

UNIwersytet Medyczny w Łodzi

Wydział Farmaceutyczny

Biuro Oddziału Kształcenia Podyplomowego

ul. Muszyńskiego 1

90-151 Łódź

EWA ŁĘCKA

MGR Farmacji

Praca Poglądowa

W ramach Specjalizacji z Farmacji Aptecznej

STOSOWANIE ANALGETYKÓW OPIOIDOWYCH W LECZENIU BÓLU NOWOTWOROWEGO

Kierownik Specjalizacji:

Mgr Marianna Stefańczyk

Łódź 2021

Zawartość

Wprowadzenie	3
Ból w przebiegu choroby nowotworowej	4
<i>Ból przewlekły</i>	4
<i>Ból przebijający</i>	4
Diagnostyka i ocena dolegliwości bólowych	5
Leki stosowane w zwalczaniu bólu w przebiegu choroby nowotworowej	6
Leczenie bólu nowotworowego	7
Drabina analgetyczna	7
Trudne sytuacje w leczeniu bólu	9
Działania niepożądane spowodowane działaniem analgetyków opioidowych	10
Najczęstsze błędy w farmakoterapii bólu	12
Stosowanie leków przeciwbólowych niezgodnie z lokalizacją i mechanizmem powstawania bólu.....	12
Stosowanie kilku leków o tym samym mechanizmie działania.....	13
Stosowanie monoterapii	13
Brak monitorowania bólu.....	13
Ograniczone stosowanie analgetyków opioidowych z III stopnia drabiny analgetycznej.....	13
Występowanie interakcji między lekami stosowanymi w terapii bólu	13
Niewłaściwy dobór preparatów przeciwbólowych w poszczególnych populacjach pacjentów ...	14
Zbyt małe stosowanie koanalgetyków	14
Podsumowanie	15
Bibliografia.....	17

Wprowadzenie

Dane o nowotworach w Polsce zbierane są przez Krajowy Rejestr Nowotworów, działający przy Instytucie Marii Skłodowskiej-Curie, na podstawie kart zgłoszeń nowotworów złośliwych oraz przez Główny Urząd Statystyczny na podstawie kart zgłoszeń zgonów[1]. Nowotwory złośliwe dotyczą coraz większy odsetek społeczeństwa. Corocznie zapada na nie ok. 150 tys. polskich pacjentów. Ból może pojawić się na każdym etapie rozwoju choroby nowotworowej. Statystycznie dotyka ok. 50% chorych na nowotwór w początkowym stadium, a w miarę postępu choroby towarzyszy nawet 75-95% z nich. Niezwykle ważną rolę spełnia ocena kliniczna dolegliwości bólowych, uwzględniająca zarówno ból podstawowy jak i przebijający. Leki przeciwbólowe powinny być dostosowane do natężenia bólu, zgodnie z zasadami trójstopniowej drabiny analgetycznej opracowanej przez WHO, oraz wytycznymi opracowanymi przez European Association for Palliative Care (EAPC), European Society for Medical Oncology (ESMO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN)[2-5]. Leczenie silnymi opioidami nie powoduje wyniszczenia organizmu i nie przyspiesza śmierci. Znacząco poprawia jakość życia pacjenta. W Polsce pomimo wzrostu stosowania analgetyków opioidowych w ostatnich latach, ich zużycie pozostaje jednym z najniższych w Europie. Najczęściej stosowane są: tramadol, buprenorfina i fentanyl[6]. Według znowelizowanych przepisów prawo do leczenia bólu przysługuje wszystkim niezależnie od: pochodzenia, przyczyny bólu, wieku pacjenta i miejsca jego pobytu i etapu rozwoju choroby[7]. Prawidłowo prowadzona terapia powoduje zniesienie dolegliwości bólowych na poziomie 80-95%. W skład zespołu terapeutycznego zajmującego się zwalczaniem bólu, powinien wchodzić wyspecjalizowany interdyscyplinarny zespół fachowców składający się z: lekarza, farmaceuty, psychologa, fizjoterapeuty, pielęgniarki. Powinien czuwać nad bezpieczeństwem i racjonalizacją terapii zarówno w warunkach ambulatoryjnych i domowych. Bardzo ważne jest zwiększenie udziału farmaceuty w procesie farmakoterapii, w czym może pomóc wdrożenie opieki farmaceutycznej. W leczeniu bólu znaczenie ma nie tylko dobór odpowiedniej substancji czynnej, ale także wybór drogi podania i zapobieganie występowaniu interakcjom i działaniom niepożądanym[8].

