



# Opieka paliatywna

**redaktorzy działu: Małgorzata Krajnik,  
Aleksandra Kotlińska-Lemieszek**

<b>A.</b> Opieka paliatywna w chorobach nienowotworowych .....	2681
<b>B.</b> Postępowanie w wybranych objawach chorobowych .....	2685
<b>C.</b> Opieka w okresie umierania .....	2725





# Opieka paliatywna w chorobach nienowotworowych

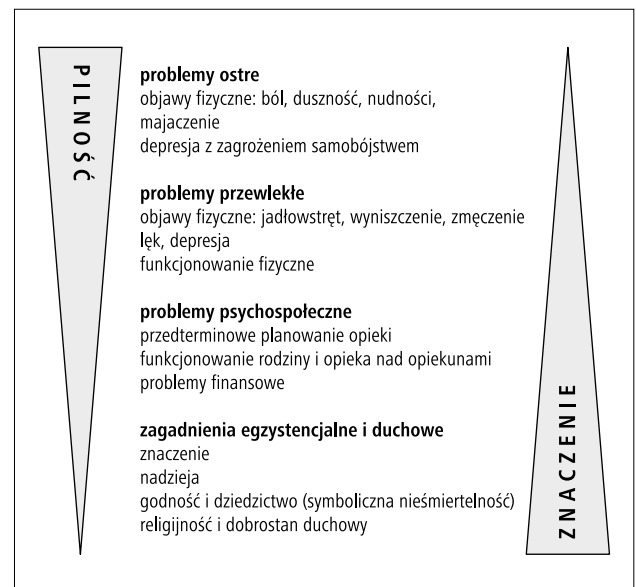
Piotr Z. Sobański (A.1, A.2), Ewa Jassem (A.1, A.3), Małgorzata Krajnik (A.1, A.3), Przemysław Leszek (A.2), Tomasz Grodzicki (A.2), Grzegorz Opolski (A.2), Alicja Siemińska (A.3)

## 1. Współczesne podejście do opieki paliatywnej

**Opieka paliatywna (OP) według WHO, EAPC i CAPC jest formą dodatkowej opieki nad osobami żyjącymi z poważnymi chorobami, niezależnie od rozpoznania i rokowania, która skupia się na łagodzeniu dolegliwości i zmniejszeniu cierpienia spowodowanego chorobą.** Leczenie objawów chorobowych, szczególnie tych najbardziej obniżających jakość życia (np. duszność, ból, ciężka depresja), stanowi podstawę OP, ale nie wyczerpuje zakresu jej interwencji. Dopiero po skutecznym złagodzeniu dolegliwości otwiera się możliwość zaspokojenia potrzeb mających największe znaczenie dla osoby chorej – psychospołecznych, egzystencjalnych i duchowych (ryc. XV.A.1-1). Celem OP jest poprawa jakości życia osób chorych oraz ich najbliższych, tak aby mogli żyć jak najpełniej mimo ograniczeń spowodowanych postępującą chorobą. Dotyczy to także okresu bezpośredniego zbliżania się do czasu umierania i śmierci.

Aktywna opieka nad osobami umierającymi zainicjowała powstanie nowoczesnej OP. W ciągu ponad pół wieku istnienia tej dyscypliny medycznej dokonał się w niej ogromny postęp, niestety niedostatecznie dostrzegany i wykorzystywany w opiece zdrowotnej. Barięrami są powszechne fałszywe przekonanie, że OP jest zarezerwowana wyłącznie dla osób umierających z powodu nowotworu. Tymczasem OP przynosi wsparcie i ulgę także wtedy, gdy leczenie choroby podstawowej nie może zapewnić zmniejszenia cierpienia w wystarczającym stopniu. Cierpienie to niekoniecznie musi mieć wymiar fizyczny, lecz może dotyczyć także sfery emocjonalnej, społecznej czy duchowej. Dołączenie OP do aktywnego leczenia choroby podstawowej przynosi poprawę jakości życia oraz zmniejszenie dolegliwości i obciążeń związanych z chorobą.

**OP może mieć wymiar podstawowy i specjalistyczny.** W pierwszym przypadku lekarz lub zespół dotychczas opiekujący się chorym stosuje podstawowe zasady OP. W razie bardziej złożonych problemów lub



**Ryc. XV.A.1-1.** Podział wskazań do interwencji paliatywnych w zależności od pilności i znaczenia dla chorego (na podstawie *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2016; 13 (3): 159–171, zmodyfikowane)

objawów nieustępujących mimo zastosowania podstawowej OP wskazane jest sięgnięcie po specjalistyczną OP, która w Polsce jest dostępna jako ambulatoryjna bądź szpitalna konsultacja lekarza specjalisty lub zespołu OP. Ponadto możliwa jest OP domowa oraz stacjonarna na specjalistycznych oddziałach szpitalnych i w hospicjach, ta ostatnia przeznaczona głównie dla osób zbliżających się do kresu swojego życia. Specjalistyczną OP, dzięki jej dostępności w różnych formach, można objąć chorych w różnych sytuacjach klinicznych i życiowych.

OP powinna być dostępna zawsze wtedy, gdy istnieją do niej wskazania, niezależnie od rokowania oraz toczącego się lub planowanego leczenia. **Stwierdzenie niezaspokojonych potrzeb związanych ze stanem zdrowia, a nawet ryzyko ich wystąpienia powinny inicjować OP.** Wbrew powszechnemu przekonaniu nie jest konieczne ani zakończenie leczenia choroby podstawowej,

ani nawet jego ograniczenie. Jak pokazują doświadczenia dotyczące OP nad osobami z chorobami serca, jej dołączenie w okresie maksymalizacji leczenia kardiologicznego daje chorym i ich najbliższym odczuwalne korzyści. OP dołączona do standardowej opieki kardiologicznej w czasie hospitalizacji spowodowanej niewydolnością serca pozwala także zmniejszyć częstość ponownych hospitalizacji i – jeśli jest to zgodne z wyborem osoby chorej, która akceptuje kres swojego życia – uniknąć mechanicznej wentylacji. Podobne korzyści uzyskuje się w przewlekłych postępujących chorobach układu oddechowego. Znajomość korzyści wynikających z dołączenia OP oraz wczesna i systematycznie powtarzana ocena pod kątem niezaspokojonych potrzeb związanych ze stanem zdrowia, a także planowanie opieki z wyprzedzeniem powinny być standardem w opiece nad osobami żyjącymi z jakąkolwiek poważną chorobą.

## 2. Opieka paliatywna w chorobach układu krążenia

### Wskazania do inicjowania opieki paliatywnej

Spśród chorych na choroby układu krążenia opieką paliatywną (OP) najczęściej obejmuje się osoby z zaawansowaną niewydolnością serca (NS) o różnej etiologii.

Wnikliwa ocena potrzeb chorego (zarówno w sferze fizycznej, jak i emocjonalnej, socjalnej czy duchowej) i jego opiekunów pozwala określić wskazania do dołączenia OP (rozdz. XV.A.1). Należy podkreślić, że nie ma ścisłej korelacji między występowaniem i intensywnością tych potrzeb a stopniem zaawansowania NS. Zawsze – także wtedy, kiedy OP stanowi główny nurt terapii – należy dokładać wszelkich starań, aby usunąć przyczyny dolegliwości. Leczenie objawowe (paliatywne) dodaje się do leczenia przyczynowego (jeśli jest ono możliwe) nawet na krótki czas, aby zmniejszyć obciążenia i cierpienie spowodowane chorobą, zanim leczenie przyczynowe przyniesie zamierzony skutek. Jeśli przyczyna dolegliwości zostanie usunięta, należy ograniczyć lub wycofać interwencje paliatywne (np. paliatywne leczenie duszności po skutecznym leczeniu ostrej NS).

Ocenę potrzeb należy przeprowadzać zwłaszcza w tzw. punktach zwrotnych przebiegu NS lub życia. Takimi punktami zwrotnymi są np. istotne zmiany dotyczące:

- 1) stanu zdrowia chorego – wystąpienie objawów progresji choroby podstawowej lub jej powikłań, wystąpienie nowej choroby współistniejącej, konieczność nieplanowanej hospitalizacji spowodowanej zaostrzeniem NS lub nieplanowanej wizyty w poradni specjalistycznej
- 2) zakresu i formy leczenia – np. planowanie wszczepienia kardiologicznego urządzenia elektronicznego (p. niżej), stentowania tętnic wieńcowych, przeszczepienia zastawki lub urządzenia do mechanicznego wspomaganie krążenia bądź planowanie operacji kardiochirurgicznej, w tym przeszczepienia serca
- 3) miejsca opieki – np. przeniesienie chorego do zakładu opiekuńczo-leczniczego

- 4) życia rodzinnego – np. nowa, poważna choroba lub śmierć osoby bliskiej, dotyczy to szczególnie osób w podeszłym wieku.

Stwierdzenie u chorego potrzeb, których zaspokojenie znajduje się w zakresie OP, wymaga rozważenia, jakie interwencje należy wdrożyć. W większości przypadków wystarczy interwencja podjęta przez lekarza lub zespół dotychczas leczący chorego (np. opanowanie dolegliwości lub wsparcie w trudnej emocjonalnie sytuacji lub w podejmowaniu decyzji). Takie interwencje należy rozumieć jako podstawową OP. Wdrożenie specjalistycznej OP jest uzasadnione wtedy, gdy problem jest na tyle złożony, że konieczna jest pomoc specjalisty lub zespołu OP, lub gdy zastosowane wcześniej interwencje w ramach podstawowej OP nie przyniosły spodziewanych efektów. Niezależnie od tego, kto jest odpowiedzialny za sprawowanie OP (podstawowej lub specjalistycznej), po wdrożeniu interwencji paliatywnych należy ponownie przeprowadzić ocenę potrzeb i systematycznie ją powtarzać, aby się upewnić, że interwencje te przyniosły pożądany skutek.

### Interwencje z zakresu opieki paliatywnej

Najbardziej typowym objawem występującym u chorych z NS jest **duszność**. Gdy jest silna (tzn. występuje przy niewielkim wysiłku lub nawet w spoczynku), wymaga – oprócz optymalizacji leczenia kardiologicznego – właściwego leczenia objawowego. Podstawowym lekiem w objawowym leczeniu duszności jest morfina w małych dawkach – rozdz. XV.B.2.

**Ból** występuje u chorych z NS często – nawet u 80% w zaawansowanym stadium choroby. Jest szczególnie częsty i nasilony podczas zaostrzenia NS i spowodowanej nim hospitalizacji, może też być czynnikiem wyzwalającym zaostrzenie NS. Przyczyną bólu może być choroba współistniejąca (m.in. choroba zwyrodnieniowa stawów, choroba układu sercowo-naczyniowego [np. miażdżycza tętnic wieńcowych lub tętnic kończyn dolnych powodująca ból z niedokrwienia]) lub następstwo zmian ogólnoustrojowych związanych z NS (np. zaniki mięśni z powodu wyniszczenia w przebiegu kacheksji sercowej lub zespołu kruchości).

**Leczenie dolegliwości u chorych z NS prowadzi się według ogólnych zasad OP**, ponieważ dane dotyczące interwencji z zakresu OP u takich chorych są skąpe. Oznacza to konieczność zachowania większej ostrożności w doborze interwencji i wnikliwszej oceny jej efektów, w tym skutków ubocznych (szczególnie nasilenia NS lub wystąpienia zaburzeń rytmu). Niektóre leki stosowane powszechnie w OP są przeciwwskazane u chorych na choroby sercowo-naczyniowe, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą powodować pogorszenie funkcji nerek, zatrzymywanie wody w ustroju i nasilenie objawów NS oraz pogorszenie kontroli nadciśnienia tętniczego lub zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń niedokrwiennych.

**Stosowanie opioidów** u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), często towarzyszącą zaawansowanej NS, wymaga zwiększonej ostrożności z powodu ryzyka działań niepożądanych. W odniesieniu do działań niepożądanych znaczenie ma głównie kumulacja toksycznych metabolitów, przede

wszystkim 3-glukuronianów (morfiny, a prawdopodobnie także hydromorfonu i jednego z metabolitów oksykodonu), których okres półtrwania jest kilkakrotnie dłuższy w porównaniu z metabolitami odpowiedzialnymi za pożądane działanie farmakologiczne (6-glukuroniany). Dlatego wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami często nie zapobiega wystąpieniu efektów neurotoksycznych i spowodowanemu nimi pogorszeniu kontroli bólu. Bezpieczniejszą opcją niż stosowanie ww. opioidów może być zastosowanie metadonu, w przypadku którego kumuluje się jedynie substancja wykazująca zamierzone działanie farmakologiczne (metadon nie ma toksycznych metabolitów). Wystarczy więc odpowiednie wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami (w przypadkach bardzo małego zapotrzebowania na analgetyk podaje się małą dawkę, np. 1–2 mg nawet co 48 h). Metadon może wydłużać odstępek QT, co ma znaczenie zwłaszcza w przypadku stosowania dużych dawek i/lub wyjściowo wydłużonego QT (w tym zespołów wrodzonych). W odniesieniu do wszystkich opioidów obowiązuje zasada stosowania najmniejszych skutecznych dawek przez możliwie najkrótszy czas.

**Komunikacja** z osobą chorą i często także z jej najbliższymi powinna być długotrwałym procesem, postępującym wraz z progresją choroby, zależnym od gotowości chorego do udziału w nim. Na różnych etapach choroby chorzy mogą chcieć wiedzieć więcej na temat tego, w jaki sposób choroba może wpłynąć na ich życie, jakie są potencjalne korzyści i ryzyko związane z określonym leczeniem itp.

Jeśli choroba jest zaawansowana lub rozważane opcje terapeutyczne niosą ze sobą duże ryzyko lub obciążenie (np. wszczepienie urządzenia do mechanicznego wspomagania krążenia) bądź mogą istotnie wpłynąć na dalsze życie lub umieranie (np. wszczepienie automatycznego kardiowertera-defibrylatora [ICD]), może być zasadne zainicjowanie rozmowy o tym, co się wydarzy w przyszłości. Należy w niej także uwzględnić takie tematy, jak ryzyko i prawdopodobny przebieg progresji choroby oraz ryzyko śmierci i możliwy scenariusz jej wystąpienia. Gdy przyjdzie na to czas lub gdy chory o to poprosi, powinno się przejść do **planowania opieki z wyprzedzeniem**, na wypadek, gdyby chory nie mógł samodzielnie podjąć decyzji lub wyrazić swojej woli.

W terapii kardiologicznej szczególną sytuacją w aspekcie spodziewanego schyłku życia i opieki paliatywnej jest **podejmowanie decyzji dotyczących modyfikacji działania wszczepionych urządzeń elektronicznych** (*cardiac implantable electronic devices* – CIED), przede wszystkim ICD i urządzeń do terapii resynchronizującej (CRT) z opcją defibrylacji (CRT-D). Ich przeprogramowanie w odpowiednim momencie może uchronić chorego od terapii daremnej w okresie umierania – czyli wystąpienia sytuacji, gdy w pełni aktywne urządzenie (ICD/CRT-D), rozpoznawszy określony rodzaj tachyarytmii, wyzwala boleśnie odczuwane przez umierającego wyładowania, przez co przyczynia się do jego cierpienia i przedłużenia agonii. Kiedy częstoskurcz komorowy, a zwłaszcza migotanie komór mogłyby w łagodny sposób doprowadzić do końca życia, ich przerywanie, niekiedy wielokrotne, doprowadza do sytuacji, w której śmierć następuje niewiele później w wyniku mechanizmu niezależnego od zaburzeń

rytmu (np. w następstwie schyłkowej NS, która może przebiegać także z niewydolnością innych narządów). Niestety większość chorych z wszczepionym CIED wchodzi w okres umierania z w pełni aktywnym urządzeniem. Wyjściem awaryjnym, jeśli chory jest w stanie agonalnym, a urządzenie dostarcza wysokonapięciowych wyładowań elektrycznych (kardiowersji lub defibrylacji), jest trwałe przyłożenie (przyklejenie przyłepcem) magnesu nad miejscem, gdzie znajduje się puszka urządzenia, które zawieszają się w polu magnetycznym. Choć samą interwencję łatwo jest przeprowadzić, konieczna jest zgoda pacjenta i jej udokumentowanie w historii choroby.

