling neurosensory toxicity following treatment with venlafaxine. *Anticancer Drugs* 2002;13:777-780.
- 134 Tasmuth T, Hartel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 2002;6:17-24.
- 135 Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101:113-121.
- 136 Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs* 2008;22:27-47.
- 137 Baron R, Brunnmüller U, Brasser M, May M, Binder A. Efficacy and safety of pregabalin in patients with diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia: open-label, non-comparative, flexible-dose study. *Eur J Pain* 2008;12:850-858.
- 138 Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review [published online ahead of print July 29, 2010]. *Palliat Med*.
- 139 Bar Ad V, Weinstein G, Dutta PR, et al. Gabapentin for the treatment of pain syndrome related to radiation-induced mucositis in patients with head and neck cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Cancer* 2010;116:4206-4213.
- 140 Wooldridge JE, Anderson CM, Perry MC. Corticosteroids in advanced cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2001;15:225-234; discussion 234-236.
- 141 Shim K, MacKenzie MJ, Winquist E. Chemotherapy-associated osteonecrosis in cancer patients with solid tumours: a systematic review. *Drug Saf* 2008;31:359-371.
- 142 Ferrini R, Paice JA. How to initiate and monitor infusional lidocaine for severe and/or neuropathic pain. *J Support Oncol* 2004;2:90-94.
- 143 Fleming JA, O'Connor BD. Use of lidocaine patches for neuropathic pain in a comprehensive cancer centre. *Pain Res Manag* 2009;14:381-388.
- 144 Gammaitoni AR, Alvarez NA, Galer BS. Safety and tolerability of the lidocaine patch 5%, a targeted peripheral analgesic: a review of the literature. *J Clin Pharmacol* 2003;43:111-117.
- 145 Deer TR, Caraway DL, Kim CK, Dempsey CD, Stewart CD, McNeil KF. Clinical experience with intrathecal bupivacaine in combination with opioid for the treatment of chronic pain related to failed back surgery syndrome and metastatic cancer pain of the spine. *Spine J* 2002;2:274-278.
- 146 Bell R, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD003351.
- 147 Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, Casuccio A. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:246-252.
- 148 Finkel JC, Pestieau SR, Quezado ZM. Ketamine as an adjuvant for treatment of cancer pain in children and adolescents. *J Pain* 2007;8:515-521.
- 149 Walker K, Medhurst SJ, Kidd BL, et al. Disease-modifying and anti-nociceptive effects of the bisphosphonate, zoledronic acid in a model of bone cancer pain. *Pain* 2002;100:219-229.

