

Farmakoterapia bólu u chorych na nowotwory – zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii

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, and Polish
Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy

**Jerzy Wordliczek^{1,2}, Aleksandra Kotlińska-Lemieszek³, Wojciech Leppert³, Jarosław Woron^{2,4},
Jan Dobrogowski⁵, Małgorzata Krajnik⁶, Anna Przeklasa-Muszyńska⁵, Jacek Jassem⁷,
Jarosław Drobnik⁸, Anna Wrzosek^{1,2}, Marcin Janecki⁹, Jadwiga Pyszkowska¹⁰, Magdalena
Kocot-Kępska⁵, Renata Zajączkowska^{1,2}, Iwona Filipczak-Bryniarska¹¹, Krystyna Boczar¹²,
Joanna Jakowicka-Wordliczek², Małgorzata Malec-Milewska¹³, Andrzej Kübler¹⁴, Marek
Suchorzewski¹⁵, Sylwester Mordarski¹⁶**

¹ Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

² Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Uniwersytecki, Kraków

³ Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

⁴ Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

⁵ Zakład Badania i Leczenia Bólu, Katedra Anestezjologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

⁶ Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum, Bydgoszcz

⁷ Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

⁸ Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

⁹ Zakład Medycyny i Opieki Paliatywnej Katedry Pielęgniarstwa, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

¹⁰ Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. Profesora Kornela Gibińskiego, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

¹¹ Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

¹² NZOZ Poradnia Leczenia Bólu Przewlekłego, Tychy

¹³ Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

¹⁴ Centrum Leczenia bólu i Opieki Paliatywnej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Wrocław

¹⁵ Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk

¹⁶ Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Poradnia Leczenia Bólu, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

STRESZCZENIE: Grupa 21 ekspertów Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej oraz Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii w oparciu o przegląd piśmiennictwa opracowała zalecenia dotyczące farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory. Na kolejnych spotkaniach eksperci dokonali przeglądu dostępnego piśmiennictwa na temat bólu u chorych na nowotwór, ze szczególnym uwzględnieniem przeglądów systematycznych oraz nowszych badań randomizowanych, które nie zostały uwzględnione w odnalezionych przeglądach. Przeszukano bazy danych: EMBASE, MEDLINE oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials* wprowadzając następujące hasła: ból, nowotwór, farmakoterapia, analgetyki i pokrewne. Przeglądowi poddano publikacje dotyczące patomechanizmów bólu u chorych na nowotwór, metod jego oceny oraz leków stosowanych w farmakoterapii bólu u chorych na nowotwór: nieopiodowych leków przeciwbólowych (paracetamolu, metamizolu, niesteroidowych leków przeciwzapalnych), opioidów (słabych, silnych), koanalgetyków (glukokortykosteroidów, agonistów receptora α_2 adrenergicznego, antagonistów receptora NMDA, leków przeciwdepresyjnych, przeciwpadaczkowych, leków stosowanych miejscowo) oraz leków stosowanych w celu zwalczania objawów niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem przeciwbólowym, a także łagodzenia objawów innych niż ból u pacjentów leczonych opioidami. Omówiono zasady rotacji opioidów, postępowania u pacjenta z opioidofobią, przedstawiono zalecenia postępowania w przypadku wystąpienia hiperalgezji indukowanej przez opioidy. Zebrano leki stosowane w różnych rodzajach bólu u chorych na nowotwór: neuropatycznego, trzewnego, kostnego oraz przebijającego. Omówiono także najczęściej występujące interakcje leków stosowanych w farmakoterapii bólu u chorych na nowotwór oraz zasady farmakoterapii bólu u pacjentów z niewydolnościami narządowymi (krążenia, nerek, wątroby, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc). Przedstawiono ponadto zasady postępowania w sytuacjach kryzysowych oraz w przypadku przedawkowania opioidów i wystąpienia poopiodowej depresji oddechowej. W końcowej części zaleceń omówiono zagadnienia bólu i opieki nad pacjentami w okresie umierania. Zalecenia te są przeznaczone dla lekarzy praktyków różnych specjalności, którzy na co dzień zajmują się diagnostyką i leczeniem chorych na nowotwór. Eksperci, którzy brali udział w opracowaniu tych zaleceń mają nadzieję, że będą one pomocne w codziennej praktyce i przyczynią się do poprawy jakości opieki i skuteczności leczenia bólu w tej grupie pacjentów.

SŁOWA KLUCZOWE: farmakoterapia • leczenie • ból • ból u chorych na nowotwory • zalecenia • onkologia • medycyna paliatywna • anestezjologia • objawy niepożądane • interakcje leków

ABSTRACT: Guidelines for the pharmacotherapy of pain in cancer patients were developed by a group of 21 experts of the Polish Association for the Study of Pain, Polish Society of Palliative Medicine, Polish Society of Oncology, Polish Society of Family Medicine, and Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy. During a series of meetings, the experts carried out an overview of the available literature on the treatment of pain in cancer patients, paying particular attention to systematic reviews and more recent randomized studies not included in the reviews. The search was performed in the EMBASE, MEDLINE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases using such keywords as "pain", "cancer", "pharmacotherapy", "analgesics", and similar. The overviewed articles included studies of pathomechanisms of pain in cancer patients, methods for the assessment of pain in cancer patients, and drugs used in the pharmacotherapy of pain in cancer patients, including non-opioid analgesics (paracetamol, metamizole, non-steroidal anti-inflammatory drugs), opioids (strong and weak), coanalgesics (glucocorticosteroids, α_2 -adrenergic receptor agonists, NMDA receptor antagonists, antidepressants, anticonvulsants, topical medications) as well as drugs used to reduce the adverse effects of the analgesic treatment and symptoms other than pain in patients subjected to opioid treatment. The principles of opioid rotation and the management of patients with opioidophobia were discussed and recommendations for the management of opioid-induced hyperalgesia were presented. Drugs used in different types of pain experienced by cancer patients, including neuropathic pain, visceral pain, bone pain, and breakthrough pain, were included in the overview. Most common interactions of drugs used in the pharmacotherapy of pain in cancer patients as well as the principles for the pharmacotherapy of pain in cancer patients with organ dysfunctions (circulatory failure, chronic obstructive pulmonary disease,

renal or hepatic failure) were also discussed. In addition, principles for the management of crisis situations as well as cases of opioid overdose or opioid-induced respiratory depression were presented. In the final part of the recommendations, the issues of pain and care in dying patients are discussed. Recommendations are addressed to physicians of different specialties involved in the diagnostics and treatment of cancer in their daily practice. It is the hope of the experts who took part in the development of these recommendations that the recommendations would become helpful in everyday medical practice and thus contribute to the improvement in the quality of care and the efficacy of pain treatment in this group of patients.

KEYWORDS: pharmacotherapy • pain • cancer patients pain • recommendations • oncology • palliative medicine • anesthesiology • adverse effects • drug interactions

Ból u chorych na nowotwory jest często występującym objawem i istotnym problemem klinicznym, w każdym okresie choroby. Ból u chorych na nowotwory może być pierwszym objawem choroby, występuje w okresie diagnostycznym, leczenia przeciwnowotworowego i objawowego w zaawansowanym okresie choroby. Ból występuje również w okresie remisji i u chorych „wyleczonych” z nowotworu z istotnymi konsekwencjami, które wywołane są najczęściej przebytym leczeniem przyczynowym [25].

Częstość występowania bólu zależy od etapu choroby i w poszczególnych opracowaniach zawarta jest w szerokich granicach, co wynika z braku jednolitych i wystandaryzowanych definicji i metod pomiaru bólu. Przykładowo, częstość występowania bólu u chorych podczas leczenia onkologicznego, po radykalnym leczeniu oraz u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej, szacuje się, odpowiednio na: 44-73% (średnio 59%), 21-46% (średnio 33%) i 58-69% (średnio 64%). Częstość występowania bólu u chorych we wszystkich okresach choroby mieści się w zakresie 43-63% (średnio 53%).

Różnice w częstości i nasileniu bólu w poszczególnych opracowaniach wynikają także z populacji chorych, których dotyczyły badania (objętych opieką ambulatoryjną, szpitalną czy hospicyjną). Terapia bólu według zasad Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) pozwala uzyskać skuteczny efekt przeciwbólowy u 70-90% chorych leczonych z powodu choroby nowotworowej.

Opublikowana w 2016 roku metaanaliza obejmująca 117 doniesień dotyczących bólu u chorych na nowotwory pokazuje, że cel ten nadal pozostaje odległy: objaw ten występował u 39,3% chorych po radykalnym leczeniu, 55% w trakcie leczenia przeciwnowotworowego i 66,4% w zaawansowanej fazie choroby. Ból o natężeniu umiarkowanym do silnego (NRS>5) był podawany przez 38% chorych [218].

Międzynarodowe analizy wskazują, że w ostatnich latach odsetek chorych otrzymujących niewystarczające leczenie przeciwbólowe zmniejszył się w skali świata o około 25% [70], jakkolwiek, zbyt wielu chorych nadal otrzymuje niewłaściwe leczenie [45, 193, 211].

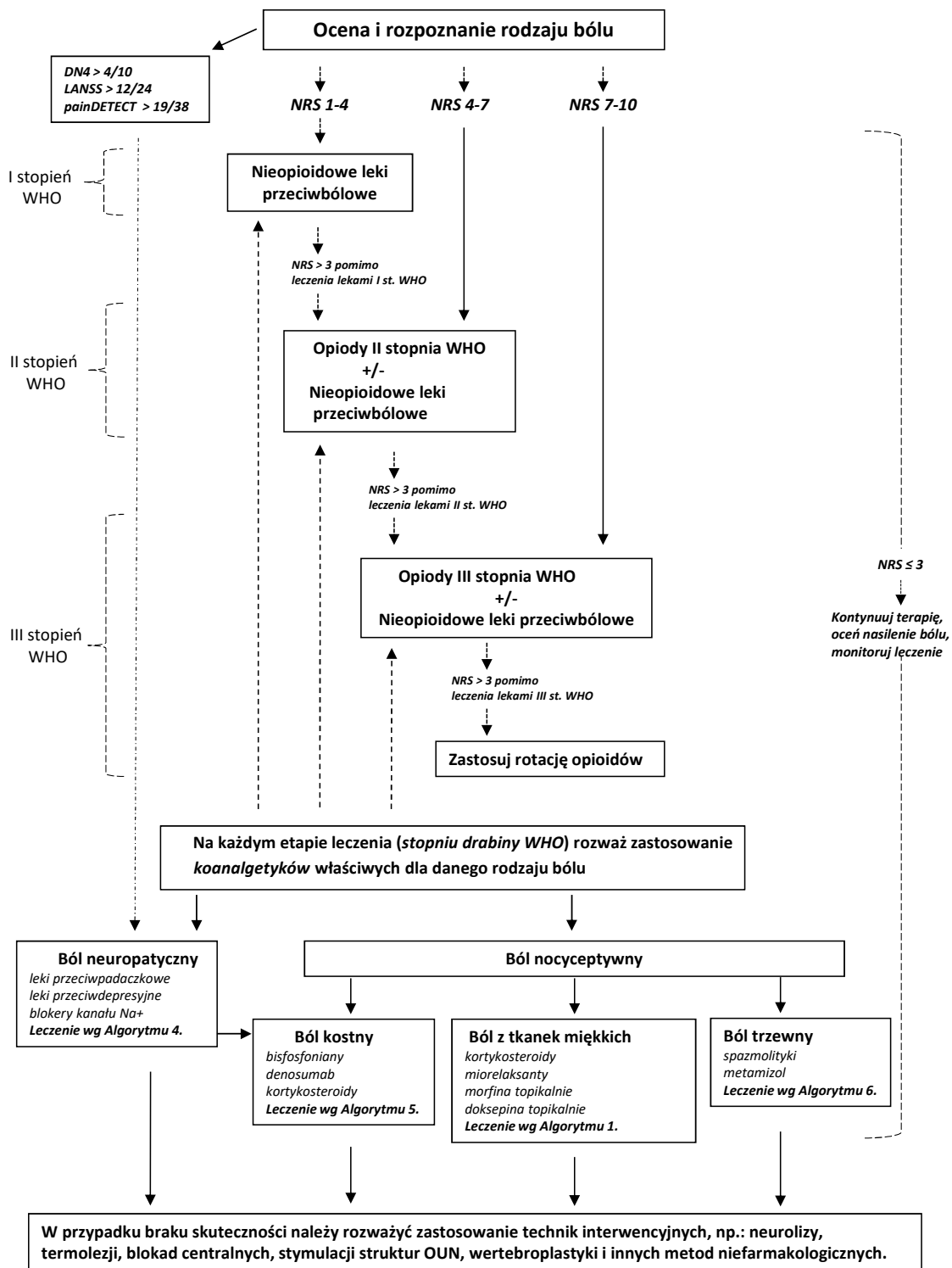
Treść obecnej publikacji przygotowanej przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego

Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej oraz Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii obejmuje zalecenia dotyczące farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory.

Farmakoterapia jest podstawową metodą leczenia bólu w tej grupie chorych i w tym postępowaniu obowiązują ogólnie przyjęte zasady [24, 144, 176, 232, 233]:

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 adjuwantami analgetycznymi (ko-analgetykami).
5. Jeżeli jest to możliwe, należy priorytetowo 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.

Leczenie bólu i łagodzenie cierpienia nie tylko fizycznego, ale także psychicznego, socjalnego i duchowego (cierpienia – bólu „totalnego”) należy do integralnej części postępowania u chorych na nowotwory, szczególnie w zaawansowanej fazie. Każdy pacjent ma prawo oczekiwać skutecznego postępowania przeciwbólowego, które obejmuje leczenie farmakologiczne i nefarmakologiczne. To ostatnie postępowanie bardzo istotnie wspiera i niejednokrotnie zwiększa skuteczność farmakoterapii. Dotyczy to zwłaszcza paliatywnego leczenia onkologicznego, szczególnie radioterapii i leczenia systemowego, zwłaszcza hormonoterapii, chemioterapii, immunoterapii i leczenia molekularnego. Ważną rolę odgrywają również metody interwencyjne leczenia bólu (blokady, zabiegi neurodestrukcyjne), fizjoterapia, terapia zajęciowa i psychoterapia. Farmakoterapię bólu u chorych na nowotwory przedstawiono w algorytmie 1.

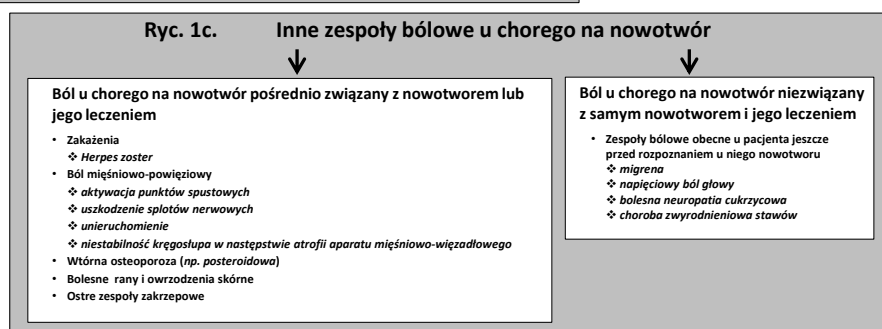
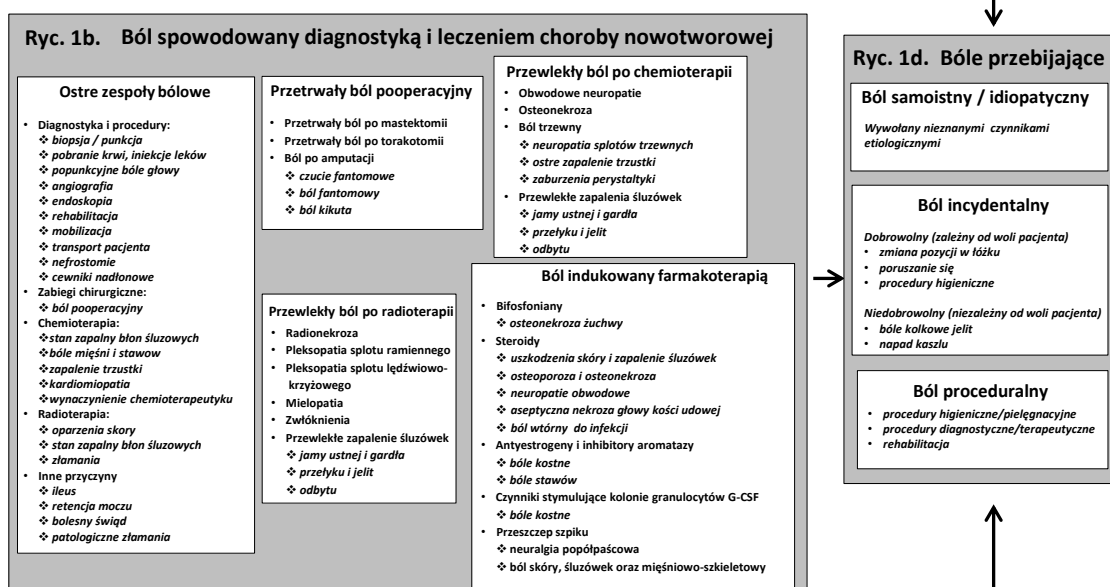
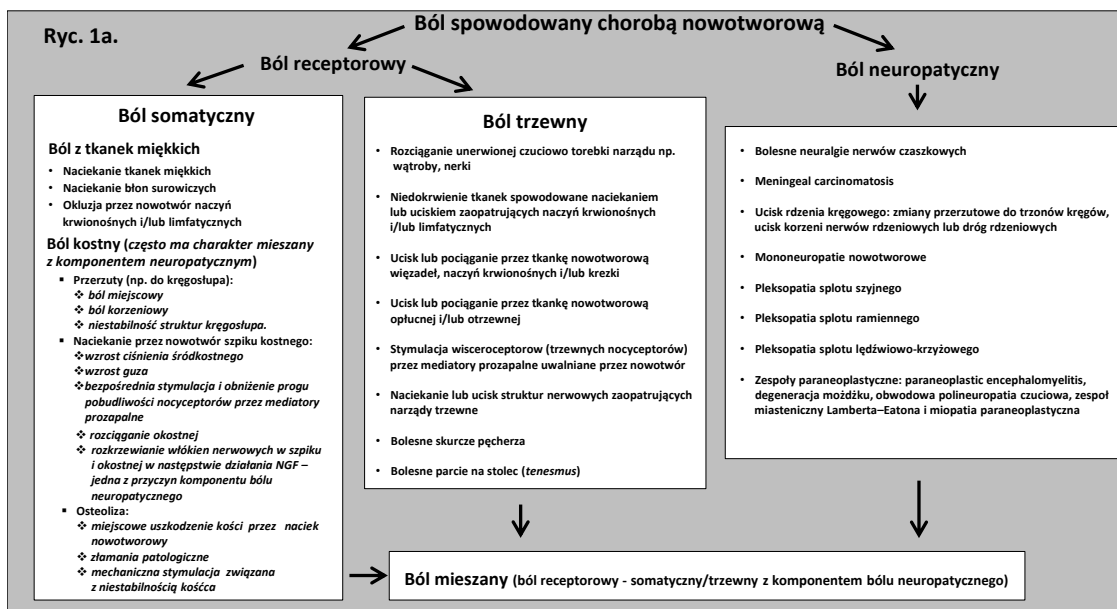


Algorytm 1. Farmakoterapia bólu u chorych na nowotwory

PRZYCZYNY BÓLU U CHORYCH NA NOWOTWORY

Ból u chorych na nowotwory jest wynikiem złożonych procesów patologicznych, obejmujących zarówno komórkowe, tkankowe i systemowe zmiany wywołane przez rozrastającą

się tkankę nowotworową, zmiany związane z postępującą, wyniszczającą chorobą, takie jak np. odleżyny, zapalenie śluzówki jamy ustnej, kandydoza, przykurcze mięśniowe, neuralgia popółpałcowa, zastosowaną terapię przeciwnowotworową, i schorzenia współistniejące niezwiązane z nowotworem.



Ryc. 1 Przyczyny bólu u pacjenta z chorobą nowotworową

Ból u chorych na nowotwory często wykazuje **charakter mieszany**, rzadziej występuje jako „czysty” receptorowy (somatyczny, trzewny) lub neuropatyczny zespół bólowy. Jest on najczęściej zjawiskiem złożonym, będącym następstwem współdziałania różnych mechanizmów, m. in. zapalnych, neuropatycznych,

niedokrwienych, często występuje w kilku lokalizacjach, a identyfikacja powyższych czynników jest niezwykle istotna ze względu na implikacje terapeutyczne i możliwości zastosowania skutecznego leczenia [110, 155, 218, 231]. Główne przyczyny bólu u chorych na nowotwory przedstawiono na Ryc. 1.

METODOLOGIA

Zalecenia zostały opracowane w oparciu o przegląd dostępnej literatury medycznej dotyczącej farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory. Odnaleziono najnowsze przeglądy systematyczne i badania randomizowane, które nie zostały uwzględnione w odnalezionych przeglądach, bądź z zakresu tematów, w przypadku których przeglądy systematyczne nie są dostępne. W tym celu przeszukano bazy EMBASE, MEDLINE oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, wprowadzając następujące hasła: ból, nowotwór, farmakoterapia, analgetyki i pokrewne (pozycje w języku angielskim). Dodatkowo dokonano przeglądu monografii dotyczących leczenia bólu u chorych na nowotwory, dostępnych w języku angielskim i polskim. W przypadku braku możliwości sformułowania zaleceń na podstawie danych z przeglądów systematycznych i badań klinicznych, zostały one opracowane na podstawie opinii panelu ekspertów uzyskanej w wyniku przeprowadzenia analizy metodą delficką. Metoda ta polega na co najmniej dwukrotnym ankietowaniu tej samej grupy ekspertów w sposób anonimowy, przy czym przy kolejnej rundzie ankietowania respondenci mają wgląd w zbiorcze wyniki z pierwszej rundy ankietowania. Na tej podstawie eksperci mogą zmodyfikować swoją pierwotną odpowiedź lub ją podtrzymać. Metoda ta pozwala na wypracowanie wspólnych wniosków grupy eksperckiej z pominięciem niekorzystnych mechanizmów występujących podczas otwartej dyskusji takich, jak dominacja autorytetów czy osobowości, niechęć do podważania wcześniej wyrażonych opinii czy komunikacja nie na temat. Na podstawie wyników analizy mogą zostać sformułowane zalecenia, których stopień wiarygodności określony jest na poziomie C (uzgodniona opinia ekspertów) [71].

Zalecenia zostały opracowane według poniższego schematu:

1. Przegląd literatury medycznej.
2. Spotkanie panelu ekspertów, opracowanie wstępnych zaleceń oraz tez do analizy delfickiej.
3. Pierwsza runda analizy delfickiej.
4. Opracowanie wyników pierwszej rundy analizy.
5. Druga runda analizy delfickiej.
6. Sformułowanie ostatecznych zaleceń z uwzględnieniem analizy delfickiej.

W analizie delfickiej wzięło udział 17 ekspertów. Do przeprowadzenia analizy zostało wykorzystane narzędzie do gromadzenia

i analizy danych *Delphi Decision Aid*. <http://armstrong.wharton.upenn.edu/delphi2/> [86].

Zalecenia zostały sformułowane, jeżeli uzyskano zgodność odpowiedzi przynajmniej 70% ekspertów. Zalecenie zostało uznane za silne, jeżeli uzyskano zgodność odpowiedzi przynajmniej 80% ekspertów, pozostałe zalecenia zostały uznane jako słabe [65, 85, 139].

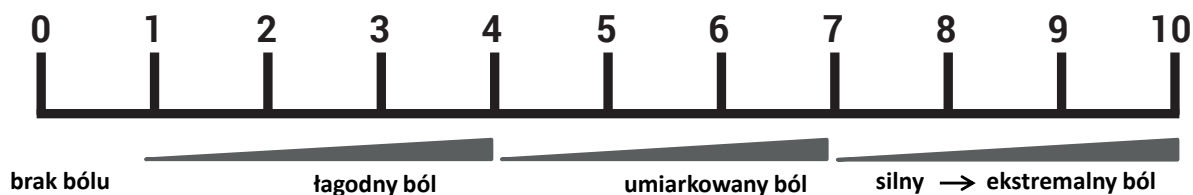
Zalecenia zostały dostosowane do warunków polskich, czyli dostępności poszczególnych leków, uwarunkowań organizacyjnych i prawnych.

OCENA BÓLU

Ocena kliniczna bólu stanowi niezbędny element skutecznej terapii dolegliwości bólowych. Obejmuje ona określenie lokalizacji i promieniowania bólu, charakteru bólu (jakości bólu), natężenia, czynników, które łagodzą i nasilają ból, skuteczności i tolerancji dotychczasowego leczenia, występowania bólu przebiegającego, co pozwala na ustalenie patomechanizmu (rodzaju) bólu. Dodatkowo istotny element oceny bólu stanowi określenie komponentu psychicznego, a podstawowe badanie neurologiczne pozwala określić współistniejące z bólem zaburzenia czucia. Bóle przebiegające wymagają odrębnej oceny, podobnie jak ból podstawowy.

Obecnie narzędziem najczęściej zalecanym do oceny natężenia bólu jest skala numeryczna NRS (numerical rating scale), w której 0 oznacza brak bólu, 10 ból najsilniejszy. Zazwyczaj wynik 1-3 (do 4) oznacza ból łagodny, 4-6 (do 7) ból umiarkowany, 7-8 ból silny a 9-10 ból bardzo silny [21, 148]. Obecnie skala ta jest standardowym narzędziem służącym do oceny natężenia bólu i monitorowania skuteczności postępowania przeciwbólowego [29, 83, 84]. Uważa się, iż u pacjenta u którego postępowanie przeciwbólowe jest skuteczne, nasilenie bólu mierzone za pomocą skali NRS, powinno wynosić ≤ 3 .

Skala NRS, jest znacznie bardziej czuła w porównaniu do skali słownej, jakkolwiek skale słowne mogą być przydatne w codziennej praktyce klinicznej, jednak nie nadają się do porównań statystycznych, stąd nie są zalecane do porównywania różnych metod leczenia bólu [29]. Do oceny doznań bólowych o charakterze przewlekłym służą również narzędzia, w których oprócz oceny natężenia bólu, prowadzona jest ocena jakościowa doznań



Ryc. 2 Numeryczna skala oceny bólu (NRS)

bólowych i ich wpływ na aktywność chorych. Do najczęściej stosowanych narzędzi z tej grupy zaliczane są Krótki Inwentarz Bólu (*Brief Pain Inventory–Short Form*), kwestionariusz Melzacka (*McGill Pain Questionnaire*), Arkusz Oceny Bólu i skala Doloplus. Natomiast u pacjentów z neuropatycznym komponentem bólu występują różne objawy czuciowe, które mogą współistnieć ze sobą w różnych kombinacjach, dlatego badanie kliniczne chorych powinno obejmować ocenę dotyku, klucia, ucisku, niskiej i wysokiej temperatury, wibracji, a także sumowanie czasowe. W ostatnich latach opracowano kilka skal (narzędzi przesiewowych) istotnie ułatwiających rozpoznanie bólu neuropatycznego i wdrożenie właściwego leczenia. Przykładowo, wg DN4 (*Douleur Neuropathique 4 Questions*) jeżeli liczba punktów wynosi > 4/10, ból ma charakter głównie neuropatyczny; natomiast wg painDETECT - liczba punktów > 19/38 lub wg LANSS - liczba punktów \geq 12/24 świadczą o obecności neuropatycznego komponentu bólu [209]. Należy także podkreślić konieczność prowadzenia ciągłego monitorowania terapii przeciwbólowej i innych objawów, przez cały okres leczenia.

Zgodnie z wynikiem analizy delfickiej do oceny bólu neuropatycznego zaleca się stosowanie skali DN4 (silne zalecenie).

FARMAKOTERAPIA BÓLU

ANALGETYKI NIEOPIOIDOWE (NLP)

U chorych na nowotwory zaleca się stosowanie analgetyków nieopiodowych, w sytuacji gdy natężenie bólu nie przekracza wartości 4 w skali NRS. Leki te mogą być stosowane w monoterapii, natomiast przy wyższym natężeniu bólu powinny być składnikami analgezji multimodalnej, co pozwala na poszerzenie spektrum efektu analgetycznego innych leków przeciwbólowych oraz na zmniejszenie dawki całkowitej analgetyków opiodowych.

W każdym rodzaju bólu nocyceptywnego/receptorowego skuteczne są NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne), natomiast paracetamol z uwagi na brak działania przeciwzapalnego, jest mniej skuteczny w bólu nocyceptywnym z komponentem zapalnym. Metamizol charakteryzuje 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:

- czas do wystąpienia działania przeciwbólowego;
- czas trwania efektu analgetycznego;
- efektywną dawkę analgetyczną;
- przeciwwskazania oraz ryzyko powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego, układu sercowo-naczyniowego oraz nerek;

- wydolność wątroby i nerek;
- inne jednoczasowo stosowane leki i potencjalne interakcje lekowe.