Nie ma powodów, aby w celu poprawy jakości umierania rozważać wyłączenie stymulacji zapobiegającej bradykardii. Wyłączenie stymulacji nie tylko nie wydłuża umierania, ale może zwiększyć cierpienie poprzez wystąpienie objawów wynikających z przerw w pracy serca lub trwałej bradykardii.

**Chory wymaga optymalnej terapii kardiologicznej także wtedy, gdy głównym celem jest jedynie kontrola objawów i poprawa jakości ostatniego okresu życia**, choć może być wówczas mniej intensywne. Stosowane leczenie powinno zapewnić w miarę optymalne funkcjonowanie układu krążenia przy zminimalizowanym ryzyku wywołania objawów niepożądanych (takich jak np. suchość w jamie ustnej przy stosowaniu diuretyków czy hipotensja przy stosowaniu leków blokujących układ renina–angiotensyna–aldosteron) i uciążliwości związanych z leczeniem (takich jak konieczność hospitalizacji na oddziale intensywnego nadzoru, monitorowania leczenia czy stosowania ciągłych wlewów *i.v.*). Utrzymanie terapii  $\beta$ -blokerami, nawet w zmniejszonych dawkach, może zapobiegać tachykardii, czasem odczuwanej przez chorych jako nieprzyjemne kołatanie serca. Leki, które wykazują jedynie odległe korzystne działanie, prawdopodobnie można odstawić – dotyczy to np. statyn, a także kwasu acetylosalicylowego przyjmowanego w ramach profilaktyki pierwotnej, a nawet wtórnej, jeśli w ostatnim czasie nie występowały ostre zdarzenia wieńcowe ani nie wszczepiono stentów.

Ważne jest, aby chory wiedział, że ograniczenie leczenia kardiologicznego, które nie przyniesie mu wymiernych korzyści – szczególnie decyzja o nieintensyfikowaniu leczenia w razie zaostrzenia NS, niepodejmowaniu resuscytacji w razie zatrzymania krążenia oraz modyfikacji działania CIED – nie wiąże się z zaniechaniem leczenia poprawiającego komfort życia. Muszą o tym pamiętać także lekarze i inni pracownicy medyczni, by nie ograniczali wszelkich form leczenia u chorych, u których podjęto decyzję o niepodejmowaniu reanimacji.

### 3. Opieka paliatywna w chorobach układu oddechowego

#### Wskazania do opieki paliatywnej

Choroby układu oddechowego lub inne choroby prowadzące do zaburzeń funkcjonowania układu oddechowego, które mogą wymagać opieki paliatywnej (OP), występują w każdym okresie życia: zarówno u dzieci i młodych dorosłych (np. mukowiscydoza, dystrofia Duchenne'a), jak i u osób starszych (np. przewlekła obturacyjna choroba płuc [POChP], rak płuca lub idiopatyczne włóknienie płuc [IPF]). Włączenie OP pozwala lepiej zapanować nad dolegliwościami, poprawić jakość życia, a w przypadku raka płuca – nawet wydłużyć przeżycie. Im wcześniej wdroży się OP, równoległe z leczeniem przyczynowym, tym większe korzyści przyniesie.

Przewlekłe choroby układu oddechowego zwykle wiążą się ze współwystępowaniem innych chorób przewlekłych, dlatego najlepszym rozwiązaniem jest wielospecjalistyczna opieka i dobra współpraca personelu medycznego, chorego i jego bliskich.

Wskazania do OP zależą przede wszystkim od oceny potrzeb, zwłaszcza odnoszących się do łagodzenia dolegliwości oraz pomocy w złożonych problemach ze sfery psychospołecznej czy duchowej. W większości chorób układu oddechowego bierze się pod uwagę przewlekłą niewydolność oddychania, trudne do opanowania objawy (zwłaszcza duszność), zależność od drugiej osoby, parametry życiowe wskazujące na końcowy etap życia oraz społeczną i rodzinną sytuację chorego. Istotne znaczenie w planowaniu sposobu opieki ma także ocena rokowania u danego chorego; jest ona jednak trudna w poszczególnych chorobach układu oddechowego. Przykładem jest przewidywanie zgonu u chorych na raka płuca i chorych na POChP. U tych pierwszych przebieg zaawansowanej choroby jest łatwiejszy do przewidzenia, podczas gdy w tej drugiej grupie zdarzają się wieloletnie przeżycia chorych z bardzo upośledzoną czynnością płuc albo odwrotnie – chorzy z zadowalającą czynnością płuc umierają podczas „niespodziewanego” zaostrzenia. Z uwagi na m.in. nieprzewidywalny przebieg wielu postępujących chorób należy wcześniej włączyć OP.

W wielu przypadkach opieka domowa jest dla chorych najkorzystniejsza, pozwala bowiem na przeżycie ostatniej fazy choroby wśród bliskich, w znanym otoczeniu, bez nieproporcjonalnych działań medycznych. Mimo to przy ograniczonych możliwościach prowadzenia OP w warunkach domowych chorzy w ostatniej fazie życia często są kierowani na oddziały szpitalne.

#### Interwencje z zakresu opieki paliatywnej

Chorzy na postępujące choroby układu oddechowego potrzebują rzetelnych informacji dotyczących samej choroby, jej przebiegu oraz scenariuszy jej ostatniego etapu – umierania. Warto uświadomić chorym, że OP nie jest

zarezerwowana dla końcowego okresu życia, co z reguły ułatwia im akceptację tej formy opieki. Pomocne mogą być stowarzyszenia chorych oraz grupy wsparcia, szczególnie w przypadku rzadszych chorób, takich jak IPF czy mukowiscydoza.

Zasadnicze znaczenie ma właściwa komunikacja i umiejętność podejmowanie rozmowy z chorym i jego bliskimi. W przypadku postępującej przewlekłej niewydolności oddychania taką rozmowę powinno się podejmować przynajmniej raz do roku. Powinna się ona skupiać na potrzebach i oczekiwaniach chorego. W odpowiednim momencie należy również podnieść kwestię postępowania w sytuacji, gdy chory nie będzie mógł samodzielnie podejmować decyzji (np. odnośnie do stosowania zabiegów reanimacyjnych i mechanicznej wentylacji).

Chorzy na choroby układu oddechowego cierpią z powodu dokuczliwych objawów, które należy skutecznie opanowywać: przede wszystkim duszności (rozdz. XV.B.2) i przewlekłego kaszlu (rozdz. XV.B.2) oraz lęku i depresji. Wielu chorych wymaga domowego leczenia tlenem z powodu przewlekłej niewydolności oddychania; ułatwieniem może być dla nich możliwość korzystania z lekkich przenośnych koncentratorów tlenu.



**B**

# Postępowanie w wybranych objawach chorobowych

Piotr Z. Sobański (B.1, B.2), Małgorzata Krajnik (B.1–3, B.7), Ewa Jassem (B.3), Wojciech Leppert (B.4–6), Jacek Łuczak<sup>†</sup> (B.4–6), Jacek Szepietowski (B.7), Maciej Sopata (B.8), Elżbieta Tomaszewska (B.8), Iwona Zaporowska-Stachowiak (B.9, B.10), Lidia Gorzelińska (B.9), Aleksandra Kotlińska-Lemieszek (B.10), Leszek Pawłowski (B.10)

## 1. Ból u chorego na nowotwór

### → DEFINICJA

Ból jest subiektywnym, przykrym doświadczeniem czuciowym i emocjonalnym, związanym z zaistniałym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek. Określenie „ból u chorego na nowotwór” obejmuje wszystkie rodzaje bólu występujące w przebiegu choroby nowotworowej, z uwzględnieniem nie tylko przyczyn somatycznych, ale również psychologicznych, społecznych i duchowych.

### → ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Rodzaje i ocena bólu – rozdz. IX.A.1.1.1.

Ból u chorego na nowotwór może być spowodowany:

- 1) bezpośrednio przez nowotwór naciekający lub uciskający różne struktury albo przez jego powikłania (np. patologiczne złamanie kręgu wskutek przerzutu nowotworowego)
- 2) przez stany związane z chorobą nowotworową (np. ból mięśniowo-powięziowy związany z wyniszczeniem)
- 3) przez leczenie onkologiczne (np. pleksopatie po radioterapii, neuropatie po chemioterapii)
- 4) choroby współistniejące (np. ból głowy, ból wieńcowy).

### → LECZENIE

Podstawowe warunki skutecznego leczenia bólu to:

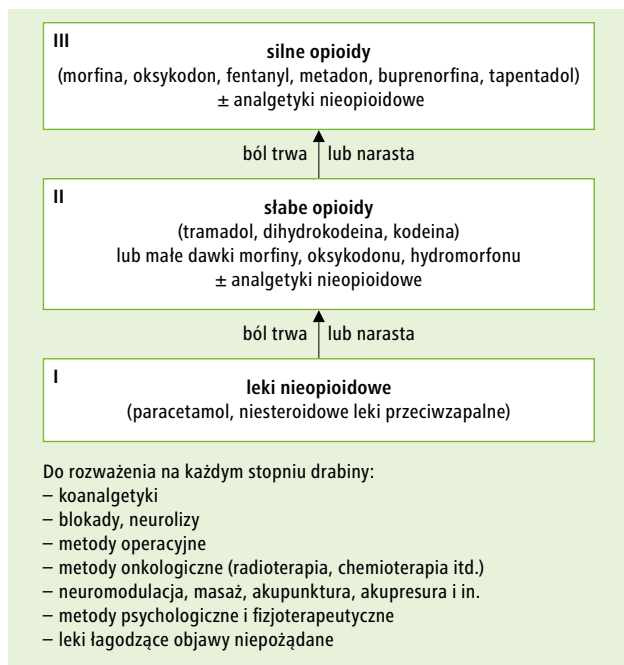
- 1) staranne rozpoznanie rodzaju bólu i w zależności od tego wybór metody leczenia
- 2) ciągle monitorowanie efektów leczenia i skutków niepożądanych.

#### Leczenie farmakologiczne

Stosuje się **analgetyki** – typowe leki przeciwbólowe, oraz **koanalgetyki** – leki niebędące analgetykami, ale w pewnych rodzajach bólu wykazujące własną aktywność przeciwbólową lub wspomagające działanie analgetyków.

W 70–90% przypadków możliwe jest osiągnięcie zadowalającego złagodzenia bólu, a czasem nawet jego całkowite ustąpienie, za pomocą prostych metod farmakologicznych. Zasady ich stosowania zostały opracowane przez WHO i opierają się na:

- 1) podawaniu leków, jeśli to tylko możliwe, *p.o.* – droga doustna jest najbezpieczniejsza i wygodna dla chorych. Jeżeli jednak chory nie może przyjmować leków *p.o.* (z powodu nudności, wymiotów, zaburzeń połykania lub wchłaniania), alternatywą jest droga podskórna (lub dożylna, zwłaszcza u chorych z wkluciem/dostępem dożylnym). Niektóre analgetyki opioidowe można stosować przezskórnie; należy jednak pamiętać, że droga przezskórna nie jest zalecana w przypadku niestabilnego bólu, u chorych dotychczas nieprzyjmujących opioidów oraz w sytuacji zaburzeń wchłaniania leku z systemu transdermalnego (wzmózona potliwość, skóra zmieniona chorobowo) lub perfuzji skóry – zarówno hipoperfuzji (np. we wstrząsie i u osób umierających), jak i hiperperfuzji (np. u chorych gorączkujących czy w czasie upałów). Z wymienionych powodów nie należy także rozpoczynać leczenia systemami przezskórnymi u chorych umierających.
- 2) podawaniu leków „według zegarka” (w bólu przewlekłym) – nie w razie potrzeby, ale w stałych odstępach czasowych zależnie od farmakokinetyki analgetyku, tak aby zapewnić stałe stężenie leku i stały efekt terapii, a przez to zapobiec nawrotom dolegliwości. Oprócz leczenia podstawowego należy przepisać dawki ratunkowe leku w postaci preparatu o natychmiastowym uwalnianiu, podawane w przypadku bólu przebijającego lub wystąpienia nowego rodzaju bólu.
- 3) indywidualizacji leczenia w zależności od rodzaju bólu (somatyczny, trzewny, neuropatyczny, kostny, mieszany) i jego pochodzenia; zalecane dawki powinny zmniejszać natężenie bólu do poziomu akceptowanego przez chorego (częściej jest to złagodzenie bólu niż jego całkowite ustąpienie)



Ryc. XV.B.1-1. Drabina analgetyczna WHO w połączeniu z innymi metodami leczenia bólu

4) dbałości o szczegóły – np. porę przyjęcia pierwszej i ostatniej dawki leku przeciwbólowego w ciągu dnia należy dopasować do czasu snu chorego.

Schemat leczenia przeciwbólowego (w tym dawki podstawowe i ratunkowe) powinien zostać dokładnie rozpisany dla chorego i jego bliskich i obejmować nazwy leków, przyczyny ich stosowania, dawki i odstępy czasowe między nimi, a także możliwe skutki niepożądane. Pomocna może być drabina analgetyczna WHO (ryc. XV.B.1-1). W przypadku bólu o małym natężeniu leczenie zwykle rozpoczyna się od leków z I stopnia, a w razie ich niedostatecznej skuteczności przechodzi się na II, a potem III stopień drabiny analgetycznej. W przypadku bólu o znacznym natężeniu u chorego na nowotwór zwykle już od początku terapii stosuje się opioიდy, bez względu na mechanizm powstawania bólu. Na każdym stopniu drabiny analgetycznej należy rozważyć wskazania do stosowania koanalgetyków oraz leków łagodzących objawy niepożądane.

### 1. Analgetyki I stopnia

Na I stopniu drabiny znajdują się nieopioიდowe leki przeciwbólowe (**paracetamol**, **niesteroidowe leki przeciwzapalne** [NSLPZ] i **metamizol**) razem z niezbędnymi lekami wspomagającymi (np. leczącymi objawy niepożądane czy inne dolegliwości).

**Paracetamol** jest nieopioიდowym analgetykiem o działaniu ośrodkowym, które rozpoczyna się szybko (15–30 min) i trwa krótko (do 4–6 h). Nie należy przekraczać 15 mg/kg mc. (maks. 1 g) na 1 dawkę *p.o./i.v.*; można ją powtórzyć maks. 4×/d. Maks. dawka dobową u osoby dorosłej bez czynników ryzyka hepatotoksyczności lub cech upośledzenia czynności nerek wynosi 4 g, a u osób w podeszłym wieku lub niedożywionych 3 g (2 g wg niektórych ekspertów). Ostra niewydolność wątroby może wystąpić u osób wyniszczonych nawet po kilkudniowym

przyjmowaniu dawek 4 g/d. Dlatego zaleca się, aby modyfikować dawkę w zależności od masy ciała i uwzględniać czynniki ryzyka hepatotoksyczności, takie jak podeszły wiek, wyniszczenie, głodzenie/jadłowstręt, równoczesne przyjmowanie induktorów enzymów wątrobowych (takich jak karbamazepina, ryfampicyna, fenytoina, fenobarbital, dziurawiec) czy picie alkoholu. W celu zmniejszenia liczby pacjentów przyjmujących długotrwale paracetamol Palliative Care Formulary 7 doradza, by w ciągu 2 dni od rozpoczęcia podawania tego leku ocenić, czy jest on na tyle skuteczny, aby uzasadnione było stosowanie go przewlekłe.

NSLPZ są lekami pierwszego wyboru w bólu kostnym, mięśniowo-powięziowym oraz zapalnym. Szczególnie w tych sytuacjach zaleca się próbę stosowania tych leków z oceną ich skuteczności, nawet jeśli chory otrzymuje silny opioიდ. W innych zespołach bólowych także rozważa się łączenie NSLPZ z opioიდami ze względu na możliwy synergizm działania przeciwbólowego. Należy ocenić ryzyko objawów niepożądanych m.in. gastroenterologicznych, kardiologicznych i nerkowych oraz przeanalizować wskazania do profilaktyki powikłań ze strony przewodu pokarmowego. W przypadku skojarzenia NSLPZ z paracetamolem można spodziewać się addycyjnego efektu przeciwbólowego, ale także skutków niepożądanych.