Ból w przebiegu choroby nowotworowej

Ból jest nieprzyjemnym doświadczeniem czuciowym i emocjonalnym, subiektywnie odbieranym przez osobę cierpiącą na chorobę nowotworową. U osób cierpiących na nowotwór występują bóle różniące się mechanizmem powstawania, natężeniem, lokalizacją i czasem trwania. Chorzy cierpią na ból ostry lub przewlekły, a najczęściej przewlekły z przebijającymi się zaostrzeniami. W zależności od mechanizmu powstawania może występować ból receptorowy (somatyczny) lub neuropatyczny (niereceptorowy)[8]. Etiologia bólu w przebiegu choroby nowotworowej jest złożona.

Wyróżnia się:

- ból, który powstał w wyniku zastosowania terapii przeciwnowotworowej:
 - ✓ na skutek stosowanych leków,
 - ✓ na skutek interwencji chirurgicznej,
- ból powstający na skutek toczącego się procesu nowotworowego poprzez:
 - ✓ mechaniczny wpływ nowotworu
 - ✓ toksyczny wpływ nowotworu
 - ✓ przerzutów do kości, skóry, narządów miękkich, mózgu
- ból spowodowany wyniszczeniem nowotworowym
- ból współistniejący, który nie można powiązać z istniejącym procesem nowotworowym[9].

Stosując, jako kryterium czas trwania bólu wyróżnia się ból ostry i podstawowy, na który często nakłada się ból przebijający.

Ból przewlekły

Jest bólem podstawowym, trwającym ponad trzy miesiące. Ten rodzaj bólu kontrolowany jest przez podawanie analgetyków w sposób ciągły, w regularnych odstępach czasowych. Najczęściej stosowanymi postaciami leku są tabletki podawane kilka razy na dobę i systemy transdermalne[8].

Ból przebijający

Ból przebijający jest bardzo silnym bólem. Nakłada się na już istniejący, powodując spotęgowanie jego odczucia. Tutaj wyróżnia się:

- ból idiopatyczny
- ból incydentalny

Ból przebijający ma całkowicie inny charakter niż ból podstawowy, jest:

- silniejszy od bólu przewlekłego
- krótkotrwały (trwa do 30 min)
- progresywny
- pojawiający się szybko
- nawrotowy

Jest on bardzo uciążliwy powoduje wyczerpanie fizyczne, psychiczne i emocjonalne. Nasilenie bólu może być także spowodowane nieprawidłową kontrolą bólu przewlekłego, gdy dawki leku są zbyt małe lub pacjent stosuje duże odstępy między dawkami, nie utrzymując stężenia terapeutycznego. Jest to tzw. ból końca dawki[8,10].

Diagnostyka i ocena dolegliwości bólowych

Przed wdrożeniem odpowiedniego leczenia przeciwbólowego konieczna jest diagnostyka dolegliwości i ocena natężenia bólu. W celu rozpoznania bólu należy przeprowadzić wywiad z pacjentem ustalając: początek pojawienia się dolegliwości bólowych, czas trwania bólu, czynniki nasilające ból, okoliczności pojawienia się bólu, czynniki łagodzące ból, stosowane leczenie i pojawiające się działania niepożądane. Następnym etapem jest zlokalizowanie bólu, ustalenie jego przyczyny i sposobu powstania. Dalszym krokiem jest przeanalizowanie innych objawów, które mogą współtowarzyszyć bólowi oraz ocena możliwości funkcjonowania chorego z istniejącymi dolegliwościami[11]. Ocena natężenia bólu jest bardzo ważnym elementem diagnozy. Jest to sposób subiektywny, całkowicie zależny od chorego. Do samooceny służą jasne i proste metody, do których można zaliczyć:

- skala słowna –VRS
- skala numeryczna- NRS
- skala wzrokowo-analogowa- VAS
- skala LANSS
- skala Wonga Bakera
- skala Doloplus
- skala wpływu oceny bólu na zachowanie
- kwestionariusz bólu McGill
- Kwestionariusz bólu neuropatycznego
- diagnostyczny kwestionariusz bólu neuropatycznego[2,8].

Leki stosowane w zwalczaniu bólu w przebiegu choroby nowotworowej

Do leków zwalczających ból należą nieopiodowe i opiodowe leki przeciwbólowe. Do najczęściej stosowanych leków z grupy NLPZ można zaliczyć: ketoprofen, ibuprofen, diklofenak, naproksen, deksketoprofen, nimesulid. Do często stosowanych leków przeciwbólowych należy także metamizol. Środki te można łączyć z opiodami.