Nie zaleca się stosowania analgetyków nieopiodowych drogą domięśniową i doodbytniczą z uwagi na ból/dyskomfort dla chorego, długi okres latencji efektu przeciwbólowego oraz zmienny profil efektu analgetycznego. Dla wszystkich analgetyków nieopiodowych zdefiniowano dawki pułapowe, powyżej których nie występuje zwiększenie skuteczności efektu przeciwbólowego, natomiast znacząco wzrasta ryzyko występowania działań niepożądanych.

Maksymalna dawka dobową dla analgetyków nieopiodowych wynosi:

- dla metamizolu do 5 g;
- dla paracetamolu nie należy przekraczać 15 mg/kg m.c. / dawkę podawaną drogą doustną i dożylną, którą można powtórzyć maksymalnie 4 krotnie w ciągu doby (do 4 g/dobę).

Tabela I. Zalecane maksymalne dobowe dawki dla NLPZ stosowanych u chorego na nowotwór

Lek	Dawka dobową
Deksketoprofen	150 mg – stosowanie pozajelitowe: 75 mg – stosowanie doustne
Ketoprofen	200 mg
Ibuprofen	2400 mg
Naprosken	1000 mg
Nimesulid	200 mg
Diklofenak	150 mg

Na rynku farmaceutycznym dostępne są także leki skojarzone zawierające tramadol z deksketoprofenem oraz tramadol z paracetamolem. W obydwu preparatach złożonych wykorzystano istnienie synergizmu hiperaddycyjnego pomiędzy składnikami leku o działaniu przeciwbólowym. Natomiast w lekach złożonych zawierających w swoim składzie ibuprofen i paracetamol składniki leku wykazują zjawisko addycji [22, 46, 61, 69].

Zalecenia panelu ekspertów na podstawie wyników analizy delfickiej:

- Jako nieopiodowy analgetyk pierwszego wyboru zalecany jest paracetamol (**silne zalecenie**).
- W ostrym bólu kolkowym jako lek pierwszego wyboru zalecany jest metamizol (**silne zalecenie**).
- W bólu pochodzenia nowotworowego z komponentem zapalnym panel ekspertów zaleca stosowanie NLPZ, jednak nie wskazuje na żaden lek z tej grupy (**silne zalecenie**).
- W wybranych sytuacjach klinicznych w bólu przebiegającym pochodzenia nowotworowego zaleca się stosowanie nieopiodowych leków przeciwbólowych (**silne zalecenie**).

Tabela II. Opioidy II stopnia drabiny analgetycznej WHO

Lek	Droga podania, preparat	Dawkowanie, uwagi	Okres działania (godziny)
Tramadol	Doustna: krople (40 kropli = 100 mg, krople z dozownikiem, 1 dawka = 5 kropli), kapsułki 50 mg	Krople 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 przebiegającego dodatkowa dawka jednorazowa (= 10-20% dawki dobowej).	4-6
	tabletki o przedłużonym uwalnianiu 50, 100, 200 mg	W leczeniu bólu podstawowego tabletki o przedłużonym uwalnianiu 50-200 mg co 12 godz. W leczeniu bólu przebiegającego dodatkowa dawka jednorazowa 10-20% dawki dobowej, zwykle 10-20 kropli, w zależności od dawki podawanej regularnie.	12
	Podskórna i dożylna: chlorowodrek tramadolu ampułki 50 mg/1 ml, 100 mg/2 ml	Przelicznik dawek podawanych drogą doustną vs parenteralną wynosi 1:1. Droga podskórna: zwykle 20-75 mg co 4-6 godz. Droga dożylna: zazwyczaj wykorzystywana w warunkach oddziału lub w poradni, najczęściej dawka 50-100 mg w powolnym wlewie. Dawka maksymalna tramadolu wynosi 400 mg na dobę. Podwójny (opioიდowy i nieopioიდowy) mechanizm analgezji, rzadsze zaparcia w porównaniu z kodeiną i dihydrokodeiną. W przypadku rozpoczęcia leczenia tramadolem zalecane jest profilaktyczne dołączenie leku przeciwwymiotnego.	4-6
Kodeina	Doustna: 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 (10-20% dawki dobowej). Dawka maksymalna kodeiny wynosi 240 mg na dobę. Kodeina w znacznym stopniu jest prolekiem: metabolizowana częściowo do morfiny drogą enzymu CYP2D6.	4-6
Dihydrokodeina	Doustna: 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 10-20% dawki dobowej. Analgezja i działania niepożądane są niezależne od polimorfizmu enzymu CYP2D6.	12

OPIOIDY II STOPNIA DRABINY ANALGETYCZNEJ WHO

Opioidy drugiego stopnia drabiny analgetycznej WHO stosowane są najczęściej u chorych z bólem o umiarkowanym natężeniu (NRS 4–6), u których leki pierwszego stopnia drabiny analgetycznej WHO są nieskuteczne. Leki te stosowane są samodzielnie lub w połączeniu z analgetykami nieopioიდowymi. Przekraczanie zalecanych dawek maksymalnych zazwyczaj nie wywołuje dodatkowego efektu przeciwbólowego (efekt pułapowy analgezji), natomiast może nasilać działania niepożądane [176].

W Polsce dostępne są trzy leki: tramadol, kodeina i dihydrokodeina (DHC).

Wspólną cechą metabolizmu tramadolu i kodeiny jest zależność efektu przeciwbólowego i działań niepożądanych od genetycznie uwarunkowanej aktywności enzymu CYP2D6, a także wydalanie drogą układu moczowego (co dotyczy także DHC), natomiast analgezja i działania niepożądane DHC nie zależą od aktywności powyższego enzymu [111].

Na II stopniu drabiny analgetycznej WHO, zgodnie z zaleceniami EAPC (*European Association for Palliative Care*), można

także stosować niskie dawki opioidów trzeciego stopnia drabiny analgetycznej WHO: morfiny do 30 mg na dobę, oksykodonu do 20 mg na dobę, hydromorfonu do 4 mg na dobę, podawanych drogą doustną [24].

Tramadol

Jest najczęściej stosowanym opioidem II stopnia drabiny analgetycznej WHO o efekcie przeciwbólowym około 5–10-krotnie słabszym w porównaniu z morfiną [112]. Tramadol wykazuje podwójny mechanizm działania przeciwbólowego: oprócz oddziaływania na receptory opioიდowe (głównie μ) w OUN, aktywuje zstępujący układ antynocyceptywny poprzez zahamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny. Efekt analgetyczny tramadolu zależy od aktywności enzymu CYP2D6, dlatego też u chorych, którzy należą do grupy tzw. niemetalizujących substraty enzymu CYP2D6 (*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 (*extensive metabolizers*). U chorych bardzo szybko metabolizujących substraty enzymu CYP2D6 (*ultrarapid metabolizers*) tramadol może spowodować nasilone działania niepożądane [200, 201].

Najczęstsze działania niepożądane tramadolu obejmują nudności i nadmierne pocenie, które obserwowane są zwłaszcza na początku leczenia. Zaletą tramadolu jest mniejszy negatywny wpływ na motorykę przewodu pokarmowego i rzadsze występowanie zaparcia stolca, w porównaniu do kodeiny i dihydrokodeiny oraz opioidów 3 stopnia drabiny analgetycznej WHO [112]. Jednakże, dowody na skuteczność tramadolu w bólu pochodzenia nowotworowego u pacjentów dorosłych są ograniczone i niskiej jakości [225].

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 ze względu na wzrost ryzyka wystąpienia drgawek. Tramadolu nie należy podawać łącznie z lekami przeciwdepresyjnymi hamującymi wychwyt zwrotny serotoniny i trójpierścieniowymi, co może prowadzić do wystąpienia objawów zespołu serotoninowego. Niezalecane jest jednoczesne podawanie karbamazepiny ze względu na osłabienie efektu analgetycznego tramadolu.

Kodeina

Jest agonistą receptora opioidowego μ , o sile działania przeciwbólowego ok. 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 leku (znaczące ryzyko wystąpienia depresji oddechowej, w następstwie tzw. „wybuchu morfinowego”) [63]. Największe ryzyko działań niepożądanych kodeiny występuje u dzieci i u osób młodych [79]. Ze względu na silne właściwości przeciwkaszlowe kodeina jest zalecana u chorych z bólem o umiarkowanym nasileniu, u których jednocześnie występuje kaszel. Częstym działaniem niepożądanym kodeiny jest zaparcie. Dostępne dowody naukowe wskazują, że kodeina jest bardziej skuteczna niż placebo w uśmierzaniu bólu towarzyszącego chorobie nowotworowej, zwiększa natomiast ryzyko nudności, wymiotów i zaparc [205].

Dihydrokodeina

Dihydrokodeina (DHC) jest pochodną kodeiny, przy czym stosunek siły działania DHC do morfiny podawanych drogą doustną wynosi ok. 1 : 3 [113]. Metabolizm DHC przebiega głównie do DHC–6–glukuronidu i dihydromorfiny, działania niepożądane są zwykle mniej nasilone w porównaniu 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 ok. 5 : 3 (dawki jednorazowe równoważne o kontrolowanym uwalnianiu wynosiły 100 mg tramadolu i 60 mg DHC) [109].

Zgodnie z wynikiem analizy delfickiej zalecanym opioidem drugiego stopnia drabiny analgetycznej jest:

- tramadol (**silne zalecenie**)
- kodeina nie jest lekiem preferowanym (**słabe zalecenie**).

OPIOIDY III STOPNIA DRABINY ANALGETYCZNEJ WHO

Do opioidów III stopnia drabiny analgetycznej WHO zaliczane są morfina, oksykodon, hydromorfon (nieдоступny w Polsce), oksykodon/nalokson, fentanyl, buprenorfina, tapentadol i metadon. Wg 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 [24, 35, 176].

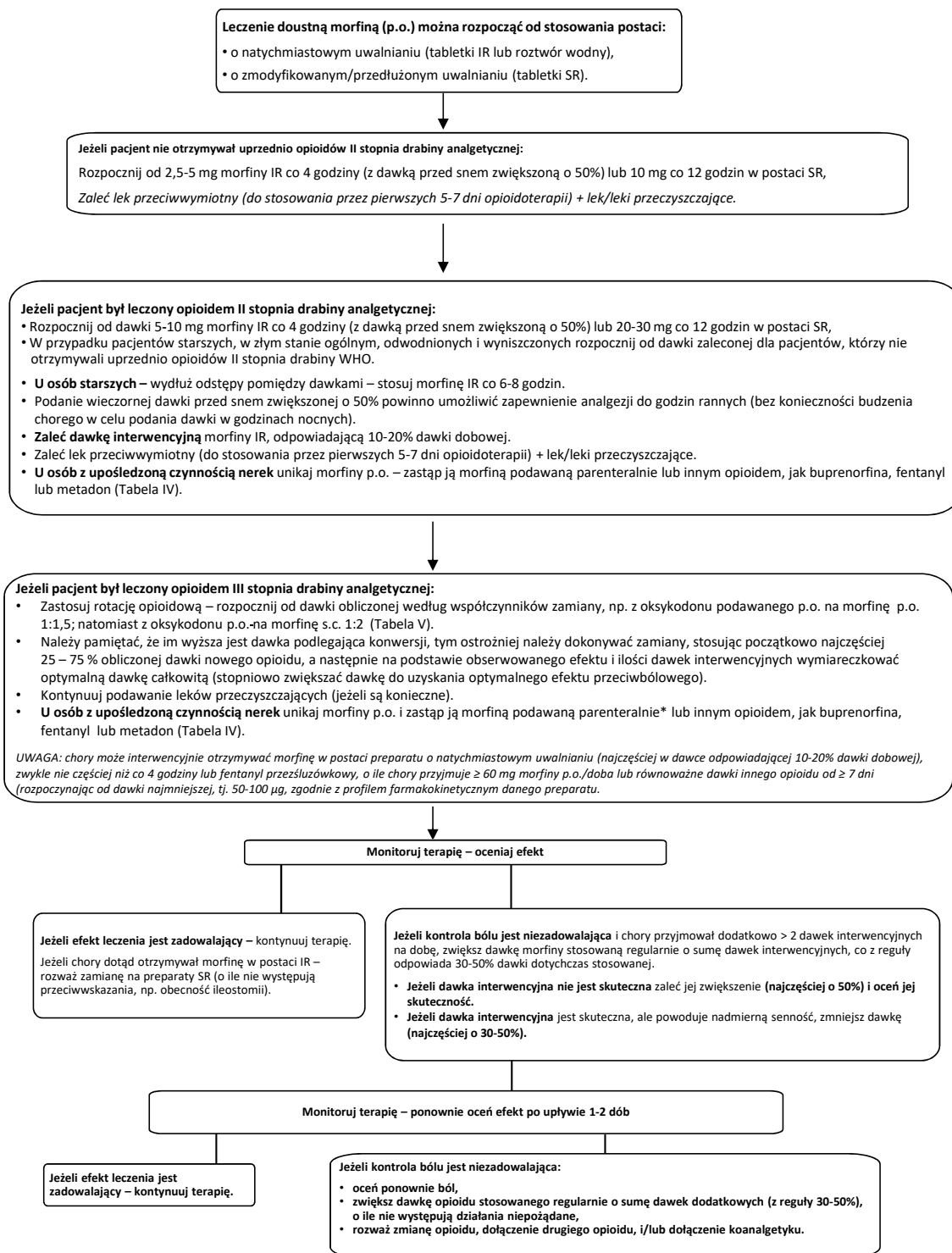
Najczęściej leczenie opioidami III stopnia drabiny analgetycznej rozpoczyna się:

- Po odstawieniu opioidów II stopnia drabiny WHO, które nie zapewniły skutecznej analgezji,
- Jako kontynuacja terapii morfiną i oksykodonom w niskich dawkach na drugim stopniu drabiny analgetycznej WHO.

Stosuje się zasadę miareczkowania opioidu, czyli stopniowego zwiększania dawek do uzyskania zadowalającego efektu analgetycznego i akceptowalnych przez pacjenta działań niepożądanych.

Morfina

Analgetyk będący czystym agonistą receptorów opioidowych (głównie μ), standardowy opioid zalecany przez WHO, ESMO, EAPC i *National Institute of Clinical Excellence* (NICE), z którym porównywana jest siła działania przeciwbólowego innych opioidów [24, 147, 176, 232]. Morfina jest zalecana u chorych cierpiących z powodu bólu i duszności, gdyż jest opioidem pierwszego wyboru w leczeniu objawowym duszności [12]. Umiarkowane uszkodzenie wątroby nie wpływa w sposób istotny na metabolizm leku. U chorych z nieprawidłową czynnością nerek, z uwagi na zmniejszoną eliminację metabolitów morfiny, należy dokonać zamiany na inny opioid „bezpieczniejszy nerkowo” (buprenorfina, metadon, fentanyl) bądź ściśle monitorować leczenie, stosować niższe dawki, wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami leku, bądź podawać dawki tylko „w razie potrzeby”, lub zmienić drogę podawania leku na parenteralną [94, 213]. W leczeniu bólu morfinę stosuje się drogą doustną w postaciach o natychmiastowym i zmodyfikowanym uwalnianiu bądź drogą parenteralną (podskórną, dożylną, rzadziej dokanałową), a niekiedy miejscowo (w leczeniu bólu wywołanego bolesnymi owrzodzeniami skóry lub zapaleniem śluzówek wywołanych chemioterapią lub radioterapią) [98, 219, 227, 241]. Równoważna dawka leku stosowana drogą doustną jest ok. 3–krotnie wyższa od dawki podawanej drogą podskórną lub dożylną. Miareczkowanie dawki morfiny najczęściej dokonuje



Algorytm 2. Leczenie bólu u chorych na nowotwór z zastosowaniem morfiny p.o.

się przy użyciu podawanych drogą doustną preparatów o natychmiastowym uwalnianiu (zwłaszcza w bólach „niestabilnych” ze względu na możliwość szybszej oceny efektów i doboru odpowiedniej dawki leku) bądź o kontrolowanym uwalnianiu, zawsze z zapewnieniem możliwości przyjmowania dawek „ratunkowych” leku w postaci preparatu o natychmiastowym uwalnianiu (najczęściej równej ok. 10-20%

dawki dobowej morfiny) [147, 213]. U chorych z bólem o bardzo silnym natężeniu optymalnym sposobem postępowania jest miareczkowanie dawki morfiny podawanej drogą parenteralną, podskórną lub dożylną. Morfina może być stosowana również drogą podskórną u chorych z zaburzeniami połykania, a także innymi drogami: dożylną, zewnątrzoponową i podpajęczynówkową oraz miejscowo [53].

Niektórzy eksperci uważają za konieczną, redukcję dawkowania morfiny (ustalonego drogą miareczkowania) zwłaszcza u osłabionych i wyniszczonych pacjentów. Należy jednakże podkreślić, iż morfina jest najbardziej hydrofilnym opioidem, co ma swoje istotne implikacje w zakresie jej dawkowania. Bowiern, podczas przewlekłego stosowania morfiny najważniejszym parametrem decydującym o jej skuteczności jest AUC (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu). W przypadku wyniszczenia zmniejsza się u pacjenta Vd (objętość dystrybucji leku) do tkanki tłuszczowej, co nakazuje zmniejszenie dawkowania leków lipofilnych (np. fentanyl). Natomiast towarzyszące wyniszczeniu hipoalbuminemia i obrzęki mogą zwiększać Vd leków hydrofilnych, co powoduje spadek ich stężenia i wtórnie redukuje AUC. Oznacza to, iż zmniejszenie dawki morfiny w przypadku zwiększenia Vd może istotnie ograniczać jej skuteczność w tej grupie pacjentów.

Oksykodon

Półsyntetyczny agonista receptorów opioidowych μ i κ , podawany drogą doustną bądź parenteralną (podskórną lub dożylną). W świetle aktualnych badań oksykodon podobnie jak morfina może być stosowany jako opioid pierwszego wyboru (*first line*) w leczeniu bólu o umiarkowanym do silnego natężenia u chorych na nowotwory [188]. Pomimo, że oksykodon wykazuje mniejszą aktywność wewnętrzną w stosunku do receptora μ , klinicznie efekt analgetyczny oksykodonu jest podobny do morfiny, gdyż osiąga w mózgowiu sześciokrotnie wyższe stężenie w porównaniu z morfiną. Brak jest istotnych różnic w częstości występowania większości objawów niepożądanych oksykodonu, w porównaniu z morfiną [19, 173, 188, 237]. Jakkolwiek w niektórych badaniach klinicznych podczas leczenia oksykodonom rzadziej obserwowano senność, halucynacje i nasilone mioklonie, w porównaniu do terapii morfiną [35, 119]. Sugeruje się, że aktywność oksykodonu wobec szeroko prezentowanych w obszarze trzewnym receptorów opioidowych κ może stanowić o wyższej – w porównaniu do innych opioidów – skuteczności w leczeniu bólu trzewnego [153]. Badania kliniczne wskazują także na skuteczność oksykodonu w leczeniu neuropatycznego komponentu bólu u chorych na nowotwór [62, 151, 176], oraz bólu kostnego w tej grupie pacjentów [75, 195].

Oksykodon i jego metabolity wydalane są głównie drogą nerek, co nakazuje ostrożne stosowanie leku przy zaburzeniu ich funkcji. Współczynnik równoważnej dawki morfiny do oksykodonu wynosi 1.5–2:1 dla drogi doustnej [213]. Zmieniając sposób podawania oksykodonu z drogi parenteralnej na doustną stosuje się współczynnik 1:2, tzn. dawka podawana drogą doustną jest dwukrotnie wyższa od podawanej drogą parenteralną. Podczas leczenia oksykodonom jako lekiem podstawowym, w bólach przebijających stosować można oksykodon lub morfina o natychmiastowym uwalnianiu bądź przezśluzówkowe preparaty fentanylu.

Oksykodon/nalokson

Stanowi połączenie oksykodonu z naloksonem (antagonistą receptorów opioidowych) w proporcji 2:1 w jednej tabletkie o kontrolowanym uwalnianiu. W badaniach klinicznych wykazano skuteczność produktu w leczeniu bólu przewlekłego u chorych na nowotwory i w innych schorzeniach, z równoczesną poprawą lub zapobieganiem wystąpieniu poopiodowych zaburzeń jelitowych [3, 4, 6]. Lek zachowuje wszystkie pożądane efekty

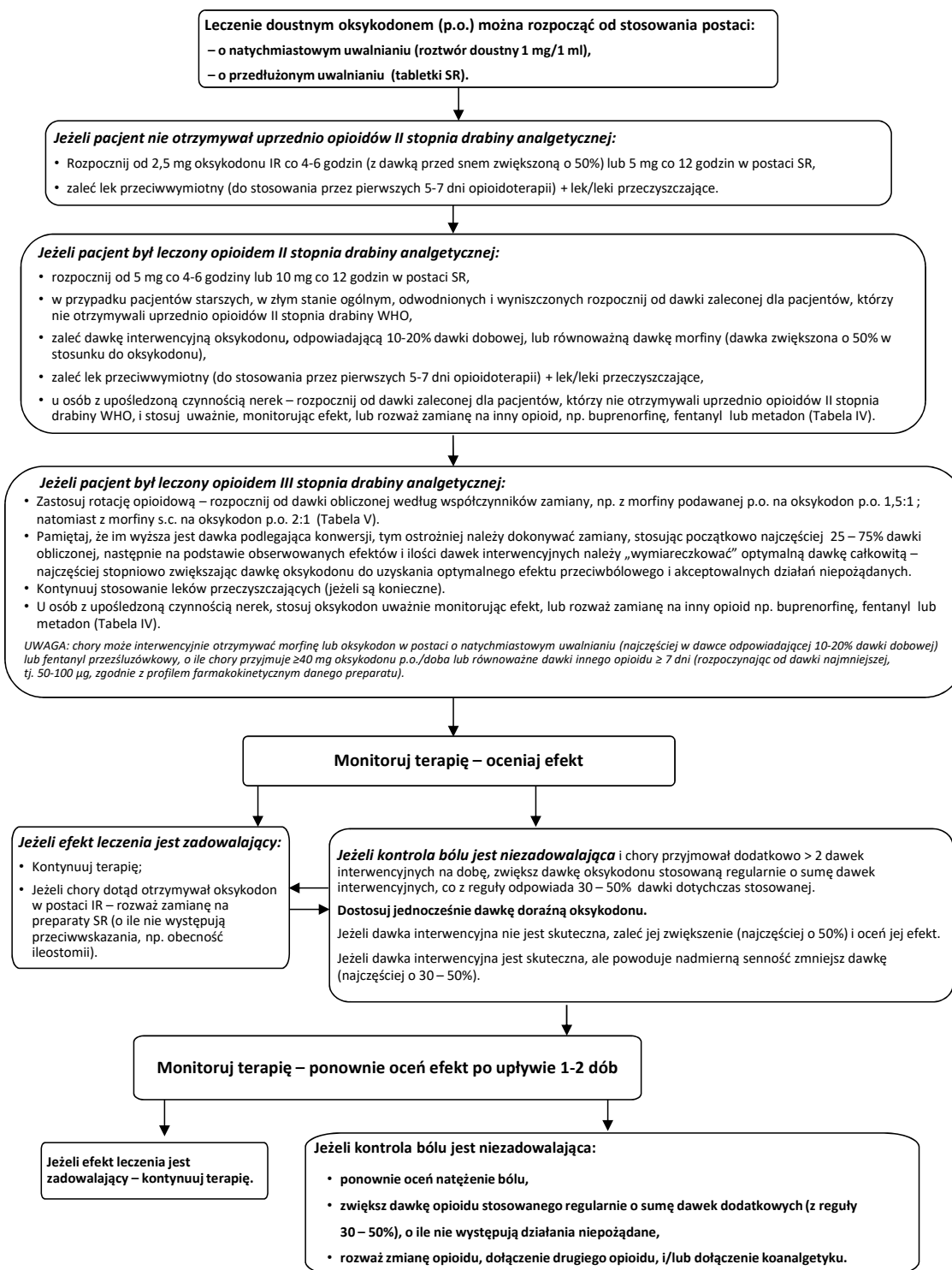
oksykodonu. Nalokson blokuje aktywność oksykodonu w ścianie jelit. Zalecana dawka dobową preparatu nie powinna przekraczać 160 mg/80 mg [213]. Ze względu na obecność naloksonu przeciwwskazania obejmują istotne zaburzenia czynności wątroby i krążenia wrotnego, nerek i alergię na składniki preparatu oraz biegunkę. W leczeniu bólu przebijającego, zwykle stosuje się ok. 10 - 20% dawki dobowej oksykodonu lub równoważnej dawki morfiny, podawanych najczęściej drogą doustną w postaci preparatu o natychmiastowym uwalnianiu.

Fentanyl

Czysty agonista receptora opioidowego μ o 100 razy większej sile analgetycznej w porównaniu z morfiną. Znaczna lipofilność umożliwia podawanie fentanylu drogą transdermalną i przezśluzówkową. Fentanyl jest metabolizowany w wątrobie do nieaktywnego norfentanylu, a następnie wydalany przez nerki w ponad 90% w postaci nieaktywnych metabolitów. Jest dobrze tolerowany przez chorych z umiarkowaną niewydolnością wątroby i nerek. Fentanyl można podawać drogą przezskórną i dożylną u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (stopnie 4–5) z filtracją kłębuszkową poniżej 30 ml/min [49]. W porównaniu do morfiny, fentanyl rzadziej wywołuje zaparcie stolca [73]. W leczeniu bólu fentanyl stosowany jest drogą transdermalną, przezśluzówkową i parenteralną. Transdermalny system terapeutyczny stosuje się zwykle co 72 godziny z uważną obserwacją, przy czym efekt przeciwbólowy po założeniu pierwszego systemu występuje po około 12 godzinach (w tym okresie niezbędne jest zapewnienie skutecznej analgezji poprzez stosowanie innych analgetyków), a pełna skuteczność analgetyczna osiągnięta jest po 1-2 zmianach plastrów.

Pierwszą aplikację warto zastosować w godzinach porannych, aby ułatwić obserwację pacjenta i zminimalizować ryzyko przedawkowania w godzinach nocnych. Zmiany na plaster z większą dawką leku nie należy dokonywać częściej niż po aplikacji jednego do dwóch kolejnych plastrów, bowiem w przypadku fentanylu, który wiąże się głównie z receptorami w OUN, częstsza modyfikacja może wiązać się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

Nadmierne pocenie może zaburzać wchłanianie leku i aplikację preparatu, natomiast gorączka i inne sytuacje, które powodują rozszerzenie naczyń krwionośnych skóry (stosowanie termoforu, ciepłych okładów, kąpiel w gorącej wodzie) zwiększają wchłanianie fentanylu i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz przedawkowania leku [51, 102, 191, 198, 213]. System transdermalny (plasty) fentanylu może zawierać śladowe ilości elementów ferrytowych, dlatego też lekarz powinien poinformować pacjenta, aby usunąć plaster przed procedurą MRI i nakleić go ponownie po zakończeniu skanowania [56]. U chorych wyniszczonych (pozbawionych odpowiedniej ilości tkanki tłuszczowej) po zastosowaniu transdermalnego systemu terapeutycznego fentanyl może osiągać zmienne stężenia i efekt kliniczny [80, 206]. U pacjentów z niskim poziomem albumin, istnieje ryzyko toksyczności, ze względu na podwyższoną frakcję wolnego fentanylu [13].



Algorytm 3. Leczenie bólu u chorych na nowotwór z zastosowaniem oksykodonu p.o.

Podczas stosowania transdermalnego fentanylu, w leczeniu bólu przebijającego stosowana jest morfina lub oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu podawana drogą doustną, rzadziej parenteralną lub produkty fentanylu podawane drogą przezsłuzówkową [213].