**Metamizol** jest analgetykiem nieopioიდowym pozbawionym działania przeciwzapalnego, wykazującym dodatkowo działanie spazmolityczne. U chorych na nowotwór najczęściej jest stosowany w leczeniu bólu o charakterze kolkowym i bólu przebijającego. Nie zaleca się jego codziennego podawania przez >7 dni z uwagi na zwiększenie ryzyka skutków niepożądanych, szczególnie ze strony układu krwiotwórczego.

Jeśli osiągnięto zadowalającą kontrolę bólu po zastosowaniu leków z II lub III stopnia drabiny analgetycznej i chory otrzymuje nadal nieopioიდowe leki przeciwbólowe (z I stopnia drabiny), należy zweryfikować zasadność ich dalszego przewlekłego stosowania. Można to zrobić poprzez próbne zmniejszenie jego dawki lub odstawienie nieopioიდowego leku przeciwbólowego. Jeżeli ból powróci, należy zwiększyć jego dawkę do wyjściowej lub ponownie włączyć do terapii. Wątpliwości budzi zasadność łączenia paracetamolu z silnymi opioიდami, ponieważ nie ma danych potwierdzających skuteczność takiego postępowania w leczeniu bólu u chorych na nowotwór.

### 2. Analgetyki II stopnia

Na II stopniu drabiny znajdują się tzw. słabe opioიდy (kodeina, dihydrokodeina i tramadol), małe dawki morfiny, oksykodonu, hydromorfonu (tab. XV.B.1-1). Można je stosować w połączeniu z analgetykami nieopioიდowymi i lekami wspomagającymi.

Zgodnie z zaleceniami EAPC (2012) małe dawki silnych opioიდów: morfiny ( $\leq 30$  mg/d), oksykodonu ( $\leq 20$  mg/d) lub hydromorfonu ( $\leq 4$  mg/d; w Polsce niedostępny) traktuje się jako II stopień drabiny analgetycznej. Coraz częściej podkreśla się brak uzasadnienia farmakologicznego dla stosowania słabych opioიდów oraz że korzyści ze stosowania np. małych dawek morfiny są większe i szybciej osiągnane. U dzieci w ogóle nie należy stosować słabych opioიდów.



Tabela XV.B.1-1. Opioidy II stopnia drabiny analgetycznej dostępne w Polsce

Opioid	Postać leku	Dawkowanie wstępne	Dobowa dawka maksymalna
dihydrokodeina	tabletki o przedłużonym uwalnianiu	60 mg co 12 h	240 mg
kodeina	tabletki o natychmiastowym uwalnianiu, krople <sup>a</sup>	10–20 mg co 4–6 h	240 mg
tramadol	tabletki o natychmiastowym uwalnianiu, krople	25–50 <sup>b</sup> mg co 8, 6 lub 4 h	400 mg
	tabletki, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu	50–100 mg co 12 h	
	iniekcje s.c.	25–50 mg co 6–8 h lub co 4 h	
małe dawki morfiny (≤30 mg/d), oksykodonu (≤20 mg/d), hydromorfonu (≤4 mg/d)			
<sup>a</sup> Do przygotowania w aptece (w Polsce nie ma gotowych preparatów „czystej” kodeiny). Ponadto dostępne są preparaty złożone kodeiny z paracetamolem – dawkowanie nieco odmienne; należy zwrócić uwagę na ryzyko przekroczenia dawek maksymalnych paracetamolu.			
<sup>b</sup> U osób obciążonych większym ryzykiem działań niepożądanych (np. starszych i wyniszczonych) lepiej rozpocząć od 12,5–25 mg w postaci kropli.			

**Kodeina** wykazuje działanie przeciwbólowe po przemianie w wątrobie w morfinę przy udziale izoenzymu CYP2D6. Polimorfizmy genowe dotyczące tego izoenzymu powodują u osób wolno metabolizujących (5–10% rasy białej) bardzo małe działanie przeciwbólowe kodeiny, natomiast u osób szybko metabolizujących (1–7% rasy białej) z kodeiny powstaje większa ilość morfiny, co może prowadzić do zagrażających życiu objawów przedawkowania. Leczenie rozpoczyna się np. od 10–20 mg co 4–6 h *p.o.* (niektórzy podają 10–30 mg co 4–6 h *p.o.*) i w razie potrzeby dawki zwiększa się stopniowo do maks. 240 mg/d.

**Dihydrokodeina** jest półsyntetycznym analogiem kodeiny, o prawie 2-krotnie większej niż kodeina sile działania analgetycznego, w Polsce dostępnym tylko w formie preparatu doustnego o zmodyfikowanym uwalnianiu. Stosuje się początkowo 60 mg co 12 h, w razie potrzeby maksymalnie 120 mg co 12 h.

**Tramadol** jest nie tylko słabym opioidem, ale także ma nieopiodowe działanie analgetyczne przez wpływ na przewodnictwo noradrenergiczne (hamowanie wychwyty zwrotnego) i serotonergiczne (zwiększenie uwalniania). Efekt opioidowy zależy w dużej mierze od metabolizmu z udziałem CYP2D6 do bardziej aktywnego metabolitu (M1), stąd u osób wolno metabolizujących działanie przeciwbólowe tramadolu może być słabsze. W związku ze zwiększeniem uwalniania serotoniny z zakończeń presynaptycznych może wywołać zespół serotonergiczny i obniżyć próg drgawkowy, szczególnie przy równoczesnym podawaniu leków zwiększających stężenie serotoniny w synapsach (nie wolno go stosować razem z inhibitorami MAO ani w ciągu 14 dni od ich odstawienia; nie należy go podawać łącznie z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi i inhibi-

Tabela XV.B.1-2. Opioidy III stopnia drabiny analgetycznej dostępne w Polsce (z wyłączeniem preparatów do podawania *i.v.* lub *s.c.*)

Opioid	Przykłady preparatów
morfina	tabl. podzielne o natychmiastowym uwalnianiu 20 mg, roztwór wodny i krople
	tabl. o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu (10, 30, 60, 100, 200 mg) do stosowania co 12 h
fentanyl	systemy transdermalne (12, 25, 50, 75, 100 µg/h), zmieniane co 72 h
buprenorfina	preparaty przezskórnokrwotne (podpoliczkowe, podjęzykowe oraz donosowe) stosowane w bólu przebijającym (dawki indywidualnie miareczkowane)
	systemy transdermalne (35, 52,5, 70 µg/h), zmieniane co 72–96 h (w zależności od preparatu)
metadon	tabl. podjęzykowe (0,2 mg, 0,4 mg), do stosowania co 6–8 h lub doraźnie w leczeniu bólu przebijającego
	syrop (1 mg/ml)
oksykodon	preparat o natychmiastowym uwalnianiu – tabl. 5, 10 mg
	tabl. o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu (5, 10, 20, 40, 80 mg), do stosowania co 12 h
	tabl. o przedłużonym uwalnianiu (oksykodon + nalokson – 5 + 2,5 mg, 10 + 5 mg, 20 + 10 mg, 40 + 20 mg), do stosowania co 12 h
tapentadol	tabl. o przedłużonym uwalnianiu (50, 100, 150, 200, 250 mg)

torami zwrotnego wychwyty serotoniny). Nie zaleca się stosowania tramadolu u chorych z padaczką w wywiadzie. Leczenie rozpoczyna się od preparatów o natychmiastowym uwalnianiu, zazwyczaj w dawce 25–50 mg co 8–6–4 h *p.o.* (u starszych lub wyniszczonych albo w przypadku upośledzenia czynności nerek zaleca się rozpoczynanie od mniejszych dawek początkowych – 12,5–25 mg); jeśli trzeba, dawkę zwiększa się stopniowo do maksymalnie 400 mg/d (dawka maks. – tab. XV.B.1-1). Jest przeciwwskazany u chorych z upośledzoną czynnością nerek przy klirensie kreatyniny ≤10 ml/min (w przypadku mniejszego stopnia zaburzeń czynności nerek konieczne jest zmniejszenie dawkowania). U osób w wieku ≥75 lat z dobrą czynnością nerek i wątroby dawka maksymalna nie powinna przekraczać 300 mg/d. Jego działanie przeciwbólowe jest 5–10-krotnie słabsze w porównaniu z morfiną. W Polsce dostępne są preparaty doustne o natychmiastowym uwalnianiu, preparaty doustne o przedłużonym uwalnianiu do stosowania co 12 h oraz preparaty do stosowania pozajelitowego, które można stosować *s.c.* – we wlewie ciągłym za pomocą pompy lub we wstrzyknięciach co 4–6 h. Jeśli wskazana jest zmiana drogi podania z doustnej na pozajelitową, należy podać 70–100% dobowej dawki doustnej. Tramadol w mniejszym stopniu niż kodeina i dihydrokodeina wywołuje zaparcie, natomiast często w okresie wstępnego leczenia powoduje nudności i/lub wymioty.

### 3. Analgetyki III stopnia

Na III stopniu drabiny analgetycznej znajdują się silne opioidy, takie jak morfina, oksykodon, oksykodon z naloksonem, fentanyl, buprenorfina, tapentadol i metadon (tab. XV.B.1-2), które mogą być stosowane, jeśli są do tego wskazania, łącznie z lekami wspomagającymi

**Tabela XV.B.1-3. Klasyczne miareczkowanie dawki morfiny za pomocą preparatu o natychmiastowym uwalnianiu przy przejściu ze słabego opioidu (II stopień drabiny analgetycznej)**

1. Odstawić słaby opioid.
2. Zacząć od dawki 5–10 mg morfiny co 4 h *p.o.* (u osób starszych, w złym stanie ogólnym i/lub wyniszczonych 2,5–5 mg). U osób w podeszłym wieku zwiększyć odstęp pomiędzy dawkami do 6 h, niekiedy do 8 h. Dobierając dawkę, trzeba rozważyć, czy chory nie należy do osób wolno metabolizujących w zakresie aktywności CYP2D6 (u których kodeina nie wykazuje efektu przeciwbólowego, a tramadol – o wiele słabszy). W takim przypadku wstępna dawka morfiny musi być mniejsza, taka jak u chorych, którzy nie przyjmowali opioidów. Skuteczność morfiny *p.o.* najlepiej oceniać w okresie jej maksymalnego działania przeciwbólowego, czyli 60–90 min po podaniu (jeśli do tego czasu efekt jest niezadowalający, nie można oczekiwać, że będzie lepszy później).
3. Zalecić dawki dodatkowe morfiny w razie bólu, zazwyczaj równe 50–100% dawki podawanej regularnie co 4 h.
4. Jeśli ból nie jest wystarczająco łagodzony i chory przyjmuje dodatkowo >2 dawki ratunkowe na dobę, zwiększać dawki zwykle nie więcej niż o 25–50% co 1–2 dni (opierając się na ocenie efektu analgetycznego i sumy dawek dodatkowych), dopóki nie osiągnie się zadowalającej kontroli bólu, przy dobrze kontrolowanych objawach niepożądanych.
5. Po ustaleniu zapotrzebowania na morfinę o natychmiastowym uwalnianiu przejść na preparat o kontrolowanym uwalnianiu: morfiny *p.o.* lub w zależności od sytuacji na oksykodon *p.o.* o kontrolowanym uwalnianiu, fentanyl przeskórny lub buprenorfina przeskórna (przy zmianie substancji czynnej – konieczne przeliczenie na dawki równoważne)<sup>a</sup>.
6. Pamiętać o dawkach ratunkowych, np. morfiny o natychmiastowym uwalnianiu; zazwyczaj 1/10–1/5 dawki dobowej (uwzględniając dawki równoważne).

**Uwaga:** podczas wprowadzania morfiny (i każdego innego opioidu) należy wyjaśnić choremu zasadność takiej decyzji. Zapytać go, co o tym sądzi, jakie są jego poglądy i przekonania na temat tych leków. Jeśli ma obawy i lęki – należy starać się poznać ich istotę i porozmawiać z nim na ten temat. Trzeba także wyjaśnić choremu i bliskim, jakich objawów niepożądanych można się spodziewać i jak zareagować w przypadku ich wystąpienia (warto przygotować także pisemne informacje).

Chorego należy nauczyć oceny natężenia bólu i prowadzenia dzienniczka.

<sup>a</sup> p. tab. XV.B.1-4, Uwaga

i/lub analgetykami nieopiodowymi. Najczęściej leczenie opioidami z III stopnia drabiny analgetycznej rozpoczyna się, gdy leki z II stopnia drabiny analgetycznej okażą się niewystarczająco skuteczne. Należy wówczas:

- 1) odstawić słabe opioidy i rozpocząć leczenie silnym opioidem albo
- 2) w przypadku stosowania (na II stopniu) małych dawek silnych opioidów odpowiednio je zwiększyć.

**Morfina** jest silnym, niewybiórczym agonistą receptorów opioidowych  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$ . Dzięki swojej hydrofilności działa nie tylko ośrodkowo, ale i obwodowo. Stosowana ogólnoustrojowo działa przede wszystkim w mózgu i tkankach obwodowych, natomiast podana zewnątrzoponowo lub podpajęczynówkowo aktywuje swoje receptory w rdzeniu kręgowym. Morfinę stosuje się także miejscowo, bezpośrednio do tkanki zmienionej zapalnie, co daje lepszy efekt przeciwbólowy bez ośrodkowych objawów niepożądanych.

Morfina podawana ogólnoustrojowo jest metabolizowana w wątrobie, a jej metabolity są wydalane przez nerki. W niewydolności nerek dochodzi do nagromadzenia jej aktywnych metabolitów, dlatego lepiej unikać wtedy jej stosowania, albo zastosować inny opioid (np. metadon, buprenorfina lub fentanyl). Jeśli morfina jest szczególnie wskazana, np. u chorego cierpiącego z powodu duszności

(wówczas morfina jest opioidem z wyboru) w przypadku niewielkiej lub umiarkowanej niewydolności nerek, należy zmniejszyć dawkę morfiny, zwiększyć odstępy między kolejnymi dawkami lub stosować dawki tylko „w razie potrzeby”, ew. rozważyć zmianę drogi podawania na pozajelitową (co zmniejsza efekt pierwszego przejścia przez wątrobę) i ściśle monitorować leczenie oraz objawy niepożądane. Należy jednak pamiętać, że w przypadku ciężkiej niewydolności nerek okres półtrwania toksycznego metabolitu morfiny (morfino-3-glukuronian – M3G) ulega większemu wydłużeniu niż substancji macierzystej oraz aktywnego farmakologicznie metabolitu powodującego efekty pożądanego (morfino-6-glukuronian – M6G). Z tego powodu nawet przy zachowaniu ww. środków ostrożności może dojść do rozwoju działań toksycznych przy jednoczesnym braku zadowalających efektów poświadczonych.

Po podaniu *p.o.* preparatu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu efekt przeciwbólowy zaczyna ujawniać się po 30 min i trwa ~4 h. Te preparaty morfiny wykorzystuje się na etapie ustalania dawki przewlekłej (miareczkowania) oraz do leczenia bólu przebijającego, pojawiającego się, gdy chory otrzymuje silny opioid w postaci preparatu o kontrolowanym uwalnianiu (morfiny, buprenorfina, fentanylu lub oksykodonu).

**Miareczkowanie** silnego opioidu po przejściu z II stopnia drabiny analgetycznej zwykle przeprowadza się z użyciem doustnych preparatów o natychmiastowym uwalnianiu substancji czynnej, możliwe jest jednak zastosowanie od razu preparatu o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Leczenie silnymi opioidami zgodnie z zaleceniami EAPC i WHO można rozpocząć dowolnym lekiem (oprócz preparatów transdermalnych), ponieważ wszystkie mają podobną skuteczność. O wyborze leku decydują jego dostępność, cena oraz osobiste doświadczenie lekarza prowadzącego leczenie. Dlatego też najczęściej rozpoczyna się leczenie od morfiny, oksykodonu lub hydromorfonu.