- 150 Groff L, Zecca E, De Conno F, et al. The role of disodium pamidronate in the management of bone pain due to malignancy. *Palliat Med* 2001;15:297-307.
- 151 Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000;88:1082-1090.
- 152 Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebocontrolled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4277-4284.
- 153 Lipton A, Small E, Saad F, et al. The new bisphosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate. *Cancer Invest* 2002;20(suppl 2):45-54.
- 154 Vogel CL, Yanagihara RH, Wood AJ, et al. Safety and pain palliation of zoledronic acid in patients with breast cancer, prostate cancer, or multiple myeloma who previously received bisphosphonate therapy. *Oncologist* 2004;9:687-695.
- 155 Clemons M, Dranitsaris G, Ooi W, Cole DE. A Phase II trial evaluating the palliative benefit of second-line oral ibandronate in breast cancer patients with either a skeletal related event (SRE) or progressive bone metastases (BM) despite standard bisphosphonate (BP) therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108:79-85.
- 156 Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361:756-765.
- 157 Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132-5139.
- 158 Jagdev SP, Purohit P, Heatley S, Herling C, Coleman RE. Comparison of the effects of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease. *Ann Oncol* 2001;12:1433-1438.
- 159 King AE, Umland EM. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy* 2008;28:667-677.
- 160 Martinez MJ, Roque M, Alonso-Coello P, Catala E, Garcia JL, Ferrandiz M. Calcitonin for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003223.
- 161 Ellison N, Loprinzi CL, Kugler J, et al. Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of surgical neuropathic pain in cancer patients. *J Clin Oncol* 1997;15:2974-2980.
- 162 Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind study. *Lancet Neurol* 2008;7:1106-1112.
- 163 Simpson DM, Brown S, Tobias J. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008;70:2305-2313.
- 164 Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, Piwko C, Einarson TR. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Curr Med Res Opin* 2007;23:17-24.
- 165 Rahn EJ, Zvonok AM, Thakur GA, Khanolkar AD, Makriyannis A, Hohmann AG. Selective activation of cannabinoid CB2 receptors suppresses neuropathic nociception induced by treatment with the chemotherapeutic agent paclitaxel in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;327:584-591.
- 166 Ashton JC, Milligan ED. Cannabinoids for the treatment of neuropathic pain: clinical evidence. *Curr Opin Investig Drugs* 2008;9:65-75.
- 167 Wang T, Collet JR, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ* 2008;178:1669-1678.
- 168 Culleton S, Kwok S, Chow E. Radiotherapy for pain [published online ahead of print December 17, 2010]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*.
- 169 Swetz KM, Smith TJ. Palliative chemotherapy: when is it worth it and when is it not? *Cancer J* 2010;16:467-472.
- 170 Coyle N, Adelhardt J, Foley KM, Portenoy RK. Character of terminal illness in the advanced cancer patient: pain and other symptoms during the last four weeks of life. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:83-93.
- 171 Paice JA, Von Roenn JH, Hudgins JC, Luong L, Krejcie TC, Avram MJ. Morphine bioavailability from a topical gel formulation in volunteers. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:314-320.
- 172 Weinberg DS, Inturrisi CE, Reidenberg B, et al. Sublingual absorption of selected opioid analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44:335-342.
- 173 Zeppetella G. Sublingual fentanyl citrate for cancer-related breakthrough pain: a pilot study. *Palliat Med* 2001;15:323-328.
- 174 Cerchielli LC, Navigante AH, Korte MW, et al. Potential utility of the peripheral analgesic properties of morphine in stomatitis-related pain: a pilot study. *Pain* 2003;105:265-273.
- 175 Gourlay GK. Sustained relief of chronic pain. Pharmacokinetics of sustained release morphine. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:173-190.
- 176 Hanks GW, Nugent M, Higgs CM, Busch MA. Oral transmucosal fentanyl citrate in the management of breakthrough pain in cancer: an open, multicentre, dose-titration and long-term use study. *Palliat Med* 2004;18:698-704.
- 177 Rauck R, North J, Gever LN, Tagarro I, Finn AL. Fentanyl buccal soluble film (FBSF) for breakthrough pain in patients with cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Oncol* 2010;21:1308-1314.
- 178 Taylor DR. Fentanyl buccal tablet: rapid relief from breakthrough pain. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:3043-3051.
- 179 Vasisht N, Gever LN, Tagarro I, Finn AL. Single-dose pharmacokinetics of fentanyl buccal soluble film. *Pain Med* 2010;11:1017-1023.
- 180 Fitzgibbon D, Morgan D, Dockett D, Barry C, Kharasch ED. Initial pharmacokinetic, safety and efficacy evaluation of nasal morphine gluconate for breakthrough pain in cancer patients. *Pain* 2003;106:309-315.
- 181 Rudy AC, Coda BA, Archer SM, Wermeling DP. A multiple-dose phase I study of intranasal hydromorphone hydrochloride in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2004;99:1379-1386; table of contents.
- 182 Nelson KA, Glare PA, Walsh D, Groh ES. A prospective, within-patient, crossover study of continuous intravenous and subcutaneous morphine for chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:262-267.
- 183 Parsons HA, Shukkoor A, Quan H, et al. Intermittent subcutaneous opioids for the management of cancer pain. *J Palliat Med* 2008;11:1319-1324.
- 184 Anderson SL, Shreve ST. Continuous subcutaneous infusion of opiates at end-of-life. *Ann Pharmacother* 2004;38:1015-1023.
- 185 Baker L, Lee M, Regnard C, Crack L, Callin S. Evolving spinal analgesia practice in palliative care. *Palliat Med* 2004;18:507-515.
- 186 Smith TJ, Staats PS, Deer T, et al. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J Clin Oncol* 2002;20:4040-4049.
- 187 Myers J, Chan V, Jarvis V, Walker-Dilks C. Intraspinal techniques for pain management in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 2010;18:137-149.
- 188 Vernassiere C, Cornet C, Trechot P, et al. Study to determine the efficacy of topical morphine on painful chronic skin ulcers. *J Wound Care* 2005;14:289-293.
- 189 Ribeiro MD, Joel SP, Zeppetella G. The bioavailability of morphine applied topically to cutaneous ulcers. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:434-439.
- 190 Muijsers RB, Wagstaff AJ. Transdermal fentanyl: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control. *Drugs* 2001;61:2289-2307.
- 191 Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, et al. Transdermal fentanyl as a front-line approach to moderate-severe pain: a metaanalysis of randomized clinical trials. *J Palliat Care* 2009;25:172-180.
- 192 Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2009;13:219-230.
- 193 Vissers KC, Besse K, Hans G, Devulder J, Morlion B. Opioid rotation in the management of chronic pain: where is the evidence? *Pain Pract* 2010;10:85-93.
- 194 The Partnership for a Drug-Free America. Not In My House: Reducing Teen Prescription Drug Abuse: Tips for Parents 2010. Available at: <http://notinmyhouse.drugfree.org/steps.aspx#monitor>. Accessed February 23, 2011.
- 195 American Pain Foundation. PainSAFE: Safety Tools & Resources. 2010. Available at: <http://www.painfoundation.org/painsafe/safety-tools-resources>. Accessed February 23, 2011.
- 196 Brogan S, Junkins S. Interventional therapies for the management of cancer pain. *J Support Oncol* 2010;8:52-59.
- 197 Chambers WA. Nerve blocks in palliative care. *Br J Anaesth*. 2008;101:95-100.
- 198 Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol* 2004;22:300-306.
- 199 Wong GY, Schroeder DR, Carns PE, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1092-1099.
- 200 Zhang CL, Zhang TJ, Guo YN, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block guided by computerized tomography on pancreatic cancer pain. *Dig Dis Sci* 2008;53:856-860.