Fentanyl w preparatach przezsłuzówkowych w leczeniu bólów przebijających

Stosowany u chorych, u których pomimo prawidłowego leczenia analgetykami opioidowymi III stopnia drabiny WHO, występują bóle przebijające [213]. Zgodnie z najnowszymi

Tabela III. Charakterystyka dostępnych preparatów fentanylu przezśluzówkowego [37, 129, 140, 240]

Preparat	Czas do wystąpienia działania analgetycznego (min.)	Biodostępność (%)	Czas do uzyskania maksymalnego stężenia we krwi (min.)	Okres półtrwania (godz.)
FBT	15	65	35-45	2,6-12
SLF	10-15	70	30-60	5-10
INFS	5-10	80-90	12-15	czas eliminacji ty 3-4
FPNS	5-10	60	19-21	15-25

FBT – tabletki dopoliczkowe; SLF – tabletki podjęzykowe; INFS – roztwór wodny donosowy; FPNS – roztwór pektynowy donosowy

zaleceniami NICE opioid podawany drogą doustną w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu jest nadal traktowany jako lek pierwszego wyboru w leczeniu bólu przebijającego i jego zastosowanie powinno poprzedzać użycie fentanylu przezśluzówkowego [147]. Podstawową zasadą właściwego stosowania przezśluzówkowych preparatów fentanylu stanowi podawanie leku chorym, którzy wykazują tolerancję na opioidy (dawka dobową morfiny podawana drogą doustną 60 mg lub równoważna dawka morfiny podanej inną drogą bądź równoważna dawka innego opioidu, stosowane przynajmniej przez okres 7 dni). Najważniejszą zasadą leczenia preparatami fentanylu podawanymi drogą przezśluzówkową o szybkim początku działania przeciwbólowego jest konieczność miareczkowania od najniższej dostępnej dawki danego preparatu do uzyskania skutecznego efektu przeciwbólowego, przy akceptowalnych działaniach niepożądanych. Zasada ta dotyczy również chorych, którzy wcześniej otrzymywali skutecznie łagodzącą ból przebijający dawkę krótko działającego opioidu (np. morfiny czy oksykodonu), który zamieniany jest na preparat fentanylu o szybkim początku działania przeciwbólowego. Podobna zasada obowiązuje przy zmianie preparatu fentanylu (np. podawanego drogą donosową aerozolu wodnego na produkt z pektyną bądź odwrotnie) i drogi podania leku (np. z podpoliczkowej na donosową, podjęzykową lub odwrotnie). Miareczkowanie od najniższej dostępnej dawki danego produktu fentanylu jest również zalecane w przypadku istotnych zmian w zakresie leczenia bólu podstawowego (zmiana dawki, drogi podania i rotacja opioidu). Przy braku efektu przeciwbólowego pierwszej dawki fentanylu należy przestrzegać zalecane w charakterystyce produktu leczniczego danego preparatu odstępy czasowe przed podaniem kolejnej dawki leku bądź zastosować inne leczenie bólu przebijającego, w celu zapewnienia chorym skutecznej analgezji (Tabela III.). Wybór preparatu powinien być zależny od sytuacji klinicznej, preferencji chorego i dostosowania profilu farmakokinetycznego do charakterystyki bólu przebijającego:

- W przypadku bólu o bardzo szybkim wzroście natężenia i krótkim czasie trwania: wskazane preparaty fentanylu podawane drogą donosową.
- Szybki wzrost i dłuższy czas epizodu bólu: wskazane preparaty fentanylu podawane drogą podpoliczkową lub podjęzykową.
- Powolny wzrost natężenia i długi czas trwania epizodu bólu: wskazane opioidy o natychmiastowym uwalnianiu podawane drogą doustną.

Buprenorfina

Częściowy agonista receptora opioidowego μ i antagonistą receptora opioidowego κ , wykazuje około 75 razy silniejszy efekt analgetyczny, w porównaniu do morfiny. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami maksymalna dawka buprenorfiny stosowanej transdermalnie nie powinna przekraczać 140 $\mu\text{g}/\text{godz}$. Metabolity leku są wydalane w 70–80% drogą przewodu pokarmowego i w niewielkiej ilości przez nerki. Buprenorfina jest opioidem zalecanym do stosowania u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek i u pacjentów dializowanych [142, 213]. Ze względu na znaczną lipofilność lek jest stosowany drogą transdermalną w postaci plastrów naklejanych na skórę, co 72–96 godzin. Efekt przeciwbólowy w przypadku pierwszego plastra buprenorfiny występuje po około 12-24 godzinach. Ze względu na długi okres osiągnięcia stanu równowagi farmakokinetycznej, pierwszą dawkę można zwiększać (jeśli konieczne) po 72-96 godzinach w zależności od charakterystyki zastosowanego produktu leczniczego.

Buprenorfina jest niekiedy stosowana w postaci tabletek podawanych drogą podjęzykową (w terapii bólu podstawowego, zwykle co 6–8 godzin, oraz doraźnie, u wybranych pacjentów w leczeniu bólu przebijającego). Podczas stosowania transdermalnej buprenorfiny w terapii bólu przebijającego zazwyczaj stosuje się morfinę lub oksykodon w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu drogą doustną, buprenorfina drogą podjęzykową lub fentanyl przezśluzówkowy w preparatach o szybkim początku działania przeciwbólowego [107, 131, 133, 189, 190, 215].

Tapentadol

Analgetyk o złożonym mechanizmie działania, agonista receptora opioidowego μ i inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Siła analgetyczna tapentadolu jest około trzykrotnie niższa od morfiny i ok. pięciokrotnie od oksykodonu (podawanych drogą doustną) [192, 213]. Oprócz skutecznej analgezji, zwłaszcza u chorych z bólem neuropatycznym, tapentadol cechuje dobra tolerancja leczenia związana z ograniczonymi, w porównaniu do innych opioidów, działaniami niepożądanymi związanymi z wpływem na receptory opioidowe (szczególnie w zakresie negatywnego wpływu na czynność przewodu pokarmowego) i niewielkim ryzykiem interakcji z innymi lekami (metabolizm poza układem enzymów cytochromu P-450) [26, 100, 226].

Stosunkowo niewielkie powinowactwo tapentadolu do receptora opioidowego μ oraz występowanie dodatkowego mechanizmu działania w postaci hamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny skutkuje zmniejszeniem częstości występowania działań niepożądanych typowych dla klasycznych opioidów z zachowaniem jednocześnie silnego działania przeciwbólowego (*μ -sparing effect*) [26, 100].

Metadon

Syntetyczny agonista receptora opioidowego μ i δ , antagonistą receptora NMDA. Siła działania w porównaniu do morfiny podawanej drogą doustną wynosi ok. 4–12:1. U chorych leczonych dużymi dawkami opioidów z III stopnia drabiny WHO, podczas zamiany na metadon zalecana jest ostrożność i stosowanie niższych dawek metadonu z uwagi na silniejszy efekt przeciwbólowy. Metadon może być bezpiecznie stosowany w przewlekłej niewydolności nerek i u chorych dializowanych [142, 175].

Ze względu na złożoną farmakokinetykę, znaczne ryzyko interakcji lekowych i wydłużenie odcinka QT, zalecane jest, aby leczenie metadonem prowadzone było przez lekarza doświadczonego w terapii bólu [8, 91, 99, 171].

U chorych, u których nie udaje się zapewnić właściwego efektu przeciwbólowego bądź występują nasilone działania niepożądane podczas leczenia innymi opioidami, sugerowane jest rozważenie zamiany na metadon lub dołączenie niskiej dawki metadonu [108, 163, 166, 184].

Hydromorfon (nieдоступny w Polsce)

Półsyntetyczny opioid, ketonowy analog morfiny. Jest silnym agonistą receptora opioidowego μ , bez wpływu na receptor κ i δ . W stosunku do morfiny jest 3-5 i 8,5 razy silniejszy przy podawaniu odpowiednio drogą doustną i parenteralną. Przyjmuje się, iż dawka 2 mg hydromorfonu odpowiada ok. 10 mg morfiny podawanych drogą doustną. Po podaniu drogą podskórną początek działania przeciwbólowego zazwyczaj następuje w przeciągu 15 minut, a efekt analgetyczny utrzymuje się przez okres ok. 4-5 godzin. Natomiast po podaniu drogą doustną początek działania przeciwbólowego występuje w czasie 30 minut. Hydromorfon dostępny jest również w postaci preparatów o powolnym uwalnianiu podawanych co 24 godziny. W leczeniu bólu hydromorfon może być skuteczną alternatywą dla morfiny. Jego większa rozpuszczalność w wodzie umożliwia podawanie dawek leku o mniejszej objętości. Może być stosowany drogą doustną, parenteralną i doodbytniczą. Metabolit hydromorfonu - hydromorfon-3-glukuronid jest potencjalnie neurotoksyczny i może ulegać kumulacji u pacjentów z niewydolnością nerek [11, 161, 222].

Komentarz do tabeli IV: według rekomendacji EAPC do wyboru pierwszego opioidu III stopnia drabiny analgetycznej WHO: Nie ma wyraźnych różnic pomiędzy morfiną, oksykodonom i hydromorfonem. Przeszkórny fentanyl i buprenorfina są alternatywą dla opioidów podawanych drogą doustną, szczególnie polecane u chorych, którzy nie mogą przyjmować leków

tą drogą. Jakkolwiek u pacjentów, u których możliwe jest zastosowanie leków drogą doustną zalecane jest zastosowanie morfiny lub oksykodonu jako leku pierwszego wyboru.

Zalecenia panelu ekspertów dotyczące stosowania opioidów III stopnia drabiny analgetycznej WHO u chorych na nowotwory z bólem o umiarkowanym do silnego natężenia na podstawie wyników analizy delfickiej:

- U chorych na nowotwory w leczeniu bólu o silnym natężeniu lekami pierwszego wyboru są analgetyki opioidowe trzeciego stopnia drabiny analgetycznej. W szczególności preferowane są morfina i oksykodon (**silne zalecenie**); lub oksykodon/nalokson (**słabe zalecenie**).
- Zaleca się stosowanie oksykodonu lub oksykodonu/naloksonu jako opioidu pierwszego wyboru w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego z komponentem trzewnym (**silne zalecenie**).
- Zaleca się stosowanie oksykodonu lub tapentadolu w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego z komponentem neuropatycznym (**silne zalecenie**).
- Niezalecane jest łączenie opioidów II i III stopnia drabiny analgetycznej WHO (**słabe zalecenie**).
- Zaleca się stosowanie buprenorfiny jako opioidu pierwszego wyboru w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego u chorych z niewydolnością nerek, niewydolnością nerek i wątroby oraz w wieku podeszłym (**silne zalecenie**).
- W leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego u chorego uzależnionego od opioidów lub z uzależnieniem w wywiadzie zaleca się stosowanie buprenorfiny lub metadonu jako opioidu pierwszego wyboru (**silne zalecenie**).
- Metadon jest zalecany w przypadku nieskuteczności i/lub występowania działań niepożądanych innych opioidów (**silne zalecenie**).
- U chorych leczonych opioidem w formie transdermalnej, u których zaistnieją okoliczności zmieniające stopień wchłaniania, zalecana jest zmiana drogi podawania opioidu (**silne zalecenie**).
- Niezalecane jest stosowanie opioidu w formie transdermalnej u chorych z gorączką (**silne zalecenie**). Chorych leczonych opioidem podawanym drogą przezskórną, u których wystąpi gorączka, należy poddać dokładnej obserwacji ze względu na ryzyko zwiększonego wchłaniania leku przy wysokiej gorączce lub odklejenia plastra przy obfitym poceniu.
- Niezalecane jest stosowanie opioidu drogą transdermalną u chorych z niestabilnym bólem (**słabe zalecenie**).
- U chorych, u których wykonywane są dodatkowe bolesne procedury zaleca się podanie dodatkowej dawki opioidu (**silne zalecenie**).
- W przypadku 'bólu końca dawki' zaleca się zmianę plastra w formie transdermalnej co 48 godzin (**słabe zalecenie**).
- Przy rozpoczynaniu terapii opioidami zaleca się profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych (**silne zalecenie**).

ROTACJA (ZAMIANA) OPIOIDÓW

Rotacja (zamiana) opioidów oznacza zmianę stosowanego opioidu na inny, celem uzyskania poprawy w zakresie skuteczności

Tabela IV. Opioidowe leki przeciwbólne III stopnia drabiny analgetycznej

Droga podania, preparat	Dawkowanie początkowe, uwagi
MORFINA	
Doustna: preparaty o natychmiastowym uwalnianiu: tabletki podzielne 20 mg, roztwór wodny chlorowodoru morfiny (najczęściej 0,5-1%)	Przeznaczone głównie do miareczkowania dawki i leczenia bólu przebijającego. Chorzy nieleczeni opioidami – dawkowanie 2,5-5 mg co 4 godz. Chorzy leczeni bez efektu opioidami II stopnia drabiny WHO – dawkowanie 5-10 mg co 4 godz. U chorych wyniszczonych lub/i w podeszłym wieku rozpocznij od dawki zalecanej dla pacjentów, którzy uprzednio nie otrzymywali opioidów II stopnia drabiny WHO. W leczeniu bólu przebijającego zwykle 10-20% dawki dobowej morfiny (z indywidualnym dostosowaniem dawkowania).
tabletki o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu: 10, 30, 60, 100 i 200 mg	Chorzy nieleczeni opioidami – dawkowanie zwykle od 10 mg co 12 godz. Chorzy leczeni bez efektu opioidami II stopnia drabiny WHO – dawkowanie zazwyczaj 20-30 mg co 12 godz. Preparaty SR stosowane są niekiedy w odstępach 8-godz. w sytuacji dużych wahań w poziomie analgezji i nasileniu działań niepożądanych (senności) przy podawaniu 2 razy na dobę.
Podskórna i dożylna: siarczan morfiny ampułki 10 i 20 mg/1 ml	Droga podskórna: w postaci ciągłego wlewu drogą podskórną lub dawek podzielonych podawanych najczęściej co 4 godz.; zwykle 1/3-1/2 dawki morfiny podawanej drogą doustną. Droga dożylna stosowana najczęściej we wlewie ciągłym u chorych z założonym dostępem dożylnym obwodowym lub centralnym (portami do dużych naczyń) w warunkach oddziału. Zwykle: • 1/3 dawki dobowej (morfiny podawanej i.v. we wlewie ciągłym) w porównaniu z morfiną podawaną drogą doustną, • z zastosowaniem dawek uzyskanych w procedurze miareczkowania, • stosowana także w sytuacjach nagłych przy wskazaniach do szybkiego miareczkowania w celu szybkiego uzyskania efektu przeciwbólowego (bolusy np. 1-2 mg co 10 min aż do początku zauważalnego zmniejszenia bólu lub wystąpienia działań niepożądanych). Przykład miareczkowania drogą pozajelitową: 1. morfina 1-2 mg i.v. co 5-10 min lub 2-5 mg s.c. co 10-20 min do skutecznego złagodzenia bólu lub pojawienia się objawów niepożądanych (senność), 2. należy zanotować łączną dawkę podanej morfiny, 3. następnie należy stosować: a. dawkę wymiareczkowaną (skuteczną dawkę) co 4 godz. we wstrzyknięciach s.c. lub i.v., ale oczywiście istnieją międzyosobnicze różnice, które spowodują konieczność korekty wyliczonej dawki, b. ciągły wlew (i.v. lub s.c.) z taką szybkością, aby zanotowaną dawkę podać w czasie 4-6 godz. Należy podkreślić, iż dobór właściwej dawki jest indywidualny, ponadto powyższy sposób leczenia wymaga ścisłego monitorowania chorych i dostępności naloksonu. U chorych ze znacznym upośledzeniem perfuzji obwodowej (np. odwodnienie, wstrząs, wychłodzenie) wchłanianie leków podawanych drogą podskórną może być opóźnione, a w przypadku poprawy perfuzji może dojść do szybkiego wchłaniania morfiny z „depozytu” w tkance podskórnej i wystąpienia działań niepożądanych. Ponadto niekiedy u chorych w okresie umierania ze względu na znaczne upośledzenie krążenia obwodowego dotychczasowe skuteczne leczenie bólu opioidami podawanymi drogą s.c. może nie zapewniać właściwej analgezji, konieczna jest wówczas zmiana drogi podania na i.v.
OKSYKODON	
Doustna: roztwór wodny 1 mg/1 ml (100 i 250 ml)	Przeznaczony głównie do miareczkowania dawki i leczenia bólu przebijającego. Chorzy uprzednio nieleczeni opioidami – rozpocznij od 2,5-5 mg roztworu wodnego oksykodonu co 4-6 godz. Chorzy leczeni bez efektu opioidami II stopnia drabiny WHO – podaj dawkę 5 mg co 4-6 godz. U chorych wyniszczonych lub/i w podeszłym wieku rozpocznij od dawki zalecanej dla pacjentów, którzy uprzednio nie otrzymywali opioidów II stopnia drabiny WHO. W leczeniu bólu przebijającego zwykle 10-20% dawki dobowej oksykodonu (z koniecznością indywidualnego dopasowania dawki).
Tabletki o kontrolowanym/przedłużonym uwalnianiu 5, 10, 20, 40 i 80 mg	Chorzy nieleczeni słabymi opioidami – dawka od 5 mg podawana co 12 godz. Chorzy leczeni uprzednio bez efektu słabymi opioidami – dawka wynosi od 10 mg co 12 godz. (u chorych wyniszczonych, w podeszłym wieku, z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek niewielkiego stopnia – od 5 mg co 12 godz.).
Podskórna i dożylna: chlorowodorek oksykodonu ampułki 10 mg/1 ml i 20 mg/2 ml	Droga podskórna i dożylna: Około dwukrotne obniżenie dawki dobowej w porównaniu z dawkowaniem oksykodonu drogą doustną.

c.d. Tabela IV. Opioidowe leki przeciwbólowe III stopnia drabiny analgetycznej

Droga podania, preparat	Dawkowanie początkowe, uwagi
OKSYKODON/NALOKSON	
Doustna: tabletki o przedłużonym uwalnianiu 5 mg/2,5 mg 10 mg/5 mg 20 mg/10 mg 40 mg/20 mg	<p>Chorzy nieleczeni opioidami – od 5 mg/2,5 mg co 12 godz. Chorzy leczeni uprzednio bez efektu słabymi opioidami, np. od 10 mg/5 mg co 12 godz. Chorzy leczeni innymi silnymi opioidami – dawka ustalana indywidualnie poprzez przeliczniki dawek równoważnych i miareczkowanie.</p> <p>Jeżeli pacjent dotąd nie otrzymywał opioidów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpocznij od dawki 5 mg oksykodonu /2,5 mg naloksonu co 12 godz., • u pacjentów starszych, z niewydolnością nerek, z zaawansowaną chorobą i w złym stanie ogólnym – rozpocznij od 5 mg oksykodonu/2,5 mg naloksonu co 12 godz., • monitoruj efekt leczenia przez kolejne dwie doby i ponownie oceń (do uzyskania zadowalającego efektu), • maksymalna zalecana dawka dobową leku łączonego: oksykodon z naloksonem (uzyskana drogą miareczkowania), wynosi 160 mg oksykodonu/80 mg naloksonu, co nie oznacza, że nie można podawać dawek większych, jednak w przypadku naloksonu stosowanego p.o. może wystąpić zjawisko tzw. pułapu klirensu. Preparat oksykodonu/naloksonu można łączyć z innymi opioidami III stopnia, w tym oksykodonom. <p>Jeżeli pacjent był leczony morfiną lub innym opioidem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpocznij od dawki obliczonej według współczynników zamiany, np. z morfiny p.o. na oksykodon p.o. 1,5:1. <p>Stosuj zasady miareczkowania opioidów opisane dla innych silnych opioidów. Oksykodon/nalokson jest przeciwwskazany u chorych z niewydolnością wątroby (od umiarkowanej do ciężkiej) i ciężkiej niewydolności nerek.</p>
FENTANYL	
Przezsłona: Systemy transdermalne uwalniające dawkę 12,5, 25, 50, 75 i 100 µg/godz.	Jest zalecany u chorych po uprzednim ustaleniu zapotrzebowania na opioidy przy użyciu opioidowego leku podawanego najczęściej drogą doustną. U chorych leczonych bez efektu słabymi opioidami można zastosować fentanyl, zaczynając od dawki 12,5 µg/godz. U wybranych chorych nieleczonych uprzednio opioidami lek może być zalecany w dawce 12,5 µg/godz. pod warunkiem ścisłego monitorowania.
Produkty przezśluzówkowe podawane drogą donosową, podpoliczkową i podjęzykową w leczeniu bólów przebijającego	Stosowane w leczeniu bólu przebijającego u chorych otrzymujących na stałe przez co najmniej 7 dni opioid w dawce równoważnej co najmniej 60 mg „doustnej” morfiny na dobę. Konieczne indywidualne miareczkowanie dawki, rozpoczynając od najniższej dawki danego produktu fentanylu.
BUPRENORFINA	
Przezsłona: systemy transdermalne uwalniające dawkę 35, 52,5 i 70 µg/godz.	Dawka początkowa zwykle wynosi 17,5-35 µg/godz. lub adekwatnie wyliczona w przypadku zamiany z innego silnego opioidu. Maksymalna dawka leku wynosi 140 µg/godz.
Podjęzykowa: tabl. podjęzykowe (0,2 mg, 0,4 mg)	Stosowana w dawce 0,2-0,4 mg podawanej regularnie co 6-8 godz. do dawki maksymalnej 2,4 mg na dobę i doraźnie w leczeniu bólu przebijającego.
TAPENTADOL	
Doustna: tabletki o przedłużonym uwalnianiu 50, 100, 150, 200 i 250 mg	Chorzy leczeni bez efektu słabymi opioidami, zwykle od 50 mg co 12 godz. Przy zamianie z innego silnego opioidu na tapentadol dawka ustalana jest indywidualnie. Dawka maksymalna leku wynosi 2 razy dziennie 250 mg. (stosowanie całkowitej dawki na dobę większej niż 500 mg nie zostało zbadane i nie jest polecane).
METADON	
syrop (1 mg/ml)	Indywidualne dawkowanie. Lek zalecany jako druga lub trzecia opcja przy braku skuteczności innych opioidów III stopnia drabiny analgetycznej WHO. Leczenie metadonem powinien rozpocząć lekarz specjalista medycyny paliatywnej lub z doświadczeniem w zakresie medycyny bólu.
HYDROMORFON (lek niedostępny w Polsce)	
Doustnie: tabletki o natychmiastowym uwalnianiu: 2 lub 4 mg	Początkowa dawka to 4 mg na dobę, możliwość zwiększania dawki co 2 dni.
Tabletki o powolnym uwalnianiu: 2, 4, 8, 16, 24 mg	

efektu przeciwbólowego i/lub tolerancji leczenia w zakresie działań niepożądanych opioidu [44]. Przy braku efektu przeciwbólowego bez działań niepożądanych najczęściej stosowane jest zwiększanie dawki do uzyskania zadowalającej analgezji. Jednakże w takiej sytuacji istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych opioidu, co w istotnym stopniu ogranicza teoretyczne możliwości uzyskiwania skuteczniejszej analgezji wraz ze znacznym wzrostem dawki opioidu. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych opioidu możliwe jest stosowanie leczenia objawowego, jednakże jego skuteczność jest najczęściej ograniczona, a zwiększona liczba leków powoduje dodatkowe ryzyko działań niepożądanych i interakcji lekowych. Istotny problem praktyczny stanowi sytuacja pojawienia się nasilonych działań niepożądanych opioidów, głównie ze strony OUN i przewodu pokarmowego, przed uzyskaniem skutecznej analgezji. W takiej sytuacji można rozważyć zasadniczo 3 rodzaje postępowania: zmianę drogi podania opioidu, jednoczesne zastosowanie 2 lub więcej opioidów i rotację (zamianę) opioidów. Pierwsza z wymienionych metod polega najczęściej na zmianie drogi podania opioidu z doustnej na podskórną (zwykle w warunkach domowych) bądź dożylną lub rzadziej dokanałową (dwie ostatnie w warunkach oddziału), najczęściej opioidy stosowane są wymienionymi drogami w ciągłym wlewie [134].

Rotacja opioidów opiera się na założeniu zróżnicowanego efektu analgetycznego poszczególnych opioidów, wynikającego z różnic w zakresie powinowactwa do receptorów, lipofilności i przenikania przez bariery tkankowe i parametrów farmakokinetycznych, oraz niepełnej tolerancji krzyżowej. Oznacza to, iż przy braku skuteczności jednego leku, można oczekiwać poprawy podczas stosowania innego opioidu. Powyższe dotyczy również tolerancji leczenia w zakresie działań niepożądanych [220]. Z uwagi na niepełną tolerancję krzyżową należy zachować ostrożność przy przeliczaniu dawek różnych opioidów i stosować raczej niższe przeliczniki, niż wynikające z tabel równoważnych dawek opioidów, których przydatność w praktyce klinicznej jest ograniczona.

Tabela V. Dawki ekwianalgetyczne opioidowych leków przeciwbólowych

Lek opioidowy	Doustna dawka ekwianalgetyczna w stosunku do morfiny doustnej podanej w dawce 10 mg
Morfina	10 mg
Kodeina	90 mg
Dihydrokodeina	60 mg
Tramadol	50 mg
Oksykodon	7,5 mg
Hydromorfon	2 mg
Oksymorfon	1,5 mg
Metadon	1 mg
Fentanyl	0,1 mg
Buprenorfina	0,13 mg
Tapentadol	25-30 mg

Ponadto przeliczniki istotne są także podczas zmiany drogi podania opioidu.

Przykładowo:

60 mg morfiny p.o. = 20 mg morfiny s.c. = 40 mg oksykodonu p.o. = 25 µg/h fentanylu = 35 µg/h buprenorfiny

Należy pamiętać, że wartości dawek równoważnych są jedynie orientacyjne i dokonując zamiany leków należy uwzględnić m.in. zakres zamienianych dawek i stan ogólny chorego, choroby współistniejące (np. niewydolność nerek) i interakcje lekowe. Stosowanie większej dawki leku, który będzie poddany zamianie oznacza (poza wpływem innych czynników, jak np. wzrost nasilenia bólu i postęp choroby), że rozwinęła się tolerancja na efekt przeciwbólowy tego opioidu. Podając kolejny opioid, który dotychczas nie był stosowany (brak rozwoju tolerancji) należy obliczoną dawkę zredukować o 25-75%. U pacjentów z obrzękami obwodowymi i/lub wodobrzuszem nie należy przeliczać dawkowania morfiny na inne lipofilne opioidy, gdyż wysoka dawka morfiny może wynikać z dużej objętości dystrybucji [7].

Rotacja opioidowa może być przeprowadzana [125, 138]:

- natychmiastowo/jednorazowo, np. w przypadku wystąpienia działań toksycznych opioidu, lek, który wywoływał działania niepożądane powinien być zastąpiony dawką innego nowego opioidu,
- stopniowo, poprzez stopniową redukcję dawki pierwszego opioidu o 1/3, z zastępowaniem tej części dawki nowym opioidem (tzw. rotacja „w trzech krokach” - „3 steps”). Ta druga metoda może być bezpieczniejsza i lepiej tolerowana.

Niezbędne jest określenie wielkości dawki stosowanej regularnie w leczeniu bólu podstawowego, a także dodatkowych (ratunkowych) dawek stosowanych w terapii bólu przebijającego i ścisłe monitorowanie chorych, zwłaszcza w okresie doboru skutecznej i właściwie tolerowanej dawki „nowego” opioidu.

Przykładem zmiany opioidu może być rotacja opioidów hydrofilnych (morfiny lub oksykodonu) na oksykodon/nalokson, tapentadol i opioidy podawane drogą transdermalną (fentanyl, buprenorfina) oraz metadon. Wymienione leki na które zamieniane są opioidy hydrofilne wykazują istotnie mniejszy wpływ negatywny na czynność przewodu pokarmowego ze względu na obecność naloksonu (oksykodon/nalokson), podwójny mechanizm analgezji (tapentadol) i własności fizykochemiczne (znacznym efektem ośrodkowym i niewielki obwodowy fentanylu, buprenorfina i metadonu) [141].

Podczas leczenia opioidami II stopnia drabiny analgetycznej WHO korzyści może zapewnić rotacja z kodeiny lub DHC na tramadol, w przypadku wystąpienia zaparcia stolca. Oprócz objawów ze strony przewodu pokarmowego, wskazaniem do rotacji mogą być również objawy ze strony OUN. Zamiana opioidów umożliwia eliminację metabolitów, co może być istotne u chorych leczonych morfiną, u których dochodzi do

Tabela VI. Czynniki, które mogą zmniejszyć opioidofobię chorych

Czynniki zostały uszeregowane zgodnie z opinią panelu ekspertów (na podstawie wyników analizy delfickiej) od najważniejszych do najmniej istotnych.

1. Zaufanie pacjenta do lekarza.
2. Podkreślenie, że można sobie poradzić z objawami ubocznymi (można im zapobiegać, a jeśli jednak wystąpią, skutecznie je łagodzić).
3. Brak opioidofobii u lekarza (lekarz musi najpierw sam sobie poradzić z lekami).
4. Podkreślenie, że jeśli ból się zmniejszy w trakcie leczenia lub w wyniku zastosowanych dodatkowych terapii (np. blokady, neurolyzy, radioterapii), to dawkę silnego opioidu można (i należy) zmniejszyć, a nawet jeśli ból ustąpi, stopniowo odstawić.
5. Kompetencje lekarza.
6. Wyjaśnienie, że lek będzie podawany, poczynawszy od małej dawki, a jeśli zajdzie potrzeba, dawka będzie stopniowo zwiększana i indywidualnie dopasowywana.
7. Zaznaczenie, że będzie można zaprzestać podawania opioidów (pod nadzorem lekarza), jeśli wystąpią objawy niepożądane trudne do leczenia oraz zawsze jeśli chory będzie sobie tego życzył.
8. Zapewnienie, że gdyby chory źle znosił leczenie danym opioidem, to zawsze można je zmodyfikować albo zamienić na inne.
9. Przygotowanie materiałów pisemnych dla chorego (oraz odpowiednich recept z przepisanyimi lekami) z konkretnymi zaleceniami dotyczącymi prewencji i leczenia objawów niepożądanych oraz danymi kontaktowymi do lekarza.
10. Zapytanie chorego przez lekarza o jego przekonania lub wyobrażenia na temat opioidów, słuchanie, korygowanie/reagowanie na ewentualne błędne wyobrażenia i obawy.
11. Nazwanie obaw (przez pacjenta), pomoc lekarza w oddzieleniu przekonań opartych na mitach od faktów.
12. Włączenie opiekunów chorego do powyższej strategii postępowania.
13. Zauważenie przez chorego, że włączone leczenie przynosi dobry efekt terapeutyczny.

pogorszenia czynności nerek i niejednokrotnie wystąpienia objawów neurotoksycznych związanych z kumulacją metabolitów. U większości chorych zamiana opioidów poprawia skuteczność przeciwbólową i zmniejsza nasilenie działań niepożądanych. Skuteczność rotacji opioidowej w zakresie poprawy analgezji i tolerancji leczenia oceniana jest na 60–80% [127].