Wybór pomiędzy miareczkowaniem z użyciem preparatu morfiny o natychmiastowym albo o kontrolowanym uwalnianiu zależy w dużej mierze od preferencji chorego, ale także od samej sytuacji klinicznej. Miareczkowanie z użyciem doustnych preparatów morfiny o natychmiastowym uwalnianiu wydaje się szczególnie wskazane u chorych cierpiących z powodu źle kontrolowanego bólu, między innymi dlatego, że efekt przeciwbólowy zaczyna się ujawniać już po 30 min od podania leku i trwa ~4 h (schemat postępowania w przypadku włączenia morfiny po odstawieniu słabych opioidów – tab. XV.B.1-3). Jeśli leczenie morfiną rozpoczyna się po odstawieniu słabych opioidów stosowanych w dawkach maksymalnych (gdy nie ma podejrzenia wolnego metabolizmu CYP2D6 – p. tab. XV.B.1-3), to zazwyczaj początkowo stosuje się dawki 5–10 mg co 4 h *p.o.* Niektórzy eksperci dopuszczają zamianę słabego opioidu na silny w preparacie o zmodyfikowanym uwalnianiu, pod warunkiem że ból – choć niewystarczająco kontrolowany (powód intensyfikacji leczenia przeciwbólowego z II na III stopień drabiny analgetycznej) – nie wymaga szybkiego miareczkowania dawki nowego leku. W każdym przypadku należy przepisać dawki ratunkowe nowego opioidu (tzn. dodatkowe dawki leku w celu uśmierzania bólu przebijającego) w razie potrzeby.

**Tabela XV.B.1-4. Współczynniki dawek równoważnych opioidów wg PCF6 (2017); zaznaczono ewentualne rozbieżności między zaleceniami EAPC (2012), producentów leków i PCF**

Zamiana	Przelicznik dawek	Przykład
kodeina <i>p.o.</i> → morfina <i>p.o.</i>	10:1 (9:1 do 10:1)	kodeina 240 mg/24 h <i>p.o.</i> → morfina 24 mg/24 h <i>p.o.</i>
tramadol <i>p.o.</i> → morfina <i>p.o.</i>	10:1 (5:1 do 10:1)	w przypadku 10:1 – tramadol 400 mg/24 h <i>p.o.</i> → morfina 40 mg/24 h <i>p.o.</i>
dihydrokodeina <i>p.o.</i> → morfina <i>p.o.</i>	6:1 do 10:1	w przypadku 10:1 – dihydrokodeina 240 mg/24 h <i>p.o.</i> → morfina 24 mg/24 h <i>p.o.</i>
morfina <i>p.o.</i> → oksykodon <i>p.o.</i>	1,5:1	morfina 30 mg/24 h <i>p.o.</i> → oksykodon 20 mg/24 h <i>p.o.</i>
	2:1 (wg producenta)	morfina 30 mg/24 h <i>p.o.</i> → oksykodon 15 mg/24 h <i>p.o.</i>
morfina <i>p.o.</i> → metadon <i>p.o.</i>	różny (1:4–1:12) <sup>a</sup>	włączanie metadonu jest zarezerwowane dla specjalistów medycyny paliatywnej lub medycyny bólu
morfina <i>p.o.</i> → fentanyl <i>t.d.</i>	wg producenta: 150:1 lub 100:1	morfina 90 mg/24 h <i>p.o.</i> → fentanyl 0,6 mg/24 h <i>t.d.</i> czyli 25 µg/h <i>t.d.</i> morfina 60 mg/24 h <i>p.o.</i> → fentanyl 0,6 mg/24 h <i>t.d.</i> czyli 25 µg/h <i>t.d.</i>
	wybór przelicznika opisano w ChPL	
	100:1 (wg EAPC i PCF)	morfina 60 mg/24 h <i>p.o.</i> → fentanyl 0,6 mg/24 h <i>t.d.</i> czyli 25 µg/h <i>t.d.</i>
morfina <i>p.o.</i> → buprenorfina <i>t.d.</i>	100:1	morfina 80 mg/24 h <i>p.o.</i> → buprenorfina 0,8 mg/24 h <i>t.d.</i> czyli po zaokrągleniu 35 µg/h <i>t.d.</i>
	75:1 (wg EAPC)	morfina 60 mg/24 h <i>p.o.</i> → buprenorfina 0,8 mg/24 h <i>t.d.</i> czyli po zaokrągleniu 35 µg/h <i>t.d.</i>
	75–115:1 (wg producenta)	
oksykodon <i>p.o.</i> → tapentadol <i>p.o.</i>	1:5	oksykodon 10 mg/24 h <i>p.o.</i> → tapentadol 50 mg/24 h <i>p.o.</i>
morfina <i>p.o.</i> → tapentadol <i>p.o.</i>	1:3	morfina 15 mg/24 h <i>p.o.</i> → tapentadol 50 mg/24 h <i>p.o.</i>
morfina <i>p.o.</i> → morfina <i>s.c./i.v.</i>	2:1 do 3:1	morfina 60 mg/24 h <i>p.o.</i> → morfina 20–30 mg/24 h <i>s.c.</i>

**Uwaga:** w zależności od wskazań do zamiany na inny opioid należy uwzględnić zmniejszenie wstępnej dawki drugiego opioidu w stosunku do wartości obliczonej na podstawie tablic równoważności analgetycznej (dawkę wstępną zmniejsza się o 25–75%; redukcja dawki tym większa, im większa była dawka wcześniej stosowanego opioidu lub wskazaniem do zmiany opioidu było nieuzyskanie efektu analgetycznego, rozwój tolerancji na pierwszy opioid, hiperalgezia opioidowa). Polscy eksperci (2017) przypominają też, że u pacjentów z obrzękami obwodowymi i/lub wodobrzuszem nie należy w prosty sposób przeliczać dawkowania hydrofilnej morfiny na lipofilne opioidy, gdyż duża dawka morfiny może w takich przypadkach wynikać z dużej objętości dystrybucji.

<sup>a</sup> przelicznik tym większy (tj. względna siła działania metadonu tym większa), im większa dawka wyjściowa morfiny

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, EAPC – European Association for Palliative Care, PCF – Palliative Care Formulary, *t.d.* – przezskórnie

Zazwyczaj dawka ratunkowa jest równa 50–100% dawki stosowanej co 4 h (np. 10 mg co 4 h oraz 5–10 mg w razie potrzeby), choć ostatnio podkreśla się potrzebę jej indywidualizowania. Czasami rozpoczyna się dawkowanie morfiny nawet od 2,5–5 mg co 4 h *p.o.*, np. u chorych w podeszłym wieku (u których zaleca się również wydłużenie odstępów między dawkami do 6–8 h), wyniszczonych albo gdy nie stosowano przedtem słabych opioidów. W razie niewystarczającej skuteczności dawki zwiększa się zwykle o 25–50%, nie częściej niż co 24 h (opierając się na ocenie efektu analgetycznego, skutków niepożądanych oraz sumie dawek planowych i dodatkowych). Zaprzestaje się zwiększania dawek wtedy, gdy udaje się osiągnąć zadowalające złagodzenie bólu albo gdy się pojawiają istotne objawy niepożądane. W tym drugim przypadku należy rozważyć zmianę leczenia (odstawienie morfiny i zastosowanie innego opioidu albo zmniejszenie dawki morfiny i dodanie innych leków, zastosowanie metod nefarmakologicznych itp.). Dochodzenie do dawki regularnej trwa zazwyczaj kilka dni. Zgodnie z polskimi zaleceniami (2017) w okresie miareczkowania z użyciem preparatu morfiny *p.o.* o natychmiastowym uwalnianiu co 4 h można rozważyć podawanie przed snem dawki zwiększonej o 50%. Powinno to zapewnić analgezę do godzin porannych i pozwolić na uniknięcie budzenia chorego w celu podania dawki w godzinach nocnych.

W przypadku oksykodonu zazwyczaj miareczkowanie z użyciem preparatu o natychmiastowym uwalnianiu rozpoczyna się od dawki 2,5–5 mg co 4–6 h (w zależności od sytuacji klinicznej – p. niżej).

Po uzyskaniu zadowalającej i stabilnej kontroli bólu za pomocą miareczkowania morfiny (lub oksykodonu) o natychmiastowym uwalnianiu przechodzi się do stosowania preparatów o przedłużonym uwalnianiu – doustnej morfiny lub oksykodonu, albo – szczególnie gdy istnieją wskazania do wyboru drogi przezskórnej – buprenorfiny lub fentanylu (po przeliczeniu dawek równoważnych – tab. XV.B.1-4).

Alternatywą miareczkowania z użyciem preparatów o natychmiastowym uwalnianiu jest wykorzystanie preparatów *p.o.* o kontrolowanym uwalnianiu (po odstawieniu dawki maksymalnej „słabego” opioidu [gdy nie ma podejrzenia wolnego metabolizmu w zakresie CYP2D6 – p. tab. XV.B.1-3] zastosowanie morfiny np. 20 mg [10–30 mg] co 12 h albo oksykodonu np. 10 mg co 12 h – tab. XV.B.1-5). Jak wspomniano wyżej, należy zalecić w razie potrzeby stosowanie dawek ratunkowych opioidu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu i w kolejnych dniach modyfikować dawkę regularną na podstawie analizy zapotrzebowania na dawki ratunkowe konieczne do uzyskania zadowalającej kontroli bólu. Tempo zwiększania dawki regularnej zależy od farmakokinetyki (np. dla morfiny w preparacie

Tabela XV.B.1-5. Alternatywne metody miareczkowania dawki silnego opioidu

Sytuacja kliniczna	Sposób postępowania	Uwagi
slabe opioidy w dawkach maksymalnych (gdy nie ma podejrzenia wolnego metabolizmu w zakresie CYP2D6 – p. tab. XV.B.1-3) przestają być skuteczne, ale ból narasta powoli	można zamienić słaby opioid na silny, wprowadzając od razu preparat o kontrolowanym uwalnianiu w małej dawce (np. morfinę: 20 mg <i>p.o.</i> [10–30 mg] co 12 h lub oksykodon np. 10 mg <i>p.o.</i> co 12 h)	należy zapewnić możliwość stosowania dawek ratunkowych (np. morfiny) w postaci o natychmiastowym uwalnianiu i w dalszym ciągu miareczkować dawkę opioidu. Tempo zwiększania regularnej dawki zależy od specyfiki danego preparatu – p. tekst.
ból jest bardzo nasilony i pożądane jest szybkie miareczkowanie silnego opioidu	miareczkowanie pozajelitowe: 1) morfina 1–2 mg <i>i.v.</i> co 10 min <sup>a</sup> (ew. 2–5 mg <i>s.c.</i> co 30 min <sup>b</sup> ) aż do początku zauważalnego przez chorego złagodzenia bólu lub pojawienia się objawów niepożądanych (szczególnie senności, która pojawia się wcześniej niż <i>bradypnoe</i> ) 2) kontynuowanie leczenia jako wlew ciągły <i>i.v./s.c.</i> lub w sposób frakcjonowany <i>s.c./p.o.</i> w stałych odstępach czasowych	wymaga ścisłego monitorowania chorego i dostępności naloksonu u chorych z dużym upośledzeniem perfuzji obwodowej (np. odwodnienie, wstrząs, wychłodzenie) wchłanianie leków podawanych <i>s.c.</i> może być opóźnione, a w przypadku poprawy perfuzji może dojść do nagłej absorpcji leku z „depozytu” w tkance podskórnej; w takich sytuacjach preferuje się podawanie <i>i.v.</i>

<sup>a</sup> W sytuacji ekstremalnej można skrócić odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami *i.v.* do 5 min.

<sup>b</sup> W sytuacji ekstremalnej można skrócić odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami *s.c.* do 20 min.

o kontrolowanym uwalnianiu podawanym co 12 h – nie częściej niż co 48–72 h).

W przypadku bardzo silnego źle kontrolowanego bólu może być wskazane szybkie miareczkowanie silnego opioidu, najczęściej podawanego pozajelitowo (tab. XV.B.1-5).

Równocześnie z regularnie podawanymi dawkami opioidów na wypadek bólu przebijającego należy zabezpieczyć chorego w dawki ratunkowe silnego opioidu o natychmiastowym uwalnianiu (najczęściej morfinę *p.o.*) – te dawki również wymagają indywidualnego miareczkowania, ale najczęściej wynoszą 1/10–1/6 ustalonej dawki dobowej morfiny (lub innego stosowanego opioidu w przeliczeniu na morfinę (w polskich zaleceniach proponuje się rozpoczęcie od dawek ratunkowych wynoszących 10–20% dawki dobowej). W określonych sytuacjach trzeba rozważyć stosowanie preparatu przezśluzówkowego fentanylu (p. Sytuacje szczególne – ból przebijający), którego dawki muszą być odrębnie miareczkowane.

Zawsze powinno się dążyć do wykrycia przyczyny bólu przebijającego i możliwości zastosowania innych metod postępowania (stabilizacja złamania patologicznego, blokada, koanalgetyki itp.). W okresie stabilnym przy dobrej kontroli bólu, zwłaszcza gdy chory przez kilka kolejnych dni nie potrzebował żadnej dawki ratunkowej, należy rozważyć próbę nieznacznej zmniejszenia dawki regularnie stosowanego opioidu.

Jeśli trzeba zmienić drogę podawania morfiny z *p.o.* na *s.c.* lub *i.v.*, dawkę dobową zmniejsza się zazwyczaj 2- lub 3-krotnie i podaje we wlewie ciągłym. W przypadku drogi *s.c.* możliwe jest zastąpienie wlewu ciągłego dawkami podzielonymi wstrzykiwanymi co 4 h. Należy pamiętać, że dawki ratunkowe wymagają indywidualnego miareczkowania, ale w przypadku podawania *s.c.* najczęściej wynoszą 1/10–1/6 dawki dobowej *s.c.* Natomiast wstępna dawka ratunkowa *i.v.* – zwykle 1–2 mg podana powoli i dalej odpowiednio miareczkowana, nie powinna być wyliczona jako 1/10–1/6 dawki dobowej *i.v.*, gdyż mogłaby się okazać zbyt duża i po podaniu *i.v.* spowodować objawy przedawkowania.

Morfinę stosuje się także obwodowo w bólu o podłożu zapalnym. Morfina stosowana 1–3 razy dziennie w postaci żelu 0,1% (czasem 0,3%) skutecznie zmniejsza ból towarzyszący odleżynom, owrzodzeniom podudzi lub

nowotworowym, owrzodzeniom odbytu, zapaleniu pochwy spowodowanemu przetokami czy też zapaleniom jamy ustnej lub pochwy po chemioterapii. Niekiedy stosuje się także płukanie roztworem morfiny pęcherza moczowego w bólu kurczowym wywołanym przez naciekający guz lub wstrzykuje morfinę do stawów zmienionych zapalnie.

**Oksykodon** jest (zgodnie z zaleceniami EAPC i ESMO) lekiem alternatywnym wobec morfiny, od którego również można rozpocząć stosowanie silnych opioidów. Włączając oksykodon po zaprzestaniu stosowania słabych opioidów w dawkach maksymalnych (gdy nie ma podejrzenia wolnego metabolizmu w zakresie CYP2D6 – p. tab. XV.B.1-3), podaje się go w postaci:

- 1) preparatu o natychmiastowym uwalnianiu (np. 5 mg co 4–6 h; u chorych wyniszczonych, w podeszłym wieku, z niewielkiego stopnia zaburzeniami czynności wątroby lub nerek – od 2,5 mg co 6 h
- 2) preparatu o kontrolowanym uwalnianiu – np. od 10 mg co 12 h; u chorych wyniszczonych, w podeszłym wieku, z niewielkiego stopnia zaburzeniami czynności wątroby lub nerek – od 5 mg co 12 h.