Analgetyki opiodowe są substancjami pochodzenia naturalnego lub syntetycznego. Wykazują powinowactwo do receptorów opiodowych, które zlokalizowane są w neuronach mózgu i rdzeniu kręgowym oraz splocie śródściennym. Molekularny mechanizm działania receptorów opiodowych polega na hamowaniu aktywności cyklazy adenylowej i zmniejszeniu ilości wewnątrzkomórkowego cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP), co skutkuje podwyższeniem progu pobudliwości obwodowych zakończeń bólowych. Leki opiodowe ze względu na odmienne powinowactwo i aktywność w stosunku do receptorów wykazują różne działania farmakologiczne i efekty niepożądane[12].

Ze względu na powinowactwo do receptorów leki opiodowe dzielą się na:

- agonistów np. morfina
- agonistów z komponentą antagonistyczną, np. buprenorfina, tramadol
- antagonistów, np. nalokson
- antagonistów z komponentą agonistyczną, np. nalorfina

W terapii stosowane są także leki wspomagające do których należą: leki przeciwdepresyjne, miorelaksanty, leki przeciwdrgawkowe, glikokortykosteroidy, ketamina[11].

Tabela 1. Koanalgetyki [12]

Grupa leków	Substancja czynna	Mechanizm działania, zastosowanie
leki przeciwdrgawkowe	karbamazepina	Zmniejszają pobudliwość neuronalną.
	kwas walproinowy	Są stosowane w bólach neuropatycznych
	gabapentyna	
	klonazepam	
	Pregabina	
leki przeciwdepresyjne	amitryptylina	Hamują wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny, podwyższając ich stężenie w szczelinie synaptycznej zstępującego układu antynocycyptynowego, hamując przewodzenie bólowe. Stosowane w przewlekłych bólach neuropatycznych, nowotworowych, reumatycznych.
	mian seryna	
glikokortykosteroidy	deksametazon	Zmniejsza obrzęk i ucisk na nerwy, zmniejszają bóle, w tym kostne. Działa przeciwzapalnie. Stosowany w bólach neuropatycznych związanych z uciskiem na nerwy, rdzeń kręgowy oraz zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym
miorelaksanty	baklofen	Powoduje rozluźnienie mięśni. Stosowany w bólu z towarzyszącym skurczem mięśni.
Inne	ketamina	Powoduje zniesienie czucia poprzez zahamowanie receptora NMDA. Stosowana w bólach neuropatycznych, niedokrwiennych i zapalnych.

Leczenie bólu nowotworowego

Światowa Organizacja Zdrowia jasno precyzuje zasady wdrożenia terapii przeciwbólowej, które brzmią następująco:

- leczenie rozpoczyna się od leków słabo działających - gdy one przestają działać wdraża się leki o większej sile działania (drabina analgetyczna);
- w celu utrzymania stałego poziomu stężenia terapeutycznego leku stosuje się regularnie odpowiednie dawki preparatu (zasada zegara);
- wykonuje się tzw. "rotację opioidów", czyli zmianę na inny, gdy pierwszy przestaje działać lub nasilają się działania niepożądane;
- w przypadku wystąpienia bólów przebijających, stosuje się dodatkowe leki o krótkotrwałym i silnym działaniu;
- kojarzy się ze sobą leki przeciwbólowe o różnym mechanizmie działania;
- wprowadza się do terapii leki wspomagające;
- leczy się działania niepożądane wywołane przez terapię przeciwbólową;
- jeśli jest taka możliwość lek podaje się drogą doustną, jeśli nie - dobiera się alternatywną drogę podania leku;
- zapewnia się kompleksową opiekę, zarówno choremu, jak i jego najbliższym;
- informuje się pacjenta o sposobie oraz przebiegu terapii i oczekuje zgody na wdrożone leczenie[11].

Drabina analgetyczna

Pierwszy szczebel drabiny analgetycznej

Na pierwszym szczeblu drabiny analgetycznej znajdują się nieopiodowe leki przeciwzapalne, które służą do zwalczania bólu o niewielkim nasileniu (według skali NRS <4).

Tabela II. Dawkowanie nieopiodowych leków przeciwbólowych - 1 szczebel drabiny analgetycznej [2]

Substancja czynna	Dawkowanie
deksketoprofen	3x 25-50mg
diklofenak	2-3x 25-50mg
ibuprofen	4x 400-600mg, max d.d.-3200mg
ketoprofen	3 x 50-100mg
metamizol	5 x 1 g
naproksen	2 x 500mg

nimesulid	2 x100mg
paracetamol	4g/4-6h

Drugi szczebel drabiny analgetycznej

Na drugim szczeblu drabiny znajdują się tzw. „słabe” opioidy. Należą do nich: kodeina, tramadol, dihydrokodeina. Zwalczają ból o niewielkim nasileniu (według skali NRS 4-6). Na tym etapie może być także stosowany nefopam, który hamuje wychwyt serotoniny i noradrenaliny. Jego siła działania 40-60% mocy morfiny.