Obecnie częstszą praktykę stanowi równoczesne podawanie dwóch, lub rzadziej, większej liczby opioidów III stopnia drabiny analgetycznej WHO (np. morfiny lub oksykodonu z fentanylem bądź buprenorfiną). Zastosowanie równocześnie dwóch opioidów pozwala najczęściej na uzyskanie skuteczniejszej analgezji przy zastosowaniu mniejszych dawek, jednak równocześnie może zwiększać ryzyko działań niepożądanych i interakcji pomiędzy stosowanymi opioidami oraz z innymi lekami. Podobnie jak w przypadku rotacji opioidowej, takie postępowanie opiera się na różnym powinowactwie do podtypów poszczególnych receptorów opioidowych, a także istotnych różnicach we właściwościach fizykochemicznych i profilu farmakokinetyczno-farmakodynamicznym analgetyków opioidowych [182].

Postępowanie takie często stosowane w praktyce, w niewielkim stopniu zostało udokumentowane badaniami klinicznymi [93].

Najczęściej równocześnie stosowana jest morfina z fentanylem lub buprenorfiną i różne opioidy, do których przy braku zadowalającej analgezji, dodawane są niskie dawki metadonu [170]. To ostatnie postępowanie wydaje się być godne uwagi ze względu na wielokierunkowe działanie przeciwbólowe

metadonu i możliwości ograniczenia licznych oraz potencjalnie poważnych działań niepożądanych dzięki zastosowaniu niskich dawek [108].

Do chwili obecnej nie opracowano jednak zaleceń postępowania terapeutycznego w tym zakresie, ze względu na fakt, iż zagadnienie to nie było przedmiotem kontrolowanych badań klinicznych. **Nie ma podstaw jednoczasowego stosowania opioidu z II i z III stopnia drabiny analgetycznej WHO.**

POSTĘPOWANIE U CHORYCH Z OPIOIDOFOBIA

Opioidofobia definiowana jako nadmierne obawy przed ryzykiem związanym z analgetykami opioidowymi, które uniemożliwiają właściwe stosowanie leków opioidów ze wskazań medycznych. Według *International Narcotics Control Board* (INCB) opioidofobia stanowi jedną z trzech (obok zbyt restrykcyjnych regulacji dotyczących wypisywania opioidów i ograniczeń systemowych) głównych barier uniemożliwiających optymalne leczenie opioidami, a w konsekwencji skuteczne leczenie bólu u chorych na nowotwory [211].

Opioidofobia może dotyczyć każdego zaangażowanego w dystrybucję i przepisywanie leków, jak i pacjentów, ich rodziny oraz członków społeczności.

Chorzy najbardziej obawiają się uzależnienia psychicznego od opioidów, bliskości umierania (leczenie opioidami kojarzone jest ze zbliżającą się śmiercią), przyspieszenia śmierci wywołanego podaniem opioidów i objawów niepożądanych [16, 67, 196].

Wszystkie te obawy prowadzą do sytuacji w której chory albo nie zgłasza lekarzowi występowania bólu, albo odmawia przyjmowania analgetyków opioidowych, lub przyjmuje je nieregularnie (jak najrzadziej i w jak najmniejszych dawkach). Zgodnie z zaleceniami *National Institute of Clinical Excellence* (NICE, 2012) lekarz przed przepisaniem opioidu III stopnia drabiny WHO, powinien poświęcić czas na rozmowę z pacjentem, podczas której stara się wytłumaczyć choremu, dlaczego proponuje leczenie opioidem, jakich spodziewa się korzyści, a jakich działań niepożądanych (zalecane przekazanie chorym pisemnych informacji dotyczących sposobu zapobiegania i leczenia tych objawów) [147].

Ponadto lekarz powinien starać się ustalić, jakie chory posiada przekonania i wyobrażenia na temat opioidów oraz próbować skorygować te oparte na błędnych przesłankach. Znaczenie opioidofobii i potrzeba jej dostrzeżenia została ujęta także w innych rekomendacjach dotyczących leczenia bólu u chorych na nowotwory, w tym *European Society of Medical Oncology* [176].

HIPERALGEZJA INDUKOWANA PRZEZ OPIOIDY

Hiperalghezja poopioidowa określana jest jako paradoksalna reakcja na stosowane opioidy polegająca na tym, iż podawane kolejne, coraz wyższe dawki leku powodują nasilenie bólu oraz obniżenie progu bólowego wywołanego przez bodźce, które normalnie nie wywołują doznań bólowych [50, 118, 121, 186].

Mechanizm hiperalghezji nie został dokładnie poznany; uważa się, że dochodzi do synergistycznej nadpobudliwości neuronalnej i aktywacji komórek gleju, zarówno astrocytów, jak i mikrogleju. Patologiczna, paradoksalna nadpobudliwość spowodowana podawaniem opioidów może mieć podłoże genetyczne i dotyczy powstawania wariantów receptorów opioidowych μ , receptorów toll-like receptor 4 (TLR) oraz innych receptorów. Dochodzi do pobudzenia ośrodkowego układu glutaminergicznego, receptorów NMDA, produkcji cytokin prozapalnych, chemokin i aktywacji układów antyopioidowych [177].

Postępowanie lecznicze

Jeżeli kolejne dawki stosowanego opioidu powodują zaostrenie dolegliwości bólowych i jednocześnie obniżenie progu bólu wywołanego przez bodźce, które normalnie nie wywołują doznań bólowych, należy dążyć do stopniowego zaprzestania podawania danego opioidu. Stopniowe zmniejszanie dawki stosowanego opioidu pozwala uniknąć objawów odstawienia. Po zmniejszeniu dawki opioidu obserwowano ulgę w dolegliwościach bólowych samoistnych i wywołanych. Wskazana jest także zamiana stosowanego opioidu na metadon lub na buprenorfinę, bądź inny opioid z grupy niefenantrenowych (np. fentanyl). Należy także rozważyć leczenie antagonistą receptora NMDA (ketamina, dekstrometorfan, memantyna), walproinianem, gabapentyną lub pregabaliną [9, 186].

Zgodnie z wynikiem analizy delfickiej narastanie bólu pomimo zwiększania dawki opioidu oraz zmiana charakteru bólu (najczęściej występowanie rozlanej/uogólnionej hiperalghezji i alodyni) nasuwa podejrzenie hiperalghezji poopioidowej. W przypadku stwierdzenia hiperalghezji poopioidowej w leczeniu bólu u chorych na nowotwory zalecana jest:

- rotacja na inny opioid (**silne zalecenie**)
- lub zmniejszenie dawki aktualnie stosowanego opioidu (**słabe zalecenie**)
- oraz dołączenie koanalgetyków (**słabe zalecenie**).

ADJUWANTY ANALGETYCZNE (KOANALGETYKI)

Na każdym etapie leczenia bólu u chorych na nowotwory stosowane są leki wspomagające (uzupełniające), które obejmują dwie grupy [24, 130, 165, 176, 232, 233]:

- Adjuwanty analgetyczne (ko-analgetyki) - leki które nie należą do grupy leków przeciwbólowych, ale stwierdzono ich działanie przeciwbólowe w określonych rodzajach bólu.
- Leki stosowane w zapobieganiu i leczeniu objawów niepożądanych związanych ze stosowanymi analgetykami (najczęściej opioidowymi), a także w terapii objawów innych niż ból.

Wyróżniono kilka kategorii koanalgetyków: stosowane w każdym rodzaju bólu, w bólu neuropatycznym, w bólu kostnym, spastycznym, bólu trzewnym i bólu spowodowanym wzmożonym ciśnieniem śródczaszkowym. Jednakże, jakość dostępnych obecnie dowodów na skuteczność ko-analgetyków w uśmierzaniu bólu u chorych na nowotwór jest niska. Terapia bólu towarzyszącego chorobie nowotworowej powinna natomiast w miarę możliwości uwzględniać osobiste preferencje pacjenta [217].

Leki o wielokierunkowym działaniu przeciwbólowym

Glukokortykosteroidy

Mechanizm działania przeciwbólowego glukokortykosteroidów związany jest z efektem przeciwzapalnym, przeciwobrzękowym (zmniejszenie ucisku przez tkanki objęte obrzękiem na wrażliwe na ból struktury, np. korzenie nerwów rdzeniowych, obniżenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego) oraz prawdopodobnie także z bezpośrednim działaniem hamującym elektryczną aktywność uszkodzonego nerwu. Pomimo szerokiego zastosowania u chorych na nowotwory (z wielu wskazań) dowody naukowe efektu przeciwbólowego steroidów są ograniczone i niejednoznaczne [66, 78, 159]. Glukokortykosteroidy stosowane są w wielu rodzajach bólu: neuropatycznym (spowodowanym uciskiem i naciekiem na struktury układu nerwowego), kostnym, trzewnym, towarzyszącym obrzękom limfatycznym, bólach głowy związanych z rozrostem guza wewnątrzczaszkowego. Dodatkowym efektem działania glukokortykosteroidów jest poprawa nastroju, apetytu i działanie przeciwwymiotne [136, 160, 235].

Agoniści receptora α_2 adrenergicznego

Klonidyna

Lek stosowany drogą doustną jest mało skuteczny. Stosowany powierzchniowo lub dokonałowo (*spinal/epidural*)

Tabela VII. Najczęściej stosowane koanalgetyki

Kategoria	Grupa	Lek	Dawki	Uwagi	
Leki o działaniu wielokierunkowym	Kortykosteroidy	Deksametazon	2-16 mg na dobę	Preferowany ze względu na długi czas działania 36-54 godz. oraz nieznaczny efekt mineralokortykoidowy. W przypadku kompresji rdzenia można zastosować wyższe dawki (do 16 mg) blokady ze steroidem w okolicy ogniska przerzutowego deksametazon (4-8 mg).	
		Prednizon	5-10 mg 2 x na dobę	Wlewy dożylnie przy kompresji rdzenia.	
		Metylprednizolon	4-32 mg 40 mg – blokady	W bólu spowodowanym przerzutami do kości stosowane są blokady ze steroidem w okolicy ogniska przerzutowego (octan metyloprednizolonu).	
		Betametazon	7 mg	Blokady ze steroidem w okolicy ogniska przerzutowego.	
	Antagoniści receptora NMDA	Ketamina	Doustnie w dawce 10-25 mg 4-6 x na dobę; zewnątrzoponowo w dawce 30 mg na dobę; w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 1-2 µg/kg m.c./min	W praktyce klinicznej stosowane są różne dawki, w zależności od rodzaju bólu i drogi podania. Brak mocnych dowodów na korzyści z jej zastosowania.	
		Memantyna, amantadyna, dekstrometorfan		Inne leki z grupy antagonistów NMDA były badane w bólu neuropatycznym u chorych na nowotwór, ale wyniki nie są jednoznaczne.	
	Kanabinoidy	Tetrahydrokanabinol + kanabidiol	Każde 100 mikrolitrów aerozolu zawiera: 2,7 mg delta-9-tetrahydrokanabinolu (THC) oraz 2,5 mg kanabidiolu (CBD); dawki dobierane indywidualnie	Zastosowanie kanabinoidów tylko w przypadku chorych na nowotwór, u których występują objawy związane z chorobą lub negatywnymi skutkami leczenia, takie jak: uporczywe nudności, wymioty, utrata apetytu i ból, głównie neuropatyczny oporny na inne formy leczenia. Nie ma dostatecznych dowodów na skuteczność leczenia bólu u chorych na nowotwór.	
			Agoniści receptora α ₂ -adrenergicznego	Klonidyna	150 µg dokańałow pojedyncza dawka Infuzja 30 µg/godz.
	Leki stosowane w bólu neuropatycznym	Leki działające powierzchniowo		Tizanidyna	2-4 mg 3 x na dobę
			Kapsaicyna	8% kapsaicyna plaster 1 x na 3 miesiące	Może być skuteczna u chorych z neuralgią popółpaścową, przetrwałym bólem pooperacyjnym (po torakotomii, mastektomii i amputacji) lub polineuropatią po chemioterapii.
Lidokaina			5% lidokaina plaster	Stosowana powierzchniowo jest rekomendowana jako lek pierwszego wyboru w zlokalizowanym obwodowym bólu neuropatycznym, np. w neuralgii popółpaścowej, przetrwałym bólu pooperacyjnym u chorego na nowotwór.	
Doksepina			5% chlorowoderek doksepiny 3-4 x na dobę; nie przekraczać 10% powierzchni skóry	Stosowana w leczeniu obwodowego zlokalizowanego bólu neuropatycznego i w leczeniu świądu. Przy nadmiernym wchłanianiu możliwość objawów niepożądanych.	
Klonidyna jw.			0,1-0,3 mg na dobę miejscowo	Stosowana w leczeniu obwodowego zlokalizowanego bólu neuropatycznego i w leczeniu świądu. Przy nadmiernym wchłanianiu możliwość objawów niepożądanych.	
Leki przeciwdepresyjne (TLPD, SNRI, INNE)		TCA	25-100 mg	Najczęściej stosowana w leczeniu spośród leków przeciwdepresyjnych. Przeciwwskazania: zaburzenia mikcji, atak jaskry, działanie cholinolityczne, niewydolność krążenia. Ograniczone zastosowanie u osób w wieku podeszłym.	
		Amitryptylina			
		Doksepina	25-200 mg	Mniejsze działanie kardiotoksyczne niż amitryptylina. W przypadku niewydolności nerek lek może wymagać redukcji dawki. Na początku leczenia nadmierna senność.	
		SNRI Duloksetyna	30-120 mg	Lepiej tolerowana niż amitryptylina przez pacjentów obciążonych kardiologicznie, działanie cholinolityczne.	

cd. Tabela VII. Najczęściej stosowane koanalgetyki

Kategoria	Grupa	Lek	Dawki	Uwagi
Leki przeciwdepresyjne (TLPD, SNRI, INNE)		Wenlafaksyna	75-225 mg	Mniejsze działanie kardiotoksyczne niż amitryptylina, działanie cholinolityczne, w dawce do 75 mg mechanizm serotonergiczny, w dawkach wyższych serotonergiczny i noradrenergiczny, wymaga ostrożnego, stopniowego odstawiania.
		INNE		
		Mirtazapina (NaSSA)	15-30 mg na dobę	Podczas stosowania leku obserwowano przypadki zahamowania czynności szpiku kostnego zwykle w postaci granulocytopenii lub agranulocytozy. Ostrożnie u osób z padaczką lub organicznym uszkodzeniem mózgu, niewydolnością wątroby lub nerek i chorobami serca.
Leki przeciwpadaczkowe		Mianseryna (czteropierścieniowy lek przeciwdepresyjny)	30-90 mg na dobę	Równoległe stosowanie z niektórymi lekami przeciwpadaczkowymi, przeciwbólowymi i przeciwzapalnymi może hamować czynność szpiku kostnego. Najczęściej występujące objawy niepożądane: nadmierne uspokojenie i senność na początku leczenia. Często: zwiększenie masy ciała, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, obrzęki.
		Gabapentyna	300-1200 mg 3 x na dobę	Lek rekomendowany do stosowania w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory w pierwszej linii postępowania.
		Pregabalina	75 mg na dobę – 300 mg 2 x na dobę	Lek rekomendowany do stosowania w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory w pierwszej linii postępowania. Uwaga – stosowanie gabapentyny i pregabaliny u pacjentów z niewydolnością nerek wymaga redukcji dawki.
		Karbamazepina	100-200 mg maksymalnie do 1200 na dobę w dawkach podzielonych	Z uwagi na możliwość wystąpienia interakcji nie zaleca się stosowania leku u chorych na nowotwory. Lek zwiększa ryzyko wystąpienia leukopenii.
		Okскарbazepina	300-3000 mg na dobę	Zastosowanie – w przypadku nietolerancji karbamazepiny.
		Kwas walproinowy	300-2000 mg	Lek może powodować dolegliwości ze strony układu pokarmowego, wzrost masy ciała, wypadanie owłosienia, obrzęki, drżenie rąk, ataksję, a przy długotrwałym stosowaniu trombocytopenię i uszkodzenie wątroby. Nie ma wiarygodnych badań u pacjentów chorych na nowotwór z zastosowaniem kwasu walproinowego. Jest dostępny również w formie dożylniej.
		Lamotrygina	25-100 mg 2 x na dobę	Obserwowano skuteczność lamotryginy zastosowanej w bolesnej neuropatii po chemioterapii.
Blokery kanału sodowego		Dożylna lidokaina i.v.	3-5 mg/kg wlew w ciągu 30-60 min	Dobra skuteczność w bólu po amputacji, bólu fantomowym i bólu kikuta. Może być skuteczna w wielokierunkowym leczeniu bólu po chemioterapii i innych zespołach bólu neuropatycznego u chorych na nowotwór.
Antagoniści receptora NMDA		Ketamina	Doustnie w dawce 10-25 mg 4-6 x na dobę; zewnątrzoponowo w dawce 30 mg na dobę; w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 1-2 µg/kg m.c./min	W praktyce klinicznej stosowane są różne dawki w zależności od rodzaju bólu i drogi podania. Brak mocnych dowodów na korzyści z jej zastosowania.
		Memantyna, amantadyna dekstro-metorfan		Inne leki z grupy antagonistów NMDA były badane w bólu neuropatycznym u chorych na nowotwór, ale wyniki nie są jednoznaczne.
Agoniści GABA		Klonazepam agonista receptora GABA-A	Od 1,5 mg na dobę do maksymalnej dawki 4-8 mg na dobę	U osób starszych może wystąpić reakcja paradoksalna (pobudzenie, agresja). Lek o długim okresie półtrwania (30-60 godz.), silnie sedujący, dodatkowo działa relaksacyjnie na mięśnie szkieletowe. Nie stosować w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby, ostrożnie z analgetykami opioidowymi z uwagi na wzrost ryzyka depresji oddechowej.

cd. Tabela VII. Najczęściej stosowane koanalgetyki

Kategoria	Grupa	Lek	Dawki	Uwagi
	Agoniści GABA	Baklofen (agonista receptora GABA-B)	Od 5-10 mg do 50-60 mg na dobę	Około 10% pacjentów nie toleruje leczenia baklofenem ze względu na objawy niepożądane: zawroty głowy, zaburzenia równowagi, nudności, wymioty, nadmierną sedację i senność. Konieczna znaczna redukcja dawki u chorych z niewydolnością nerek.
Leki stosowane w bólu kostnym	Leki hamujące osteoklasty Inne mechanizmy działania	Bisfosfoniany: Kwas zoledronowy, ibandronian, pamidronian	Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie jest możliwe określenie optymalnej dawki przeciwbólowej bisfosfonianów lub denosumabu	Przeglądy systematyczne i metaanalizy dostarczyły dowody potwierdzające rolę bisfosfonianów i denosumabu w zapobieganiu zdarzeniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości (rak płuca, piersi, prostaty i szpiczak).
		Denosumab	jw.	Badania wykazały istnienie opóźnienia w rozwoju bólu kości (funkcjonalny wpływ na taki ból, ale nie stanowi to bezpośredniego efektu łagodzenia bólu kości). Denosumab jest zalecany u pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek.
	Izotopy radioaktywne	Stront-89 (SR89) Samar-153 (Sm153)	Stront-89 dostępny jest w stałych dawkach, dawkę samaru-153 dobiera się do wagi pacjenta z możliwością modyfikacji Zalecana aktywność SR89-150 MBq, SM153-37 MBq/kg	Radioizotopowa terapia przerzutów nowotworowych do kości polega na wykorzystaniu energii promieniowania beta pierwiastków wybiórczo wychwytywanych przez miejsca przerzutowe w kościach. Działanie lecznicze polega na upośledzeniu przewodnictwa nerwowego i zahamowaniu wydzielania mediatorów bólu w obszarze przerzutowym dzięki niszczącemu działaniu energii promieniowania beta. Klinicznie objawia się to zmniejszeniem, a w niektórych przypadkach ustąpieniem dolegliwości bólowych, poprawą sprawności ruchowej i poprawą jakości życia. Działanie przeciwbólowe rozpoczyna się w 1.-2. tygodniu po podaniu leku i utrzymuje się przez kilka miesięcy. Leczenie to może być jednak obciążone poważnymi działaniami niepożądanymi, jak np. supresja szpiku.
Leki stosowane w bólu trzewnym	Spazmolytyki	Butylobromek hioscyny	60-120 mg na dobę, wyjątkowo można zwiększyć dawkę do 150 mg. Stosować co 4 godz. lub w ciągłym wlewie s.c. Doustnie: 10-100 mg na dobę	Lek o obwodowym działaniu antycholinergicznym, co wiąże się z ryzykiem zaburzenia propulsji przewodu pokarmowego, a więc możliwością modyfikacji wchłaniania innych leków z przewodu pokarmowego oraz efektu ich działania. Nie zaleca się stosowania dłużej niż kilka dni z uwagi na występowanie zjawiska tachyfilaksji. Lek może powodować bóle brzucha z odbicia. Znacznie nasila wchłanianie digoksyny z przewodu pokarmowego. Ostrożnie z glukokortykosteroidami z uwagi na znaczny wzrost ryzyka nagłego wzrostu ciśnienia śródgałkowego. Skojarzenie przeciwwskazane u pacjentów z jaskrą. Antagonizuje działanie metoklopramidu.
		Drotaweryna	Dawka dobową 320 mg, podawana w dawkach podzielonych co 6-8 godz.	Pochodna papaweryny. Lek wywiera działanie rozkurczające na mięśniówkę gładką przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, układu krążenia oraz dróg żółciowych. Nie stosować u pacjentów leczonych lewodopą.
		Mebeweryna	Dawka dobową 400 mg, podawana w dawkach podzielonych co 8-12 godz.	Spazmolytyk muskulotropowy, który działa bezpośrednio rozkurczowo na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego. Usuwa skurcz bez zaburzania prawidłowej motoryki jelit. Mebeweryna może być stosowana u chorych na jaskrę i przerost prostaty. Nie powoduje podwójnego widzenia ani uczucia suchości w ustach.
		Alweryna	Dawka dobową 360 mg, podawana w dawkach podzielonych co 8 godz.	W postaci cytrynianu stosowany jako lek rozkurczowy, silnie działający na mięśnie gładkie narządów wewnętrznych, zwłaszcza przewodu pokarmowego i macicy. Dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego. Lek może powodować hipotonię.

– przeprowadzone badania kliniczne prowadzone były głównie w bólu pochodzenia nienowotworowego [52, 103, 234].

Deksmedetomidyna

Lek stosowany drogą dożylną w oddziałach intensywnej terapii i medycyny paliatywnej w celu wywołania analgosedacji. Mechanizm działania polega na selektywnym i agonistycznym oddziaływaniu z receptorami α_2 -adrenergicznymi. Za działanie sedatywne odpowiedzialna jest stymulacja receptorów zlokalizowanych w miejscu sinawym górnej części pnia mózgu. Na działanie analgetyczne składa się komponent centralny - stymulacja receptorów w pniu mózgu i rogach tylnych rdzenia kręgowego, oraz obwodowy - stymulacja receptorów w zwojach nerwowych korzeni tylnych nerwów rdzeniowych [167].

Antagoniści receptora NMDA (N-Metylo D-Asparaginowego)

Wiele badań obserwacyjnych wskazuje na skuteczne działanie antagonistów receptorów NMDA w zapobieganiu i zmniejszeniu rozwoju nadwrażliwości ośrodkowej i w konsekwencji zmniejszenie natężenia bólu i zahamowania rozwoju tolerancji na opioidy [88].

Ze względu na toksyczność kompetycyjnych antagonistów NMDA, w badaniach doświadczalnych i klinicznych stosowano leki będące niekompetycyjnymi antagonistami receptorów NMDA, takie jak ketamina, dekstrometorfan amantadyna i memantyna [126].

W badaniach klinicznych najczęściej stosowana jest ketamina, najczęściej w leczeniu bólu neuropatycznego w skojarzeniu z analgetykami opioidowymi. W opiece paliatywnej ketamina jest stosowana w leczeniu trudnych i opornych na leczenie zespołów bólowych, zwykle w połączeniu z opioidem [76, 183, 199]. Jednakże w przeglądzie Cochrane w 2012 roku obejmującym 2 RCT i w kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych u chorych na nowotwory z bólem opornym na leczenie, w których oceniano skuteczność ketaminy w połączeniu z opioidem stwierdzono brak jednoznacznych dowodów na korzyści z jej zastosowania [168].

Podobnie wyniki badań dotyczące stosowania innych leków z grupy antagonistów receptorów NMDA (memantyny, amantadyny i dextrometofanu) w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory są niejednoznaczne [30].

Kanabinoidy

Kanabinoidy są organicznymi związkami chemicznymi, czynnymi substancjami oddziaływującymi na metabotropowe receptory kanabinoidowe CB1 i CB2 [14].

Randomizowane badania kontrolowane wskazują, że kanabinoidy mogą być skuteczne w leczeniu chorych, u których występuje przewlekły ból neuropatyczny oraz nudności i wymioty wywołane chemioterapią [43, 82, 89, 120, 164, 224].

Kanabinoidy mogą być skutecznymi lekami adjuwantowymi w terapii bólu u chorych na nowotwór, który nie jest skutecznie

uśmierzany przy pomocy leków opioidowych, jednak brak dobrej jakości badań, które mogłyby popierać silne zalecenia dotyczące ich stosowania. Kanabinoidy wydają się być bezpieczne w niskich i umiarkowanych dawkach [149, 210].

Badania przedkliniczne sugerują także, że kanabinoidy mogą być skuteczne w zapobieganiu neuropatii obwodowej wywołanej chemioterapią [1].

Kanabinoidy stosowane przez krótki okres czasu wykazują akceptowalny profil bezpieczeństwa, leczenie jest dobrze tolerowane. Jeśli chodzi o możliwość interakcji z innymi lekami, szczególna ostrożność wymagana jest podczas równoczesnego stosowania leków psychotropowych, ponieważ mogą one potęgować efekty niepożądane kanabinoidów.

Leki stosowane w leczeniu bólu neuropatycznego

Ból neuropatyczny u chorych na nowotwory może być spowodowany uszkodzeniem somato-sensorycznej części układu nerwowego, zarówno przez nowotwór lub jego przerzuty. Ból neuropatyczny może być także następstwem leczenia operacyjnego, radioterapii, lub chemioterapii. Cechy charakteryzujące ból neuropatyczny obejmują:

- Ból na powierzchni skóry w obszarze odpowiadającym zakresowi unerwienia przez uszkodzony nerw, opisywany przez chorych jako palący, piekący,
- Napadowy ból strzelający (*electric shock-like sensations*),
- Zaburzenia czucia w postaci hipoestezji lub hiperalgezji i alodynii.