W przypadku rozpoczynania leczenia opioidami od oksykodonu bez uprzedniego stosowania słabych opioidów podaje się go w postaci preparatu o natychmiastowym uwalnianiu (np. od 2,5 mg co 4–6 h) albo o kontrolowanym uwalnianiu (np. od 5 mg co 12 h). Jeśli oksykodon w formie doustnej stosuje się po wstępnym leczeniu morfiną doustną, przyjmuje się przelicznik 1,5–2:1 (tab. XV.B.1-4).

Do leczenia bólu przebijającego u chorego leczonego oksykodonom można wykorzystywać preparaty oksykodonu lub morfiny o natychmiastowym uwalnianiu. Do stosowania przewlekłego dostępny jest doustny preparat o przedłużonym uwalnianiu złożony z oksykodonu i naloksonu (w proporcji 2:1), w którym ten ostatni zmniejsza częstość występowania poopioidowych zaburzeń jelitowych. Maksymalna dawka dobową wynosi 160 mg/80 mg. W takiej proporcji ograniczenie stanowi dawka naloksonu. W razie potrzeby zastosowania większej dawki można zwiększyć dawkę samego oksykodonu, dodając go w postaci o przedłużonym działaniu. W przypadku zaburzenia czynności wątroby należy unikać preparatów zawierających nalokson.



**Fentanyl** to lipofilny, silny wybiórczy agonista receptora opioidowego  $\mu$ , 100–150 razy silniejszy od morfiny. Duża lipofilność powoduje, że łatwo i dość szybko przenika przez barierę krew–mózg, dlatego działa ośrodkowo silniej i szybciej niż morfina, nie wykazuje za to istotnego działania obwodowego. Dzięki lipofilności fentanylu możliwe było stworzenie najczęściej stosowanej w opiece ambulatoryjnej postaci przezskórnej – systemów transdermalnych (plastrów) zmienianych co 72 h oraz postaci przezśluzówkowych stosowanych rzadziej w leczeniu bólu przebijającego.

Fentanyl przezskórnie stosuje się wtedy, gdy słabe opioidy są nieskuteczne, a zapotrzebowanie na silne opioidy jest już określone (optymalnie, gdy stabilne dawki morfiny lub innego opioidu stosowane są >1 tyg.). Jest szczególnie wskazany, gdy podawanie leków *p.o.* jest niemożliwe lub utrudnione. Nie należy go stosować w sytuacjach wymagających szybkiej modyfikacji dawek leku (np. w bólu ostrym lub niestabilnym). Efekt przeciwbólowy pojawia się po ~12 h, ale pełną skuteczność analgetyczną osiąga się po 1 lub 2 zmianach plastrów. Dawkę wstępną fentanylu najlepiej określić, stosując preparat morfiny *p.o.* (tab. XV.B.1-6); trzeba jednak pamiętać, że przeliczanie dawek doustnej morfiny na przezskórny fentanyl jest orientacyjne. U ~10% chorych po zamianie morfiny na fentanyl wystąpi trwający kilka dni zespół abstynencyjny, głównie pod postacią zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Podawanie dodatkowych dawek morfiny w razie potrzeby zazwyczaj prowadzi do ustąpienia tych objawów. W przypadku leczenia przezskórnego obowiązują takie same zasady konieczności zapewnienia dawek ratunkowych jak w przypadku przewlekłego leczenia doustnego.

Fentanyl z powodu łatwiejszego przenikania przez barierę krew–mózg jest bardziej niebezpieczny u chorych z dusznością i zagrożonych niewydolnością ośrodka oddechowego. Trzeba pamiętać, że znaczące stężenie fentanylu we krwi utrzymuje się jeszcze przez co najmniej 24 h po odklejeniu systemu transdermalnego (a niekiedy, zwłaszcza u osób starszych, o wiele dłużej). Długi czas eliminacji wynika z powolnego uwalniania się lipofilnego leku z rezerwuaru w skórze i z magazynów tłuszczowych. Należy pamiętać o czynnikach modyfikujących wchłanianie leku z systemu transdermalnego (p. wyżej). U chorych wyniszczonych stężenie leku we krwi i efekt kliniczny fentanylu stosowanego przezskórnie mogą być trudne do przewidzenia. Ponadto małe stężenie albuminy w surowicy zwiększa ryzyko toksyczności tego leku, co jest wynikiem zwiększonej frakcji wolnego fentanylu. Z uwagi na możliwą śladową obecność substancji ferromagnetycznych w plastrze należy go odkleić przed badaniem techniką rezonansu magnetycznego (MR) i nakleić ponownie (nowy plaster) po jego zakończeniu. Nie wolno przecinać plastrów zbiorniczkowych, ale Palliative Care Formulary 7 odradza także przecinanie plastrów matriksowych zawierających fentanyl. Od czasu wprowadzenia plastrów uwalniających małe dawki fentanylu (12  $\mu\text{g/h}$ ) dzielenie plastrów wydaje się niepotrzebne.

Dostępne są też preparaty przezśluzówkowe fentanylu przeznaczone do łagodzenia bólu przebijającego u chorych na nowotwory leczonych przewlekle opioidami z III stopnia drabiny analgetycznej, otrzymujących  $\geq 60$  mg/d morfi-

**Tabela XV.B.1-6. Rozpoczynanie leczenia fentanylem przezskórnie po zakończeniu miareczkowania morfiną doustną**

1. Przeliczyć doustną dawkę dobową morfiny na fentanyl (np. przyjmując przelicznik 150:1<sup>a</sup>, 90 mg morfiny *p.o.* odpowiada 0,6 mg fentanylu przezskórnie = 25  $\mu\text{g/h}$ ) i dobrać plaster uwalniający w ciągu doby taką samą lub najbardziej zbliżoną ilość fentanylu. Zmniejszenie dawki wstępnej – p. tab. XV.B.1-4, Uwaga.
2. Po naklejeniu pierwszego plastra skuteczne stężenie analgetyczne osiąga się do 12 h, dlatego przechodząc z morfiny:
  - a) podawanej w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu *p.o.* – należy zastosować regularne dawki morfiny w momencie naklejenia plastra oraz po 4 i po 8 h
  - b) podawanej w preparacie o kontrolowanym uwalnianiu zapewniającym działanie przez 12 h – należy zastosować ostatnią dawkę morfiny w momencie naklejenia plastra.
3. Zalecić choremu przyjmowanie w razie potrzeby dawek ratunkowych morfiny (w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu).
4. Podliczyć zapotrzebowanie na dawki ratunkowe morfiny podczas 3. doby po naklejeniu pierwszego plastra i ocenić potrzebę zmiany dawki fentanylu. Ewentualnej zmiany na plaster z większą dawką nie dokonywać częściej niż po aplikacji 1 lub 2 kolejnych plastrów (w przypadku fentanylu, który wiąże się głównie z receptorami OUN, częstsza modyfikacja może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych).
5. Ze względu na mniejszy efekt zapierający fentanylu, w porównaniu z morfiną, przy zamianie morfiny na fentanyl zmniejszyć o połowę dawki leków przeczyszczających (a następnie miareczkować ich dawkę).
6. Zmieniać plastry co 72 h.
7. Pamiętać o dawkach ratunkowych opioidu o natychmiastowym uwalnianiu (zwykle morfiny), wynoszących  $\frac{1}{10}$ – $\frac{1}{6}$ <sup>b</sup> dawki dobowej fentanylu (uwzględniając przelicznik). Np. przy stosowaniu plastra 25  $\mu\text{g/h}$  dawka ratunkowa morfiny *p.o.* w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu zazwyczaj wynosi 5–10 mg (jeśli użyć przelicznika 1:100) lub 7,5–15 mg (jeżeli użyć przelicznika 1:150)<sup>c</sup>.

<sup>a</sup> Producent fentanylu zaleca przelicznik morfiny na fentanyl 150:1 lub 100:1, w zależności od sytuacji klinicznej (p. ChPL); w Palliative Care Formulary 7 oraz w wytycznych European Association for Palliative Care wskazuje się na 100:1.

<sup>b</sup> wg Palliative Care Formulary 7 –  $\frac{1}{10}$ – $\frac{1}{6}$ ; wg polskich zaleceń 2017 – 10–20%

<sup>c</sup> Czasem wystarcza mniejsza dawka ratunkowa.

ny *p.o.* lub równoważne dawki innego silnego opioidu przez  $\geq 7$  dni. Charakteryzują się one szybkim początkiem działania przeciwbólowego (5–15 min, w zależności od preparatu). Podaje się je donosowo, podpoliczkowo lub podjęzykowo. Dawkę ratunkową fentanylu należy miareczkować nie tylko przy rozpoczynaniu stosowania w bólu przebijającym (niezależnie od dawki regularnie podawanego opioidu), ale także przy zmianie rodzaju preparatu fentanylu (np. z donosowego na podpoliczkowy i odwrotnie, a także różnych preparatów donosowych) oraz w przypadku istotnej zmiany dawkowania opioidu stosowanego w leczeniu bólu podstawowego. Optymalną dawkę (ustaloną w procesie miareczkowania) można podawać maks. 4  $\times$  dz., nie częściej niż po 4 h od poprzedniego epizodu. Szybkie działanie analgetyczne daje uczucie ulgi z powodu ustępowania bólu, a u niektórych osób także przyjemnego „odurzenia”, które może się stać przyczyną nadużywania preparatu; stąd konieczność ścisłego monitorowania tego leczenia.

**Buprenorfina** to lipofilny, silny częściowy agonista receptora opioidowego  $\mu$  i antagonist receptoru  $\kappa$  oraz słaby agonista receptora ORL-1 (*opioid receptor-like 1*). W opiece paliatywnej wykorzystuje się buprenorfinę przede wszystkim w preparatach przezskórnych.



**Tabela XV.B.1-7. Rozpoczynanie leczenia buprenorfiną przezskórnie po zakończeniu miareczkowania morfiną doustną**

1. Przeliczyć doustną dawkę dobową morfiny na buprenorfinę, przyjmując przelicznik średnio 100:1, dobrać plaster uwalniający w ciągu doby taką samą lub najbardziej zbliżoną ilość buprenorfiny (np. dla 84 mg morfiny – buprenorfiny 35 µg/h)<sup>a</sup>. Zmniejszenie dawki wstępnej – p. tab. XV.B.1-4, Uwaga.
2. Po naklejeniu pierwszego plastra stężenie analgetyczne osiąga się po 12–24 h, lecz w dalszym ciągu narasta ono przez 32–54 h. Należy kontynuować dotychczasowe leczenie morfiną jeszcze przez 12 h; można zastosować:
  - a) preparat o natychmiastowym uwalnianiu *p.o.* – w momencie naklejenia plastra oraz po 4 i po 8 h
  - b) preparat o kontrolowanym uwalnianiu zapewniający działanie przez 12 h – w momencie naklejenia plastra.
3. Zalecić choremu przyjmowanie w razie potrzeby dawek ratunkowych morfiny (w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu).
4. Zapotrzebowanie na dawki ratunkowe oceniać w 4. dobie po naklejeniu plastra<sup>b</sup>. Ze względu na długie osiągnięcie równowagi farmakologicznej (>9 dni) być może lepiej zwiększyć dawkę (jeśli trzeba) dopiero po tygodniu, czyli po drugim plastrze (choć, o ile to konieczne, można to zrobić już po pierwszym plastrze).
5. Ze względu na mniejszy efekt zapierający buprenorfiny w porównaniu z morfiną, przy zamianie morfiny na buprenorfinę należy zmniejszyć o połowę dawki leków przeczyszczających (a następnie miareczkować ich dawkę).
6. Zmieniać plastry co 72–96 h (zgodnie z ChPL); w przypadku preparatów pozwalających na stosowanie co 96 h, aby zmniejszyć ryzyko pomyłki w dawkowaniu, można wyznaczyć stałe dni i godziny (np. poniedziałek 8.00, czwartek 20.00).
7. Należy pamiętać o dawkach ratunkowych opioиду o natychmiastowym uwalnianiu (zwykle morfiny), wynoszących  $\frac{1}{10}$ – $\frac{1}{6}$  dawki dobowej buprenorfiny (po przeliczeniu na morfinę). Np. przy stosowaniu plastra 35 µg/h dawka ratująca morfiny *p.o.* w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu wynosi 5–10 mg (jeśli użyć przelicznika 1:75) lub 7,5–15 mg (jeśli użyć przelicznika 1:100)<sup>d</sup>. Można też zastosować buprenorfinę podjęzykową (biodostępność 50%)<sup>d</sup>.

<sup>a</sup> Palliative Care Formulary proponuje przelicznik morfiny na buprenorfinę 100:1; European Association for Palliative Care – 75:1; producent leku 75–115:1.

<sup>b</sup> Ze względu na różnice w farmakokinetyce między preparatami ten opis odnosi się do preparatu buprenorfiny pozwalającego na stosowanie leku co 96 h.

<sup>c</sup> wg Palliative Care Formulary 7 –  $\frac{1}{10}$ – $\frac{1}{6}$ ; wg polskich zaleceń 2017 – 10–20%

<sup>d</sup> Czasem wystarcza mniejsza dawka ratunkowa.

Podobnie jak w przypadku innych systemów transdermalnych wskazane jest rozpoczynanie leczenia dopiero po zakończeniu miareczkowania silnego opioidu (najczęściej morfiny lub oksykodonu), czyli po określeniu dawki dobowej koniecznej do uzyskania stabilnej kontroli bólu (tab. XV.B.1-7). Polscy eksperci zalecają dawkę początkową w przedziale 17,5–35 µg/h lub właściwie wyliczoną w przypadku zamiany innego silnego opioidu na buprenorfinę stosowaną przezskórnie. W zależności od rodzaju preparatu system transdermalny zmienia się co 3 dni lub co 3–4 dni – w tym ostatnim przypadku najlepiej o stałych porach, np. wtorek 9.00, piątek 21.00 (tab. XV.B.1-7; ze względu na różnice w farmakokinetyce pomiędzy preparatami opis odnosi się tylko do preparatu oryginalnego buprenorfiny). Po naklejeniu pierwszego plastra przez pierwsze 12 h trzeba kontynuować leczenie dotychczasowym opioidem, a później zapewnić choremu możliwość przyjmowania dawek ratunkowych (zwykle morfiny). Stan równowagi farmakokinetycznej zostaje osiągnięty po 2–3 zmianach plastra. Obserwacje kliniczne wskazują, że co prawda dawkę można,

o ile to konieczne, zwiększyć przy pierwszej zmianie plastra, ale lepiej zrobić to dopiero po tygodniu (przy 2. zmianie plastra; tab. XV.B.1-7). W Polsce przyjęta maksymalna dawka dobową buprenorfiny w preparacie przezskórnym wynosi 140 µg/h (2 systemy transdermalne po 70 µg/h).

Po przejściu z morfiny na buprenorfinę może wystąpić zespół abstynencyjny, podobny jak w przypadku fentanylu (p. wyżej), z powodu częściowego antagonizmu w stosunku do receptorów opiodowych  $\kappa$  i  $\delta$ . Z uwagi na możliwą śladową obecność substancji ferromagnetycznych w plastrze należy go odkleić przed badaniem MR i nakleić ponownie (nowy plaster) po jego zakończeniu. Plaster można zastosować na to samo miejsce po upływie  $\geq 9$  dni.

W leczeniu bólu przebijającego można stosować buprenorfinę podjęzykowo, chociaż niektórzy ze względu na długi czas działania (6–9 h) nie zalecają takiego postępowania. Zwykle jako dawkę wstępną podaje się 0,2 mg *s.l.*, jednak wydaje się, że można wziąć pod uwagę wielkość dawki regularnej, pamiętając przy tym, że biodostępność preparatów podjęzykowych wynosi 50%. Kinetyka wiązania buprenorfiny z receptorami jest wolniejsza, czas konieczny do wystąpienia działania po podaniu *s.l.* jest podobny jak w przypadku morfiny podanej *p.o.*, ale wystąpienie maksymalnego działania zachodzi wolniej, o czym należy poinformować chorego przyzwyczajonego do stosowania morfiny *p.o.* jako leku ratunkowego w przypadku bólu przebijającego. Dawkę podjęzykową podaje się, jeśli trzeba, zwykle nie częściej niż co 6–8 h, nie przekraczając 4 dawek na dobę. W przypadku stosowania plastrów z buprenorfiną często jako lek ratunkowy stosuje się morfinę *p.o.* w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu (dawka powinna być miareczkowana, ale zazwyczaj wynosi  $\frac{1}{10}$ – $\frac{1}{6}$  dawki dobowej buprenorfiny po przeliczeniu na dawkę równoważną morfiny) lub oksykodon. Ponieważ w fazie umierania często występuje nasilona suchość w jamie ustnej, zwykle nie zaleca się wtedy stosowania preparatów podjęzykowych (np. buprenorfiny).