- 201 Gofeld M, Bhatia A, Burton AW. Vertebroplasty in the management of painful bony metastases. *Curr Pain Headache Rep* 2009;13:288-294.
- 202 Dupuy DE, Liu D, Hartfeil D, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of painful osseous metastases: a multicenter American College of Radiology Imaging Network trial. *Cancer* 2010;116:989-997.
- 203 Cata JP, Cordella JV, Burton AW, Hassenbusch SJ, Weng HR, Dougherty PM. Spinal cord stimulation relieves chemotherapy-induced pain: a clinical case report. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:72-78.
- 204 Stubblefield MD, Levine A, Custodio CM, Fitzpatrick T. The role of botulinum toxin type A in the radiation fibrosis syndrome: a preliminary report. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:417-421.
- 205 Bloch R. Rehabilitation medicine approach to cancer pain. *Cancer Invest* 2004;22:944-948.
- 206 Raphael J, Hester J, Ahmedzai S, et al. Cancer pain: part 2: physical, interventional and complementary therapies; management in the community; acute, treatment-related and complex cancer pain: a perspective from the British Pain Society endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. *Pain Med* 2010;11:872-896.
- 207 Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM. Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer* 2010;116:5138-5149.
- 208 Sagen A, Karesen R, Risberg MA. Physical activity for the affected limb and arm lymphedema after breast cancer surgery. A prospective, randomized controlled trial with two years follow-up. *Acta Oncol* 2009;48:1102-1110.
- 209 Cassileth BR, Keefe FJ. Integrative and behavioral approaches to the treatment of cancer-related neuropathic pain. *Oncologist* 2010;15(suppl 2):19-23.
- 210 Keefe FJ, Abernethy AP, Campbell L. Psychological approaches to understanding and treating disease-related pain. *Annu Rev Psychol* 2005;56:601-630.
- 211 Montgomery GH, Weltz CR, Seltz M, Bovbjerg DH. Brief presurgery hypnosis reduces distress and pain in excisional breast biopsy patients. *Int J Clin Exp Hypn* 2002;50:17-32.
- 212 Chochinov HM, Breitbart W. *Handbook of Psychiatry in Palliative Medicine*. New York, NY: Oxford University Press; 2009.
- 213 Hadjistavropoulos T, Herr K, Türk DC, et al. An inter-disciplinary expert consensus statement on assessment of pain in older persons. *Clin J Pain* 2007;23(1suppl):S1-S43.
- 214 Herr K, Bjoro K, Decker S. Tools for assessment of pain in nonverbal older adults with dementia: a state-of-the-science review. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:170-192.
- 215 Derby S, O'Mahony S, Tickoo R. Elderly patients. In: Ferrell BR, Coyle N, eds. *Oxford Textbook of Palliative Nursing*. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2010:713-744.
- 216 Kok M, Portenoy RK. Cancer pain syndromes. In: Bruera E, Portenoy RK, eds. *Cancer Pain*. 2nd ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2010:37-52.
- 217 Levy MH, Chwistek M, Mehta RS. Management of chronic pain in cancer survivors. *Cancer J* 2008;14:401-409.
- 218 Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE, Durham SB, Vinnig BA. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. *JAMA* 2005;294:2587-2593.
- 219 Dropcho EJ. Neurotoxicity of radiation therapy. *Neurol Clin* 2010;28:217-234.
- 220 Jaeckle KA. Neurologic manifestations of neoplastic and radiation-induced plexopathies. *Semin Neurol* 2010;30:254-262.
- 221 Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer* 2008;44:1507-1515.
- 222 Cata JP, Weng HR, Burton AW, Villareal H, Giralt S, Dougherty PM. Quantitative sensory findings in patients with bortezomib-induced pain. *J Pain* 2007;8:296-306.
- 223 Gutierrez-Gutierrez G, Sereno M, Miralles A, Casado-Saenz E, Gutierrez-Rivas E. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: clinical features, diagnosis, prevention and treatment strategies. *Clin Transl Oncol* 2010;12:81-91.
- 224 Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, Berghorn EJ, Lieberman F. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol* 2006;33:15-49.
- 225 Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006;24:3113-3120.
- 226 Bakitas MA. Background noise: the experience of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Nurs Res* 2007;56:323-331.
- 227 Closs SJ, Staples V, Reid I, Bennett MI, Briggs M. Managing the symptoms of neuropathic pain: an exploration of patients' experiences. *J Pain Symptom Manage* 2007;34:422-433.
- 228 Sun V, Otis-Green S, Shibata S, Lim D, Uman G, Ferrell B. Symptom Concerns and QOL in Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy. Paper presented at: 2008 Gastrointestinal Cancer Symposium; January 25-27, 2008; Orlando, FL. Abstract 503.
- 229 Burstein HJ, Winer EP. Aromatase inhibitors and arthralgias: a new frontier in symptom management for breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2007;25:3797-3799.
- 230 Felson DT, Cummings SR. Aromatase inhibitors and the syndrome of arthralgias with estrogen deprivation. *Arthritis Rheum* 2005;52:2594-2598.
- 231 Henry NL, Giles JT, Ang D, et al. Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:365-372.
- 232 Mao JJ, Stricker C, Bruner D, et al. Patterns and risk factors associated with aromatase inhibitor-related arthralgia among breast cancer survivors. *Cancer* 2009;115:3631-3639.
- 233 Sestak I, Cuzick J, Sapunar F, et al. Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2008;9:866-872.
- 234 Crew KD, Greenlee H, Capodice J, et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3877-3883.
- 235 Partridge AH, LaFountain A, Mayer E, Taylor BS, Winer E, Anis-Alibozek A. Adherence to initial adjuvant aromatase therapy among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:556-562.
- 236 Coleman RE, Bolten WW, Lansdown M, et al. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: clinical experience and treatment recommendations. *Cancer Treat Rev* 2008;34:275-282.
- 237 Crew KD, Capodice JL, Greenlee H, et al. Randomized, blinded, sham-controlled trial of acupuncture for the management of aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1154-1160.
- 238 Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, Paniagua D, Viswanathan A, Antin JH. Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a metaanalysis. *J Clin Oncol* 2001;19:3685-3691.
- 239 Friedrichs B, Tichelli A, Bacigalupo A, et al. Long-term outcome and late effects in patients transplanted with mobilised blood or bone marrow: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:331-338.
- 240 Fimiani M, De Aloe G, Cuccia A. Chronic graft versus host disease and skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17:512-517.
- 241 Flowers ME, Parker PM, Johnston LJ, et al. Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood* 2002;100:415-419.
- 242 Centers for Disease Control and Prevention. *FastStats: Illegal Drug Use*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2010. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/druguse.htm>. Accessed February 23, 2011.
- 243 Department of Health and Human Services. *SAMHSA's Latest National Survey on Drug Use and Health*. Washington, DC: Department of Health and Human Services; 2010. Available at: <http://oas.samhsa.gov/NSDUHLatest.htm>. Accessed February 23, 2011.
- 244 Ballantyne JC. Opioid misuse in oncology pain patients. *Curr Pain Headache Rep* 2007;11:276-282.
- 245 Kirsh KL, Passik SD. Palliative care of the terminally ill drug addict. *Cancer Invest* 2006;24:425-431.
- 246 Passik S, Kirsh KL, Portenoy RK. Pain and addictive disease. In: Von Roenn JH, Paice JA, Preodor M, eds. *Current Diagnosis and Treatment of Pain*. New York, NY: Lange Medical Books; 2006:79.
- 247 Webster LR, Fine PG. Approaches to improve pain relief while minimizing opioid abuse liability. *J Pain* 2010;11:602-611.
- 248 Cone EJ, Caplan YH. Urine toxicology testing in chronic pain management. *Postgrad Med* 2009;121:91-102.
- 249 Pillet S, Eschiri V. Managing chronic pain in patients with cancer who have a history of substance abuse. *Clin J Oncol Nurs* 2008;12:663-667.
- 250 Paice JA. Pain at the end of life. In: Ferrell BR, Coyle N, eds. *Oxford Textbook of Palliative Nursing*. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2010:161-185.