Leki przeciwdepresyjne

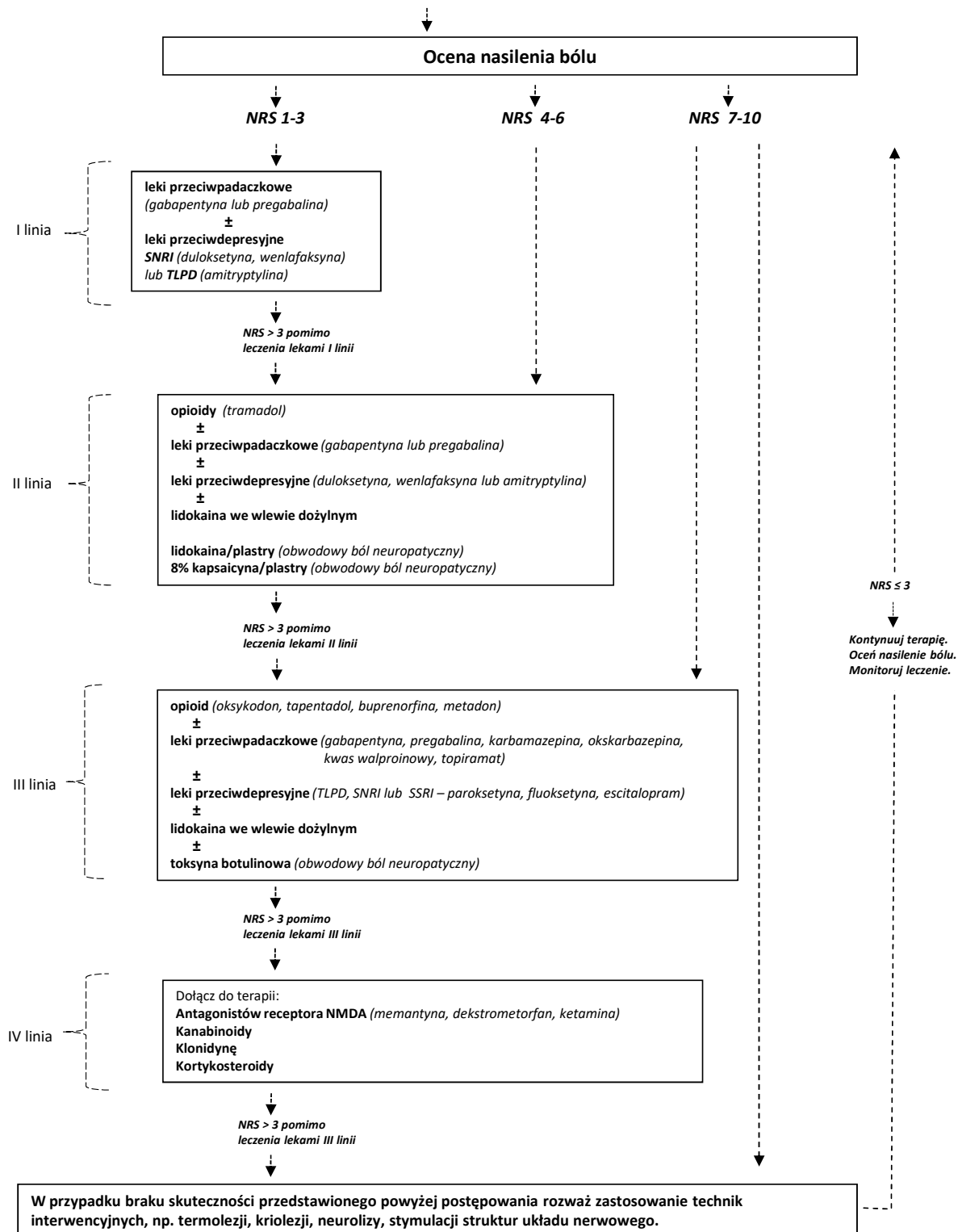
Leki przeciwdepresyjne są stosowane w leczeniu bólu neuropatycznego i zespołach bólu przewlekłego przebiegających z towarzyszącą depresją. Mają także zastosowanie w leczeniu objawów dodatkowych takich jak: niepokój, zaburzenia snu, świąd skóry. Mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych polega m. in. na zahamowaniu zwrotnego wchłaniania monoamin (noradrenaliny lub/i serotoniny) ze szczeliny synaptycznej, co powoduje nasilenie działania hamującego proces nocycepcji poprzez aktywację endogennych układów antynocyceptywnych. W leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory stosowano przede wszystkim amitryptylinę, duloksetynę i wenlafaksynę [59, 150, 197].

Leki przeciwdepresyjne i leki przeciwpadaczkowe w terapii skojarzonej redukują natężenie bólu neuropatycznego u chorych na nowotwór. Ograniczony poziom dowodów nie pozwala na rekomendację konkretnego koanalgetyku [72].

Leki przeciwpadaczkowe

Do grupy leków przeciwpadaczkowych zaliczane są substancje o różnej budowie chemicznej i odmiennych mechanizmach działania. W aspekcie molekularnym leki z tej grupy zmniejszają stężenie jonów sodu lub wapnia w komórkach

Rozpoznanie bólu neuropatycznego – DN4 > 4/10, LANSS > 12/24, painDETECT > 19/38



Algorytm 4. Leczenie bólu neuropatycznego

ośrodkowego układu nerwowego oraz nasilają procesy hamowania pre- i postsynaptycznego w OUN. Lekami rekomendowanymi do stosowania w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory w pierwszej linii są gabapentyna i pregabalina. Jednak do chwili obecnej przeprowadzono niewiele dobrej jakości badań klinicznych u chorych na nowotwory [10, 48, 59, 72, 169, 208]. Ponadto, są badania pokazujące, że gabapentyna i pregabalina w skojarzeniu z lekami opioidowymi nie poprawiają znacząco skuteczności terapii bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym w porównaniu z monoterapią lekami opioidowymi [92].

Leki stosowane powierzchniowo

Lidokaina, doksepina i kapsaicyna znalazły zastosowanie głównie w leczeniu obwodowego, zlokalizowanego bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory [90, 156, 234].

Schemat leczenia bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory przedstawiono w Algorytmie 4.

Leki stosowane w bólu kostnym

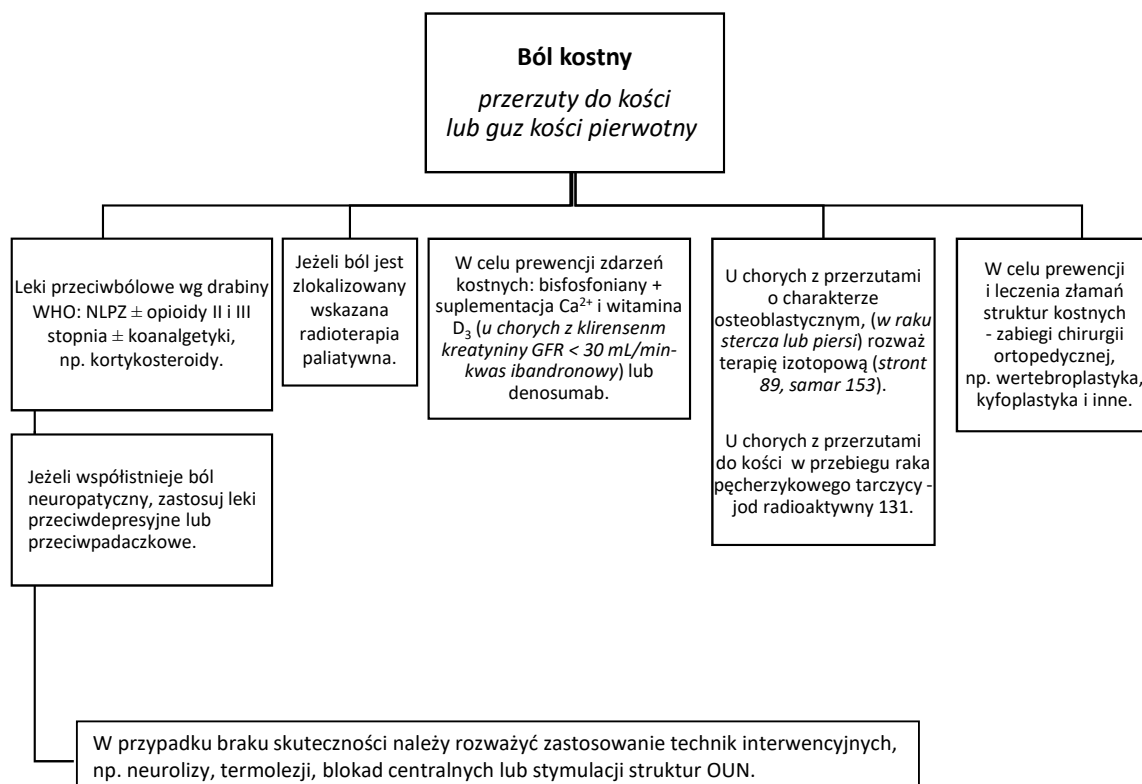
Ból kostny jest z reguły dobrze zlokalizowany, nasila się przy ucisku. Jest zazwyczaj obecny zarówno w spoczynku, jak i w ruchu. Z uwagi na m. in. zapalny komponent bólu kostnego ważną rolę w leczeniu bólów kostnych odgrywiają niesteroidowe leki przeciwzapalne, które wykazują dużą skuteczność i powinny być stosowane o ile nie istnieją przeciwwskazania

do ich podawania (samodzielnie lub w uzupełnieniu opioidów). Wśród leków adiuwantowych w tym wskazaniu należy wymienić: glukokortykosteroidy, bisfosfoniary, denosumab i izotopy radioaktywne [81, 162].

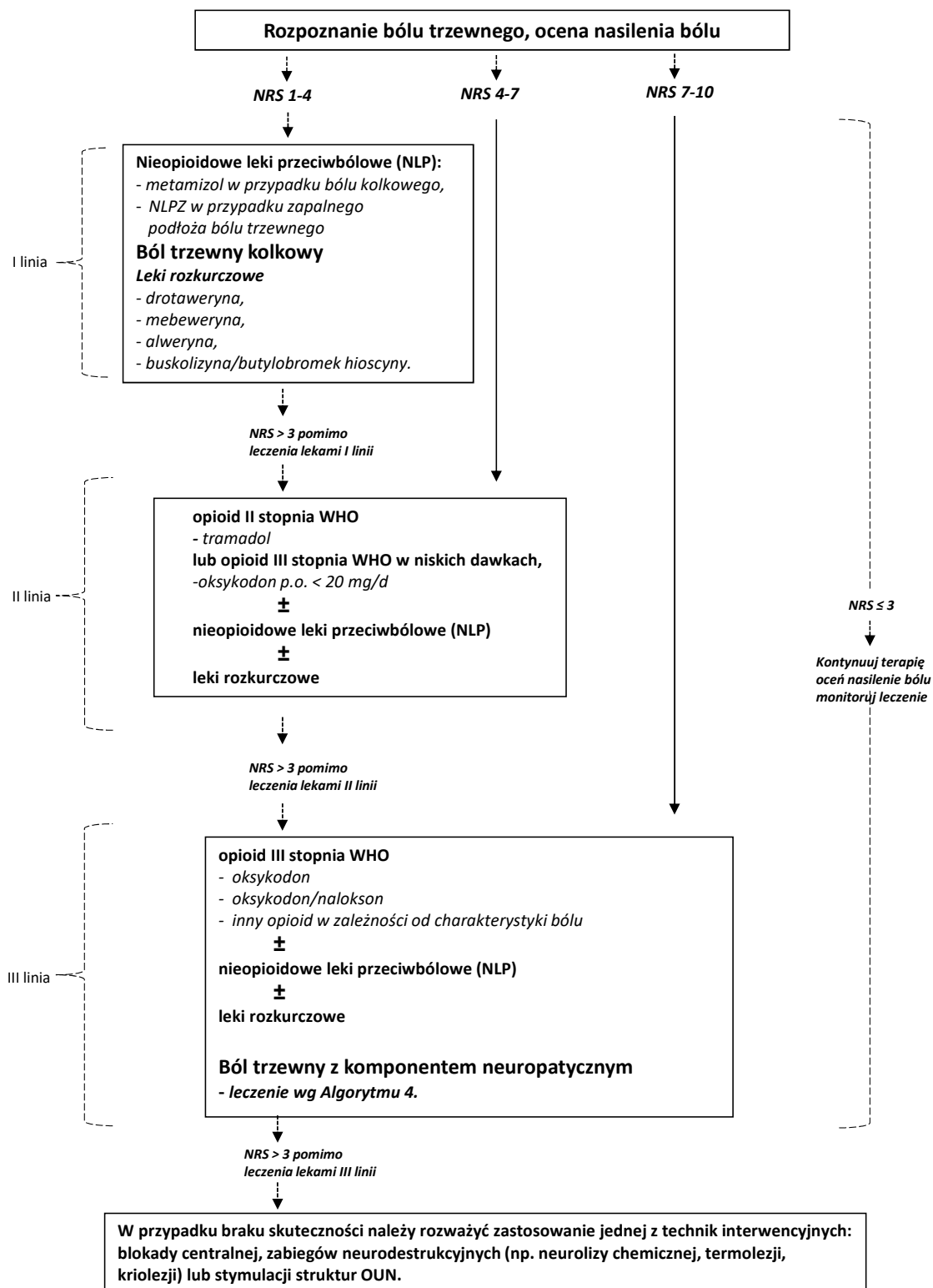
U pacjentów z przerzutami do struktur kostnych, oprócz aktywacji mediatorów zapalnych ma miejsce także ekspresja czynników wzrostowych nerwu (NGF), powoduje to istotny rozrost/rozkrzewanie się tkanki nerwowej np. w jamie szpikowej, co jest jedną z przyczyn wystąpienia komponentu neuropatycznego w bólu kostnym i stanowi wskazanie do stosowania leków przeciwpadaczkowych w leczeniu tego rodzaju bólu [143].

W leczeniu bólu kostnego poza lekami adiuwantowymi należy rozważyć zastosowanie radioterapii (wysoka skuteczność) i (w wybranych przypadkach) leczenia chirurgicznego ognisk przerzutowych [31, 124].

Istnieją duże różnice w zakresie 43 opublikowanych badań poddanych ocenie [28 *placebo-controlled*] dotyczących zastosowania bisfosfoniarów i denosumabu w leczeniu bólu kostnego u chorych na nowotwór. Nieliczne dostępne badania sugerują, że bisfosfoniary i denosumab mogą wykazywać działanie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową, ale przeprowadzona analiza wskazuje na niską jakość dowodu. Spośród 28 kontrolowanych badań z kontrolą placebo, w większości (79%) nie znaleziono jakichkolwiek



Algorytm 5. Schemat leczenia bólu kostnego



Algorytm 6. Algorytm leczenia bólu trzewnego

korzyści przemawiających za skutecznością przeciwbólową bisfosfonianów. Autorzy w przeprowadzonej analizie wskazali jednocześnie potencjalną skuteczność powyższych leków w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów

z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości (rak płuca, piersi, prostaty i szpiczaka). Jednak we wnioskach nie wykazano optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami lub denosumabem, a lekarz planując czas

terapii powinien kierować się zaleceniami ekspertów panelowych. W przypadku guzów litych (rak piersi, prostaty, płuca) opublikowane zalecenia sugerują, że leczenie bisfosfonianami należy kontynuować do momentu istotnego pogorszenia sprawności chorego, a lekarz podejmujący decyzję o zakończeniu terapii powinien kierować się własną najlepszą oceną kliniczną. Powyższe wnioski dotyczą stosowania w/w leków we wskazaniach terapeutycznych, a nie analgetycznych [81]. Schemat leczenia bólu kostnego przedstawiono w Algorytmie 5.

Leki stosowane w leczeniu bólu trzewnego

Ból trzewny występuje u około 30% chorych na nowotwory i spowodowany jest procesem patologicznym w obrębie narządów trzewnych klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Ból trzewny może mieć charakter kolki i bólu niekolkowego. W swojej charakterystyce ból trzewny niekolkowy posiada inną symptomatologię w porównaniu do bólu somatycznego: jest najczęściej rozlany, słabo zlokalizowany i wywołany przez inne bodźce niż ból somatyczny (Ryc. 1). Ból kolkowy jest wywołany naciekiem i przewężeniem lub całkowitą obturacją światła jelit, moczowodów lub dróg żółciowych. Przykładem bólu trzewnego o nagłym początku, silnym natężeniu i złożonej patofizjologii (z komponentem bólu neuropatycznego) są bolesne, napadowe kurcze odbytnicy i pęcherza (*tenesmus*), odczuwane przez pacjenta jako bardzo bolesna, pilna potrzeba oddania stolca i moczu. Ból ten często towarzyszy guzom zlokalizowanym w obrębie miednicy małej [194].

W przypadku współwystępowania bólu kolkowego zalecane są leki rozkurczowe, takie jak pochodne hioscyny (z reguły butylobromek hioscyny, który w odróżnieniu od innych leków tej grupy wykazuje wyłącznie działanie obwodowe, może być zastosowany drogą podskórną), atropina i glikopyrolat. Jakkolwiek należy podkreślić, iż stosowanie leków o obwodowym działaniu antycholinergicznym wiąże się z ryzykiem zaburzenia propulsji przewodu pokarmowego, a więc mogą one modyfikować wchłanianie innych leków z przewodu pokarmowego i ich efekt działania. Do leków oddziałujących w istotnie mniejszym stopniu na perystaltykę jelit należą drożdżyna, mebeweryna i alweryna [42, 152].

Schemat leczenia bólu trzewnego u chorych na nowotwór przedstawiono w algorytmie 6.

Leki obniżające napięcie mięśni szkieletowych

U chorych z bólem spowodowanym kurczem mięśni szkieletowych znajdują zastosowanie leki z grupy miorelaksantów, takie jak baklofen, tizanidyna lub benzodwiazepiny, jest też dostępny metokarbamol. Leki te należy stosować ostrożnie, od niskich dawek z uwagi na działanie sedatywne oraz znaczne ryzyko interakcji. U chorych z zaburzeniami połykania można zastosować midazolam drogą podskórną. Warto jednak pamiętać, że w przypadku wszystkich aktualnie dostępnych benzodwiazepin działanie sedujące wyprzedza efekt miorelaksujący [117, 236].

Wyjątkiem w tej grupie był tetrazepam, który obecnie nie jest stosowany ze względów bezpieczeństwa, z uwagi na ryzyko wystąpienia zespołu Stevens-Johnsona, martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka oraz rumienia wielopostaciowego [122].

Nie należy w tym wskazaniu stosować także medazepamu, z uwagi na niskie powinowactwo do obwodowych receptorów benzodwiazepinowych.

Leki stosowane w uśmierzaniu bólów z tkanek miękkich

Bóle z tkanek miękkich są z reguły spowodowane owrzodzeniami nowotworowymi skóry lub śluzówki, owrzodzeniami odleżynowymi lub zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej po chemio- i radioterapii. Zwłaszcza ten ostatni zespół bólowy ze względu na częstość jego występowania i wpływ na prowadzoną terapię onkologiczną doczekał się wielu badań i prób usystematyzowania stosowanych w jego przypadku interwencji. Obecne rekomendacje wskazują na konieczność wdrażania zabiegów prewencyjnych i leczniczych w zapalenia błon śluzowych jamy ustnej w przebiegu chemio i/lub radioterapii, które będą miały podstawowe znaczenie w zapobieganiu lub łagodzeniu dolegliwości bólowych. *Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)* oraz *International Society of Oral Oncology (ISOO)* zalecają lub sugerują, oprócz właściwej pielęgnacji jamy ustnej u wszystkich chorych, stosowanie w określonych sytuacjach krioterapii, fotobiomodulacji, czyli terapii niskoenergetycznym promieniowaniem laserowym, paliferminy, czyli rekombinowanego ludzkiego czynnika wzrostu dla keratynocytów, płukania jamy ustnej benzydaminą, doustną suplementację cynku [104].

Zarówno wymienione wyżej, jak i inne interwencje oraz leki są przedmiotem dalszych badań i analiz, mających na celu zdefiniowanie ich skuteczności i miejsca w całościowym podejściu do leczenia i opieki w tej grupie chorych [27, 33, 101, 158, 174, 238].

Spośród interwencji bezpośrednio ukierunkowanych na łagodzenie bólu, eksperci MASCC oraz ISOO w wytycznych z 2014 r. zalecają z opioidów podawanych systemowo - morfinę (dawkowanie kontrolowane przez chorego) w celu leczenia bólu występującego w przebiegu zapalenia błony śluzowej jamy ustnej u chorych poddawanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Natomiast sugerują możliwą skuteczność analgetyczną w zapaleniu błony śluzowej jamy ustnej fentanylu w systemie transdermalnym (u chorych poddawanych konwencjonalnej lub wysokodawkowej chemioterapii) lub morfiny w 0,2% roztworze do płukania jamy ustnej (u chorych na raka obszaru głowy i szyi poddawanych chemio radioterapii), a także doksepiny w 0,5% roztworze do płukania jamy ustnej [104].

Oprócz wskazanych przez MASCC/ISOO, w przypadku innych analgetyków opioidowych, koanalgetyków, hydrożeli mukoadhezyjnych, środków stosowanych do płukania jamy ustnej i innych metod, wykazano we wstępnych badaniach lub doniesieniach ich potencjalną skuteczność w leczeniu

bólu towarzyszącego zapaleniu błon śluzowych jamy ustnej [5, 32, 123, 179, 181, 187, 202, 221].

W leczeniu bólu towarzyszącego owrzodzeniom nowotworowym podstawowe znaczenie odgrywa leczenie przeciwnowotworowe, miejscowe zabiegi pielęgnacyjne (w tym stosowanie odpowiednich opatrunków specjalistycznych, leczenie przeciwzapalne) oraz holistyczne podejście do chorego. To ostatnie wiąże się z tym, iż chorzy cierpią często z powodu bólu, krwawień, wysięków, świądu, zmian infekcyjnych, nieprzyjemnego zapachu, poczucia wstydu związanego ze zmianami w ich wyglądzie i osamotnienia. Współczesne rekomendacje wskazują więc na konieczność postępowania objawowego łagodzącego dolegliwości towarzyszące owrzodzeniom, jak i udzielania wsparcia w sferze psychicznej, społecznej i duchowej [2, 55, 212].

W farmakoterapii bezpośrednio ukierunkowanej na ból, podstawowe znaczenie odgrywa nie tylko regularne leczenie systemowe i miejscowe (zależne od rodzaju bólu), ale i prewencja bólu towarzyszącego zmianom opatrunków (obok utrzymywania środowiska wilgotnego i wyboru odpowiednich opatrunków). Niektórzy chorzy mogą odnieść szczególną korzyść z zastosowania topikalnej morfiny (np. w formie żelu) [68, 229].

Leki stosowane w leczeniu objawów niepożądanych

Leki wspomagające leczenie bólu mogą minimalizować lub zapobiegają występowaniu objawów niepożądanych analgetyków. W leczeniu nudności i wymiotów najczęściej stosowane są: leki prokinetyczne (metoklopramid, itopryd, prukalopryd), leki o działaniu przeciwdopaminowym (haloperidol, tietylperazyna) leki o szerokim spektrum (olanzapina, lewomepromazyna, leki przeciwhistaminowe (dimenhidrynat, prometazyna), inhibitory receptora 5-HT₃ – ondansetron, tropisetron, granisetron, palonosetron. W celu zapobiegania i leczenia zaparcia związanego z zastosowanym leczeniem (opioidy), lub wynikających z innych przyczyn stosowane są następujące środki przeczyszczające: leki o działaniu osmotycznym (laktuloza, makrogole), leki drażniące sploty nerwowe jelita grubego (senozydy, bisakodyl), PAMORA (*peripherally acting μ -opioid receptor antagonists*, zwłaszcza naloxegol podawany drogą doustną) – ta ostatnia grupa leków stosowana w zaparciu wywołanym opioidami nieodpowiadającymi na tradycyjne leki przeczyszczające. U pacjentów, u których stosowane jest leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub steroidami rozważana jest także gastroprotekcja z zastosowaniem inhibitorów pompy protonowej.

Zalecenia panelu ekspertów dotyczące stosowania koanalgetyków u chorych na nowotwory z bólem na podstawie wyników analizy delfickiej:

- W leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego jako lek przeciwpadaczkowy pierwszego wyboru zalecana jest pregabalina lub gabapentyna (**silne zalecenie**).

- W wybranych sytuacjach klinicznych zasadna jest zamiana gabapentyny na pregabalinę (**silne zalecenie**).
- U chorego leczonego lekami z grupy przeciwpadaczkowych, u którego nie można kontynuować terapii drogą doustną zalecane jest stosowanie kwasu walproinowego drogą dożylną lub możliwych do dekompozycji preparatów gabapentyny do endoskopowej przeszłokornej gastrostomii (PEG) – (**słabe zalecenie**).
- Jako lek przeciwdepresyjny pierwszego wyboru z grupy koanalgetyków u chorego z bólem towarzyszącym chorobie nowotworowej rekomendowana jest amitryptylina lub leki z grupy SNRI (**silne zalecenie**).
- Zalecanym steroidem pierwszego wyboru, jako koanalgetyk u pacjentów z bólem pochodzenia nowotworowego jest deksametazon (**silne zalecenie**).
- Stosowanie kanabinoidów u chorych na nowotwory jest zalecane u pacjentów, u których występuje ból neuropatyczny oporny na inne sposoby leczenia oraz nudności i wymioty wywołane chemioterapią (**silne zalecenie**).

INTERAKCJE LEKÓW STOSOWANYCH W LECZENIU BÓLU

Leki przeciwbólowe i wspomagające stosowane w leczeniu bólu cechuje wysokie ryzyko działań niepożądanych i interakcji lekowych. Z uwagi na dużą liczbę leków przyjmowanych przez chorych na nowotwory (>80% pacjentów przyjmuje regularnie ≥ 5 leków), ryzyko interakcji lekowych w tej grupie chorych jest wysokie [96, 106, 137, 172].

Interakcje leków nieopiodowych

Najważniejsze interakcje niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i paracetamolu przedstawiono w tabeli VIII.

Interakcje leków opiodowych

Do istotnych klinicznie interakcji lekowych opiodów należą:

- **interakcje farmakodynamiczne**, wynikające z działania addycyjnego, synergistycznego lub antagonistycznego opiodów stosowanych łącznie z innymi lekami,
- **interakcje farmakokinetyczne**, wynikające z modyfikacji procesów absorpcji, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji opiodów z organizmu przez równocześnie stosowane leki.

Najbardziej istotne w praktyce klinicznej są interakcje opiodów wynikające z modyfikacji metabolizmu. Oksykodon, fentanyl i metadon są metabolizowane do nieaktywnych pochodnych przy istotnym udziale CYP3A4 (w metabolizmie metadonu ważną rolę odgrywają również inne enzymy cytochromu P450, jak CYP2B6). W przypadku tych leków dołączenie inhibitora CYP3A4 powoduje zahamowanie metabolizmu, wzrost stężeń w surowicy i nasilenie działania przeciwbólowego oraz istotny wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Po wycofaniu inhibitora CYP3A4 następuje powrót do wyjściowego (przyspieszenie) metabolizmu tych leków i w konsekwencji osłabienie efektu terapeutycznego. Dołączenie lub zaprzestanie podawania induktora CYP3A4 powoduje efekt odwrotny (odpowiednio: zmniejszenie lub nasilenie działania). Kodeina i tramadol są metabolizowane do

Tabela VIII. Interakcje niesteroidowych leków przeciwzapalnych i paracetamolu [114, 204, 214]

Lek nieopiodowy	Leki powodujące interakcje	Potencjalne interakcje lekowe
NLPZ	Kortykosteroidy	↑ objawów niepożądanych NLPZ, szczególnie ze strony przewodu pokarmowego
NLPZ	Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu serotoniny, inhibitory wychwytu serotoniny i noradrenaliny	↑ efektu przeciwplatekowego NLPZ, ↑ ryzyka krwawień
NLPZ	Leki przeciwzakrzepowe (antagoniści witaminy K, heparyna oraz jej pochodne i inne)	↑ działania przeciwzakrzepowego, ↑ ryzyka krwawień
NLPZ	Leki hamujące agregację płytek	↑ efektu przeciwplatekowego, ↑ ryzyka krwawień
NLPZ	Kwas acetylosalicylowy	↑ objawów niepożądanych NLPZ, ↑ działania nefrotoksycznego, ↑ ryzyka krwawień, ↓ efektu kardioprotekcyjnego salicylanów
NLPZ	Bisfosfoniany	↑ objawów niepożądanych bisfosfonianów, ↑ ryzyka owrzodzeń żołądka, ↑ działania nefrotoksycznego
NLPZ	Metotreksat	↑ stężenia metotreksatu we krwi, ↑ objawów niepożądanych/toksycznych metotreksatu
NLPZ	Cyklosporyna	↑ stężenia cyklosporyny we krwi, ↑ stężenia NLPZ we krwi, ↑ działania nefrotoksycznego cyklosporyny
NLPZ	Antybiotyki aminoglikozydowe	↑ działania nefrotoksycznego aminoglikozydów
NLPZ	Fluorochinolony	↑ stężenia antybiotyków chinolonowych we krwi, ↑ ryzyka drgawek
NLPZ	Diuretyki pętlowe, tiazydowe leki moczopędne	↓ efektu moczopędnego diuretyków, ↑ działania nefrotoksycznego NLPZ
NLPZ	Antagoniści aldosteronu	↓ efektu hipotensyjnego i ↑ efektu hiperkalemicznego diuretyków oszczędzających potas
NLPZ	β-blokery, antagoniści kanału wapniowego	↓ efektu hipotensyjnego β-blokerów i antagonistów kanału wapniowego
NLPZ	Inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II	↑ objawów niepożądanych NLPZ, szczególnie upośledzenia czynności nerek, ↓ efektu hipotensyjnego inhibitorów ACE
NLPZ	Digoksyna	↑ stężenia digoksyny we krwi, ↑ ryzyka toksyczności
NLPZ	Dazatyrib	↑ działania przeciwzakrzepowego NLPZ, ↑ ryzyka krwawień
Celekoksyb, meloksykam	Flukonazol, imatynib, sorafenib	↓ metabolizmu celekoksybu i meloksykamu, ↑ objawów niepożądanych/toksycznych NLPZ
Ibuprofen	Imatynib	↓ stężenia imatynibu we krwi, ↓ skuteczności imatynibu
Paracetamol	Karbamazepina, fenytoina	↑ metabolizmu paracetamolu, ↓ efektu analgetycznego, ↑ ryzyka uszkodzenia wątroby
Paracetamol	Antagoniści witaminy K	↑ efektu przeciwzakrzepowego antagonistów witaminy K (przy stosowaniu przez co najmniej kilka dni)
Paracetamol	Imatynib	↑ hepatotoksyczności imatynibu

aktywnych pochodnych (morfiny i O-desmetylotramadolu) przy udziale CYP2D6 oraz pochodnych nieaktywnych przy udziale CYP3A4. Dołączenie inhibitorów CYP2D6 lub induktorów CYP3A4 powoduje osłabienie efektu terapeutycznego na skutek (odpowiednio) zwolnienia przemiany do aktywnych metabolitów lub nasilenia metabolizmu do nieaktywnych pochodnych. Odstawienie tych leków powoduje

efekt odwrotny (nasilenie analgezji). Niektóre z inhibitorów CYP3A4 posiadają jednocześnie właściwości hamowania aktywności innych enzymów metabolizujących leki lub białek transportujących, jak np. ciprofloksacyna – silny inhibitor CYP1A2 oraz umiarkowany inhibitor CYP3A4, flukonazol – silny inhibitor CYP2C19 oraz umiarkowany inhibitor CYP2C9 i CYP3A4 lub klarytromycyna – silny inhibitor

Tabela IX. Interakcje leków opioidowych [17, 58, 60, 97, 114, 204, 214, 230]

Opioid	Leki stosowane łącznie z opioidem	Potencjalne interakcje lekowe
Opioid	Leki działające depresyjnie na OUN, np. uspokajające, nasenne, przeciwdrgawkowe, przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne, talidomid i aldesleukina	↑ działania depresyjnego na OUN
Opioid	Leki modyfikujące aktywność układów serotoninowych, np. SSRI lub inne leki przeciwdepresyjne, inhibitory MAO, dekstrometorfan	↑ efektu serotoninowego, ↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Tramadol	Ondansetron	↓ efektu analgetycznego tramadolu
Tramadol	Metoklopramid	↑ ryzyka działań niepożądanych/toksycznych metoklopramidu, ↑ ryzyka zespołu serotoninowego i złośliwego zespołu neuroleptycznego, ↑ ryzyka drgawek
Tramadol	Karbamazepina	↑ działania depresyjnego na OUN, ↑ metabolizmu tramadolu, ↓ efektu analgetycznego, ↓ efektu przeciwdrgawkowego karbamazepiny, ↑ ryzyka drgawek
Tramadol	Antagoniści witaminy K	↑ działania przeciwzakrzepowego (wydłużenie INR)
Kodeina, tramadol	Inhibitory enzymu CYP2D6, np. paroksetyna i duloksetyna	↓ stężeń aktywnych metabolitów kodeiny i tramadolu we krwi, ↓ efektu terapeutycznego
Tramadol, oksykodon, fentanyl, metadon	Inhibitory enzymu CYP3A4, np. klarytromycyna, ciprofloksacyna, imatynib, nilotynib	↓ metabolizmu opioidów, ↑ efektu terapeutycznego i działań niepożądanych
Tramadol, oksykodon, fentanyl, metadon	Induktory enzymu CYP3A4, np. karbamazepina, fenobarbital i fenytoina	↑ metabolizmu opioidów, ↓ efektu analgetycznego
Metadon, buprenorfina	Leki powodujące wydłużenie odstępu QT, np. haloperidol, kwetiapina, nilotynib, pazopanib, sorafenib	wydłużenie odstępu QT i ↑ ryzyka zaburzeń rytmu typu Torsades de Pointes (TdP)

CYP3A4 i glikoproteiny P. Takie złożone oddziaływanie może potęgować interakcje z wybranymi lekami. Morfina, która jest metabolizowana głównie na drodze glukuronidacji, podlega interakcjom farmakokinetycznym w niewielkim stopniu. Nie zaobserwowano również istotnych interakcji farmakokinetycznych w przypadku buprenorfiny, która podlega częściowo metabolizmowi przy udziale CYP3A4, jak również w istotnym stopniu bezpośrednio glukuronidacji. Najważniejsze interakcje leków opioidowych przedstawiono w tabeli IX.