Istotne stężenie leku we krwi utrzymuje się przez  $\geq 24$ –30 h po odklejeniu systemu transdermalnego. Uważa się, że buprenorfinę można stosować u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek i u dializowanych. Przy prawidłowym stosowaniu buprenorfiny nie obserwuje się depresji oddechowej, ale może ona wystąpić w razie przedawkowania. W takim przypadku zaleca się podanie doksapramu we wlewie *i.v.* (lek nieswoicie pobudzający oddychanie; niedostępny w Polsce) i naloksonu *i.v.* – w większych niż w przypadku innych opioidów dawkach (ze względu na silniejsze w porównaniu z naloksonem powinowactwo buprenorfiny do receptorów opiodowych), a po osiągnięciu zamierzonego efektu – w ciągłym wlewie *i.v.* (ze względu na długotrwałe działanie buprenorfiny).

**Tapentadol** jest agonistą receptora opiodowego  $\mu$  oraz inhibitorem zwrotnego wychwyty noradrenaliny. Złożony mechanizm jego działania tłumaczy nie tylko korzystny wpływ przeciwbólowy zwłaszcza w bólu neuropatycznym, ale także lepszy (w porównaniu z typowymi opioidami) profil objawów niepożądanych z przewodu pokarmowego. Ponadto (ze względu na metabolizm poza układem cytochromu P450) cechuje go niewielkie ryzyko interakcji z innymi lekami. Przy stosowaniu preparatów o kontrolowanym uwalnianiu dawka początkowa wynosi zwykle

50 mg 2×dz. (lub jest większa, w zależności od dawki stosowanego uprzednio innego silnego opioidu), maks. 250 mg 2×dz. Przeciwwskazany w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby lub nerek. U osób z umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby dawkowanie początkowe powinno być zmniejszone (np. 25 mg 1×dz. – nie ma odpowiednich preparatów w Polsce).

**Metadon** jest silnym agonistą receptorów opioidowych i oraz k oraz antagonistą receptora dla N-metylo-D-asparaginy (NMDA), po który sięga się zwłaszcza w razie konieczności zamiany jednego silnego opioidu (zazwyczaj morfiny lub fentanyl) na inny z powodu niewystarczającej kontroli bólu, nietolerowanych objawów niepożądanych lub rozwoju tolerancji. Dzięki blokowaniu receptorów dla NMDA może mieć przewagę nad innymi opioidami w przypadku leczenia bólu neuropatycznego. Może być stosowany w niewydolności nerek, także u chorych dializowanych (bywa nawet stosowany jako pierwszy silny opioid), ale należy wówczas uwzględnić jego wydłużony okres półtrwania. Ze względu na farmakokinetykę metadonu leczenie tym lekiem powinien rozpoczynać specjalista medycyny paliatywnej lub medycyny bólu.

**Działania niepożądane opioidów** – tab. XV.B.1-8. Należy dążyć do osiągnięcia równowagi między optymalnym efektem terapeutycznym a nasileniem objawów niepożądanych. Jeśli udało się ustalić optymalne dawkowanie opioidu (dobrze łagodzony ból, dobrze kontrolowane objawy niepożądane), warto w okresie stabilnym spróbować zmniejszyć dawkę (jeśli ból się nasili, należy powrócić do poprzedniego skutecznego dawkowania). Nie wolno, zwłaszcza w przypadku przewlekłego bólu pochodzenia nienowotworowego (p. niżej), lekceważyć ryzyka uzależnienia od opioidów, szczególnie przy niewłaściwie prowadzonej terapii przeciwbólowej, nieuwzględnieniu problemów emocjonalnych jako przyczyny niedostatecznej kontroli bólu lub występowaniu skłonności do uzależnienia od substancji psychoaktywnych (np. alkoholu).

Stosowanie opioidów wymaga zapobiegania i/lub leczenia objawów niepożądanych. Do częstych należą:

- 1) **senność** w ciągu dnia zwykle występuje na początku leczenia opioidami lub po znacznym zwiększeniu dawki i ustępuje zazwyczaj po kilku dniach. Należy chorego uprzedzić o możliwości jej wystąpienia. U osób w podeszłym wieku trzeba niekiedy zmniejszyć dawkę opioidu, a następnie ponownie zwiększać ją powoli, co 3–4 dni, aż do osiągnięcia dobrej kontroli bólu. Niekiedy może wystąpić tzw. senność przy braku aktywności, w której chorych można łatwo dobudzić i nawiązać logiczny kontakt. To zjawisko należy odróżnić od przetrwałej senności, która najczęściej jest związana z zaburzeniami metabolicznymi lub organicznymi albo z przedawkowaniem leków. U chorych z niewydolnością nerek stosujących morfinę senność może być wywołana kumulacją metabolitu o dłuższym niż morfina okresie półtrwania; drugi metabolit morfiny (M3G) o jeszcze dłuższym okresie półtrwania u chorych z niewydolnością nerek odpowiada za występowanie objawów neurotoksycznych. Przy utrzymującej się senności zawsze trzeba się zastanowić nad możliwością przedawkowania opioidu. Jeśli kontrola bólu jest zadowalająca, a senność się

Tabela XV.B.1-8. Działania niepożądane opioidów

częste	– senność – nudności – zaparcie – wymioty
rzadsze i sporadyczne	– świąd – poty – zatrzymanie moczu – suchość w jamie ustnej – zaburzenia równowagi – objawy neurotoksyczne (zaburzenia funkcji poznawczych, halucynacje o podłożu organicznym, splątanie, drgawki miokloniczne, napad <i>grand mal</i> , hiperalgezia lub alodynia, bardzo nasilona senność, śpiączka) – anafilaksja – immunosupresja – supresja hormonalna (hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowej ze zmniejszeniem stężeń LH, FSH, ACTH i hormonu wzrostu), z objawami takimi jak: utrata libido, impotencja, zaburzenia miesiączkowania, zmęczenie, jądłowstręt, biegunka, ból brzucha, wymioty, hipoglikemia, hipotensja – depresja oddechowa – obrzęk płuc

utrzymuje, należy stopniowo zmniejszyć dawkę opioidu do takiej, poniżej której zaczyna powracać ból. Trzeba wykluczyć inne przyczyny senności, np. działanie innych leków lub interakcje lekowe, odwodnienie, niewydolność nerek, hiperkalcemię, a w razie ich stwierdzenia podjąć odpowiednie działania. Jeśli chory przyjmuje równocześnie leki psychotropowe, należy zmniejszyć ich dawkę, odstawić, jeśli nie są wskazane, albo zamienić na inny lek. Utrzymująca się senność może być wskazaniem do zmiany opioidu na inny.

- 2) **nudności i wymioty** (p. rozdz. XV.B.5) spowodowane podawaniem opioidów najczęściej są związane z pobudzeniem chemoreceptorowej strefy wyzwalającej lub ze spowolnieniem opróżniania żołądka (gastropareza), rzadziej z mechanizmem przedsiolkowym. U większości chorych ustępują w ciągu kilku dni od rozpoczęcia leczenia, ale u części mogą stanowić problem przewlekły (zwłaszcza w związku z gastroparezą). Przed wdrożeniem leczenia przeciwwymiotnego należy wykluczyć inne przyczyny (w tym niedrożność przewodu pokarmowego, zaparcie, zaburzenia metaboliczne [np. hiperkalcemię], zakażenia, powikłania chemio- i radioterapii, wpływ innych leków). Gdy się rozpoczyna leczenie opioidami, należy uprzedzić chorego o możliwości wystąpienia nudności lub wymiotów typu wczesnego i ustalić z nim sposób postępowania, np. zabezpieczyć go w leki przeciwwymiotne do krótkotrwałego podawania regularnego lub tylko doraźnego. Polscy eksperci (2017) zalecają podawanie leku przeciwwymiotnego w pierwszych dniach stosowania opioidów. Najczęściej w leczeniu nudności i wymiotów spowodowanych opioidami stosuje się leki prokinetyczne (np. metoklopramid 10 mg 3×dz. *p.o.* do 5 dni) lub haloperydol (wg Palliative Care Formulary 7: początkowo w ciągłym wlewie *s.c.* 0,5–1,5 mg/d albo

*p.o./s.c.* na noc oraz w razie potrzeby, nie częściej niż co 2 h). Dawka dobową to zwykle 0,5–5 mg. Najnowsza analiza wskazuje na dobrą tolerancję krótkotrwałego stosowania haloperydolu w dawce  $\leq 2$  mg/d. Jeśli lek jest nieskuteczny, należy ponownie przeanalizować możliwe przyczyny dolegliwości i rozważyć zamianę leku na inny, np. na lewomepromazynę. Zarówno haloperydol, jak i metoklopramid mogą powodować wystąpienie objawów pozapiramidowych. Podawanie lewomepromazyny rozpoczyna się zazwyczaj od dawek 3,125–6,25 mg/d *s.c.* lub 3–5 mg *p.o.* w postaci kropli i stopniowo się je zwiększa, by uzyskać pożądaną efekt bez nadmiernej sedacji. Jednorazowe dawki 1,25–2,5 mg mogą być skuteczne.

W leczeniu nudności i wymiotów spowodowanych podawaniem opioidów stosuje się również inne niż metoklopramid leki prokinetyczne (itopryd, prukalopryd), olanzapinę, rysperydon, prochlorperazynę, tietylperazynę i dimenhydrinat.

Inną metodą jest zmiana drogi podawania opioidu, ponieważ droga pozajelitowa bywa tolerowana lepiej niż doustna. Oporne na leczenie nudności i wymioty spowodowane stosowaniem opioidu są wskazaniem do zamiany opioidu na inny i/lub ponownego rozważenia alternatywnych metod leczenia bólu.

Przy wyborze postępowania należy zwracać uwagę na ryzyko interakcji lekowych. Np. w przypadku tramadolu w leczeniu nudności i wymiotów sięga się po haloperydol lub tietylperazynę, natomiast nie powinno się stosować metoklopramidu (zmniejsza biotransformację tramadolu w aktywny metabolit O-dezmetylotramadol) i antagonistów receptora  $5\text{-HT}_3$  (setronów, ze względu na działanie przeciwserotoninowe) – leki te zmniejszają skuteczność analgetyczną tramadolu.

- 3) **zaparcie** jest najczęstszym objawem niepożądanym leczenia opioidami. Hamują one perystaltykę przewodu pokarmowego poprzez wzrost napięcia zwieraczy (zastawki krętniczno-kątniczej i odbytu), zwiększenie segmentacji jelit, zaburzenia odruchu defekacji oraz nasilenie wchłaniania wody i elektrolitów z jelita cienkiego i grubego. Coraz rzadsze wypróżniania i zaleganie twardego stolca prowadzą do zaparcia. Od początku leczenia należy stosować profilaktykę nefarmakologiczną (dieta, nawodnienie, aktywność fizyczna, uszanowanie intymności w czasie defekacji) i farmakologiczną. Prawie wszystkim chorym otrzymującym opioidy powinno się przepisać leki przeczyszczające (chyba że istnieją przyczyny, aby tego nie robić, np. biegunka lub niedrożność). Mimo że buprenorfina, fentanyl, metadon i tramadol powodują zaparcie w mniejszym stopniu niż morfina i kodeina, to większość chorych leczonych tymi lekami również musi regularnie przyjmować środki przeczyszczające, zwłaszcza dlatego, że u pacjentów objętych opieką paliatywną występowanie zaparcia zależy od wielu czynników, nie tylko od wpływu samych leków opioidowych. Należy jednak uwzględnić różnice między opioidami, dlatego zaleca się, aby przy zmianie morfina na fentanyl lub buprenorfinę zmniejszyć o połowę dawki dotychczas stosowanych leków przeczyszczających, a następnie je miareczkować.

Choremu trzeba wytłumaczyć znaczenie profilaktyki i leczenia zaparcia podczas stosowania opioidów. W zależności od stanu chorego należy ustalić z nim odpowiednią dietę, zwrócić uwagę na ilość przyjmowanych płynów, zalecić, o ile istnieje taka możliwość, bardziej aktywny tryb życia (wstawanie z łóżka i spędzanie części dnia na siedząco w fotelu). Przy podejrzeniu zatkania jelit kałem, a także w razie biegunki i nietrzymania stolca (tzw. fałszywa biegunka przy zaccopowaniu kałem) należy wykonać badanie palcem przez odbytnicę, brak stolca w odbytnicy nie wyklucza jednak zatkania kałowego. W razie zaccopowania kałem najpierw należy odblokować odbytnicę. Dalsze postępowanie – p. rozdz. XV.B.6.

- 4) **inne** (rzadkie i sporadyczne) – tab. XV.B.1-8

Depresja oddechowa i uzależnienie zdarzają się niezwykle rzadko, jeśli opioidy w leczeniu bólu u chorego na nowotwór stosuje się właściwie i z zachowaniem ostrożności. Neurotoksyczność i hiperalgecja indukowana opioidami występują głównie u chorych długotrwanie przyjmujących duże dawki opioidów. Może wystąpić zarówno nasilenie objawów depresyjnego działania opioidów na układ nerwowy (senność, zaburzenia funkcji poznawczych), jak i efekt pobudzający (halucynacje, splątanie z pobudzeniem, mioklonie, napady drgawkowe, hiperalgecja), szczególnie w przypadku kumulacji 3-glukuronidów u chorych z niewydolnością nerek. Leczenie polega na zamianie opioidu na inny (rotacja opioidów), próbach zwiększenia wydalania nerkowego przez nawodnienie, na rezygnacji ze stosowanych leków potencjalnie neurotoksycznych lub nasilających splątanie (benzodiazepiny, trójpierścieniowe leki przeciwd depresyjne) oraz na leczeniu objawowym.

Hiperalgecja opioidowa objawia się nasileniem dolegliwości bólowych z obniżeniem progu odczuwania bólu, spowodowanym zwykle długotrwałym stosowaniem opioidów. Obserwuje się ją szczególnie wtedy, gdy opioid włączany jest jako jedyny lek w bólu słabo na niego reagującym. Cechą charakterystyczną jest to, że zwiększanie dawki opioidu przy nasileniu bólu prowadzi do zwiększenia bólu lub częściej (myląc) przynosi tylko przejściową poprawę. Może się pojawić alodynia (ból pod wpływem bodźców obojętnych, np. dotyku). W przypadku hiperalgezji/alodynii opioidowej ból, w porównaniu z pierwotnym, zmienia swój charakter i może być bardziej uogólniony. Hiperalgecję opioidową należy odróżnić od tolerancji na opioid. Trzeba zapobiegać wystąpieniu hiperalgezji opioidowej poprzez włączanie specyficznego leczenia w zależności od mechanizmu bólu, dołączanie do opioidu analgetyku nieopiodowego oraz wdrażanie innych metod prewencyjnych, a w przypadku jej ujawnienia się, zmniejszać dawkę danego opioidu, zamienić opioid na inny oraz dołączyć metody antyhiperalgetyczne. Wskazana jest w takim przypadku konsultacja specjalisty medycyny paliatywnej lub medycyny bólu.