KOMENTARZ



*Dr n. med. Jerzy Jarosz
Zakład Anestezjologii
i Intensywnej Terapii,
Centrum Onkologii
– Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie,
Warszawa*

Komentarz rozpocznie od cytatu z zaleceń Polskiej Unii Onkologii:

*„Każdy chory na nowotwór ma prawo oczekiwać i domagać się starannego leczenia bólów towarzyszących jego chorobie oraz zrozumienia najbliższych, pracowników medycznych i całego społeczeństwa dla problemów związanych z chorobą”.*¹

Wymowa komentowanego artykułu jest podobna, choć ujęto ją nieco inaczej.

Autorki wskazują wprost, że ból jest istotnym problemem w onkologii, ponieważ stanowi główne zagrożenie jakości życia. Łagodzenie bólu stało się zatem priorytetem w opiece onkologicznej.

Nazywanie spraw po imieniu oraz wdrażanie rozwiązań zasadniczo różni amerykańskie od polskiego podejście do leczenia bólu w onkologii (być może odnosi się to również do innych dziedzin medycyny). Choćby z tego powodu artykuł Paice i Ferrell jest wart przeczytania.

Trzeba też przypomnieć, że chociaż w skali światowej blisko połowa chorych na nowotwory złośliwe nie otrzymuje prawidłowego leczenia przeciwbólowego, w USA tylko 25%, a w Europie aż 63% takich chorych jest leczonych nieskutecznie.² Dzieje się tak mimo podobnej dostępności do leków i innych metod postępowania przeciwbólowego.

Autorki zwracają uwagę, że mimo kluczowej roli samych chorych w niewystarczająco skutecznym zwalczaniu bólu, na zmianę postaw może znacząco wpływać system opieki zdrowotnej. Warto zastanowić się nad opisanym w artykule programem prowadzonym przez pielęgniarki, nazwanym paszportem do komfortu. Trzymiesięczny program edukacyjny spowodował znamienne i natychmiastową poprawę ocenianą w odniesieniu do takich zagadnień, jak problemy fizjologiczne, fatalizm oraz wiara w szkodliwe działanie leków. Najważniejsze było jednak to, że po zakończeniu finansowania badania utrzymano zmiany systemowe w przychodniach onkologicznych, a lekarze nadal wykorzystują działania i materiały szkoleniowe w celu optymalnego zwalczania bólu i zmęczenia.

Polskim chorym można życzyć, by proste programy edukacyjne o udowodnionej skuteczności w poprawianiu jakości życia były wprowadzane również w naszym kraju. Spełnienie tego życzenia wymaga zmiany mentalności onkologów, którzy muszą zrozumieć, że opisywane w artykule onkologia psychospołeczna

i edukacja nie są pustymi hasłami, lecz realnymi i niezbędnymi działaniami w kierunku poprawy jakości życia chorych.

Innym wyraźnie niedocenianym i zaniedbanym w Polsce zagadnieniem jest rola pielęgniarek onkologicznych w opiece nad chorymi. Organizatorzy opieki zdrowotnej, lekarze, a nawet same pielęgniarki nie potrafią dostrzec ogromnego potencjału tej grupy zawodowej ani zmian, jakie dokonały się w środowisku pielęgniarskim w Polsce. Może lektura komentowanego artykułu stanie się tematem rozważań dotyczących roli pielęgniarek onkologicznych w opiece nad chorymi na nowotwory.