Interakcje wybranych koanalgetyków

Najważniejsze interakcje koanalgetyków w tabeli X.

Postępowanie w celu uniknięcia interakcji lekowych – podstawowe zalecenia

W celu uniknięcia interakcji leków przeciwbólowych u chorych na nowotwory zaleca się:

- ograniczenie liczby i dawek stosowanych leków do niezbędnie koniecznych,
- unikanie leków, z których zastosowaniem wiąże się ryzyko poważnych działań niepożądanych,
- unikanie leków należących do grupy silnych i umiarkowanie silnych inhibitorów lub induktorów głównych enzymów cytochromu P450, szczególnie CYP3A4, 2D6, 2C9 i 1A2,
- regularną ocenę efektu terapeutycznego i tolerancji leczenia,

- rozważenie odstawienia leków, które chorym z prognozowanym krótkim czasem przeżycia nie przynoszą istotnych korzyści.

LECZENIE BÓLU W SYTUACJACH SZCZEGÓLNYCH

Ból przebijający u chorych na nowotwory

Ból przebijający u chorych na nowotwory (*break-through cancer pain*, BPCHN) jest definiowany jako przejściowy wzrost natężenia bólu obserwowany u chorych ze skutecznie leczonym bólem podstawowym, najczęściej przy zastosowaniu analgetyków opioidowych. BPCHN cechuje zazwyczaj znaczne natężenie (powyżej 5 w skali NRS), krótki czas epizodu (najczęściej ok. 45-60 minut) i szybki (od kilkudziesięciu sekund do 240 min) najczęściej do 10 minut, wzrost nasilenia bólu. Natomiast do BPCHN nie jest zaliczane zaostrzenie bólu obserwowane w okresie ustalania skutecznej dawki opioidu w leczeniu bólu podstawowego (miareczkowanie), ból występujący przy nieskutecznym leczeniu bólu podstawowego, w tym ból pojawiający się pod koniec okresu działania analgetyku (ból końca dawki) [38, 128]. W nowszych doniesieniach pojęcie bólu przebijającego uzupełniono o określenie bólu epizodycznego (*episodic pain*). Jest to pojęcie szersze i obejmuje każdy istotny wzrost natężenia bólu, który może pojawić się nie tylko u chorych spełniających powyższe warunki rozpoznania bólu przebijającego, ale również u chorych z niedostatecznie leczonym bólem podstawowym, niezależnie od stosowania opioidów i u pacjentów, u których nie

Tabela X. Interakcje wybranych leków koanalgetycznych [17, 60, 114, 204, 214]

Koanalgetyk	Potencjalne interakcje lekowe
Amitryptylina	Wykazuje liczne interakcje z innymi lekami, w tym o działaniu depresyjnym na OUN, antycholinergicznym i serotoninowym. Stosowanie łącznie z lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT może zwiększyć ryzyko zaburzeń komorowych rytmu typu TdP. Metabolizm amitryptyliny ulega zwolnieniu (z nasileniem efektu) po zastosowaniu inhibitorów CYP2D6.
Duloksetyna	Jest inhibitorem CYP2D6, może wpływać na zwolnienie metabolizmu leków – substratów CYP2D6. Zastosowanie skojarzone z innymi lekami o działaniu serotonergicznym nasila ryzyko rozwoju zespołu serotoninowego.
Fenytoina, Karbamazepina, Okskarbazepina	Mają właściwości indukowania szeregu enzymów cytochromu P450, m.in. CYP3A4; powodują przyspieszony metabolizm leków-substratów tych enzymów, w tym niektórych opioidów.
Tizanidyna	Skojarzone stosowanie tego leku z inhibitorem CYP1A2 może prowadzić do wzrostu stężeń tizanidyny we krwi i działań toksycznych. Stosowanie łącznie tizanidyny i ciprofloksacyny (silnego inhibitora enzymu CYP1A2) jest przeciwwskazane.
Baklofen	Może nasilać efekt leków hipotensyjnych, działać nasennie i depresyjnie na OUN.

występuje ból podstawowy [64, 116]. Nie określono jednoznacznie wartości granicznej wzrostu natężenia bólu dla rozpoznania bólu epizodycznego, jednak większość ekspertów skłania się do wartości 2 lub więcej w skali NRS [116].

Ból przebijający występuje u znacznego odsetka chorych na nowotwory z bólem (ok. 33-95%, średnio 61%) i stanowi istotny problem w terapii bólu przewlekłego. Warto podkreślić istotny negatywny wpływ BPCHN na codzienne funkcjonowanie fizyczne i emocjonalne pacjentów, a także istotne pogorszenie jakości życia i niekorzystny wpływ bólu przebijającego na koszty leczenia [24, 39, 45].

Z punktu widzenia etiologii można wyróżnić następujące rodzaje bólu przebijającego:

1. Spontaniczny (idiopatyczny) – występuje bez uchwytnej przyczyny.
2. Incydentalny – związany z określoną przyczyną:
 - Niedobrowolny – niezależny od woli pacjenta, np. związany z ruchami perystaltycznymi jelit, kaszlem.
 - Dobrowolny – zależny od woli pacjenta np. związany ze zmianą pozycji w łóżku, poruszaniem się.
3. Proceduralny – wywołany zabiegami pielęgnacyjnymi (np. zmiana opatrunku), procedurami diagnostycznymi (np. wykonywanie badań obrazowych) i terapeutycznymi (np. stosowanie radioterapii).

Kluczową rolę w skutecznym leczeniu BPCHN, oprócz znajomości zasad leczenia, odgrywa świadomość personelu występowania tego rodzaju bólu, prowadzenie systematycznej i dokładnej oceny klinicznej BPCHN, łącznie z oceną bólu podstawowego [23, 223]. Leczenie bólu przebijającego powinno być wpisane w szerszy, kompleksowy plan postępowania z chorymi na nowotwory, który uwzględnia stan kliniczny i preferencje pacjentów. W przypadku bólu idiopatycznego i incydentalnego niedobrowolnego o szybko narastającym nasileniu wskazane jest zastosowanie opioidu o szybkim początku działania

(produkty fentanylu podawane drogą donosową, podpoliczkową i podjęzykową), które pozwalają na bardzo szybkie złagodzenie bólu (rozdział: Opioidy III stopnia drabiny WHO). Należy dokonać wyboru kierując się charakterystyką bólu przebijającego, oraz właściwościami preparatów (tabela III) [239, 240].

Stosowane mogą być również opioidy podawane drogą doustną lub podskórną, które jednak wymagają dłuższego czasu (odpowiednio ok. 20–30 i 10–15 minut) do rozpoczęcia działania przeciwbólowego. Tego rodzaju produkty mogą być bardziej przydatne u chorych z epizodem BPCHN o powolniejszym wzroście natężenia i dłuższym okresie trwania (działanie przeciwbólowe najczęściej stosowanych opioidów w postaci preparatów o natychmiastowym uwalnianiu podawanych drogą doustną (I.R.) utrzymuje się zwykle przez okres około 4–6 godzin). W warunkach oddziały bardzo szybki efekt przeciwbólowy może zapewnić podanie opioidu drogą dożylną (niekiedy analgetyku nieopiodowego). Ta droga podania jest szczególnie przydatna w leczeniu chorych z bólem o bardzo silnym natężeniu [20, 24, 37, 178].

W przypadku bólu wywołanego przewidywaną aktywnością chorych (ból incydentalny dobrowolny) bądź czynnościami pielęgnacyjnymi, higienicznymi, diagnostycznymi i leczniczymi (ból proceduralny), wystąpieniu tego rodzaju bólu można zapobiec poprzez wcześniejsze podanie analgetyku (najczęściej opioidowego o natychmiastowym uwalnianiu) drogą doustną, podskórną, bądź w warunkach oddziały – dożylną, w dawce dobrej indywidualnie, która wymaga miareczkowania i najczęściej jest równa ok. 10 – 20% dawki dobowej opioidu, stosowanego w leczeniu bólu podstawowego. Istotne jest odróżnienie bólu przebijającego od bólu występującego pod koniec okresu działania przeciwbólowego (ból końca dawki), który wymaga korekty leczenia bólu podstawowego. Ponadto, okresowe zaostrzenia bólu w czasie miareczkowania opioidu wymagają podawania dodatkowych dawek opioidu, dlatego chorzy powinni posiadać dostęp nie tylko do opioidów o przedłużonym działaniu, które pozwalają na skuteczne leczenie bólu podstawowego, ale

Tabela XI. Pacjenci z niewydolnością krążenia [95]

Grupa leków	Uwagi
Paracetamol	Nieopiodowy lek przeciwbólowy z wyboru w grupie pacjentów z przewlekłą niewydolnością krążenia. Uwaga na interakcje farmakokinetyczne paracetamolu z warfaryną oraz acenokumarolem i wzrost ryzyka krwawień.
Metamizol	Ostrożnie u chorych z niewydolnością krążenia ze skurczowym ciśnieniem tętniczym poniżej 100 mmHg ze względu na możliwe reakcje hipotensyjne podczas podawania metamizolu – dotyczy podania dożylnego w szybkim bolusie.
NLPZ	Zaleca się unikanie stosowania NLPZ u chorych z niewydolnością krążenia. Wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego jest następstwem stosowania wszystkich NLPZ za wyjątkiem niskich dawek kwasu acetylosalicylowego. NLPZ mogą także niekorzystnie wpływać na skuteczność niskich, kardioprotekcyjnych dawek kwasu acetylosalicylowego (tj. podane łącznie z kwasem acetylosalicylowym mogą znosić jego działanie antyagregacyjne np. ibuprofen lub je nasilać, powodując wzrost ryzyka krwawień, np. naproksen).
Opioidy	Spośród silnych opioidów lekiem z wyboru w leczeniu bólu u chorych z niewydolnością krążenia z towarzyszącą dusznością jest morfina, jej dawkowanie musi być jednak dostosowane do stanu klinicznego pacjenta i aktualnej wydolności nerek (ryzyko kumulacji).
Adjuwanty	Amitryptylina nie powinna być stosowana w grupie pacjentów z niewydolnością krążenia ze względu na wysokie ryzyko zaburzeń rytmu serca i zaostreżenia niewydolności krążenia.

Tabela XII. Pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) [180, 216]

Grupa leków	Uwagi
Paracetamol	Może być bezpiecznie stosowany u pacjentów z POChP
Metamizol	Może być bezpiecznie stosowany u pacjentów z POChP
NLPZ	Stosować ostrożnie z uwagi na możliwość wystąpienia niekorzystnych interakcji lekowych
Opioidy	U chorych z POChP ze względu na wysokie ryzyko depresji oddechowej opioidy powinny być stosowane bardzo ostrożnie, od niskiej dawki początkowej (1/2 dawki dla osób bez POChP). Tramadol ze względu na podwójny mechanizm działania (działanie na receptory opioidowe mi oraz zstępujące układy antynocyceptywne w OUN) charakteryzuje się mniejszym potencjałem wywołania depresji oddechowej.
Adjuwanty	Dostosować dawkowanie leków do aktualnej wydolności wątroby.

Tabela XIII. Pacjenci z niewydolnością wątroby [18, 74]

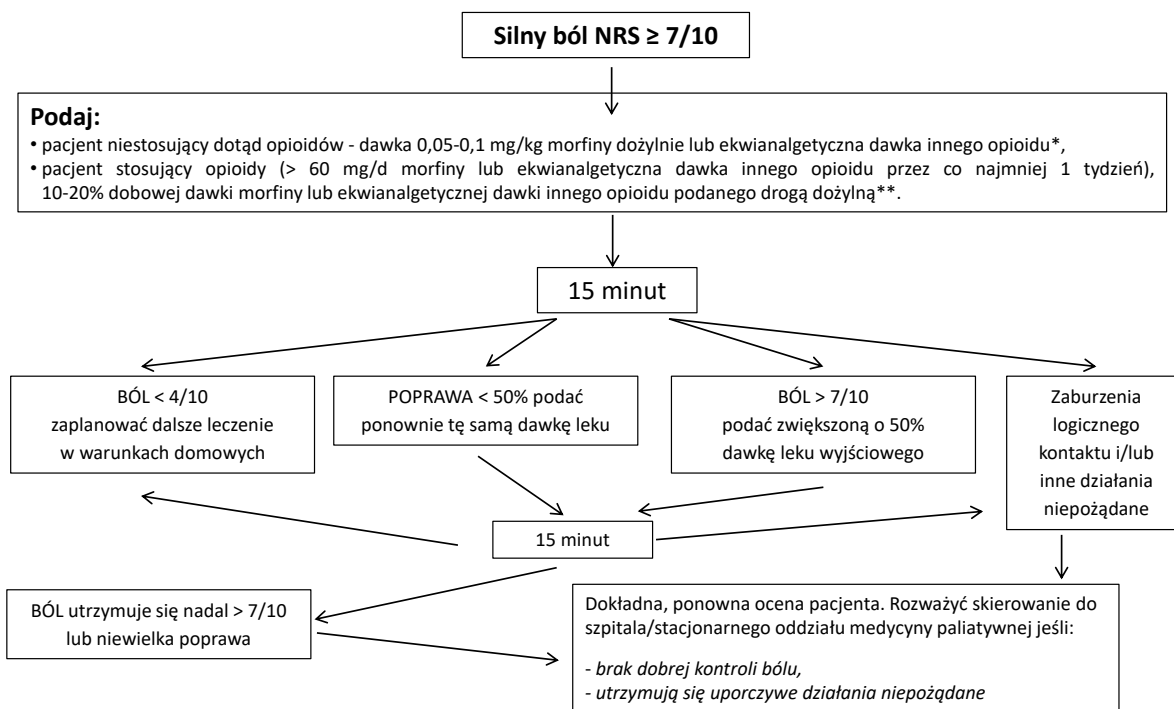
Grupa leków	Uwagi
Paracetamol	Przeciwwskazany w przypadku ciężkiego upośledzenia czynności wątroby.
Metamizol	Może być bezpiecznie stosowany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby
NLPZ	O ile NLPZ mogą być dość dobrze tolerowane przez pacjentów w początkowych stadiach chorób wątroby, o tyle należy ich absolutnie unikać u pacjentów z zaawansowanym uszkodzeniem i marskością wątroby z powodu wysokiego ryzyka rozwoju zespołu wątrobowo-nerkowego.
Opioidy	Opioidy, jeżeli muszą być stosowane w leczeniu bólu u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby, powinny być dawkowane bardzo ostrożnie. Konieczne jest dokładne monitorowanie terapii, a leki należy podawać w zredukowanych dawkach i wydłużonych odstępach czasu. Z uwagi na wpływ niewydolności wątroby na aktywność enzymów metabolizujących leki zalecane są opioidy metabolizowane przy mniejszym udziale cytochromu P450 (np. podlegające głównie glukuronidacji – morfina, buprenorfina). Ich metabolizm jest w mniejszym stopniu zaburzony.
Adjuwanty	Większość leków adiuwantowych ulega biotransformacji w wątrobie, dlatego u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby należy je stosować bardzo ostrożnie. Gabapentyna i pregabalina nie podlegają metabolizmowi w organizmie, wydalane są w postaci niezmienionej drogą nerek, dlatego leki te powinny być preferowane u chorych z upośledzoną czynnością wątroby.

Tabela XIV. Pacjenci z niewydolnością nerek [94, 185, 228]

Grupa leków	Uwagi
Paracetamol	Konieczność redukcji dawki w przypadku ciężkiego uszkodzenia nerek.
Metamizol	Konieczność redukcji dawki w przypadku ciężkiego uszkodzenia nerek.
NLPZ	Leki nefrotoksyczne! U chorych z łagodną dysfunkcją nerek NLPZ należy stosować bardzo ostrożnie, w zmniejszonych dawkach, po rozważeniu bilansu potencjalnych korzyści i ryzyka związanego z ich podawaniem, natomiast u pacjentów z niewydolnością nerek (od umiarkowanej do ciężkiej) nie wolno stosować NLPZ. Jeśli muszą być zastosowane, preferowane są leki o krótkim okresie półtrwania w osoczu z uwagi na mniejsze ryzyko działania nefrotoksycznego.
Opioidy	W przypadku tramadolu konieczne jest dostosowanie dawki do stopnia wydolności nerek: u chorych z klirensiem kreatyniny < 10 ml/min tramadol nie powinien być stosowany. Spośród silnych opioidów buprenorfina wydaje się najlepszą opcją, ponieważ lek ten w znacznej części wydalany jest w postaci niezmienionej drogą przewodu pokarmowego. Buprenorfina nie jest także usuwana podczas hemodializy, co pozwala na zapewnienie stabilnego poziomu analgezji u pacjentów dializowanych i nie dopuszcza do nagłego nasilenia bólu w trakcie zabiegu hemodializy i bezpośrednio po nim. Spośród innych opioidów również fentanyl i metadon, metabolizowane do nieaktywnych pochodnych, mogą być stosowane u chorych z niewydolnością nerek. U pacjentów dializowanych stężenie fentanylu we krwi pozostaje stabilne, analgezja jest zachowana. Brak badań dotyczących właściwości metadonu u chorych poddawanych dializie.
Adjuwanty	Należy dostosować dawki leków do stopnia wydolności nerek.

Tabela XV. Wpływ zmniejszonej wydolności wątroby i nerek na farmakokinetykę koanalgetyków

Lek	Wpływ niewydolności wątroby i/lub nerek na farmakokinetykę leków	Konsekwencje kliniczne
Amitryptylina	Jest metabolizowana w wątrobie do aktywnych metabolitów, 25-50% leku w postaci metabolitów wydalana jest przez nerki.	Zachować ostrożność przy niewydolności wątroby.
Karbamazepina	Ulega metabolizmowi wątrobowemu do aktywnych metabolitów, 72% leku wydalana jest z moczem, 28% z kałem.	U pacjentów z niewydolnością nerek i/lub wątroby zaleca się zmniejszenie dawki początkowej leku oraz wydłużenie odstępów pomiędzy podaniami.
Okскарbazepina	Ulega metabolizmowi wątrobowemu do czynnych metabolitów, 95% metabolitów wydalana jest przez nerki.	Wymagana redukcja dawki przy upośledzonej czynności nerek. W przypadku łagodnego i umiarkowanego upośledzenia funkcji wątroby nie ma potrzeby modyfikacji dawkowania.
Lamotrygina	Lek ulega metabolizmowi wątrobowemu, 88% metabolitów wydalana jest przez nerki, przy upośledzonej funkcji wątroby klirens lamotryginy jest zmniejszony.	Zaleca się ostrożność przy upośledzonej funkcji wątroby i nerek, w takich sytuacjach należy zmodyfikować dawkowanie.
Kwas walproinowy	70% podanej dawki leku wydalana jest drogą nerkową, w przypadku niewydolności wątroby i nerek zmniejsza się ilość leku związanego z białkami krwi, a wzrasta ilość frakcji wolnej leku.	Zaleca się ostrożność w przypadku współistnienia zaburzeń funkcji wątroby, w przypadku niewydolności nerek należy zmniejszyć stosowane dawki leku.
Fenytoina	Ulega metabolizmowi wątrobowemu do nieczynnego metabolitu, wydalana jest drogą nerkową.	W przypadku niewydolności nerek należy zmodyfikować dawkę leku.
Gabapentyna	Nie ulega metabolizmowi wątrobowemu, 80% podanej dawki leku wydalana jest przez nerki, natomiast 20% z kałem.	U pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek, szczególnie gdy Cl Cr < 80 ml/min, należy zmniejszyć dawkę oraz wydłużyć czas pomiędzy kolejnymi dawkami.
Pregabalina	Podlega metabolizmowi wątrobowemu w nieistotnym odsetku, 98% podanej dawki wydalana jest w postaci niezmienionej poprzez nerki; sam lek może powodować zaburzenia funkcji nerek, które zwykle mijają po jego odstawieniu.	W przypadku występowania niewydolności nerek należy zmodyfikować dawkowanie oraz okresy pomiędzy poszczególnymi podaniami na podstawie klirensu kreatyniny.
Paroksetyna	Lek aktywnie metabolizowany w wątrobie przy udziale CYP2D6, wydalana jest w 64% z moczem oraz 36% z kałem.	W przypadku niewydolności wątroby i nerek należy zredukować dawkę leków.
Wenlafaksyna	Ulega metabolizmowi wątrobowemu przy udziale CYP2D6 oraz CYP3A4, 87% podanej dawki wydalana jest drogą nerkową.	U pacjentów z Cl Cr < 30 ml/min należy zmniejszyć dawki leku oraz wydłużyć czas pomiędzy podaniami.
Duloksetyna	Duloksetyna jest metabolizowana w wątrobie przy udziale CYP1A2, CYP2D6, metabolity wydalane są drogą nerkową.	Przy niewydolności wątroby i nerek wydłuża się okres półtrwania leku, należy zmodyfikować odstępy czasowe pomiędzy podaniami leku, a w razie konieczności także zredukować dawkę.



* U pacjentów z niewydolnością nerek, wątroby lub oddechową należy dawkę wstępną zmniejszyć o 25 – 50% lub więcej w zależności od leku i oceny klinicznej. Jeśli droga dożylna jest niedostępna, można użyć podskórnej.

** Morfinę do podawania IV należy rozcieńczyć (10 mg w 10 ml), podawać bardzo powoli, pod kontrolą efektu. Wstrzymać podawanie dalszych dawek, jeżeli wystąpi senność, śpiączka, zwolniony lub nieregularny oddech.

Algorytm 8. Miareczkowanie dawki morfiny u chorych z bólem o bardzo silnym natężeniu [47, 54]

objawów depresji oddechowej i, niezależnie od przyjętego protokołu postępowania, u większości chorych ból został skutecznie opanowany w okresie 24 godzin [41, 77, 132].

W oparciu o powyższe badania, zaproponowano algorytm szybkiej i efektywnej interwencji u chorych z przełomem bólowym [47, 54, 135, 207].

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU PRZEDAWKOWANIA OPIOIDÓW I WYSTĄPIENIA OBJAWÓW DEPRESJI ODDECHOWEJ

W przypadku wystąpienia objawów przedawkowania analgetyków opioidowych (początkowo senności postępującej do śpiączki, hipotonii, zwężenia źrenic (*miosis*), zaburzeń oddechu, który staje się płytki i nieregularny) przy częstości oddechu < 8/min należy niezwłocznie podać drogą dożylną nalokson, zaczynając od dawki 40 μ g. Podanie naloksonu od niskiej dawki przywraca prawidłową czynność ośrodka oddechowego, przy zachowaniu analgezji. Z uwagi na krótki okres działania leku (30-60 min) może zachodzić potrzeba powtórzenia dawki lub zastosowania stałego wlewu naloksonu w depresji oddechowej, która nastąpiła w wyniku podania preparatu opioidu o przedłużonym uwalnianiu. Chorzy wymagają ścisłej obserwacji przez okres 12-24 godzin [145, 157, 213].

BÓL W OKRESIE UMIERANIA

W okresie umierania (zwykle ostatnie dni/godziny życia) około połowa chorych na nowotwory odczuwa ból, któremu często towarzyszą inne objawy, takie jak osłabienie, zmęczenie, brak apetytu, niepokój, senność, duszność [87].

Konieczna jest całościowa ocena objawów i potrzeb chorych, zwłaszcza, że na odczuwany ból wpływać może także cierpienie duchowe, psychiczne i społeczne. Leczenie bólu w okresie umierania (ostatnie dni/godziny) chorych na nowotwory obejmuje [28, 105, 115, 146, 203]:

- Postępowanie ukierunkowane na przyczynę bólu (np. pielęgnacja jamy ustnej z miejscowym leczeniem objawowym bólu spowodowanego bolesnymi zmianami w jamie ustnej).
- Rozważenie zastosowania niefarmakologicznych metod leczenia bólu w zależności od sytuacji klinicznej chorych np. delikatny masaż, pielęgnacja jamy ustnej, materac przeciwoślizgowy.
- W zależności od potrzeb chorych włączenie lub zmodyfikowanie dotychczas stosowanego leczenia bólu i innych współistniejących objawów, zwłaszcza duszności, nudności i wymiotów, lęku i rzężeń z dróg oddechowych.
- Upewnienie się co do właściwej drogi podawania leków – często chorzy nie mogą połykać tabletek i jako alternatywna dla

doustnej najczęściej stosowana jest droga podskórna podawania leków przez wkłucie igły typu motylek. Praktycznym rozwiązaniem jest zwykle stosowanie ciągłego wlewu leków drogą podskórną przy użyciu pompy, a jeśli jest to niemożliwe, podawanie leku w podzielonych dawkach, w odpowiednich odstępach czasu (najczęściej co 4 godziny). Przy zmianie drogi podania z doustnej na podskórną należy zmodyfikować dawkowanie leków (np. 2–3-krotnie zmniejszyć dawkę morfiny). U chorych na nowotwory w warunkach opieki stacjonarnej, z założonymi portami dożylnymi, leki można podawać tą drogą (korzystne zwłaszcza u chorych w okresie agonii ze znacznego stopnia centralizacją krążenia, jeśli podawane leki drogą podskórną przestają być skuteczne ze względu na upośledzone wchłanianie z miejsca podania drogą podskórną).