Tabela III. Dawkowanie „słabych” opioidów i nefopamu - 2 szczebel drabiny analgetycznej [2]

Substancja czynna	Postać leku	Dawkowanie
dihydrokodeina	tabletki	60mg/12h
kodeina	tabletki	20mg/4h
nefopam	tabletki	3x30mg max- 3x90mg
tramadol	krople, tabletki o natychmiastowym uwalnianiu	25-50mg/4-6h,
tramadol	tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu	50-300mg/12h

Trzeci szczebel drabiny analgetycznej

Na trzecim szczeblu drabiny znajdują się tzw. „silne” opioidy, do których należy: morfina, oksykodon, fentanyl, buprenorfina. Stosowane są w zwalczaniu bólu o dużym nasileniu (według skali NRS>6).

Tabela IV. Dawkowanie „silnych” opioidów - 3 szczebel drabiny analgetycznej[2]

Substancja czynna	Postać leku	Dawkowanie
buprenorfina	forma podjęzykowa	0,2-0,4mg/6-8h
buprenorfina	forma przez skórą	20-35µg/h
fentanyl	forma przez skórą	12-25µg/h
meta don	syrop	2,5-5mg/12h
morfina	forma pozajelitowa	10-20mg/24h
morfina	roztwór, tabletki o natychmiastowym uwalnianiu	5-10mg/4h

	uwalnianiu	
morfina	tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu	20-30mg/12h

Na każdym etapie możliwe jest podawanie koanalgetyków i nieopiodowych leków przeciwbólowych, w celu zmniejszenia dawki stosowanego opioиду i zmniejszenia występowania działań niepożądanych[2]. Obecnie Europejskie Stowarzyszenie Opieki Paliatywnej (*European Palliative Care Research Collaborative*) z użyciem systemu GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) wprowadziło aktualizację dotychczasowych zasad leczenia bólu według WHO. Zalecenia były oparte na podstawie badań klinicznych. Wprowadzono pojęcia opioidy II i III stopnia. Duże zmiany wprowadzono na drugim szczeblu drabiny analgetycznej. Obecnie na tym etapie dopuszcza się stosowanie niewielkich dawek tzw. "silnych" opioidów (morfiny, hydrokodonu, oksykodonu). Ma to duże znaczenie u osób będących wolnymi metabolizatorami w zakresie CYP2D6, u których kodeina nie jest skuteczna (nie przekształca się do morfiny) oraz dla pacjentów przyjmujących inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, u których zastosowanie tramadolu grozi wystąpieniem zespołu serotoninowego. W przypadku opioidów stopnia III lekiem pierwszego rzutu może być: morfina, oksykodon i hydromorfon. Jeżeli dany opioid nie jest skuteczny, bądź wywołuje szereg uciążliwych działań niepożądanych zaleca się jego zamianę na inny z zachowaniem odpowiednich wielkości dawek[3-5]. Do obliczenia wielkości dawki stosuje się następujące przeliczniki:

- doustna morfina na doustny oksykodon- 1:1,5
- doustny oksykodon na doustny hydromorfon- 1:4
- doustna morfina na doustny hydromorfon- 1:5
- doustna morfina na przezskórny fentanyl-100:1
- doustna morfina na przezskórną buprenorfinę – 75:1 [3].

W przypadku pacjentów cierpiących z powodu wymiotów, czy u osób z dysfagią leki powinny być podawane alternatywną drogą – w zależności od potrzeb stosować należy pozajelitowe postacie leków, aerozole i systemy przezskórne. U osób przyjmujących opioidy w sposób przewlekły w razie wystąpienia bólu przebijającego analgetyki opiodowe są stosowane dodatkowo- w dawkach odpowiadających 1/6, 1/12 dawki dobowej. Ból mogą szybko opanować preparaty doustne o natychmiastowym uwalnianiu lub donosowe preparaty fentanylu. Na każdym etapie leczenia bólu korzystne jest wprowadzenie koanalgetyków, do których należą: leki przeciwdrgawkowe, leki przeciwddepresyjne, glikokortykosteroidy, miorelaksanty, ketamina[12].

Trudne sytuacje w leczeniu bólu

Prawidłowo przeprowadzona terapia przeciwbólowa zapewnia znoszenie dolegliwości nawet w 90%. Istnieją jednak trudne sytuacje, w których terapia staje się bardzo uciążliwa i mniej skuteczna. Przyczynami mogą być: działania niepożądane, interakcje między stosowanymi lekami, niewłaściwe łączenie leków podczas trwania terapii, występowanie chorób współistniejących zwłaszcza wątroby i nerek[14].

