

Rozdział 4.

Farmakoterapia bólu u chorych na nowotwory

Farmakoterapia jest podstawową metodą leczenia bólu u chorych na nowotwór (algorytm 1). W tym postępowaniu obowiązują ogólnie przyjęte zasady:

1. Lek przeciwbólowy i dawka powinny być dobierane indywidualnie dla każdego chorego i rodzaju bólu.
2. Należy utrzymać analgetyczne stężenie leku w surowicy krwi i stały efekt przeciwbólowy przez podawanie kolejnych dawek w regularnych odstępach czasowych, zależnych od jego farmakokinetyki i farmakodynamiki. Oznacza to, że błędem jest podawanie analgetyku wyłącznie „w razie bólu” (z wyjątkiem leczenia epizodów bólu przebijającego).
3. Jeżeli terapia jest nieskuteczna, wówczas zmienia się lek na silniejszy zgodnie z drabiną analgetyczną WHO.
4. Farmakoterapia bólu uzupełniana jest koanalgetykami (adiuwantami analgetycznymi).
5. Jeżeli jest to możliwe, należy przede wszystkim uwzględnić doustną drogę podawania analgetyków, jakkolwiek aktualnie dopuszczalna jest każda droga podawania, która zapewnia skuteczny efekt przeciwbólowy i jest akceptowana przez chorych.
6. Konieczne jest dokładne monitorowanie leczenia i zapobieganie/leczenie działań niepożądanych prowadzonej terapii.

4.1. Nieopiodowe leki przeciwbólowe (paracetamol, metamizol, NLPZ)

Jarosław Woron, Renata Zajączkowska, Jerzy Wordliczek

U chorych na nowotwory zaleca się stosowanie analgetyków nieopiodowych (pierwszy stopień drabiny analgetycznej WHO), w sytuacji gdy natężenie bólu nie przekracza wartości 4 w skali NRS. Leki te mogą być sto-

TABELA II.

Zalecane maksymalne dobowe dawki NLPZ stosowanych u chorego na nowotwór

Lek	Dawka dobowa (mg)
Deksketoprofen	150
Ketoprofen	200
Ibuprofen	3200
Naproksen	1000
Nimesulid	200
Diklofenak	150

sowane w monoterapii, natomiast przy wyższym natężeniu bólu powinny być składnikami analgezji multimodalnej, co pozwala na poszerzenie spektrum efektu analgetycznego innych analgetyków i zmniejszenie dawki całkowitej analgetyków opioidowych. W każdym rodzaju bólu nocycyptowego/receptorowego skuteczne są NLPZ, natomiast paracetamol z uwagi na brak działania przeciwzapalnego nie jest skuteczny w bólu nocycyptowym z komponentem zapalnym. Metamizol także jest pozbawiony właściwości przeciwzapalnych, ale charakteryzuje go dodatkowo działanie spazmolityczne, co zapewnia skuteczne leczenie bólu trzewnego o charakterze kolkowym. W przypadku skojarzenia NLPZ z paracetamolem i/lub metamizolem występuje addycyjny efekt przeciwbólowy. Wybór NLPZ w terapii bólu u pacjenta chorego na nowotwór powinien być dokonany indywidualnie, a w kryteriach decyzyjnych należy uwzględnić przeciwwskazania oraz ryzyko powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego, układu sercowo-naczyniowego, nerek, wydolność wątroby i nerek oraz potencjalne interakcje z analgetykami nieopioidowymi. Nie zaleca się stosowania analgetyków nieopioidowych drogą domięśniową i doodbytniczą z uwagi na ból/dyskomfort dla chorego, długi okres latencji efektu przeciwbólowego oraz zmienny profil efektu analgetycznego. Dla wszystkich analgetyków nieopioidowych zdefiniowano dawki pułapowe, powyżej których nie występuje zwiększenie skuteczności efektu przeciwbólowego, natomiast znacząco wzrasta ryzyko występowania działań niepożądanych (tabela II). Maksymalna dawka dobowa u pacjentów dorosłych dla analgetyków nieopioidowych wynosi:

- dla metamizolu – do 5 g,
- dla paracetamolu – nie należy przekraczać dawki 15 mg/kg mc. podawanej drogą doustną i dożylną, którą można powtórzyć maksymalnie czterokrotnie w ciągu doby (do 4 g/dobę).

WYBRANE PIŚMIENICTWO

Bruera E, Higginson I, von Gunten CF: Textbook of Palliative Medicine and Supportive Care. CRC Press, Boca Raton 2015.

Deer TR, Leong MS, Gordin V: Treatment of chronic pain by medical approaches. Springer, New York 2015.

Gaertner J, Stamer UM, Remi C et al.: Metamizole/dipyrone for the relief of cancer pain: A systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. Palliat Med 2017; 31: 26-34.

Shinde S, Gordon P, Sharma P et al.: Use of non-opioid analgesics as adjuvants to opioid analgesia for cancer pain management in an inpatient palliative unit: does this improve pain control and reduce opioid requirements? Support Care Cancer 2015; 23: 695-703.