Podsumowując, jeśli objawy niepożądane nie są zadowalająco kontrolowane, należy rozważyć zmniejszenie dawki opioidu i dodanie innych leków przeciwbólowych, zastosowanie metod nefarmakologicznych, modyfikację w zakresie leków łagodzących objawy niepożądane, a także zamianę na inny opioid. **Zamiana opioidu na inny** jest jedną z metod postępowania nie tylko w przypadku nie-



tolerowanych i opornych na leczenie objawów niepożądanych, ale także przy nieskuteczności opioidu stosowanego w adekwatnych dawkach lub rozwoju tolerancji na dany opioid. Ze względu na niepełną tolerancję krzyżową między opioidami należy zmniejszyć wstępną dawkę nowego opioidu w stosunku do wartości obliczonej na podstawie tablic równoważności analgetycznej (tab. XV.B.1-4).

**Przedawkowanie opioidów.** Przy stosowaniu zasady miareczkowania opioidu przedawkowanie zdarza się niezwykle rzadko, ale niepokój powinny budzić:

- 1) zwolnienie oddechów <8–10/min
- 2) szpilkowate, słabo reagujące na światło źrenice
- 3) zaburzenia świadomości.

Przyczyną może być zastosowanie zbyt dużej dawki początkowej, kumulacja leku w niewydolności nerek, niezredukowanie dawki opioidu po gwałtownym zmniejszeniu natężenia bólu wskutek zastosowania inwazyjnych metod leczenia (np. blokady) lub włączenia koanalgetyku w ból neuropatycznym.

Postępowanie:

- 1) odstawienie kolejnej dawki opioidu lub usunięcie plastra
- 2) odpowiednie nawodnienie w celu zwiększenia diurezy, zapewnienie drożności dróg oddechowych i dostępu do tlenoterapii
- 3) ściśle monitorowanie stanu chorego (hospitalizacja)
- 4) w razie objawów depresji ośrodka oddechowego – niezwłocznie podanie naloksonu *i.v.* W przypadku natychmiastowego zagrożenia życia (np. chory nieprzytomny, z pojedynczymi oddechami lub nieoddychający) leczenie rozpoczyna się zwykle od dawki 0,4 mg. W innych sytuacjach u chorych leczonych opioidami stosuje się, o ile to możliwe, mniejsze dawki, tak aby spowodować jedynie ustąpienie działania toksycznego (depresji oddechowej) bez ustąpienia działania pożądanego (przeciwbólowego). Zbyt szybkie podanie za dużej dawki naloksonu może wywołać ostry przełom bólowy i/lub ostry zespół odstawienny. Podaje się np. 0,02–0,1 mg *i.v.* co ~2 min i monitoruje stopień świadomości (możliwość łatwego wybudzenia chorego) i powrót zadowolającego oddychania (zwykle częstość oddechów >10/min i bez sinicy); polscy eksperci proponują dawkę 0,04 mg. Przy przedawkowaniu buprenorfiny dawki naloksonu muszą być o wiele większe (p. wyżej).

W przypadku przewlekłego leczenia opioidami, szczególnie w postaci długo działającej lub o przedłużonym uwalnianiu (np. w systemach transdermalnych), po uzyskaniu bezpośredniego pożądanego skutku w wyniku wstrzyknięcia naloksonu *i.v.* zwykle należy zastosować wlew *i.v.* lub podawać kolejne dawki naloksonu we wstrzyknięciach *i.v.* w celu podtrzymania efektu. Dawkę naloksonu we wlewie *i.v.* należy stopniowo zmniejszać, zależnie od czasu dalszego wchłaniania przedawkowanego leku i jego okresu półtrwania oraz występowania jego działań toksycznych i pożądaných. Pomocne w dostosowywaniu dawkowania naloksonu jest monitorowanie częstości oddechów, kontroli bólu i stanu świadomości.

**Stosowanie opioidów w bólu nienowotworowym.**

W porównaniu z chorymi na nowotwory należy wziąć pod uwagę:

- 1) inne mechanizmy bólu (zazwyczaj wymagające również leczenia miejscowego i niefarmakologicznego)

- 2) zwykle długi czas trwania choroby; u chorego cierpiącego wiele lat bardzo potrzebna jest ocena psychologiczna i wsparcie psychiczne

- 3) inną sytuację chorego – długi spodziewany okres przeżycia, potrzebę normalnego funkcjonowania, wykonywania pracy zarobkowej, utrzymywania rodziny itd. (np. leczenie opioidami wiąże się w Polsce z koniecznością zaprzestania prowadzenia samochodu)

- 4) konieczność określenia ryzyka uzależnienia od leków oraz ściślejszego monitorowania przyjmowania opioidów.

U chorych jeszcze przed włączeniem opioidów, może występować uzależnienie od substancji psychoaktywnych, depresja, lęk i somatyzacja. Dlatego lekarz na podstawie wywiadu (najlepiej sformalizowanego, z wykorzystaniem odpowiedniego kwestionariusza) powinien ocenić, czy istnieją czynniki zwiększające ryzyko uzależnienia. W niektórych krajach nakłada się na lekarza obowiązek uzyskania od chorego zgody na monitorowanie leczenia (jeden lekarz przepisujący opioidy, bezpieczne przechowywanie recept/leków, ściśle stosowanie się do zaleceń dotyczących dawkowania, a w przypadku osób o zwiększonym ryzyku uzależnienia – dodatkowo zgoda na niezapowiedziane badanie moczu lub krwi na obecność innych substancji uzależniających, na konsultacje specjalistyczne itp.).

Zgodnie z polskimi zaleceniami eksperckimi (2015) silne opioidy można zastosować w bólu przewlekłym pochodzenia nienowotworowego, gdy:

- 1) ból ma charakter stały, trwa >3 mies. i ma znaczny stopień natężenia (>5 w skali NRS)
- 2) inne metody prawidłowo prowadzonego leczenia farmakologicznego nie są skuteczne lub powodują poważne objawy niepożądane
- 3) program wielodyscyplinarnego leczenia nie dał zadowalającego efektu
- 4) nie ma możliwości zastosowania leczenia przyczynowego (np. chirurgicznego)
- 5) ból ogranicza w znacznym stopniu funkcjonowanie chorego (emocjonalne, psychiczne, społeczne, socjalne, fizyczne, wykonywanie czynności dnia codziennego)
- 6) wywiad w kierunku uzależnień (leki, alkohol i substancje psychoaktywne) oraz chorób psychicznych jest ujemny (p. niżej)
- 7) chory lub jego opiekunowie są w stanie dawkować leki zgodnie z zaleceniami.

Potencjalnymi przeciwwskazaniami do długoterminowego leczenia opioidami w bólu przewlekłym pochodzenia nienowotworowego są: pierwotne bóle głowy, ból funkcjonalny, zespoły afektywne i myśli samobójcze, ciąża (trwająca lub planowana) oraz objawy nadużywania leków, alkoholu i innych substancji psychoaktywnych. Występowanie przed rozpoczęciem leczenia uzależnienia od wymienionych substancji nie wyklucza stosowania opioidów w leczeniu bólu, ale je utrudnia (m.in. konieczne częstsze i rygorystyczne monitorowanie, rozważenie konsultacji z psychiatrą lub specjalistą leczenia uzależnień).

Silne opioidy powinno się więc stosować, gdy zawiodły inne metody leczenia bólu przewlekłego pochodzenia nienowotworowego. Decyzję o podjęciu takiego leczenia lekarz podejmuje wspólnie z pacjentem i jego rodziną. Pacjent musi być szczegółowo poinformowany, na czym polega leczenie opioidami, jak powinny być dawkowane,

jaki jest mechanizm ich działania, jakie mogą wywoływać skutki uboczne i jak im zapobiegać. Ważne też jest to, by miał świadomość, że spoczywa na nim odpowiedzialność bezpiecznego przechowywania leków opioidowych, tak aby nie mogły się dostać w ręce innych osób. Fakt przeprowadzenia takiej rozmowy musi być odnotowany w dokumentacji medycznej; zaleca się przekazanie pacjentowi także pisemnych informacji, a pacjent powinien pisemnie potwierdzić otrzymanie zaleceń. Zaleca się stosowanie preparatów o przedłużonym uwalnianiu w formie doustnej lub przezskórnej, a unikanie, o ile to możliwe, preparatów o natychmiastowym uwalnianiu (te ostatnie stosuje się tylko w określonych sytuacjach, takich jak miareczkowanie dawki opioidu lub krótkotrwałe zaostrzenie bólu podstawowego). Stałe dawki w przeliczeniu na morfinę podawaną drogą doustną nie powinny przekraczać 120 mg/d. Czas trwania wstępnego leczenia z ustaleniem dawki skutecznej i bezpiecznej powinien być krótszy niż 2 mies. Chorego zwykle można zakwalifikować do długotrwałego leczenia opioidami, jeśli natężenie bólu zmniejszyło się o 30% i nastąpiła poprawa funkcjonowania.

Jeśli opioid jest mało skuteczny lub objawy niepożądane przeważają nad korzyściami, należy go stopniowo odstawić. Można albo zmienić lek na inny i przeprowadzić kolejną próbę, albo spróbować innych niż podawanie opioidu metod łagodzenia bólu (np. inwazyjnych).

Leczenie opioidem należy zakończyć lub podjąć próbę jego optymalizacji, jeśli stwierdzi się, że pacjent nie stosuje się do planu leczenia, nieprawidłowo przyjmuje opioidy, wykazuje cechy uzależnienia, nie zgłasza się na zaplanowane wizyty. Opioidy powinno się odstawiać stopniowo.

Chory musi wyrazić zgodę na monitorowanie zachowań, które mogą świadczyć o ryzyku uzależnienia lub o uzależnieniu; należą do nich:

- 1) stosowanie leków w inny sposób niż zalecany (np. wstrzykiwanie leku zamiast stosowania go w formie doustnej lub przezskórnej)
- 2) używanie/uzależnienie od >1 substancji psychoaktywnej
- 3) przekraczanie przepisanych dawek; częstsze niż przepisano stosowanie leku; podkradanie lub pożyczanie leków opioidowych
- 4) odsprzedawanie lub fałszowanie recept, informowanie lekarza o zgubieniu recepty; szukanie dodatkowych recept (np. u lekarza pogotowia ratunkowego) bez informowania o przebiegu stałego leczenia silnymi opioidami
- 5) niechęć do zmiany leczenia, mimo że stosowanie opioidu nie przynosi efektu leczniczego lub wywołuje istotne objawy niepożądane
- 6) pogarszanie się stanu psychicznego, ograniczające normalne funkcjonowanie w rodzinie i pracy.

Lekarz, zgodnie z wcześniejszą umową z chorym, może wykonać dodatkowe badania (w tym badanie moczu na obecność substancji uzależniających) albo, jeśli nie ma takiej możliwości, skierować chorego na konsultację w poradni leczenia uzależnień. W przypadku stwierdzenia cech uzależnienia należy pacjenta skierować do ośrodka leczenia uzależnień.

W przypadku bólu przewlekłego pochodzenia nienowotworowego analgetyków opioidowych nie należy stosować jako jedynej metody leczenia, a farmakoterapia powinna być tylko składową leczenia multimodalnego (obok edukacji,

fizjoterapii, psychoterapii, modyfikacji stylu życia i in.). Do poradni leczenia bólu powinno się kierować zwłaszcza tych chorych, u których istnieją trudności z ustaleniem przyczyny bólu, szybko narasta zapotrzebowanie na leki analgetyczne, standardowa terapia jest nieskuteczna lub istnieją wskazania do zastosowania technik inwazyjnych.

#### 4. Koanalgetyki

Są to leki niebędące analgetykami, ale w pewnych rodzajach bólu wykazujące własną aktywność przeciwbólową lub wspomagające działanie analgetyków. Wyróżniono kilka kategorii koanalgetyków:

- 1) o wielokierunkowym działaniu przeciwbólowym, stosowane w bólu różnego rodzaju:
  - a) glikokortykosteroidy
  - b)  $\alpha_2$ -agoniści – np. klonidyna
  - c) antagoniści receptora NMDA – np. ketamina, dekstrometorfan, magnez
  - d) kannabinoidy
- 2) stosowane w bólu neuropatycznym
  - a) leki przeciwpadaczkowe – np. gabapentyna, pregabalin, karbamazepina, kwas walproinowy, lamotrygina
  - b) leki przeciwdepresyjne – przede wszystkim trójpiersścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina) oraz wybiórcze inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (duloksetyna lub wenlafaksyna)
  - c) leki działające powierzchniowo – lidokaina, kapsaicyna, doksepina, klonidyna
  - d) blokery kanału sodowego – lidokaina
  - e) antagoniści receptora NMDA – ketamina, dekstrometorfan, magnez, metadon
  - f) agoniści GABA – baklofen, klonazepam
- 3) stosowane w bólu kostnym – bisfosfoniany, denosumab, izotopy radioaktywne
- 4) stosowane w bólu trzewnym – butylobromek hioscyny, drotaweryna, mebeweryna, alweryna.

W bólu neuropatycznym koanalgetykami pierwszego wyboru są leki przeciwpadaczkowe i przeciwdepresyjne.

**Gabapentyna** ma mniej działań ubocznych w porównaniu ze starszymi lekami przeciwpadaczkowymi i nie wchodzi w istotne interakcje z innymi lekami. Leczenie rozpoczyna się dawką wieczorną 200–300 mg (100 mg u chorych w podeszłym wieku lub wyniszczonych) i zwiększa dawkowanie dobowe co 2–3 dni np. o 300 mg/d (u osób w podeszłym wieku lub wyniszczonych o 100 mg/d) w zależności od efektu. Najczęstszym objawem niepożądanym ograniczającym szybkość zwiększania dawki jest senność. U chorych młodszych, bez wyniszczenia i niewydolności nerek oraz nieprzyjmujących leków działających depresyjnie na OUN można szybko (w ciągu kilku dni) zwiększyć dawkę do 300 mg 3×dz. Typowa dawka to 600 mg 3×dz. (maks. 1200 mg 3×dz.). Należy skorygować dawkowanie u chorych z niewydolnością nerek.

**Pregabalin** jest na ogół lepiej tolerowana niż gabapentyna i nie wchodzi w istotne interakcje lekowe. Dawkowanie rozpoczyna się od 75 mg 2×dz (u chorych w złym stanie i wyniszczonych lepiej od 25–50 mg 2×dz.). Jeśli trzeba, można stopniowo zwiększać dawkę co 3–7 dni, np. od 75 mg 2×dz.: → 150 mg 2×dz. → 225 mg 2×dz. → do maks. 300 mg 2×dz. Konieczne jest dostosowanie dawki w niewydolności nerek i u chorych dializowanych.



W przypadku gabapentyny i pregabaliny zwraca się coraz większą uwagę na możliwość nasilania depresyjnego działania opioidów i innych leków na ośrodek oddechowy.

Inne leki przeciwpadaczkowe (takie jak karbamazepina, okskarbazepina, kwas walproinowy, lamotrygina) stosowane są rzadziej niż gabapentynoidy z powodu braku wiarygodnych danych z badań klinicznych lub niekorzystnego profilu objawów niepożądanych. **Karbamazepinę** stosuje się w dawkach od 50–100 mg 2×dz., powoli i stopniowo zwiększanych do maks. 800–1200 mg/d (w badaniach nad bólem neuropatycznym stosowano głównie dawki ≤600 mg/d). Wadą karbamazepiny są liczne objawy uboczne, które często uniemożliwiają kontynuację leczenia mimo dobrego efektu przeciwbólowego, oraz interakcje z lekami metabolizowanymi w wątrobie.

**Kwas walproinowy** jest lekiem o słabszym działaniu przeciwbólowym, ale lepiej tolerowanym i rzadziej wchodzącym w interakcje niż karbamazepina. Początkową dawkę walproinianu w preparacie o przedłużonym uwalnianiu 150–200 mg (niekiedy mniejszą) podaje się na noc. W razie potrzeby dawkę stopniowo się zwiększa, podając lek 2×dz. (w badaniach klinicznych w bólu neuropatycznym skuteczne były dawki ≤1200 mg/d).