Działania niepożądane spowodowane działaniem analgetyków opioidowych

Opioidy powodują typowe działania niepożądane, które mogą się nasilać się lub zmniejszać w miarę postępu terapii. Najczęściej występują:

- zaparcia
- wymioty
- nudności
- świąd
- hiperalgezia
- nadmierne uspokojenie

U niewielkiego odsetka pacjentów występuje depresja ośrodka oddechowego[13].

Zaparcia

Opioidowe leki przeciwbólowe wywołują zaparcia atoniczne. W celu ich zwalczania należy stosować Preparaty przeczyszczające, niezależnie od drogi podania. W przypadku wystąpienia ciężkich zaparć, kiedy standardowe środki są nieskuteczne można zastosować N-metylonaltrekson, który jest antagonistą receptorów opioidowych. Do zwalczania zaparć u pacjenta z bólem towarzyszącym chorobie nowotworowej można zastosować preparaty zawierające w składzie silny opioid i nalokson. Dzięki temu nie dochodzi do niedrożności przewodu pokarmowego, przy czym nalokson nie znosi działania przeciwbólowego opioidu. Ponadto w zaparciach stosowane są fosforany, jednak podczas terapii należy monitorować ich poziom- mogą występować zaburzenia elektrolitowe w postaci hiperfosfatemii, hiponatremii, hipokaliemii[13].

Nudności i wymioty

Nudności i wymioty mogą pojawić się u znacznego odsetka pacjentów leczonych opioidami. W celu leczenia tych dolegliwości można zastosować: metoklopramid, deksometazon, granisetron, dimenhidrinat, hydroksyzyne, ondansetron, haloperidol, lewomepromazyna, lorazepam[13].

Świąd

Świąd może być zlokalizowany lub uogólniony, występuje u kilku % pacjentów w trakcie terapii opioidami. Twarz unerwiana jest przez gałęzie nerwu trójdzielnego. W nich jest największe skupisko receptorów opioidowych, dlatego pacjenci lokalizują dolegliwość najczęściej w okolicy nosa i czoła. W terapii przeciwswiądowej stosuje się:

- leki przeciwhistaminowe I generacji (hydroksyzyne, dimetinden)
- nalokson

- inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny
- diklofenak
- ondansetron [13].

Hiperalgezia

Po stosowaniu analgetyków opioidowych paradoksalnie może wystąpić zwiększenie reakcji na bodźce bólowe. Zwiększenie dawek leków powoduje wystąpienie wzmożonej reakcji bólowej. Hiperalgezia polekowa może być spowodowana:

- uczynnieniem układu glutaminergicznego,
- pojawianiem się w obrębie rdzenia kręgowego większej ilości dynorfin,
- zwiększonym przewodzeniem bodźcowym przez neurony wrażliwe na opioidy.

Złagodzenie odczucia hiperalgezji można uzyskać poprzez zastosowanie terapii skojarzonej, np.:

opiod + koanalgetyk, opiod+ NLPZ.

W celu zniesienia reakcji należy:

- jeśli jest taka możliwość - zmniejszyć dawkę obecnie stosowanego leku
- podać antagonistę receptora NMDA (dekstrometorfan, ketaminę);
- uwzględnić w farmakoterapii gabapentynę;
- podać dożylnie lidokainę;
- zmienić stosowany opiod, np.: morfinę na metadon lub buprenorfina[13,15].

Nadmierne uspokojenie

Nadmierna sedacja utrudnia normalne funkcjonowanie i może nasilać stany depresyjne. Pomocne może być zmiana opioиду na inny. Oksykodon i buprenorfina w mniejszym stopniu wywołują sedację od pozostałych analgetyków opioidowych. W celu zmniejszenia tego działania stosuje się: metylfenidat, donepezyl, modafinil[13].

Najczęstsze błędy w farmakoterapii bólu

Świadomy i zindywidualizowany dobór leków przeciwbólowych pozwala na zapewnienie skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Wybór odpowiedniego leku powinien być zgodny z lokalizacją, natężeniem i mechanizmem działania bólu. Niestety statystyki pokazują, że dobór analgetyku jest często dziełem przypadku nieprzemyślanego działania.

Stosowanie leków przeciwbólowych niezgodnie z lokalizacją i mechanizmem powstawania bólu

Błędem podczas prowadzenia terapii przeciwbólowej jest nieuwzględnienie parametrów farmakokinetyczno-farmakodynamicznych leku. Bardzo ważne jest odpowiednie dobranie drogi podania leku, aby on zadziałał z określoną szybkością i mocą. W zwalczaniu bólu bardzo małe zastosowanie znajdują leki podawane drogą doodbytniczą i domięśniową. Preparaty te wykazują zmienną biodostępność i nieprzewidywalny czas działania. Następnym kłopotem jest niedostosowanie leku do profilu jego działania. Paracetamol, metamizol i opioidy nie wykazują działania przeciwzapalnego dlatego nie nadają się do uśmierzania bólu o tym podłożu, natomiast niesteroidowe leki przeciwzapalne nie zwalczają bólu pochodzenia nerwowego. W tym przypadku zastosowanie znajdują opioidy i koanalgetyki.