Autorki poświęciły wiele miejsca diagnostyce bólu. Jest to zagadnienie ważne, bez którego trudno mówić o racjonalnym leczeniu przeciwbólowym. Rozpoznanie etiologiczne i patofizjologiczne (bóle spowodowane przez nowotwór lub jego leczenie oraz odróżnienie bólów receptorowych od neuropatycznych) są identycznie opisywane w polskich publikacjach, podręcznikach i zaleceniach.^{1,3}

Znaczenie ustalenia rozpoznania oraz służące temu metody nie różnią się znacząco między opisywanymi w artykule a wykorzystywanymi w Polsce. Nieco odmienny jest natomiast arsenał stosowanych leków. Czytając omawiany artykuł, zapewne zwrócić Państwo uwagę na brak bezpośrednich odniesień do tak bardzo popularnego w Europie algorytmu leczenia przeciwbólowego, jakim jest tzw. trójstopniowa drabina analgetyczna WHO.⁴ Autorki artykułu odrębnie omówiły leki nieopiodowe, a następnie opioidy, nie wyróżniając wśród nich jednak leków o słabym lub silnym działaniu. Takie podejście wydaje się bardziej nowoczesne, ponieważ nie podejmuje dyskusji na temat kryteriów podziału, użyteczności poszczególnych grup leków, a koncentruje się na właściwościach poszczególnych preparatów. Ponieważ nie udowodniono większej skuteczności jednego z opioidów nad innymi w pierwszej linii leczenia, za właściwy uznaje się lek skuteczny u danego chorego. Opioidy różnią się między sobą, dlatego konieczna jest znajomość wielu preparatów, by móc wybrać najwłaściwszy dla konkretnego chorego w konkretnej sytuacji klinicznej. W artykule dość wyczerpująco omówiono różnice między różnymi opioidami.

Wśród omówionych w artykule leków w Polsce nie są stosowane hydrokodon, hydromorfon, oksymorfon ani propoksyfen. Warto jednak zapoznać się z ich opisem. Hydrokodon jest stosowany w Europie jako lek pierwszej linii. Informacje o hydromorfonie i oksymorfonie są pouczające, zwłaszcza zagadnienia aktywnych metabolitów i tzw. pro-drugs. Propoksyfen nigdy nie był stosowany w Polsce, a obecnie jest w ogóle wycofywany z lecznictwa. Wymieniona w artykule meperydyna w Europie i w Polsce znana jest pod nazwą petydyny (Dolargan).

Dla polskiego czytelnika przydatne będą informacje dotyczące paracetamolu. Autorki zwracają uwagę na toksyczność i interakcje tego leku, powszechnie uważanego za bezpieczny.

Polskich lekarzy może zaskoczyć opisanie w artykule dawkowanie buprenorfiny. Autorki podają, że w Stanach Zjedno-

czonych maksymalną zalecaną dawką jest 20 µg/h, ponieważ po zastosowaniu większych dawek obserwowano wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG. Lek ten jest podawany w postaci plastrów o szybkości uwalniania 5, 10 lub 20 µg/h. Takie plastry stosowane są też w krajach europejskich, ale nie w Polsce.

W Polsce buprenorfina jest dostępna w plastrach o najmniejszej szybkości uwalniania wynoszącej 35 µg/h, a także w plastrach o szybkości uwalniania wynoszącej 52,5 i 70 µg/h. Maksymalna stosowana dawka to 2 plastry po 70 µg/h, nie uzasadniono jednak, dlaczego powinna być właśnie taka. Nie potrafię, niestety, wytłumaczyć sięgającej 700% rozpiętości między dawkami polskimi a amerykańskimi ani wyjaśnić, dlaczego wśród silnie działających opioidów tylko buprenorfinę zapisuje się na receptach zwykłych zamiast na receptach różowych. Przypomnę tylko, że za sprawą tych i innych wątpliwości buprenorfina jest klasyfikowana w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej jako opioid o niestabilnym miejscu w schematach leczenia.

W omawianym artykule sporo miejsca poświęcono metadonowi. W Polsce lek ten jest stosowany dość rzadko, przede wszystkim z powodu trudności w dawkowaniu oraz ryzyka kumulacji. Dlatego jest on traktowany jako lek drugiej linii. Unikalne zalety metadonu wykorzystują lekarze specjalizujący się w zwalczaniu bólu i mający możliwość starannego monitorowania chorych. W takich wyspecjalizowanych ośrodkach metadon podaje się chorym z bólami neuropatycznymi.

Warto zapoznać się z uwagami dotyczącymi nowych kierunków w leczeniu farmakologicznym oraz opisem leków adiuwantowych. Podano wiele użytecznych wskazówek.

Tapentadol jest lekiem opioidowym, hamującym jednocześnie wychwyty zwrotny noradrenaliny. Poszukiwanie preparatów łączących różne mechanizmy działania przeciwbólowego jest popularną obecnie tendencją w farmakoterapii bólu. Zastosowanie tapentadolu w leczeniu bólów nowotworowych jest obecnie przedmiotem badań klinicznych prowadzonych również w Polsce.

Wiele nadziei wiąże się z wykorzystaniem kanabinoidów w leczeniu przeciwbólowym. Pochodne konopi indyjskich miałyby nasilać działanie przeciwbólowe opioidów, minimalizując przy tym wywoływane przez nie działania niepożądane, m.in. odczuwanie zmęczenia, utratę łaknienia. Spodziewany jest również efekt immunostymulacyjny kanabinoidów. Obecnie w Polsce zastosowanie kanabinoidów w zwalczaniu bólów nowotworowych jest na etapie badań klinicznych III fazy.