Wood H, Dickman A, Star A, Boland JW: Updates in palliative care – overview and recent advancements in the pharmacological management of cancer pain. Clin Med (Lond) 2018; 18: 17-22.

Wordliczek J, Kotlińska-Lemieszek A, Leppert W et al.: Pharmacotherapy of pain in cancer patients – recommendations of the Polish Association for the Study of Pain, Polish Society of Palliative Medicine, Polish Society of Oncology, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy and Association of Polish Surgeons. Pol Przegl Chir 2018; 90: 55-84.

4.2. Opioidy II stopnia drabiny analgetycznej

Wojciech Leppert, Jarosław Woron

Opioidy II stopnia drabiny analgetycznej WHO (tzw. „słabe” opioidy) stosowane są najczęściej u chorych z bólem o umiarkowanym natężeniu (w skali NRS 4–6), u których leki I stopnia drabiny analgetycznej WHO są nieskuteczne. Leki te stosowane są samodzielnie lub w połączeniu z analgetykami nieopiodowymi (tabela III). Należy pamiętać, że przekraczanie zalecanych dawek maksymalnych nie wywołuje dodatkowego efektu przeciwbólowego (efekt pułapowy analgezji), natomiast może nasilać działania niepożądane.

TRAMADOL

Jest najczęściej stosowanym opioidem II stopnia drabiny analgetycznej WHO o efekcie przeciwbólowym kilkukrotnie słabszym w porównaniu z morfiną. Tramadol wykazuje podwójny mechanizm działania przeciwbólowego: oprócz oddziaływania na receptory opioidowe (głównie μ) w OUN, aktywuje zstępujące układy antynocyceptywne poprzez zahamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny. Efekt analgetyczny tramadolu zależny jest od aktywności enzymu CYP2D6, dlatego też u chorych, którzy należą do grupy tzw. niemetabolizujących substraty

enzymu CYP2D6 (ang. *poor metabolizers*), u których nie zachodzi przemiana tramadolu do O-desmetylotramadolu (M1), efekt przeciwbólowy tramadolu jest słabszy, w porównaniu do pacjentów prawidłowo metabolizujących substraty CYP2D6 (ang. *extensive metabolizers*). U chorych bardzo szybko metabolizujących substraty enzymu CYP2D6 (ang. *ultrarapid metabolizers*) tramadol może spowodować nasilone działania niepożądane. Zaletą tramadolu jest mniejszy negatywny wpływ na motorykę przewodu pokarmowego i rzadsze występowanie zaparcia stolca, w porównaniu do kodeiny i dihydrokodeiny oraz opioidów III stopnia drabiny analgetycznej WHO. Dodatkowo dzięki podwójnemu mechanizmowi działania tramadolu (działanie na receptor opioidowy μ oraz na zstępujące układy antynocyceptywne) lek ten cechuje mniejszy potencjał wywoływania depresji oddechowej. Ze względu na wydłużony okres półtrwania tramadolu i aktywnego metabolitu (M1), u chorych z niewydolnością nerek i wątroby zalecane jest zmniejszenie dawki leku oraz wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami bądź rotacja na inny opioid. U chorych z padaczką w wywiadzie tramadol nie jest zalecany z powodu podwyższonego ryzyka wystąpienia drgawek.

KODEINA

Jest agonistą receptora opioidowego mi o sile działania przeciwbólowego około 10-krotnie mniejszej od morfiny. Kodeina jest prolekiem – wykazuje działanie przeciwbólowe zależne od przemiany do morfiny uwarunkowane aktywnością enzymu CYP2D6, a także innych metabolitów (głównie kodeino-6-glukuronianu). U chorych bardzo szybko metabolizujących substraty enzymu CYP2D6 (*ultrarapid metabolizers*) efektem przeciwbólowym kodeiny mogą towarzyszyć bardzo nasilone działania niepożądane (znaczące ryzyko wystąpienia depresji oddechowej w następstwie tzw. wybuchu morfinowego). Największe ryzyko działań niepożądanych kodeiny występuje u dzieci i u osób młodych. Ze względu na silne właściwości przeciwkaszlowe kodeina może być zalecana u chorych z bólem o umiarkowanym nasileniu, u których jednocześnie występuje kaszel. Częstym i istotnym klinicznie działaniem niepożądanym kodeiny jest zaparcie stolca.