- U chorego leczonego opioidem z zastosowaniem systemu transdermalnego: jeżeli ból jest dobrze kontrolowany – kontynuacja leczenia. W przypadku braku skuteczności należy zmienić drogę podania opioidowego analgetyku na formę parenteralną.
- Podawanie leków „w razie potrzeby” i omówienie tych zaleceń z pielęgniarką (chorzy hospitalizowani), albo z opiekunami i/lub rodziną (chorzy w opiece domowej).
- Wdrożenie postępowania prewencyjnego w przypadku bólów proceduralnych (np. dodatkowa dawka leku przeciwbólowego przed czynnością, która wywołuje ból).
- Regularna ocena skuteczności postępowania, monitorowanie objawów i stanu klinicznego chorych.
- Dbłość o dobrą komunikację z chorym (jeśli to możliwe) i z opiekunami (rodziną) bliskimi.
- Traktowanie leczenia bólu jako składową całościowej opieki sprawowanej nad chorymi i opiekunami.
- U chorych z opornymi na leczenie objawami fizycznymi (w tym bólu), które powodują cierpienie w okresie umiarnego rozważenia sedacji paliatywnej, o ile zgodna jest z życzeniem chorych. Sedacja polega na stosowaniu w kontrolowany sposób leków sedatywnych, w celu złagodzenia cierpienia spowodowanego objawami fizycznymi opornymi na leczenie innymi metodami, poprzez zmniejszenie świadomości pacjenta z nieuleczalną i zaawansowaną chorobą w okresie, gdy śmierć jest nieunikniona i bliska (godziny, dni – okres umierania). W takiej sytuacji wskazana jest

konsultacja specjalisty medycyny paliatywnej.

- Ważnym elementem leczenia i opieki w okresie umierania jest zapewnienie wsparcia dla rodziny i przyjaciół chorego, także po śmierci pacjenta.

PLANOWANIE LECZENIA

1. Ocena bólu (ilościowa i jakościowa), z uwzględnieniem cierpienia psychicznego, socjalnego i duchowego.
2. Rozpoznanie rodzajów bólu według patomechanizmu.
3. Dotychczasowe leczenie przeciwbólowe:
 - stosowane leki;
 - dawkowanie;
 - ocena skuteczności;
 - działania niepożądane;
 - interakcje.
4. Ocena innych objawów i skuteczność ich leczenia:
 - bezsenność;
 - zmęczenie / osłabienie;
 - lęk;
 - depresja;
 - zaburzenia łaknienia;
 - wyniszczenie / kacheksja;
 - suchość w jamie ustnej;
 - nudności;
 - wymioty;
 - zaparcie stolca;
 - duszność;
 - obrzęki;
 - inne objawy.
5. Wybór terapii bólu:
 - analgetyki nieopiodowe;
 - analgetyki opiodowe;
 - adjuwanty analgetyczne (koanalgetyki);
 - inne metody leczenia bólu.
6. Wybór optymalnej drogi podawania leków z uwzględnieniem preferencji pacjenta.
7. Zapis informacyjny stosowania leków dla pacjenta i opiekunów.
8. Podczas każdej wizyty lekarskiej konieczne monitorowanie skuteczności leczenia przeciwbólowego, działań niepożądanych i interakcji – zgodnie z punktami 1-6.

Piśmiennictwo

- [1] Abrams D.I.: Integrating cannabis into clinical cancer care, *Current Oncology*, 2016 March; Vol. 23, Supp. 2. S8-S14.
- [2] Adderley U.J., Holt I.G.: Topical agents and dressings for fungating wounds, *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 May 15; (5): CD003948.
- [3] Ahmedzai S.H., Leppert W., Janceki M., Pakosz A., Lomax M., Duerr H., Hopp M.: Long-term safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate-to-severe chronic cancer pain, *Support Care Cancer*, 2015; 23(3): 823-830.
- [4] Ahmedzai S.H., Nauck F., Bar-Sela G., Bosse B., Leyendecker P., Hopp M.: A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain, *Palliat Med*, 2012 Jan; 26(1): 50-60.
- [5] Allison R.R., Ambrad A.A., Arshoun Y., Carmel R.J., Ciuba D.F., Feldman E. et al.: Multi-institutional, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of a mucoadhesive hydrogel (MuGard) in mitigating oral mucositis symptoms in patients being treated with chemoradiation therapy for cancers of the head and neck, *Cancer*, 2014; 120: 1433-1440.
- [6] Amato F., Ceniti S., Mamei S., Pisanu G.M., Vellucci R., Palmieri V., Consoletti L., Magaldi D., Notaro P., Marcassa C.: High dosage of a fixed combination oxycodone/naloxone prolonged release: efficacy and tolerability in patients with chronic cancer pain, *Support Care Cancer*, 2017 May 3; doi: 10.1007/s00520-017-3709-5. [Epub ahead of print].
- [7] Anderson R., Sakers J.H., Abram S., Schlicht C.: Accuracy in equianalgesic dosing. Conversion dilemmas, J

- Pain Symptom Manage, 2001; 21: 397-406.
- [8] Anghelescu D.L., Patel R.M., Mahoney D.P., Trujillo L., Faughnan L.G., Steen B.D., Baker J.N., Pei D.: Methadone prolongs cardiac conduction in young patients with cancer-related pain, *J Opioid Manag*, 2016; 12: 131-138.
- [9] Angst M.S., Clark J.D.: Opioid-induced Hyperalgesia. A Qualitative systematic review, *Anesthesiology*, 2006; 104, 570-587.
- [10] Banerjee M., Pal S., Bhattacharya B., Ghosh B., Mondal S., Basu J.: A comparative study of efficacy and safety of gabapentin versus amitriptyline as coanalgesics in patients receiving opioid analgesics for neuropathic pain in malignancy, *Indian J Pharmacol*, 2013; 45(4): 334-338.
- [11] Bao Y.J., Hou W., Kong X.Y., Yang L., Xia J., Hua B.J., Knaggs R.: Hydromorphone for cancer pain, *Cochrane Database Syst Rev*, 2016 Oct 11; 10: CD011108.
- [12] Barnes H., McDonald J., Smallwood N., Manser R.: Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness, *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, Mar 31;3:CD011008. doi: 10.1002/14651858.CD011008.pub.2
- [13] Bauer L.A.: *Applied Clinical Pharmacokinetics*. Nowy Jork, Mc Graw Hill Medical, 2014.
- [14] Beaulieu P., Boulanger A., Desroches J., Clark A.J.: Medical cannabis: considerations for the anesthesiologist and pain physician, *Can J Anaesth*, 2016; 63: 608-624.
- [15] Bell R.F., Eccleston C., Kalso E.A.: Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain, *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 11: Cd003351.
- [16] Bender J.L., Hohenadel J., Wong J. et al.: What patients with cancer want to know about pain: a qualitative study, *J Pain Symptom Manage*, 2008; 35 (2): 177-187.
- [17] Bernard S.A., Bruera E.: Drug interactions in palliative care, *J Clin Oncol*, 2000; 18(8): 1780-1799.
- [18] Bosilkovska M., Walder B., Besson M., Daali Y., Desmeules J.: Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications, *Drugs*, 2012 Aug 20; 72(12): 1645-1669.
- [19] Boström E., Hammarlund-Udenaes M., Simonsson U.S.: Blood-brain barrier transport helps to explain discrepancies in in vivo potency between oxycodone and morphine, *Anesthesiology*, 2008; 108: 495-505.
- [20] Brant J.M., Rodgers B.B., Gallagher E., Sundaramurthi T.: Breakthrough Cancer Pain: A Systematic Review of Pharmacologic Management, *Clin J Oncol Nurs*, 2017, 21, 71-80.
- [21] Breivik H., Borchgrevink P.C., Allen S.M., Rosseland L.A., Romundstad L., Hals E.K., Kvarstein G., Stubhaug A.: Assessment of pain, *Br J Anaesth*, 2008, 101, 17-24.
- [22] Bruera E., Higginson I., von Gunten C.F.: *Textbook of Palliative Medicine and Supportive Care*. Boca Raton, CRC Press, 2015.
- [23] Caraceni A., Davies A., Poulain P., Cortés-Funes H., Panchal S.J., Fanelli G.: Guidelines for the Management of Breakthrough Pain in Patients with Cancer, *J Natl Compr Canc Netw*, 2013; 11: S29-S36.
- [24] Caraceni A., Hanks G., Kaasa S. et al.: Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC, *Lancet Oncol*, 2012; 13: 58-68.
- [25] Carlson C.L.: Effectiveness of the World Health Organization cancer pain relief guidelines: an integrative review, *J Pain Res*, 2016 Jul 22; 9: 515-534.
- [26] Carmona-Bayonas A., Jiménez Fonseca P., Virizueta Echaburu J.: Tapentadol for Cancer Pain Management: A Narrative Review, *Pain Pract*, 2017 Jan 13; doi: 10.1111/papr.12556.
- [27] Chaveli-López B., Bagán-Sebastián J.V.: Treatment of oral mucositis due to chemotherapy, *J Clin Exp Dent*, 2016; 8(2): e201-9.
- [28] Cherny N.I., Radbruch L.: European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care, *Palliat Med*, 2009; 23(7): 581-593.
- [29] Chien C.W., Bagraith K.S., Khan A., Deen M., Strong J.: Comparative responsiveness of verbal and numerical rating scales to measure pain intensity in patients with chronic pain, *J Pain*, 2013; 14, 1653-1662.
- [30] Chizh B.A., Headley P.M.: NMDA antagonists and neuropathic pain-multiple drug targets and multiple uses, *Curr Pharm Des*, 2005; 11: 2977.
- [31] Chow R., Hoskin P., Hollenberg D., Lam M., Dennis K., Lutz S., Lam H., Mesci A., DeAngelis C., Chan S., Chow E.: Efficacy of single fraction conventional radiation therapy for painful uncomplicated bone metastases: a systematic review and meta-analysis, *Ann Palliat Med*, 2017, 6, 125-142.
- [32] Cinausero M., Aprile G., Ermacora P., Basile D., Vitale M.G., Fanotto V., Parisi G., Calveti L., Sonis S.T.: New Frontiers in the Pathobiology and Treatment of Cancer Regimen-Related Mucosal Injury, *Front Pharmacol*, 2017 Jun 8; 8: 354.
- [33] Clarkson J.E., Worthington H.V., Furness S., McCabe M., Khalid T., Meyer S.: Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment, *Cochrane Database Syst Rev*, 2010 Aug 4; (8): CD001973.
- [34] Cook D., Rucker G.: Dying with dignity in the intensive care unit, *N Engl J Med*, 2014; 370, 2506-2514.
- [35] Corli O., Floriani I., Roberto A., Montanari M., Galli F., Greco M.T., Caraceni A., Kaasa S., Dragani T.A., Azzarello G., Luzzani M., Cavanna L., Bandieri E., Gamucci T., Lipari G., Di Gregorio R., Valenti D., Reale C., Pavesi L., Iorno V., Crispino C., Pacchioni M., Apolone G.; CERP Study of Pain Group (List of collaborators); CERP Study of Pain Group: Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancerpain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids, *Ann Oncol*, 2016; 27, 1107-1115.
- [36] Costantini M. et al.: End-of-life care: pathways and evidence, *Curr Opin Support Palliat Care*, 2014; 8, 399-404.
- [37] Daeninck P., Gagnon B., Gallagher R., Henderson J.D., Shir Y., Zimmermann C., Lapointe B.: Canadian recommendations for the management of breakthrough cancer pain, *Curr Oncol*, 2016; 23(2): 96-108.
- [38] Davies A., Buchanan A., Zeppetella G., Porta-Sales J., Likar R., Weismayr W., Slama O., Korhonen T., Filbet M., Poulain P., Mystakidou K., Ardavanis A., O'Brien T., Wilkinson P., Caraceni A., Zucco F., Zuurmond W., Andersen S., Damkier A., Vejlgard T., Nauck F., Radbruch L., Sjolund K.F., Stenberg M.: Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients, *J Pain Symptom Manage*, 2013 Nov; 46(5): 619-628.
- [39] Davies A.N. et al.: The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland, *Eur J Pain*, 2009, 13, 331-338.
- [40] Davies A.N.: Current controversies in the assessment and management of cancer-related breakthrough pain, *Med Palliat Pract*, 2016; 10: 139-143.
- [41] Davis M.P., Weissman D.E., Arnold R.M.: Opioid dose titration for severe cancer pain: a systematic evidence-based review, *J Palliat Med*, 2004 Jun; 7(3): 462-468.
- [42] Davis M.P.: Drug Management of Visceral Pain: Concepts from Basic Research, *Pain Research and Treatment*, 2012; article ID 265605, 18 pages doi:10.1155/2012/265605.
- [43] Davis M.P.: Cannabinoids for Symptom Management and Cancer Therapy: The Evidence, *J Natl Compr Canc Netw*, 2016; 14, 915-922.
- [44] De Stoutz N.D., Bruera E., Suarez-Almazor M.: Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients, *J Pain Symptom Manage*, 1995; 10: 378-384.
- [45] Deandrea S., Corli O., Consonni D. et al.: Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and a pooled analysis of published literature, *J Pain Symptom Manage*, 2014; 47: 57-76.
- [46] Deer T.R., Leong M.S., Gordin V.: *Treatment of chronic pain by medical approaches*. New York, Springer, 2015.
- [47] DeSandre P.L., May K.: Palliative care in emergency department, w: Cherny N.I., Fallon M.T., Kaasa S., Portenoy R.K., Currow D.C. (eds.): *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford, Oxford University Press, 2015: 118-119.

- [48] Dou Z., Jiang Z., Zhong J.: Efficacy and safety of pregabalin in patients with neuropathic cancer pain undergoing morphine therapy, *Asia Pac J Clin Oncol*, 2017; 13: 57-64.
- [49] Douglas C., Murtagh F.E., Chambers E.J., Howse M., Ellershaw J.: Symptom management for the adult patient dying with advanced chronic kidney disease: a review of the literature and development of evidence-based guidelines by a United Kingdom Expert Consensus Group, *Palliat Med*, 2009 Mar; 23(2): 103-110.
- [50] Doverty M. et al.: Hyperalgesic responses in methadone maintenance patients, *Pain*, 2001; 90: 91-96.
- [51] DrugSafety Information. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm111313.html>.
- [52] Eisenach J.C., DuPen S., Dubois M. et al.: Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group, *Pain*, 1995; 61: 391.
- [53] Elsner F., Radbruch L., Loick G., Gaertner J., Sabatowski R.: Intravenous versus subcutaneous morphine titration in patients with persisting exacerbation of cancer pain, *J Palliat Med*, 2005 Aug; 8(4): 743-750.
- [54] Emanuel L.L., Quest T. (eds.): The EPEC Project. The Education in Palliative and End-of-life Care for Emergency Medicine (EPEC™-EM) Curriculum. Chicago, Northwestern University, 2008.
- [55] European Oncology Nursing Society Recommendations for Care of Malignant Fungating Wound, 2015 Harris DPI. <https://www.cancernurse.eu/documents/EONSMalignantFungatingWounds.pdf>.
- [56] FDA Public Health Advisory. Risk of burns during MRI scans from transdermal drug patches with metallic backings. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm111313.html> (Accessed on January 03, 2012)
- [57] Felleiter P., Gustorff B., Lierz P. et al.: Use of the World Health Organization guidelines on cancer pain relief before referral to a specialized pain service, *Schmerz*, 2005; 19: 265e271.
- [58] Feng X.Q., Zhu L.L., Zhou Q.: Opioid analgesics-related pharmacokinetic drug interactions: from the perspectives of evidence based on randomized controlled trials and clinical risk management, *Journal of Pain Research*, 2017; 10: 1225-1239.
- [59] Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S., McNicol E., Baron R., Dworkin R.H., Gilon I., Haanpää M., Hansson P., Jensen T.S., Kamerman P.R., Lund K., Moore A., Raja S.N., Rice A.S., Rowbotham M., Sena E., Siddall P., Smith B.H., Wallace M.: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Neurol*, 2015; 14: 162-173.
- [60] Gaertner J., Ruberg K., Schlesiger G. et al.: Drug interactions in palliative care – it's more than cytochrome P450, *Palliat Med*, 2012; 26: 813-825.
- [61] Gaertner J., Stamer U.M., Remi C., Voltz R., Bausewein C., Sabatowski R., Wirz S., Müller-Mundt G., Simon S.T., Pralong A., Nauck F., Follmann M., Radbruch L., Meißner W.: Metamizole/dipyrone for the relief of cancer pain: A systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice, *Palliat Med*, 2017; 31: 26-34.
- [62] Garcia de Paredes M.L., del Moral Gonzalez F., Martinez del Prado P. et al.: First evidence of oncologic neuropathic pain prevalence after screening 8615 cancer patients. Results of the on study, *Ann Oncol*, 2011; 22: 924-930.
- [63] Gasche Y., Daali Y., Fathi M. et al.: Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism, *N Engl J Med*, 2004; 351: 2827-2831.
- [64] Gatti A., Gentili M., Baciarello M. et al.: Breakthrough pain in patients with controlled or uncontrolled pain: An observational study, *Pain Res Manag*, 2014; 19: e168-e171.
- [65] Gaujoux S., Mihai R; joint working group of ESES and ENSAT: European Society of Endocrine Surgeons (ESES) and European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT) recommendations for the surgical management of adrenocortical carcinoma, *Br J Surg*, 2017 Mar; 104(4): 358-376. doi: 10.1002/bjs.10414. PubMed PMID: 28199015.
- [66] George R., Jeba J., Ramkumar G., Chacko A.G., Tharyan P.: Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults, *Cochrane Database Syst Rev*, 2015; (9): Cd006716.
- [67] Graczyk M., Krajnik M.: Opioidofobia lekarzy i chorych jako przeszkoda w skutecznym leczeniu bólu u chorego na nowotwór, w: Malec-Milewska M., Krajnik M., Wordliczek J. (red.): Chory na nowotwór – kompendium leczenia bólu. Warszawa, Medical Education, 2013: 291-303.
- [68] Graham T., Grocott P., Probst S., Wanklyn S., Dawson J., Gethin G.: How are topical opioids used to manage painful cutaneous lesions in palliative care? A critical review, *Pain*, 2013; 154(10): 1920-1928.
- [69] Grassi L., Riba M.: Psychopharmacology in Oncology and Palliative Care. Nowy Jork, Springer, 2014.
- [70] Greco M.T., Roberto A., Corli O. et al.: Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer, *J Clin Oncol*, 2014; 32: 4149e4154.
- [71] Grime M.M., Wright G.: Delphi Method. Wiley StatsRef: Statistics Reference Online, © John Wiley & Sons, 2014-2016.
- [72] Guan J., Tanaka S., Kawakami K.: Anticonvulsants or Antidepressants in Combination Pharmacotherapy for Treatment of Neuropathic Pain in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis, *Clin J Pain*, 2016; 32, 719-725.
- [73] Hadley G., Derry S., Moore R.A., Wiffen P.J.: Transdermal fentanyl for cancer pain, *Cochrane Database Syst Rev*, 2013 Oct 5; (10): CD010270.
- [74] Hanna M.: The effects of liver impairment on opioids used to relieve pain in cancer patients, *Palliat Med*, 2011 Jul; 25(5): 604-605.
- [75] Hara S.: Opioids for metastatic bone pain, *Oncology*, 2008; 74 Suppl 1: 52-54.
- [76] Hardy J., Quinn S., Fazekas B., Plummer J., Eckermann S., Agar M. et al.: Double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain, *J Clin Oncol*, 2012; 30(29): 3611-3617.
- [77] Harris J.T., Suresh Kumar K., Rajagopal M.R.: Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain, *Palliat Med*, 2003 Apr; 17(3): 248-256.
- [78] Haywood A., Good P., Khan S. et al.: Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults, *Cochrane Database Syst Rev*, 2015; CD010756.
- [79] Heintze K., Fuchs W.: Codeine Ultra-rapid Metabolizers: Age Appears to be a Key Factor in Adverse Effects of Codeine, *Drug Res (Stuttgart)*, 2015; 65: 640-645.
- [80] Heiskanen T., Mätzke S., Haakana S., Gergov M., Vuori E., Kalso E.: Transdermal fentanyl in cachectic cancer patients, *Pain*, 2009; 144: 218-222.
- [81] Hendriks L.E., Hermans B.C., van den Beuken-van Everdingen M.H. et al.: Effect of Bisphosphonates, Denosumab, and Radioisotopes on Bone Pain and Quality of Life in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Bone Metastases: A Systematic Review, *J Thorac Oncol*, 2016; 11: 155.
- [82] Hill K.P.: Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems: A Clinical Review. *JAMA*, 2015; 313, 2474-2483.
- [83] Hjermstad M.J., Fayers P.M., Haugen D.F., Caraceni A., Hanks G.W., Loge J.H., Fainsinger R., Aass N., Kaasa S.; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC): Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review, *J Pain Symptom Manage*, 2011; 41: 1073-1093.
- [84] Hjermstad M.J., Gibbins J., Haugen D.F., Caraceni A., Loge J.H., Kaasa S.; EPCRC, European Palliative Care Research Collaborative: Pain assessment tools in palliative care: an urgent need for consensus, *Palliat Med*, 2008; 22: 895-903.

- [85] Hsu C., Sandford B.A.: The Delphi Technique: Making Sense Of Consensus, Practical Assessment, Research & Evaluation, 2007 Aug; 12(10).
- [86] <http://armstrong.wharton.upenn.edu/delphi2/>.
- [87] Hui D., dos Santos R., Chisholm G.B., Bruera E.: Symptom Expression in the Last Seven Days of Life Among Cancer Patients Admitted to Acute Palliative Care Units, *J Pain Symptom Manage*, 2015 Oct; 50(4): 488-494.
- [88] Jackson K., Ashby M., Howell D., Petersen J., Brumley D., Good P. et al.: The effectiveness and adverse effects profile of 'burst' ketamine in refractory cancer pain: the VCOG PM 1-00 study, *J Palliat Care*, 2010; 26(3): 176-183.
- [89] Johnson J.R., Burnell-Nugent M., Lossignol D., Ganai-Motan E.D., Potts R., Fallon M.T.: Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of the:cbd extract and the extract in patients with intractable cancer-related pain, *J Pain SymptomManage*, 2010; 39: 167-179.
- [90] Jongen J.L., Huijsman M.L., Jessurun J. et al.: The evidence for pharmacologic treatment of neuropathic cancer pain: beneficial and adverse effects, *J Pain Symptom Manage*, 2013; 46: 581.
- [91] Juba K.M., Khadem T.N., Hutchinson D.J., Brown J.E.: Methadone and Corrected QT Prolongation in Pain and Palliative Care Patients: A Case-Control Study, *J Palliat Med*, 2017; 20: 722-728.
- [92] Kane C.M., Mulvey M.R., Wright S., Craigs C., Wright J.M., Bennett M.I.: Opioids combined with antidepressants or antiepileptic drugs for cancer pain: Systematic review and meta-analysis, *Palliat Med*, 2017 Jun; 26(2): 182-186. doi: 10.1177/0269216317711826. [Epub ahead of print].
- [93] Kim H.J., Kim Y.S., Park S.H.: Opioid rotation versus combination for cancer patients with chronic uncontrolled pain: a randomized study, *BMC Palliat Care*, 2015; 14: 41.
- [94] King S., Forbes K., Hanks G.W., Ferro C.J., Chambers E.J.: A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project, *Palliat Med*, 2011; 25(5): 525-552.
- [95] Klindtworth K. et al.: Living with and dying from advanced heart failure: understanding the needs of older patients at the end of life, *BMC Geriatr*, 2015 Oct 15; 15: 125. doi: 10.1186/s12877-015-0124-y.
- [96] Kotlinska-Lemieszek A., Paulsen O., Kaasa S., Klepstad P.: Polypharmacy in patients with advanced cancer and pain: a European cross-sectional study of 2282 patients, *J Pain Symptom Manage*, 2014 Dec; 48(6): 1145-1159.
- [97] Kotlinska-Lemieszek A., Klepstad P., Haugen D.F.: Clinically significant drug-drug interactions involving opioid analgesics used for pain treatment in patients with cancer: a systematic review, *Drug Des Devel Ther*, 2015; 9: 5255-5267.
- [98] Krajnik M., Zyllicz Z., Finlay I., Luczak J., van Sorge A.A. Potential uses of topical opioids in palliative care-report of 6 cases, *Pain*, 1999; 80(1-2): 121-125.
- [99] Krantz M.J., Martin J., Stimmel B., Mehta D., Haigney M.C.: QTc interval screening in methadone treatment. *Ann Intern Med*, 2009; 150: 387-395.
- [100] Kress H.G., Koch E.D., Kosturski H., Steup A., Karcher K., Lange B., Dogan C., Etropolski M.S., Eerdeken M.: Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain, *Pain Physician*, 2014; 17(4): 329-343.
- [101] Kubota K., Kobayashi W., Sakaki H., Nakagawa H., Kon T., Mimura M., Ito R., Furudate K., Kimura H.: Professional oral health care reduces oral mucositis pain in patients treated by superselective intra-arterial chemotherapy concurrent with radiotherapy for oral cancer, *Support Care Cancer*, 2015; 23(11): 3323-3329.
- [102] Kuip E.J., Zandvliet M.L., Koolen S.L., Mathijssen R.H., van der Rijt C.C.: A review of factors explaining variability in fentanyl pharmacokinetics; focus on implications for cancer patients, *Br J Clin Pharmacol*, 2017; 83: 294-313.
- [103] Kumar A., Maitra S., Khanna P., Baidya D.K.: Clonidine for management of chronic pain: A brief review of the current evidences, *Saudi Journal of Anaesthesia*, 2014; 8: 92-96.
- [104] Lalla R.V., Bowen J., Barasch A., Elting L., Epstein J., Keefe D.M., McGuire D.B., Migliorati C., Nicolatou-Galitis O., Peterson D.E., Raber-Durlacher J.E., Sonis S.T., Elad S. and The Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO), *Cancer*, 2014; 120: 1453-1461.
- [105] Leadership Alliance for the Care of Dying People, *One Chance to Get It Right: Improving People's Experience of Care in the Last Few Days and Hours of Life*. London, LACDP, 2014. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/323188/One_chance_to_get_it_right.pdf.
- [106] LeBlanc T.W., McNeil M.J., Kamal A.H., Currow D.C., Abernethy A.P.: Polypharmacy in patients with advanced cancer and the role of medication discontinuation, *Lancet Oncol*, 2015 Jul; 16(7): e333-341.
- [107] Leppert W., Kowalski G.: Long-term administration of high doses of transdermal buprenorphine in cancer patients with severe neuropathic pain, *Onco Targets Ther*, 2015; 8: 3621-3627.
- [108] Leppert W., Kowalski G.: Methadone as an Additional Opioid for a Cancer Patient with Severe Neuropathic and Bone Pain Not Responsive to Other Opioids and Adjuvant Analgesics, *J Palliat Care*, 2013; 29: 119-121.
- [109] Leppert W., Majkovicz M.: The impact of tramadol and dihydrocodeine treatment on quality of life of patients with cancer pain, *Int J Clin Pract*, 2010; 64: 1681-1687.
- [110] Leppert W., Zajackowska R., Wordliczek J., Dobrogowski J., Woron J., Krzakowski M.: Pathophysiology and clinical characteristics of pain in most common locations in cancer patients, *J Physiol Pharmacol*, 2016; 67: 787-799.
- [111] Leppert W.: The role of CYP2D6 in the metabolism of opioids for mild to moderate pain, *Pharmacology*, 2011; 87: 274-285.
- [112] Leppert W.: Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain, *Pharmacol Rep*, 2009; 61: 978-992.
- [113] Leppert W.: Dihydrocodeine as an analgesic for the treatment of moderate to severe chronic pain, *Curr Drug Metab*, 2010; 11: 494-506.
- [114] Lexicomp® Drug Interactions. Dostępne pod adresem URL: <http://www.uptodate.com/drug-interact>.
- [115] Lindqvist O., Lundquist G., Dickman A., Bükki J., Lunder U., Hagelin C.L., Rasmussen B.H., Sauter S., Tishelman C., Fürst C.J.: OPCARE9: Four essential drugs needed for quality care of the dying: a Delphi-study based international expert consensus opinion, *J Palliat Med*, 2013 Jan; 16(1): 38-43.
- [116] Løre E.T., Klepstad P., Bennett M.I. et al.: From "Breakthrough" to "Episodic" Cancer Pain? A European Association for Palliative Care Research Network Expert Delphi Survey Towards a Common Terminology and Classification of Transient Cancer Pain Exacerbations, *J Pain Symptom Manage*, 2016; 51: 1013-1019.
- [117] Lussier D., Huskey A.G., Portenoy R.K.: Adjuvant analgesics in cancer pain management, *Oncologist*, 2004; 9: 571-591.
- [118] Lyons P.J., Rivosecchi R.M., Nery J.P., Kane-Gill S.L.: Fentanyl-induced hyperalgesia in acute pain management, *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2015; 29(4): 378-384.
- [119] Ma H., Liu Y., Huang L., Zeng X.T., Jin S.H., Yue G.J., Tian X., Zhou J.G.: The Adverse Events of Oxycodone in Cancer-Related Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *Medicine (Baltimore)*, 2016 Apr; 95(15): e3341. doi: 10.1097/MD.0000000000003341.
- [120] Maida V., Daeninck P.J.: A user's guide to cannabinoid therapies in oncology, *Curr Oncol*, 2016; 23: 398-406.
- [121] Malik O.S., Kaye A.D., Urman R.D.: Perioperative Hyperalgesia and Associated Clinical Factors, *Curr Pain Headache Rep*, 2017 Jan; 21(1): 4.
- [122] Martín-Merino E., de Abajo F.J., Gil M.: Risk of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome associated with benzodiazepines: a population-based cohort study, *Eur J Clin Pharmacol*, 2015; 71: 759-766.