Innym dostępnym już w Polsce lekiem jest stężona kapsaicyna w plastrach. Okazała się ona skuteczna u chorych z wybranymi zespołami bólu neuropatycznego spowodowanymi przyczynami nienowotworowymi (takimi jak neuralgia popółpałcowa, bóle pleców). Jednorazowa aplikacja 8% kapsaicyny w miejsce bólu może przynieść ulgę trwającą nawet 3 miesiące. Wykorzystywanie tego leku w zwalczaniu bólów nowotworowych jest na razie

sporadyczne, choć uzyskano zachęcające wyniki. Przeszkodą w szerszym stosowaniu jest dość wysoka cena preparatu.

Szczególną uwagę chciałbym zwrócić na te części artykułu, w których opisano postępowanie przeciwbólowe w określonych populacjach chorych.

Leczenie przeciwbólowe osób w podeszłym wieku jest w wielu krajach zaniedbywane. Trzeba podkreślić, że problemy z komunikowaniem się z chorym ani obawy związane z metabolizmem leków nie powinny być przyczyną niedostatecznego leczenia. W leczeniu osób w podeszłym wieku obowiązują takie same zasady, jak w innych grupach wiekowych. Należy przestrzegać reguł *start low, go slow*, tj. miareczkować dawki stosowanych leków, rozpoczynając od najmniejszych i zwiększając je stopniowo aż do uzyskania właściwego efektu.

Odrębnym problemem jest leczenie przeciwbólowe osób uzależnionych od opioidów i innych substancji psychoaktywnych, zwłaszcza alkoholu. Należy się spodziewać zwiększania liczby takich chorych. Wiąże się to ze zwiększeniem skuteczności leczenia przeciwnowotworowego, a zatem coraz większą liczbą ozdrowieńców i wydłużaniem się czasu przeżycia z chorobą, a także rozpowszechnieniem uzależnień w społeczeństwie. W Polsce problem uzależnień wśród chorych na nowotwory jest ciągle niedostrzegany lub nawet celowo ukrywany z obawy przed podsycaniem opioidofobii wśród chorych i lekarzy. Z uwagi na złożoność problemów w leczeniu takich chorych onkolodzy powinni współpracować ze specjalistami w leczeniu uzależnień i z poradniami przeciwbólowymi.

Współpraca specjalistów powinna być ogólną zasadą w leczeniu przeciwbólowym. W planowaniu i prowadzeniu leczenia chorych na zaawansowane nowotwory, zwłaszcza w schyłkowym okresie ich życia, powinni uczestniczyć również lekarze specjalizujący się w medycynie paliatywnej. Ułatwią oni rozpoznawanie potrzeb chorych i ich rodzin, a także wybór leków przeciwbólowych i drogi ich podania.

Bardzo polecam staranną lekturę artykułu Paice i Ferrell. Znajdziecie w nim Państwo rzetelne i przydatne wskazówki terapeutyczne. Warto przytoczyć dane przedstawione przez autorki mówiące, że dla ponad 1,5 mln osób, u których każdego roku rozpoznaje się nowotwór złośliwy, ponad 12 milionów wyleczonych oraz ponad 570 000 osób umierających każdego roku z powodu nowotworu, zwalczanie bólu jest najważniejszą potrzebą.

PIŚMIENNICTWO

- 1 Jarosz J. i wsp. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. Red. Krzakowski M i wsp. Polska Unia Onkologii 2003, 2009, 2011.
- 2 Deandrea S, et al. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Annals of Oncology* 2008;19:1985-1991.
- 3 Jarosz J. Leczenie bólu w onkologii. W: *Onkologia Kliniczna*. Red. Krzakowski M. Wyd. Borgis 2001.
- 4 WHO Cancer Pain Relief. WHO Genewa 1986.

KOMENTARZ

*Dr n. med. Aleksandra Ciałkowska-Rysz
Pracownia Medycyny Paliatywnej,
Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
konsultant krajowy w dziedzinie medycyny paliatywnej*

Publikacja pochodzi z ośrodka amerykańskiego, można zatem zauważyć znaczne różnice w dostępności różnych leków oraz inne doświadczenie w stosowaniu niektórych silnych leków opioidowych w porównaniu z Europą.

Autorki zwracają uwagę, że diagnostyka i leczenie bólu powinny być nieodłącznymi elementami opieki onkologicznej. Przyczyną bólu jest nie tylko rozwój nowotworu, a problem bólu związanego z chorobą nowotworową wykracza poza chorych objętych opieką paliatywną. Warto zauważyć, że według autorek omawianego doniesienia w 33% jest to ból utrzymujący się u osób, które przebyły skuteczne leczenie przeciwnowotworowe. Przewlekłe zespoły bólowe mogą być następstwem przebytej chemioterapii, radioterapii oraz zabiegów chirurgicznych (np.: neuropatie obwodowe, zespoły po mastektomii i torakotomii, pleksopatie po radioterapii). Wśród najczęstszych przeszkód w skuteczności zwalczania bólu są wymieniane niewłaściwa ocena bólu oraz nieznanostwo zasad leczenia bólu wśród lekarzy i pielęgniarek. Największą barierą w skutecznym leczeniu bólu stanowią jednak sami chorzy, obawiający się nie tylko działań niepożądanych leków przeciwbólowych, ale także zgłaszania bólu lekarzom prowadzącym leczenie onkologiczne.