DIHYDROKODEINA

Dihydrokodeina (DHC) jest pochodną kodeiny, przy czym stosunek siły działania DHC do morfiny podawanych drogą doustną wynosi około 1:3. Metabolizm DHC przebiega głównie do DHC-6-glukuronidu i dihydromorfiny, działania niepożądane są zwykle mniej nasilone w porów-

TABELA III.
Opioidy II stopnia drabiny analgetycznej WHO

Lek	Droga podania, preparat	Dawkowanie, uwagi	Czas działania (godziny)
Tramadol	<i>Doustna:</i> Kropłe (1 kropla = 2,5 mg, kropłe z dozownikiem: 1 dawka = 5 kropli), kapsułki 50 mg Tabletki o przedłużonym uwalnianiu 50, 100, 200 mg <i>Podskórna i dożylna:</i> Chlorowodorek tramadolu ampułki 50 mg/1 ml, 100 mg/2 ml	Kropłe przydatne szczególnie w okresie miareczkowania dawki i do leczenia bólu przebiegającego. 5–30 kropli (= 12,5–75 mg), co 4–6 godz. W leczeniu bólu podstawowego tabletki o przedłużonym uwalnianiu 50–200 mg co 12 godz. W leczeniu bólu przebiegającego dodatkowa dawka jednorazowa: 15% dawki dobowej, zwykle 10–20 kropli, w zależności od dawki podawanej regularnie. Przelicznik dawk tramadolu podawanych drogą doustną vs parenteralną wynosi 1:1. Droga podskórna: zwykle od 20–75 mg, co 4–6 godz. Droga dożylna: zazwyczaj wykorzystywana w warunkach Oddziału bądź w Poradni, najczęściej dawka 50–100 mg w powolnym wlewie. Dawka maksymalna tramadolu wynosi 400 mg na dobę. Podwójny (opioidowy i nieopioidowy) mechanizm analgezji, rzadsze zaparcia w porównaniu do kodeiny i dihydrokodeiny. Przy rozpoczęciu leczenia tramadolem zalecane jest profilaktyczne dołączenie leku przeciwwymiotnego.	4–6 12 4–6 4
Kodeina	<i>Doustna:</i> Fosforan kodeiny substancja czynna do przygotowania roztworu wodnego i innych preparatów zawierających kodeinę, np. 2,0/100,0 (2%); preparaty złożone z paracetamolem	Dawka początkowa 10–30 mg co 4–6 godz. W leczeniu bólu przebiegającego dodatkowa dawka jednorazowa (15% dawki dobowej). Dawka maksymalna kodeiny wynosi 240 mg na dobę. Kodeina w znacznym stopniu jest prolekiem: metabolizowana częściowo do morfiny drogą enzymu CYP2D6. Nie jest rekomendowana do leczenia bólu u chorego na nowotwór.	4–6
Dihydrokodeina	<i>Doustna:</i> Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu 60 i 90 mg	Dawka początkowa zwykle wynosi 2 x 60 mg, maksymalna dawka dihydrokodeiny wynosi 240 mg na dobę. W leczeniu bólu przebiegającego można zastosować kodeinę w dawce odpowiadającej 15% dawki dobowej. Analgezja i działania niepożądane są niezależne od polimorfizmu enzymu CYP2D6.	12

naniu do kodeiny. Zastosowanie DHC należy rozważyć u chorych z bólem o umiarkowanym nasileniu, z towarzyszącym kaszlem i dusznością. W badaniu klinicznym naprzemiennym stosunek siły działania DHC do tramadolu podawanych drogą doustną wynosił około 5:3 (dawki jednorazowe równoważne o kontrolowanym uwalnianiu wynosiły 100 mg tramadolu i 60 mg DHC).

Na II stopniu drabiny analgetycznej WHO, zgodnie z zaleceniami EAPC, można także stosować niskie dawki opioidów III stopnia drabiny analgetycznej WHO: morfina do 30 mg, oksykodonu do 20 mg na dobę, hydromorfonu do 4 mg na dobę, podawanych drogą doustną.

WYBRANE PIŚMIENNICTWO

Chapman EJ, Edwards Z, Boland JW et al.: Practice review: Evidence-based and effective management of pain in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 2020; 34(4): 444-453.

Subedi M, Bajaj S, Kumar MS, Yc M: An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomed Pharmacother* 2019; 111: 443-451.

Wiffen PJ, Derry S, Moore RA: Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5: CD012508.

Wiffen PJ, Wee B, Derry S et al.: Opioids for cancer pain – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD012592.

Wordliczek J, Kotlińska-Lemieszek A, Leppert W et al.: Pharmacotherapy of pain in cancer patients – recommendations of the Polish Association for the Study of Pain, Polish Society of Palliative Medicine, Polish Society of Oncology, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy and Association of Polish Surgeons. *Pol Przegl Chir* 2018; 90: 55-84.

4.3. Opioidy III stopnia drabiny analgetycznej

Jarosław Woroń, Wojciech Leppert, Renata Zajączkowska

Do opioidów III stopnia drabiny analgetycznej WHO (tzw. „silnych” opioidów) zaliczane są: morfina, oksykodon, hydromorfon (nieдоступny w Polsce), oksykodon/nalokson, fentanyl, buprenorfina, tapentadol i metadon (tabela V). Według wytycznych European Association for Palliative Care (EAPC) oraz European Society for Medical Oncology (ESMO) morfina, oksykodon i hydromorfon są opioidami pierwszego wyboru w leczeniu bólu o umiarkowanym do silnego natężenia u chorych na nowotwory. Najczęściej leczenie opioidami III stopnia drabiny analgetycznej rozpoczyna się:

- po odstawieniu opioidów II stopnia drabiny WHO, które nie zapewniły skutecznej analgezji,