Tabela V. Leki a patomechanizm powstawania bólu[14]

Ból	Typ	Mechanizm	Lek
Nocyceptywny	Somatyczny	termiczny/ chemiczny	opioidy, steroidy, NLPZ, paracetamol
	Zapalny	stan zapalny zlokalizowany	NLPZ, steroidy
	Trzewny	uszkodzenia narządowe	spazmolityki, opioidy, NLPZ
Neuropatyczny	Ból funkcjonalny	zaburzenie przekazywania nerwowego	opioidy, kannabinoide, leki przeciwddepresyjne, przeciwdrgawkowe
	Kauzalgia	uszkodzenie nerwów centralnych i obwodowych	leki przeciwddepresyjne, przeciwdrgawkowe, opioidy

Stosowanie kilku leków o tym samym mechanizmie działania

Łączenie niesteroidowych leków przeciwzapalnych działających ogólnie jest błędem ze względu na potęgowanie się działań niepożądanych głównie ze strony układu pokarmowego i moczowego. Dopuszcza się jedynie łączenie działających miejscowo i ogólnie.

Opioidy z II stopnia drabiny analgetycznej wykazują efekt pułapowy, dlatego nie należy łączyć ich z lekami z III stopnia drabiny ze względu na pogorszenie działania przeciwbólowego.

Stosowanie monoterapii

Leczenie przeciwbólowe powinno opierać się na terapii skojarzonej. Dobre efekty daje połączenie opioidów z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi i kooanalgetykami.

Brak monitorowania bólu

Natężenie dolegliwości bólowych powinno być zmierzone przed wdrożeniem odpowiedniej terapii przeciwbólowej. Następnie lekarz powinien dobrać odpowiednie leczenie oparte na wyborze leków w odpowiedniej dawce i formie podania zgodnie z patomechanizmem, lokalizacją i natężeniem dolegliwości bólowych.

Ograniczone stosowanie analgetyków opiodowych z III stopnia drabiny analgetycznej

Opioidy są nadal kojarzone przez pacjentów ale także przez fachowy personel jako narkotyki. Panuje swego rodzaju fobia, która ogranicza stosowanie tych preparatów. Pojawia się strach przed uzależnieniem i depresją ośrodka oddechowego. Wyniki badań dowodzą sprzeczności tej tezy. Analgetyki te, są bardzo skutecznie w zwalczaniu dolegliwości bólowych a prawidłowe stosowanie nie prowadzi do uzależnienia i nie powoduje depresji oddechowej.

Występowanie interakcji między lekami stosowanymi w terapii bólu

Kilka leków przyjmowanych jednocześnie może wywołać niekorzystne działania niepożądane wynikające z interakcji zachodzących między nimi lub potęgowania tych działań poprzez zbliżony profil działania.

Niewłaściwy dobór preparatów przeciwbólowych w poszczególnych populacjach pacjentów

a) populacja pediatryczna

W populacji pediatrycznej istnieje wiele ograniczeń dotyczących stosowanych preparatów. U niemowląt i małych dzieci zleca się stosowanie ibuprofenu i paracetamolu. Powyżej 3 roku życia już można wprowadzać naproksen. Ketoprofen stosuje się po ukończeniu 15 roku życia. Pozostałe NLPZ można stosować po ukończeniu 12 roku życia. W przypadku opioidów w populacji pediatrycznej zastosowanie znajdują: sufentanyl, remifentanyl, metadon, morfina, nalbufina, buprenorfina. Kodeina jest przeciwwskazana u osób poniżej 12 roku życia.

b) kobiety w ciąży i karmiące

W tej grupie populacji najbezpieczniejszy jest paracetamol. W II trymestrze ciąży dozwolony jest diklofenak i ibuprofen. W ciąży można podawać nalbufinę i morfinę. W okresie karmienia dopuszcza się tramadol, nalbufinę, morfinę, ibuprofen i paracetamol.

c) populacja geriatryczna

W populacji geriatrycznej zalecane jest krótkotrwałe leczenie przeciwbólowe, w celu ograniczenia uszkodzeń narządowych. Szczególną uwagę należy zwrócić na NLPZ. W wyborze opioidów należy kierować się jak najmniejszym potencjałem sedacyjnym dlatego wskazany jest oksykodon.