Podobna sytuacja występuje w Polsce. Lekarze prowadzący terapię przeciwnowotworową skupiają całą uwagę na jej skuteczności. Chorzy zaś nie zgłaszają bólu bojąc się, że być może zostaną wykluczeni z leczenia. Mimo świadomości znaczenia problemu oraz dostępności leków przeciwbólowych, również w Polsce jest wiele do zrobienia w tej dziedzinie.

Dostępne leki przeciwbólowe autorki dzielą na leki nieopiodowe, opioidy oraz leki adiuwantowe. Wśród leków nieopiodowych zwracają uwagę na konieczność zachowania ostrożności podczas leczenia paracetamolem, zwłaszcza u chorych z uszkodzoną wątrobą, nadużywających alkoholu, a także przyjmujących leki przeciwnowotworowe o działaniu hepatotoksycznym. Leki z grupy NLPZ są przez autorki zalecane w łagodzeniu bólu od umiarkowanego do silnego, zazwyczaj w uzupełnieniu terapii lekami opioidowymi, z uwzględnieniem przeciwwskazań oraz zachowania ostrożności dotyczącej działań niepożądanych.

Autorki dokonały przeglądu leków opioidowych, z którego można zaczerpnąć informację o lekach niedostępnych w Europie. Sposób przedstawienia niektórych leków wydaje się jednak nierzetelny. Pierwszym omawianym opioidem jest buprenorfina, znana w Europie od ponad dwudziestu lat w postaci ampulek i tabletek podjęzykowych. Systemy transdermalne są dostępne w Europie od 2001 r. w dawkach

(35, 52,5 i 70 µg/h), a ich działanie trwa 4 doby. W Polsce od 2007 r. lek jest refundowany. W Stanach Zjednoczonych buprenorfinę transdermalną zarejestrowano dopiero pod koniec 2010 r. Była to rejestracja jedynie małych dawek leku w tej postaci (5, 10 i 20 µg/h) o czasie działania sięgającym 7 dni. Te postacie leku są zalecane głównie w celu zwalczaniu bólu nienowotworowego. Nie zarejestrowano większych dawek. Warto podkreślić, że doświadczenie kliniczne z buprenorfiną jest w Stanach Zjednoczonych niewielkie. Może to być przyczyną nieprawidłowości w opisie tego leku. Szczególnie kontrowersyjny wydaje się zapis dotyczący wydłużania odstępu QT po zastosowaniu buprenorfiny. Pozycje piśmiennictwa dotyczące buprenorfiny, na które powołują się autorki, nic nie mówią o wpływie leku na wydłużanie odstępu QT. Z dostępnego piśmiennictwa wiadomo, że wydłużenie odstępu QT oraz torsade de pointes są rzadkimi powikłaniami leczenia metadonem, zwłaszcza dużymi dawkami. Buprenorfinę zaleca się jako skuteczną alternatywę dla metadonu u chorych z udokumentowanymi komorowymi zaburzeniami rytmu wywołanymi metadonem.^{1,2} Buprenorfina jest silnym lekiem opioidowym. W dawkach stosowanych w terapii bólu zachowuje się jak czysty agonista receptora µ. Według wytycznych European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2011 r. dotyczących leczenia bólu nowotworowego, transdermalne systemy buprenorfiny, na równi z fentanylem, są zalecane w łagodzeniu stabilnego bólu.³ Podobnie w najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Opieki Paliatywnej (EAPC) z 2011 r., dotyczących leczenia bólu nowotworowego, formy transdermalne buprenorfiny i fentanylu są na równi zalecane w zwalczaniu stabilnego silnego bólu.⁴

Warto podkreślić kilka właściwości tego leku, cennych dla chorych leczonych z powodu nowotworu. Buprenorfina prawdopodobnie nie działa immunosupresyjnie. W badaniu przeprowadzonym na zwierzętach wykazano przejściowy wpływ immunosupresyjny fentanylu oraz brak wpływu buprenorfiny na mierzone parametry układu odpornościowego.⁵ Wyniki te potwierdzono to w badaniach z udziałem chorych uzależnionych od heroiny, u których w terapii substytucyjnej zastosowano buprenorfinę. Obserwowano u nich poprawę w zakresie mierzonych parametrów odpornościowych.⁶ Prawdopodobieństwo rozwoju uzależnienia oraz wystąpienia depresji oddechowej po podaniu buprenorfiny jest mniejsze niż po zastosowaniu innych opioidów.⁷

Kontrowersje budzi również zastosowanie fentanylu drogą wziewną w zwalczaniu duszności. Krótko działające formy fentanylu zarejestrowano do zwalczania bólu przebiegającego. Na podstawie systematycznych przeglądów bazy Cochrane nie udowodniono dotąd skuteczności stosowania opioidów w nebulizacji, zaś w leczeniu objawowym duszności wykazano jedynie skuteczność morfiny podawanej systemowo w małych dawkach.^{8,9}

Bardzo niewiele miejsca autorki poświęcają jednemu z podstawowych leków opioidowych w Polsce i w Europie, jakim jest morfina. Skupiają się tylko na objawach niepożądanych związanych z metabolitem M-3-G. Drugi podstawowy opioid, oksykodon, również opisano pobieżnie, nie podkreślając jego większej skuteczności w łagodzeniu bólów trzewnych oraz bólów zawierających komponentę neuropatyczną.^{10,11}