- [123] Mazzola R., Ricchetti F., Fiorentino A. et al.: Fentanyl pectin nasal spray for painful mucositis in head and neck cancers during intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy, *Clin Transl Oncol*, 2017, 19(5): 593-598.
- [124] McDonald R., Ding K., Brundage M., Meyer R.M., Nabid A., Chabot P., Coulombe G., Ahmed S., Kuk J., Dar A.R., Mahmud A., Fairchild A., Wilson C.F., Wu J.S.Y., Dennis K., DeAngelis C., Wong R.K.S., Zhu L., Chan S., Chow E.: Effect of Radiotherapy on Painful Bone Metastases: A Secondary Analysis of the NCIC Clinical Trials Group Symptom Control Trial, *JAMA Oncol*, 2017 Jul 1; 3(7): 953-959.
- [125] McLean S., Twomey F.: Methods of Rotation from another Strong Opioid to Methadone for the Management of Cancer Pain: A Systematic Review of the Available Evidence, *Pain Symptom Manage*, 2015; 50: 248-259.
- [126] Mercadante S., Arcuri E., Tirelli W., Casuccio A.: Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a controlled, double-blind, crossover, double-dose study, *J Pain Symptom Manage*, 2000; 20(4): 246-252.
- [127] Mercadante S., Bruera E.: Opioid switching in cancer pain: From the beginning to nowadays. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016; 99: 241-248.
- [128] Mercadante S., Marchetti P., Cuomo A., Caraceni A., Mediatì R.D., Mammucari M., Natoli S., Lazzari M., Dauri M., Airoldi M., Azzarello G., Bandera M., Blasi L., Carteni G., Chiurazzi B., Costanzo B.V., Degiovanni D., Fusco F., Guardamagna V., Iaffaioli V., Liguori S., Lorusso V., Mameli S., Mattioli R., Mazzei T., Melotti R.M., Menardo V., Miotti D., Moroso S., De Santis S., Orsetti R., Papa A., Ricci S., Sabato A.F., Scelzi E., Sofia M., Tonini G., Aielli F., Valle A.; IOPS MS study group: Breakthrough Cancer Pain: Preliminary Data of The Italian Oncologic Pain Multisetting Multicentric Survey (IOPS-MS), *Adv Ther*, 2017; 34: 120-135.
- [129] Mercadante S., Portenoy R.K.: Breakthrough cancer pain: twenty-five years of study, *Pain*, 2016; 157(12): 2657-2663.
- [130] Mercadante S., Portenoy R.K.: Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 3. Clinical strategies to improve opioid responsiveness, *J Pain Symptom Manage*, 2001; 21: 338.
- [131] Mercadante S., Velucci R., Cuomo A., Adile C., Cortegiani A., Valle A., Villari P., Casuccio A.: Long-term efficacy and tolerability of intranasal fentanyl in the treatment of breakthrough cancer pain, *Support Care Cancer*, 2015; 23: 1349-1354.
- [132] Mercadante S., Villari P., Ferrera P., Casuccio A., Fulfaro F.: Rapid titration with intravenous morphine for severe cancer pain and immediate oral conversion, *Cancer*, 2002; 95: 203-208.
- [133] Mercadante S., Villari P., Ferrera P., Porzio G., Aielli F., Verna L., Casuccio A.: Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic breakthrough pain in patients receiving transdermal buprenorphine, *J Pain Symptom Manage*, 2006; 32: 175-179.
- [134] Mercadante S.: Opioid rotation for cancer pain: rationale and clinical aspects, *Cancer*, 1999; 86: 1856-1866.
- [135] Mercadante S.: Intravenous morphine for management of cancer pain, *Lancet Oncol*, 2010; 11: 484-489.
- [136] Mercadante S.L., Berchovich M., Casuccio A. et al.: A prospective randomized study of corticosteroids as adjuvant drugs to opioids in advanced cancer patients, *Am J Hosp Palliat Care*, 2007; 24: 13.
- [137] Miranda V., Fede A., Nobuo M., Ayres V., Giglio A., Miranda M. et al.: Adverse drug reactions and drug interactions as causes of hospital admission in oncology, *J Pain Symptom Manage*, 2011; 42: 342-353.
- [138] Moksnes K., Dale O., Rosland J.H., Paulsen O., Klepstad P., Kaasa S.: How to switch from morphine or oxycodone to methadone in cancer patients? A randomised clinical phase II trial, *Eur J Cancer*, 2011; 47: 2463-2470.
- [139] Molassiotis A., Smith J.A., Mazzone P., Blackhall F., Irwin R.S.; CHEST Expert Cough Panel.: Symptomatic Treatment of Cough Among Adult Patients with Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report, *Chest*, 2017 Apr; 151(4): 861-874. doi: 10.1016/j.chest.2016.12.028. Epub 2017 Jan 17. PubMed PMID: 28108179.
- [140] Moore N., Darwish M., Amores X., Schneid H.: A review of the pharmacokinetic profile of transmucosal fentanyl formulations, *Curr Med Res Opin*, 2012; 28: 1781-1790.
- [141] Morita T., Takigawa C., Onishi H., Tajima T., Tani K., Matsubara T. et al.: Opioid rotation from morphine to fentanyl in delirious cancer patients: an open-label trial, *J Pain Symptom Manage*, 2005; 30: 96-103.
- [142] Murtagh F.E., Chai M.O., Donohoe P., Edmonds P.M., Higginson I.J.: The use of opioid analgesia in end-stage renal disease patients managed without dialysis: recommendations for practice, *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2007; 21(2): 5-16.
- [143] Nakamura N., Takahashi O., Zenda S., Kawamori J., Ogita M., Onozawa M., Arahira S., Tushima M., Motegi A., Hirano Y.: Neuropathic Pain Features in Patients with Bone Metastases, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2016; 28: 204-208.
- [144] NCCN Clinical practice Guideline in oncology, Adult Cancer Pain. Version 2, 2017; <http://nccn.org> (on line May 2017).
- [145] NHS Medicines Q&As. What naloxone dose should be used in adults to urgently reverse the effects of opioids or opiates? Dostępne pod adresem URL: www.evidence.nhs.uk
- [146] NICE guideline[NG31]. Care of dying adults in the last days of life Published date: December 2015. Dostępne pod adresem URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng31>
- [147] NICE. Palliative Care for adults: strong opioids for pain relief. Clinical guideline [CG140]. Dostępne pod adresem URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg140>
- [148] Nicholas M.K., Asghari A., Blyth F.M.: What do the numbers mean? Normative data in chronic pain measures, *Pain*, 2008; 134: 158-173.
- [149] Nielsen S., Sabioni P., Trigo J.M., Ware M.A., Betz-Stablein B.D., Murnion B., Lintzeris N., Khor K.E., Farrell M., Smith A., Le Foll B.: Opioid-Sparing Effect of Cannabinoids: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Neuropsychopharmacology*, 2017 Apr 5. doi: 10.1038/npp.2017.51. [Epub ahead of print].
- [150] Nishihara M., Arai Y.C., Yamamoto Y., Nishida K., Arakawa M., Ushida T. et al.: Combinations of low-dose antidepressants and low-dose pregabalin as useful adjuvants to opioids for intractable, painful bone metastases, *Pain Physician*, 2013; 16(5): E547-52.
- [151] Núñez Olarte J.M.: Oxycodone and the challenge of neuropathic cancer pain: a review, *Oncology*, 2008; 74 Suppl 1: 83-90.
- [152] Olesen A.E., Farmer A.D., Olesen S.S., Aziz Q., Drewes A.M.: Management of chronic visceral pain, *Pain Manage*, 2016; 6: 469-486.
- [153] Olesen A.E., Kristensen K., Staahl C., Kell S., Wong G.Y., Arendt-Nielsen L., Drewes A.M.: A population pharmacokinetic and pharmacodynamic study of a peripheral κ -opioid receptor agonist CR665 and oxycodone, *Clin Pharmacokinet*, 2013 Feb; 52(2): 125-137.
- [154] Opioids in Palliative Care: Safe and Effective Prescribing of Strong Opioids for Pain in Palliative Care of Adults. NICE Clinical Guidelines, No. 140; National Collaborating Centre for Cancer (UK). Dostępne pod adresem: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115251/>
- [155] Paice J.A., Portenoy R., Lacchetti C., Campbell T., Chevillat A., Citron M., Constine L.S., Cooper A., Glare P., Keefe F., Koyyalagunta L., Levy M., Miasowski C., Otis-Green S., Sloan P., Bruera E.: Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, *J Clin Oncol*, 2016; 34: 3325-3345.
- [156] Paisley P., Serpell M.: The role of topicals in cancer pain, *Curr Opin Support Palliat Care*, 2017; 11: 93-98.
- [157] Pan Birmingham NHS Cancer Network. Guidelines for the use of naloxone in palliative care in adult patients 2012.
- [158] Pattanayak L., Panda N., Dash M.K., Mohanty S., Samantaray S.: Management of Chemoradiation-Induced Mucositis in Head and Neck Cancers with Oral Glutamine, *J Glob Oncol*, 2016 Feb 10; 2(4): 200-206.
- [159] Paulsen O., Aass N., Kaasa S., Dale O.: Do corticosteroids provide analgesic effects in cancer patients? A systematic literature review, *J Pain Symptom Manage*, 2013; 46: 96-105.

- [160] Paulsen O, Klepstad P, Rosland J.H. et al.: Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial, *J Clin Oncol*, 2014; 32: 3221.
- [161] Pigni A., Brunelli C., Caraceni A.: The role of hydromorphone in cancer pain treatment: a systematic review, *Palliat Med*, 2011; 25: 471-477.
- [162] Porta-Sales J., Garzón-Rodríguez C., Llorens-Torromé S., Brunelli C., Pigni A., Caraceni A.: Evidence on the analgesic role of bisphosphonates and denosumab in the treatment of pain due to bone metastases: A systematic review within the European Association for Palliative Care guidelines project, *Palliat Med.*, 2017; 31: 5-25.
- [163] Porta-Sales J., Garzón-Rodríguez C., Villavicencio-Chávez C., Llorens-Torromé S., González-Barboteo J.: Efficacy and Safety of Methadone as a Second-Line Opioid for Cancer Pain in an Outpatient Clinic: A Prospective Open-Label Study, *Oncologist*, 2016 Aug; 21(8): 981-987.
- [164] Portenoy R.K., Ganae-Motan E.D., Allende S. et al.: Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded dose trial, *J Pain*, 2012; 13: 438-449.
- [165] Portenoy R.K.: Adjuvant analgesics in pain management, w: Hanks G., Cherny N.I., Christakis N., Fallon M., Kaasa S., Portenoy R.K. (eds): *Textbook of Palliative Medicine*, 4th, Oxford, Oxford University Press, 2010: 361.
- [166] Poulain P., Berleur M.P., Lefki S., Lefebvre D., Chvetzoff G., Serra E., Tremellat F., Derniaux A., Filbet M.; EQUIMETH2 Study Group: Efficacy and Safety of Two Methadone Titration Methods for the Treatment of Cancer-Related Pain: The EQUIMETH2 Trial (Methadone for Cancer-Related Pain), *J Pain Symptom Manage*, 2016; 52(5): 626-636.e1.
- [167] Prommer E.: Review article: dexmedetomidine: does it have potential in palliative medicine?, *Am J Hosp Palliat Care*, 2011; 28: 276.
- [168] Prommer E.E.: Ketamine for pain: an update of uses in palliative care, *J Palliat Med*, 2012; 15(4): 474-483.
- [169] Raptis E., Vadalouca A., Stavropoulou E., Argyra E., Melemeni A., Siafaka I.: Pregabalin Vs Opioids for the Treatment of Neuropathic Cancer Pain: A Prospective, Head-to-Head, Open-Label Study, *Pain Pract*, 2014; 14(1): 32-42.
- [170] Reddy A., Schuler U.S., de la Cruz M., Yennurajalingam S., Wu J., Liu D., Bruera E.: Overall Survival among Cancer Patients Undergoing Opioid Rotation to Methadone Compared to Other Opioids, *J Palliat Med*, 2016 Dec 20. doi: 10.1089/jpm.2016.0316. [Epub ahead of print].
- [171] Reddy S., Hui D., El Osta B., de la Cruz M., Walker P., Palmer J.L., Bruera E.: The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: a prospective pilot study, *J Palliat Med*, 2010; 13: 33-38.
- [172] Riechelmann R.P., Zimmermann C., Chin S.N., Wang L., O'Carroll A., Zarinehbab S. et al.: Potential drug interactions in cancer patients receiving supportive care exclusively, *J Pain Symptom Manage*, 2008; 35: 535-543.
- [173] Riley J., Branford R., Droney J., Gretton S., Sato H., Kennett A., Oyeboode C., Thick M., Wells A., Williams J., Welsh K., Ross J.: Morphine or oxycodone for cancer-related pain? A randomized, open-label, controlled trial, *J Pain Symptom Manage*, 2015; 49: 161-172.
- [174] Riley P., Glenny A.-M., Worthington H.V., Littlewood A., Clarkson J.E., McCabe M.G.: Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy, *Cochrane Database Syst Rev*, 2015; 23: CD011552. 10.1002/14651858.CD011552.pub2.
- [175] Ripamonti C., Groff L., Brunelli C., Polastri D., Stavrakis A., De Conno F.: Switching from Morphine to Oral Methadone in treating Cancer Pain: What Is the Equianalgesic Dose Ratio?, *J Clin Oncol*, 1998; 16: 3216-3221.
- [176] Ripamonti C.I., Santini D., Maranzano E., Berti M., Roila F.: Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Ann Oncol*, 2012, 23, (Suppl 7): 139-154.
- [177] Roeckel L.A., Le Coz G.M., Gavériaux-Ruff C., Simonin F.: Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms, *Neuroscience*, 2016 Dec 3; 338: 160-182. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.029.
- [178] Rogríguez D., Urrutia G., Escobar Y., Moya J., Murillo M.: Efficacy and Safety of Oral or Nasal Fentanyl for Treatment of Breakthrough Pain in Cancer Patients: A Systematic Review, *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2015; 29: 228-246.
- [179] Roldan C.J., Nouri K., Chai T., Huh B.: Methylene Blue for the Treatment of Intractable Pain Associated with Oral Mucositis, *Pain Pract*, 2017 Feb 22. doi: 10.1111/papr.12566.
- [180] Romem A., Tom S.E., Beauchene M., Babington L., Scharf S.M., Romem A.: Pain management at the end of life: A comparative study of cancer, dementia, and chronic obstructive pulmonary disease patients, *Palliat Med*, 2015; 29: 464-469.
- [181] Rosario M., Francesco R., Sergio F., Niccolò G.L., Alba F., Maurizio N., Sergio A., Stefania G., Filippo A.: Effectiveness of tapentadol prolonged release for the management of painful mucositis in head and neck cancers during intensity modulated radiation therapy, *Support Care Cancer*, 2016 Oct; 24(10): 4451-4455.
- [182] Ross F.B., Wallis S.C., Smith M.T.: Co-administration of sub-antinociceptive doses of oxycodone and morphine produces marked antinociceptive synergy with reduced CNS side-effects in rats, *Pain*, 2000; 84: 421-428.
- [183] Salas S., Frasca M., Planchet-Barraud B., Burucoa B., Pascal M., Lapiana J.M. et al.: Ketamine analgesic effect by continuous intravenous infusion in refractory cancer pain: considerations about the clinical research in palliative care, *J Palliat Med*, 2012; 15(3): 287-293.
- [184] Salpeter S.R., Buckley J.S., Bruera E.: The use of very-low-dose methadone for palliative pain control and the prevention of opioid hyperalgesia, *J Palliat Med*, 2013 Jun; 16(6): 616-622.
- [185] Sande T.A., Laird B.J., Fallon M.T.: The use of opioids in cancer patients with renal impairment-a systematic review, *Support Care Cancer*, 2017 Feb; 25(2): 661-667.
- [186] Sanford M., Silverman M.D.: Opioid Induced Hyperalgesia: Clinical Implications for the Pain Practitioner, *Pain Physician*, 2009; 12: 679-684.
- [187] Sarvizadeh M., Hemati S., Meidani M., Ashouri M., Roayaei M., Shahsanai A.: Morphine mouthwash for the management of oral mucositis in patients with head and neck cancer, *Adv Biomed Res*, 2015 Feb 11; 4: 44.
- [188] Schmidt-Hansen M., Bennett M.I., Arnold S., Bromham N., Hilgart J.S.: Oxycodone for cancer-related pain, *Cochrane Database Syst Rev*, 2015 Feb 27; (2): CD003870. doi: 10.1002/14651858.CD003870.pub5.
- [189] Schmidt-Hansen M., Bromham N., Taubert M., Arnold S., Hilgart J.S.: Buprenorphine for treating cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015 Mar 31; (3): CD009596. doi: 10.1002/14651858.CD009596.pub4.
- [190] Schmidt-Hansen M., Taubert M., Bromham N., Hilgart J.S., Arnold S.: The effectiveness of buprenorphine for treating cancer pain: an abridged Cochrane review, *BMJ Support Palliat Care*, 2016; 6: 292-306.
- [191] Schneider S., Ait-M-Bark Z., Schummer C., Lemmer P., Yegles M., Appenzeller B., Wennig R.: Determination of fentanyl in sweat and hair of a patient using transdermal patches, *J Anal Toxicol*, 2008; 32: 260-264.
- [192] Schröder W., Tzschentke T.M., Terlinden R., De Vry J., Jahnel U., Christoph T., Tallarida R.J.: Synergistic Interaction between the Two Mechanisms of Action of Tapentadol in Analgesia, *J Pharmacol Exp Ther*, 2011 Apr; 337(1): 312-320.
- [193] Schumacher K.L., Plano Clark V.L., West C.M. et al.: Pain medication management processes used by oncology outpatients and family caregivers part II: home and lifestyle contexts, *J Pain Symptom Manage*, 2014; 48: 784-796.
- [194] Sikandar S., Dickenson A.H.: Visceral pain: the ins and outs, the ups and downs, *Curr Opin Support Palliat Care*, 2012; 6: 17-26.
- [195] Sima L., Fang W.X., Wu X.M., Li F.: Efficacy of oxycodone/paracetamol for patients with bone-cancer pain:

- a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial, *J Clin Pharm Ther*, 2012; 37: 27-31.
- [196] Simone II C.B., Vapiwala N., Hampshire M.K., Metz J.M. Cancer Patient Attitudes Towards Analgesic Utilization and Pain Intervention *Clin J Pain*, 2012; 28(2): 157-162.
- [197] Smith E.M., Pang H., Cirrincione C. et al.: Alliance for Clinical Trials in Oncology. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2013; 309(13): 1359-1367.
- [198] Solassol I., Caumette L., Bressolle F., Garcia F., Thézenas S., Astre C., Culine S., Coulouma R., Pinguet F.: Inter- and intra-individual variability in transdermal fentanyl absorption in cancer pain patients, *Oncol Rep*, 2005; 14: 1029-1036.
- [199] Soto E., Stewart D.R., Mannes A.J., Ruppert S.L., Baker K., Zlott D. et al.: Oral ketamine in the palliative care setting: a review of the literature and case report of a patient with neurofibromatosis type 1 and glomus tumor-associated complex regional pain syndrome, *Am J Hosp Palliat Care*, 2012; 29(4): 308-317.
- [200] Stamer U.M., Musshoff F., Kobilya M., Madea B., Hoefft A., Stuber F.: Concentrations of tramadol and O-desmethytramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes, *Clin Pharmacol Ther*, 2007; 82: 41-47.
- [201] Stamer U.M., Musshoff F., Stüber F., Brockmüller J., Steffens M., Tzvetkov M.V.: Loss-of-function polymorphisms in the organic cation transporter OCT1 are associated with reduced postoperative tramadol consumption, *Pain*, 2016; 157: 3267-3275.
- [202] Starmer H.M., Yang W., Gourin C.G., Kumar R., Jones B., McNutt T., Cheng S., Quon H.: One-Year Swallowing Outcomes in Patients Treated with Prophylactic Gabapentin During Radiation-Based Treatment for Oropharyngeal Cancer, *Dysphagia*, 2017 Jun; 32(3): 437-442.
- [203] Stocker R., Close H.: Assessing the uptake of the LiverpoolCarePathway for dying patients: a systematic review, *BMJ Support Palliat Care*, 2013 Dec; 3(4): 399-404.
- [204] Stockley's Drug Interactions. Dostępne pod adresem URL: <https://www.medicinescomplete.com/mc/stockley>
- [205] Straube C., Derry S., Jackson K.C., Wiffen P.J., Bell R.F., Strassels S., Straube S.: Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain, *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 Sep 19; (9): CD006601. doi: 10.1002/14651858.CD006601.pub4.
- [206] Suno M, Endo Y, Nishie H i wsp: Refractory cachexia is associated with increased plasma concentrations of fentanyl in cancer patients. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015;11 751 – 757.
- [207] Swam R.A. et al.: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Adult Cancer Pain, Version 2.2017.
- [208] Szczudlik A., Dobrogowski J., Wordliczek J. et al.: Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego - część druga, *Ból* 2014; 15 (3): 5-18.
- [209] Szczudlik A., Dobrogowski J., Wordliczek J. et al.: Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego - część pierwsza, *Ból* 2014; 15 (2): 5-15.
- [210] Tateo S.: State of the evidence: Cannabinoids and cancer pain-A systematic review, *J Am Assoc Nurse Pract*, 2017; 29: 94-103.
- [211] The International Narcotics Control Board (INCB). 2004 Annual Report, Press Release No. 6. Use of essential narcotic drugs to treat pain is inadequate, especially in developing countries. March 3 2004. Dostępne pod adresem URL: www.incb.org
- [212] Tilley C., Lipson J., Ramos M.: Palliative Wound Care for Malignant Fungating Wounds: Holistic Considerations at End-of-Life, *Nurs Clin North Am*, 2016 Sep; 51(3): 513-531.
- [213] Twycross R., Wilcock A., Howard P.: Palliative Care Formulary (PCF5), 5th Edition. Palliativedrugs.com Ltd, Nottingham, 2014.
- [214] US Food and Drug Administration. Professional Drug Information. Dostępne pod adresem URL: <http://www.drugs.com>
- [215] Ueberall M.A., Lorenzl S., Lux E.A., Voltz R., Perelman M.: Efficacy, safety, and tolerability of fentanyl pectin nasal spray in patients with breakthrough cancer pain, *J Pain Res*, 2016; 9: 571-585.
- [216] van Dam van Isselt E.F., Groenewegen-Sipkema K.H., Spruit-van Eijk M., Chavannes N.H., de Waal M.W.M., Janssen D.J.A., Achterberg W.P.: Pain in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis, *BMJ Open*, 2014; 4: e005898. doi:10.1136/bmjopen-2014-005898.
- [217] van den Beuken-van Everdingen M.H., de Graeff A., Jongen J.L., Dijkstra D., Mostovaya I., Vissers K.C.; national guideline working group "Diagnosis treatment of cancer pain": Pharmacological Treatment of Pain in Cancer Patients: The Role of Adjuvant Analgesics, a Systematic Review, *Pain Pract*, 2017; 17: 409-419.
- [218] van den Beuken-van Everdingen M.H., Hochstenbach L.M.J., Joosten E.A.J. et al.: Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis, *J Pain Symptom Manage*, 2016; 50: 1070-1090.
- [219] Vayne-Bossert P., Escher M., de Vautibault C.G., Dulguero P., Allal A., Desmeules J., Herrmann F.R., Pautex S.: Effect of topical morphine (mouthwash) on oral pain due to chemotherapy - and/or radiotherapy - induced mucositis: a randomized double-blinded study, *J Palliat Med*, 2010; 13(2): 125-128.
- [220] Vissers K.C.P., 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.
- [221] Vokurka S., Skardova J., Karas M., Kostkova J., Steinerova K., Koza V., Bystricka E.: Oropharyngeal mucositis pain treatment with transdermal buprenorphine in patients after allogeneic stem cell transplantation, *J Pain Symptom Manage*, 2010; 39(6): e4-6.
- [222] Wall and Melzack's textbook of pain. McMahon S. et al. (eds.); 6th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2013.
- [223] Webber K., Davies A., Zeppetella G., Cowie M.R.: Development and Validation of the Breakthrough Pain Assessment Tool (BAT) in Cancer Patients, *J Pain Symptom Manage*, 2014; 48: 619-631.
- [224] Whiting P.F., Wolff R.F., Deshpande S., Di Nisio M., Duffy S., Hernandez A.V., Keurentjes J.C., Lang S., Misso K., Ryder S., Schmidtkofer S., Westwood M., Kleijnen J.: Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 2015; 313(24): 2456-2473.
- [225] Wiffen P.J., Derry S., Moore R.A.: Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain, *Cochrane Database Syst Rev*, 2017 May 16; 5: CD012508. doi:10.1002/14651858.CD012508.pub2.
- [226] Wiffen P.J., Derry S., Naessens K., Bell R.F.: Oral tapentadol for cancer pain, *Cochrane Database Syst Rev*, 2015 Sep 25; (9): CD011460.
- [227] Wiffen P.J., Wee B., Moore R.A.: Oral morphine for cancer pain, *Cochrane Database Syst Rev*, 2016; 4: CD003868.
- [228] Wilcock A., Charlesworth S., Twycross R., Waddington A., Worthington O., Murtagh F.E.M., Beavis J., King S., Mihaljo M., Kotlinska-Lemieszek A.: Prescribing non-opioid drugs in end-stage kidney disease, *J Pain Symptom Manage*, 2017 (in press).
- [229] Woo K.Y., Abbott L.K., Librach L.: Evidence-based approach to manage persistent wound-related pain, *Cur Opin Support Palliat Care*, 2013; 7 (1): 86-94.
- [230] Woosley R.L., Heise C.W., Romero K.A., www.crediblemeds.org, Azcert, QT drugs List, on line 2017.
- [231] Wordliczek J., Zajackowska R.: Pain mechanisms in cancer patients, w: Hanna M. et al. (eds.): *Cancer Pain*. Nowy Jork, Springer, 2013: 47-70.
- [232] World Health Organization. *Cancer Pain Relief*. Geneva, 1986.
- [233] World Health Organization. *Cancer Pain Relief*. Geneva, 1996.
- [234] Wrzosek A., Woron J., Dobrogowski J., Jakowicka-Wordliczek J., Wordliczek J.: Topical clonidine for neuropathic pain, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015; Issue 8: 1-34.
- [235] Yennurajalingam S., Frisbee-Hume S., Palmer J.L. et al.: Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer, *J Clin Oncol*, 2013; 31: 3076.

- [236] Yomiya K., Matsuo N., Tomiyasu S., Yoshimoto T., Tamaki T., Suzuki T., Matoba M.: Baclofen as an adjuvant analgesic for cancer pain, *Am J Hosp Palliat Care*, 2009; 26: 112-118.
- [237] Zecca E., Brunelli C., Bracchi P. et al.: Comparison of the Tolerability Profile of Controlled-Release Oral Morphine and Oxycodone for Cancer Pain Treatment. An Open-Label Randomized Controlled Trial, *J Pain Symptom Manage*, 2016; 52: 783-794.
- [238] Zecha J.A., Raber-Durlacher J.E., Nair R.G. et al.: Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols, *Support Care Cancer*, 2016 Jun; 24(6): 2793-2805.
- [239] Zeppetella G., Davies A., Eijgelshoven I., Jansen J.P.: A network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes, *J Pain Symptom Manage*, 2014; 47: 772-785.
- [240] Zeppetella G., Davies A.N.: Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients, *Cochrane Database Syst Rev*, 2013 Oct 21; (10): CD004311.
- [241] Zheng S., He L., Yang X., Li X., Yang Z.: Evaluation of intrathecal drug delivery system for intractable pain in advanced malignancies: A prospective cohort study, *Medicine (Baltimore)*, 2017 Mar; 96(11): e6354.

Liczba znaków: 95 139 Liczba stron: 42 Tabele: 15 Ryciny: 2 Algorytmy: 8 Piśmiennictwo: 241

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Prawa autorskie: Copyright © 2017 Polskie Towarzystwo Badania Bólu. Opublikowane przez Index Copernicus Sp. z o. o. Wszelkie prawa zastrzeżone.

Autor do korespondencji: dr n. med. Renata Zajączkowska: Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej 31-501 Kraków, ul. Kopernika 50, e-mail: renia356@poczta.onet.pl

Cytowanie pracy: Wordliczek J., Kotlińska-Lemieszek A., Leppert W, i wsp.: Farmakoterapia bólu u chorych na nowotwory – zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii, *BÓL*, 2017; 18(3): 11-53

Spis treści numeru: <https://bolczasopismo.pl/resources/html/articlesList?issueId=10689>