Zbyt małe stosowanie koanalgetyków

Odpowiedni dobór koanalgetyku pozwala na poprawę jakości i skuteczności leczenia bólu. Koanalgetyki mogą zwalczać działania niepożądane wywołane przez inne leki. Szczególnie ważną rolę spełniają przy znoszeniu bólu o podłożu neurologicznym.[14,15].

Podsumowanie

Aktualne zasady leczenia bólu w chorobie nowotworowej

Leczenie bólu w chorobie nowotworowej powinno odbywać się zgodnie z zasadami drabiny analgetycznej opracowanymi przez Światową Organizację Zdrowia oraz aktualnymi wytycznymi *European Association for Palliative Care*, *European Society for Medical Oncology* oraz *National Comprehensive Cancer Network*. Obecnie obowiązujące zalecenia oparte są na analizach badań klinicznych. Wprowadzono pojęcia „opioidy stopnia II” i „opioidy stopnia III”. Zmiany dotyczą zwłaszcza drugiego szczebla drabiny analgetycznej wg WHO. Obecnie dopuszcza się stosowanie na tym etapie także małych dawek „silnych” opioidów, takich jak: morfina, hydromorfon i oksykodon.

Problemy farmakoterapii

W Polsce analgetyki opioidowe nadal są stosowane w zbyt małym stopniu [6]. Terapię ogranicza się z obawy przed powstaniem uzależnień oraz pojawieniem się ciężkich działań niepożądanych. Sposób dawkowania opioidów nie zawsze uwzględnia parametry farmakokinetyczne leku [1,2,6]. Odpowiedni wybór analgetyków, ich dawek i postaci leku warunkuje właściwą kontrolę bólu w chorobie nowotworowej.

W leczeniu bólu przewlekłego powinny być stosowane przezskórne systemy terapeutyczne (dostępne produkty lecznicze zawierają fentanyl lub buprenorfinę) oraz tabletki i kapsułki o przedłużonym uwalnianiu (produkty lecznicze zawierają oksykodon, dihydrokodeinę, tramadol, tapentadol, morfinę).

Tabela VI. Postacie opioidowych leków przeciwbólowych stosowane w leczeniu bólu podstawowego [2,8]

Substancja czynna	Postać leku
morfina, dihydrodeina, oksykodon, tapentadol, tramadol	tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu
tramadol	kapsułki o przedłużonym uwalnianiu
fentanyl, buprenorfina	terapeutyczny system transdermalny

W leczeniu bólu przebijającego należy stosować produkty lecznicze odznaczające się szybkim działaniem. Są to podawane dożylnie preparaty morfiny, fentanylu, oksykodonu, buprenorfiny, tramadolu, krople doustne zawierające tramadol, roztwory doustne zawierające morfinę. Obecnie dostępne są produkty lecznicze skuteczne (o wysokim stopniu dostępności biologicznej) i postaciach leku akceptowanych przez pacjentów, takich jak: tabletki podjęzykowe musujące, lamelki, aerozole do nosa (produkty lecznicze zawierające cytrynian fentanylu), tabletki podjęzykowe (produkty lecznicze zawierające buprenorfinę).

Tabela VII. Postacie leków stosowane w celu zwalczania bólu przebijającego [2,8]

Substancja czynna	Postać leku
morfina	tabletki powlekane, roztwór do wstrzykiwań
kodeina	tabletki, tabletki powlekane, tabletki musujące, kapsułki

oksykodon	tabletki powlekane, roztwór doustny, roztwór do wstrzykiwań
tapentadol	tabletki powlekane, roztwór doustny
fentanyl	tabletki podjęzykowe, lamelki podjęzykowe, tabletki podpoliczkowe tabletki musujące, aerozole donosowe, jonoforetyczny system transdermalny roztwór do wstrzykiwań
meta don	syrop, roztwór doustny
buprenorfina	tabletki podjęzykowe, system transdermalny
tramadol	tabletki powlekane, tabletki, tabletki musujące, kapsułki, kapsułki twarde krople doustne, roztwór do wstrzykiwań, czopki

Analgezja kontrolowana przez pacjenta (Patient controlled analgesia)

Jest sposobem kontrolowania bólu przez pacjenta przebywającego na oddziale szpitalnym dzięki wprowadzeniu do leczenia specjalnie skonstruowanych urządzeń podawczych: pomp strzykawkowych podających dożylnie analgetyki opioidowe, dozownika nanotabletek podjęzykowych (Sufentanil NanoTab PCA System), systemu terapeutycznego transdermalnego wspomaganego jonoforezą (Ionsys). Konieczne jest dokładne poinformowanie pacjenta o zasadzie działania systemu, tak aby czuł się bezpiecznie i pewnie, mając jednocześnie możliwość aktywnego uczestnictwa w farmakoterapii.