Autorki bardzo obszernie opisały metadon. Mimo że oparły się na znanych publikacjach, potwierdzających porównywalną skuteczność metadonu i morfiny w zwalczaniu bólu neuropatycznego, można odnieść wrażenie, że faworyzują ten lek. Jako jedną z zalet podają dostępność wielu jego form. W Polsce metadon jest dostępny jedynie w postaci syropu doustnego, morfina zaś we wszystkich możliwych postaciach. Nowe wytyczne EAPC, opracowane na podstawie wyników tych samych badań, umieszczają metadon jako lek drugiego rzutu w leczeniu bólu nowotworowego. O takiej klasyfikacji przesądziły działania niepożądane terapii metadonem oraz jego liczne interakcje, zwłaszcza z lekami hamującymi enzymy CYP, które zwalniają metabolizm tego leku, co może zagrażać nasiloną sedacją lub depresją oddechową.^{4,12}

Pozostałe opisywane leki, takie jak hydromorfon, hydrokodon, oksymorfon, leworfanol, nie są w Polsce dostępne. Zgodnie z wytycznymi EAPC tylko hydromorfon należy do leków podstawowych zalecanych w terapii bólu nowotworowego. Błędna jest również informacja o braku dostępu do czystego agonisty w postaci donosowej. Ta forma fentanylu jest dostępna w Europie i w Polsce, choć jak dotąd nie jest on u nas finansowany ze środków publicznych.

Wymienione w artykule leki adiuwantowe są dostępne i stosowane również w Polsce. Dołączenie tej grupy leków do leków opioidowych zwiększa skuteczność przeciwbólową, co jest możliwe często z jednoczesną redukcją dawki opioidów.

Autorki zwróciły uwagę na szczególne grupy chorych. Są to osoby w podeszłym wieku oraz pacjenci uzależnieni. Na temat specyfiki chorych w podeszłym wieku od pewnego czasu również w Polsce zaczęto zwracać uwagę. Doświadczenie w zwalczaniu bólu u chorych uzależnionych jest w naszym kraju znikome.

Podsumowując należy wspomnieć o obowiązujących nas wytycznych ESMO oraz EAPC dotyczących leczenia bólu nowotworowego. Na podstawie nowych wytycznych dotyczących leczenia bólu nowotworowego, ogłoszonych na Kongresie EAPC w Lizbonie, nadal obowiązuje drabina analgetyczna. Według niej leczenie bólu o słabym nasileniu można rozpocząć do leków z grupy NLPZ lub paracetamolu, z uwzględnieniem przeciwwskazań do takiej terapii. Na drugim szczeblu są zalecane nadal kodeina (dihydrokodeina) oraz tramadol, ale można również zastosować małe dawki leków

z grupy silnych opioidów. W łagodzeniu silnego lub bardzo silnego bólu są zalecane silne opioidy, przy czym według EAPC preferowane są doustne formy morfiny, oksykodon oraz hydromorfon. Alternatywnie można zastosować przekórne postaci fentanylu lub buprenorfiny. Metadon jest lekiem drugiego rzutu.

Niezależnie od wyboru leku, terapia powinna być uzupełniona lekiem na żądanie w sytuacjach zaostrzenia bólu. Należy pamiętać o dołączeniu do leków adiuwantowych, szczególnie, jeśli zachodzi podejrzenie współistnienia neuropatycznej komponenty bólu.^{3,4} Wśród zalecanych przez wytyczne leków w Polsce brakuje tylko hydromorfonu. Warto jednak zwrócić uwagę, że pozostałe leki są dla chorych z bólem nowotworowym dostępne bezpłatnie lub za niewielką dopłatą. Dlatego, w przeciwieństwie do Stanów Zjednoczonych, w naszym kraju brak środków finansowych nie powinien stanowić bariery w skutecznym łagodzeniu bólu. Sprawę możliwości finansowych należy na początku terapii omówić z chorym i w razie konieczności ograniczeń budżetowych wybierać najmniej kosztowne terapie. Moim zdaniem artykuł należy potraktować wyłącznie jako stanowisko autorkę dotyczące leczenia bólu nowotworowego. Stanowisko to nie znajduje odniesienia do aktualnego stanu wiedzy opartego na zasadach Evidence Based Medicine.

PIŚMIENNICTWO

- Hanon S, Seewald RM, Yang F, et al. Ventricular arrhythmias in patients treated with methadone for opioid dependence. *J Interv Card Electrophysiol* 2010;28:19-22.
- Esses JL, Rosman J, Do LT, et al. Successful transition to buprenorphine in a patient with methadone-induced torsades de pointes. *J Interv Card Electrophysiol* 2008;23:117-9.
- Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2011;22(Suppl. 6):vi69-vi77.
- Caraceni et al. *Lancet Oncology* 2011, in press.
- Martucci C, Panerai AE, Sacerdote P. Chronic fentanyl or buprenorphine infusion in the mouse: similar analgesic profile but different effects on immune responses. *Pain* 2004;110:385-392.
- Sacerdote P, Franchi S, Gerra G, et al. Buprenorphine and methadone maintenance treatment of heroin addicts preserves immune function. *Brain Behav Immun* 2008;22:606-613.
- Dahan A, Yassen A, Romberg R, et al. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *Br J Anaesth* 2006;96(5):627-32.
- Johnson D. Nebulized Opioids for Dyspnea: Fact or Fiction? *PoPCRn* 8/02 Newsletter Clinical Feature.
- Currow, et al. Once-daily opioids for chronic dyspnea: a dose increment and pharmacovigilance study. *J Pain Symptom Manage* 2011;42:388-99.
- Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;25;60:927-34.
- Staahl C, et al. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:383-90.
- Nicholson AB. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003971.