Skojarzona farmakoterapia bólu

Skojarzone leczenie polega na podawaniu dwóch lub więcej środków przeciwbólowych oraz leków wspomagających terapię (koanalgetyków). Taka terapia ma wiele zalet - mniej działań niepożądanych, zmniejszenie dawek leku, spotęgowane działanie przeciwbólowe. Obecnie w praktyce klinicznej stosuje się np. połączenia fentanylu i morfiny, gdzie fentanyl znosi ból podstawowy, a morfina o natychmiastowym uwalnianiu ból przebijający. W celu zmniejszenia zaparć stosuje się np. połączenie oksykodonu i naloksonu. Nie jest prawidłowe łączenie słabych i silnych opioidów. Słabe wykazują efekt pułapowy, a to może zmniejszyć efekt działania silnych [13,14].

Trudne sytuacje pojawiające się w trakcie stosowania analgetyków opioidowych

Prawidłowo przeprowadzona terapia przeciwbólowa zapewnia znoszenie dolegliwości nawet w 90%. Przyczyną pojawiających się w trakcie terapii trudnych sytuacji mogą być: działania niepożądane leków, interakcje między stosowanymi lekami, niewłaściwe dawkowanie i łączenie leków, pojawienie się chorób współtowarzyszących terapii, nieprawidłowe stosowanie leków przez pacjenta.

Bibliografia

- 1.Strategia walki z rakiem w Polsce 2015-2020. *Obecny stan zwalczania nowotworów w Polsce. Załącznik do Strategii walki z rakiem w Polsce 2015-2024*).
- 2.Woroń J., Dobrogowski J., Wordliczek J., Kleja J.: Leczenie bólu w oparciu o drabinę analgetyczną WHO, *Medycyna po dyplomie*, 2011,vol. 20, (8),str.52-61.
- 3.Caraceni A.; Hanks G.; Kaasa S.et al.: For the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) on behalf of the European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.*, 2012; vol.13 (2),str58–68.
- 4.Ripamonti C.; Santini D.; Maranzano E. at al.: On behalf of the ESMO guidelines working group management of cancer pain: ESMO clinical practice guidelines. *Ann. Oncol.*, 2012,vol. 23 (Supl. 7),str.139–154.
- 5.NCCN clinical practice guidelines in oncology, adult cancer pain version 2.2016, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf
- 6.Dzierżanowski T., Ciałkowska-Rysz A.: Accessibility o of opioid analgesics and barriers to optimal chronic pain treatment in Poland in 2000–2015. *Support Care Cancer*, 2017, 25: 775. doi:10.1007/s00520-016-3460-3.
- 7.<http://www.mp.pl/bol/aktualnosci/160881,senat-poprawil-ustawe-dot-prawa-do-leczenia-bolu>
- 8.Kostrzewa- Itrych A., Itrych B.: „Znaczenie postaci leku w leczeniu bólu przewlekłego i przebiegającego na przykładzie preparatów morfiny, fentanylu i buprenorfiny”, *Farmacja Współczesna*, 2011,(4), str.14-25.
- 9.Dobrogowski J., Krajnik M., Jasse J., Wordliczek J.: Stanowisko dotyczące postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory, *Medycyna paliatywna*, 2009, vol.3(2), str.86-99.
- 10.Ból przebiegający w chorobie nowotworowej, Broszura preparatu Instanyl, Nycomed, str.1-3.
- 11.Jarosz J.: „Postępowanie w bólach nowotworowych”. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2013,[online],[dostęp:08.03.2017],Dostępny w Internecie: <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl>, str.627-630.
- 12.Korbut R.: *Farmakologia po prostu*, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2009, str. 102-106.
- 13.Dobrogowski J., Wordliczek J., Woroń J.: *Farmakoterapia bólu*, Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2014, str.261-321.
- 14.Woroń J.,Wordliczek J.,Dobrogowski J.:Najczęstsze błędy w farmakoterapii bólu,*Terapia*,2017,vol.8(355),str.6-12.
- 15.WorońJ.,Wordliczek J. Dobrogowski J.:*Leki złożone w farmakoterapii bólu*,2017,vol.8(355),str.23-33.

16.Dobrogowski J., Wordliczek J., Woron J.: Trudne sytuacje w leczeniu bólu: działania niepożądane, interakcje, błędy w farmakoterapii bólu, zasady kojarzenia leków przeciwbólowych, Medycyna po dyplomie, 2011, vol.20,(10),str.64-73.

17.Dobrogowski J.i inni: Zasady stosowania silnie działających opioidów u pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego- przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Ból 2015,vol.10,(3), str. 9-29.