Spśród leków przeciwdepresyjnych skuteczność w łagodzeniu bólu neuropatycznego (lub mieszanego ze składową neuropatyczną) u chorych na nowotwór wykazano dla wybiórczych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (**duloksetyna**, **wenlafaksyna**) oraz trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Spśród tych ostatnich w Polsce najczęściej stosuje się amitryptylinę w małych dawkach. Palliative Care Formulary 7 proponuje, aby leczenie **amitryptyliną** rozpoczynać od 10 mg na noc. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę zwiększa się z 10 mg do 25 mg po 3–7 dniach, a następnie, jeśli trzeba, o 25 mg/d co 1–2 tyg. Zazwyczaj w leczeniu bólu neuropatycznego nie przekracza się dawki dobowej 100 mg (u osób >65. rż. nie zaleca się dawek >75 mg/d). **Duloksetyna** jest zarejestrowana do leczenia bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej u dorosłych i bywa proponowana jako koanalgetyk pierwszego wyboru w przypadku innych bólów neuropatycznych. Leczenie rozpoczyna się od 30 mg/d i zwiększa po 1–2 tyg. do 60 mg/d. W razie potrzeby dawkowanie można zwiększać aż do 60 mg 2×dz.

**Baklofen**, oprócz działania zmniejszającego napięcie mięśni, wykazuje też odrębne działanie przeciwbólowe. W neuralgii nerwu trójdzielnego jest lekiem drugiego wyboru, zwykle dodawanym do karbamazepiny w przypadku jej niepełnej skuteczności. Łagodzi także napadowy przesywający ból neuropatyczny o innej etiologii. Dawkowanie rozpoczyna się od 5–10 mg/d, w razie potrzeby stopniowo zwiększając dawkę, zwykle do 30–60 mg/d. Baklofen należy stosować bardzo ostrożnie u chorych z dusznością (niebezpieczeństwo osłabienia mięśni oddechowych) i wyniszczonych (może prowadzić do zaburzeń poruszania się). Może też powodować senność lub zaburzenia świadomości, przede wszystkim u chorych w podeszłym wieku.

**Antagoniści receptora NMDA.** Aktywacja receptorów NMDA w dużej mierze odpowiada za rozwój tolerancji na opioidy oraz nasilenie przewodzenia bólu w rdze-

niu kręgowym. **Ketamina** jest stosowana w dawkach subanestetycznych w stanach narastającej tolerancji na opioidy, a także w celu bezpośredniego łagodzenia bólu neuropatycznego, silnego bólu niedokrwiennego kończyn oraz innych opornych na leczenie nowotworowych zespołów bólowych. Leczenie powinno się rozpoczynać w warunkach szpitalnych; można je kontynuować ambulatoryjnie. Lek stosuje się *p.o.* lub pozajelitowo. Ponieważ ketamina dostępna jest jedynie w postaci preparatów przeznaczonych do wstrzykiwań, w przypadku leczenia doustnego podaje się do wypicia lek z folki (po rozcieńczeniu). Można zastosować np. kilkudniowe wlewy *i.v.* ketaminy, co prowadzi do „odwrażliwienia” receptorów opioidowych na kilka tygodni. Stosowanie leku *p.o.* powoduje na ogół mniejsze działania psychomimetyczne. W przypadku podawania pozajelitowego dołączenie benzodiazepiny albo haloperydolu zapobiega halucynacjom i nieprzyjemnym doznaniom. Fizjologicznym antagonistą receptorów NMDA są jony **magnezu**. Niedobór magnezu występuje u wielu chorych leczonych paliatywnie (przyczyny – rozdz. XII.E.2). W takich przypadkach siarczan magnezu podany *i.v.* może mieć działanie analgetyczne w bólu neuropatycznym lub potęgować działanie morfiny i innych opioidów.

**Lidokaina** jest blokerem szybkich kanałów sodowych. Bywa stosowana we wlewach *i.v.* lub *s.c.* w celu łagodzenia ostrego bólu pooperacyjnego lub oparzeniowego oraz w różnych przewlekłych zespołach bólowych neuropatycznych (ból ośrodkowy, bolesna neuropatia cukrzycowa, neuralgia popółpaścowa). Może być szczególnie pomocna w przypadku bólu neuropatycznego o znacznym nasileniu, kiedy konieczne jest uzyskanie natychmiastowego działania. Pomocne w ocenie skuteczności lidokainy może być próbne podanie *i.v.* Zalecenia odnośnie do dawkowania są rozbieżne. W polskich wytycznych (2017) zaproponowano dawkowanie 3–5 mg/kg mc. we wlewie w ciągu 60 min. Niektórzy eksperci sugerują ostrożniejsze dawkowanie, proponując próbne podanie 1–2 (maks. 3) mg/kg mc. (maks. 200 mg) w ciągu 10–20 min we wlewie *i.v.* lub w sposób frakcjonowany w celu oceny skuteczności leku. W przypadku uzyskania pozytywnej odpowiedzi można rozważyć podawanie leku we wlewie ciągłym. W razie konieczności można stosować lidokainę zarówno w krótko-, jak i długotrwałych wlewach. U osób starszych przy stosowaniu dużych dawek może wystąpić splątanie, które zwykle ustępuje w ciągu minut po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku.

**Glikokortykosteroidy (GKS)** stosuje się miejscowo (blokady) lub ogólnoustrojowo w bólu neuropatycznym w celu zmniejszenia obrzęku wokół guza uciskającego struktury nerwowe lub obrzęku samego układu nerwowego. Należy ocenić skuteczność przeciwbólową wstępnego leczenia i dążyć do zmniejszenia dawki do podtrzymującej, a jeśli jest to możliwe – do odstawienia leku. Przewlekłe podawanie GKS wiąże się z licznymi objawami ubocznymi, dlatego jeśli zastosowanie GKS nie zmniejszyło bólu, należy po kilku dniach zaprzestać jego podawania.

**Bisfosfoniany lub denosumab** (rozdz. VII.I.1) stosuje się w leczeniu objawowym bólu wywołanego przez przerzuty w kościach. Leki te hamują destrukcję kości, dzięki czemu zapobiegają pojawianiu się nowego bólu.

Same jednak nie wykazują bezpośredniego działania przeciwbólowego, dlatego ich stosowanie należy rozważać odpowiednio wcześniej, zanim dojdzie do uszkodzenia kości i wystąpienia bólu.

**Leki stosowane miejscowo:** lidokaina w plastrach (5%) i kapsaicyna w żelu (0,025% i 0,075%) oraz w plastrach (8%). Lidokaina w plastrze bywa uważana za lek skuteczny w neuralgii popółpaścowej oraz w innych zlokalizowanych bólach neuropatycznych obwodowych, szczególnie jeśli towarzyszy im alodynia. Jej działanie polega na blokowaniu kanałów sodowych, których ekspresja w błonie komórkowej neuronów zwiększa się po uszkodzeniu nerwu. Lidokaina wchłania się miejscowo, dlatego plaster powinien być naklejony bezpośrednio na bolesne miejsce. Najczęściej plastry stosuje się przez 12 h i odkleja na noc (przerwa między kolejnymi aplikacjami powinna wynosić 12 h). Stężenie lidokainy we krwi przy stosowaniu w postaci plastra jest śladowe, dlatego toksyczność tego leczenia jest znikoma.

Kapsaicyna poprzez aktywację receptorów waniloidowych (TRPV1) w skórze powoduje uwalnianie neuroprzekazników z zakończeń nerwowych i „wypłukiwanie” włókien C z substancji P, w związku z czym na początkowym etapie leczenia żelem oraz podczas aplikacji plastra (i bezpośrednio po niej) chorzy często skarżą się na nieprzyjemne miejscowe uczucie pieczenia; później nocyceptory skóry stają się mniej czułe na bodźce, co odpowiada za ustąpienie bólu. Kapsaicyna bywa z powodzeniem stosowana w żelu w obwodowych bólach neuropatycznych. Preparat 8% kapsaicyny w plastrze został zarejestrowany do leczenia obwodowego bólu neuropatycznego u chorych dorosłych w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbólowymi. Jeśli ból nie ustępuje lub nawraca, leczenie można powtarzać co 90 dni.

W ostatnim czasie dużym zainteresowaniem cieszą się **kannabinoidy**. Przeglądy systematyczne badań klinicznych wskazują jednak na brak istotnego wpływu na natężenie bólu u chorych na nowotwór oraz na brak wzmocnienia analgezji po dodaniu kannabinoidów do opioidoterapii. W polskich wytycznych (2017) sugeruje się, że kannabinoidy mogą być skutecznymi lekami adiuwantowymi w terapii bólu u chorych na nowotwór niedostatecznie uśmierzonego lekami opioidowymi, ale jednocześnie podkreślono, że nie ma wysokiej jakości danych na poparcie takiego stanowiska.

## Inne metody leczenia bólu u chorych na nowotwory

**1. Blokady i zabiegi neurodestrukcyjne** (neuroлиза, termolezja, kriolezja, zabiegi neurochirurgiczne) Należy je rozważyć zwłaszcza wtedy, gdy standardowe leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne, powoduje objawy niepożądane, których chory nie toleruje, lub gdy doszło do tzw. kryzysu bólowego.

Blokady i zabiegi neurodestrukcyjne mają zastosowanie szczególnie w obrębie układu współczulnego. Do najsukuczniejszych należy neuroлиза splotu trzewnego, wskazana w leczeniu bólu spowodowanego nowotworami trzustki, żołądka, wątroby, pęcherzyka żółciowego, jelit, nerki, przerzutami w przestrzeni zaotrzewnowej lub rozciągnięciem torebki wątroby i śledziony. Blokady i neuroлизę

splotu podbrzusznego wykonuje się w zespołach bólowych (związanych lub niezwiązanych z nowotworem) w obrębie miednicy oraz w bolesnych skurczach odbytu. Skuteczne są też blokady i neuroлизy zwoju gwiaździstego, odcinka lędźwiowego pnia współczulnego i zwoju nieparzystego Waltera.

Blokady centralne (podpajęczynówkowe i zewnątrzoponowe) techniką ciągłą wykonuje się szczególnie wtedy, gdy ogólnoustrojowe podawanie opioidów jest mało skuteczne lub prowadzi do wystąpienia trudnych do kontrolowania objawów niepożądanych.

Ponadto stosuje się blokady obwodowego układu nerwowego, ostrzykiwania punktów spustowych, neuroлизę nerwu międzyżebrowego.

## 2. Radioterapia

Metoda pierwszego wyboru w zlokalizowanym bólu związanym z przerzutami w kościach. W przypadku licznych, rozsianych przerzutów w kościach możliwe jest podanie *i.v.* radioizotopu (np. strontu). Niekiedy ma zastosowanie w leczeniu bólu neuropatycznego, najczęściej zlokalizowanego w miednicy (guzy okolicy przedkrzyżowej, naciekanie splotu lędźwiowo-krzyżowego) i w kończynie górnej lub barku (guz Pancoasta, przerzuty w węzłach chłonnych pachowych, szyjnych i nadobojczykowych).

## 3. Leczenie operacyjne i techniki minimalnie inwazyjne

Usunięcie guza lub zmniejszenie jego masy może złagodzić ból. W bólu neuropatycznym jatrogennym można usunąć nerwiaka lub zespolić przecięty nerw. W przypadku ucisku na rdzeń kręgowy (rozdz. X.F.5 @be2) najsukuczniejszą metodą jest odbarczenie rdzenia wraz ze stabilizacją kręgosłupa. W bólu kostnym spowodowanym przez przerzuty należy rozważyć wskazania do profilaktycznej stabilizacji kości oraz do ortopedycznego zaopatrzenia złamania patologicznego, a także do technik minimalnie inwazyjnych, takich jak wertebroplastyka czy kifoplastyka.

**4. Przeskórna elektrostymulacja nerwów (TENS)** znajduje zastosowanie przede wszystkim w bólu pooperycyjnym oraz przewlekłym bólu nienowotworowym.

**5. Rehabilitacja** może być niezwykle skuteczna w łagodzeniu bólu mięśniowo-powięziowego oraz w zapobieganiu jego wystąpieniu. Stosuje się metody kinezyterapii (np. ćwiczenia, masaże) i fizykoterapię. W leczeniu bólu ma też znaczenie terapia zajęciowa (nauczenie chorego funkcjonowania w sposób niewywołujący bólu oraz odwrócenie uwagi od bólu), metody psychologiczne, zaopatrzenie ortopedyczne (gorsety, ortozy).

## → SYTUACJE SZCZEGÓLNE

### Ból przebijający

Ból przebijający to nagle nasilenie dolegliwości bólowych, pojawiające się pomimo właściwego leczenia bólu podstawowego. Ból przebijający można stwierdzić tylko wtedy, gdy są spełnione oba kryteria:

- 1) występuje ból stały lub długotrwały, tj. trwający  $\geq 12$  h/d, albo taki ból występowałby, gdyby chory nie przyjmował regularnie analgetyków
- 2) ból ten jest zadowalająco kontrolowany.

Warunkiem rozpoznania jest więc upewnienie się, że leczenie bólu stałego jest optymalne i że nie mamy do czynienia na przykład z tzw. bólem końca dawki, czyli nasileniem bólu pod koniec czasu działania opioidu lub wtedy, gdy stosowane dawki opioidu są zbyt małe. Przykładem „bólu końca dawki” jest nasilenie się bólu przed kolejnym podaniem (lub bezpośrednio po nim, jeszcze zanim zacznie się ujawniać działanie nowej dawki) stosowanego co 12 h preparatu morfiny o kontrolowanym uwalnianiu. Biorąc pod uwagę to, że u niektórych chorych obserwuje się krótszy efekt analgetyczny, zanim zwiększy się dawkę dobową warto spróbować podzielić dotychczasową dawkę dobową na 3, tj. lek podawać co 8 h. Trzeba również rozważyć, jaki jest mechanizm bólu przebijającego i próbować zadziałać swoiście. Na przykład, u chorych na nieoperacyjnego raka trzustki cierpiących z powodu silnego napadowego bólu trzeba się zastanowić nad możliwością wykonania neurektomii splotu trzewnego. W napadowym bólu neuropatycznym przede wszystkim należy zoptymalizować leczenie regularne, na przykład poprzez włączenie koanalgetyków.

Ból przebijający może mieć charakter idiopatyczny (niezależny od bodźca) lub incydentalny, czyli wywoływany określonymi znanymi bodźcami, np. sytuacją przewidywalną (zmiana opatrunku, ruch) albo trudną do przewidzenia (kaszel). Występuje napadowo, szybko narasta, zazwyczaj trwa krótko i cechuje się dużym natężeniem, które znacznie przewyższa natężenie bólu stałego.

W bólu incydentalnym spowodowanym przerzutami w kościach należy rozważyć zastosowanie radioterapii, leczenie radioizotopami, leczenie operacyjne i zaopatrzenie ortopedyczne, a także zabiegi minimalnie inwazyjne, takie jak wertebroplastyka lub kifoplastyka. Zniesienie bólu podstawowego i bólu przebijającego umożliwiają blokady, neurektomii (np. neurektomia splotu trzewnego w raku trzustki) i termolezję układu współczulnego oraz wybranych nerwów czuciowych.

Pojęcie „dawka ratunkowa” odnosi się do dawki leku podawanej doraźnie w celu zniesienia bólu przebijającego lub zapobiegania jego wystąpieniu. Stosuje się preparat o natychmiastowym uwalnianiu i jak najkrócej działający. Czasami wystarcza metamizol, NSLPZ albo paracetamol, częściej jednak konieczne jest podanie opioidu. Spośród silnych opioidów do leczenia bólu przebijającego najczęściej używa się doustnych preparatów morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, ale można stosować także ten sam opioid, przyjmowany przez chorego w celu łagodzenia bólu podstawowego (np. oksykodon, fentanyl, buprenorfina czy metadon) w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu. Wielkość dawki ratunkowej zazwyczaj określa się jako  $\frac{1}{10}$ – $\frac{1}{6}$  (wg Palliative Care Formulary 7) lub 10–20% (wg polskich ekspertów 2017) dobowej dawki regularnie stosowanego opioidu, z uwzględnieniem równoważności dawek (z wyjątkiem fentanylu przezśluzówkowego, w przypadku którego stosuje się odrębne zasady miareczkowania – p. niżej). Należy jednak podchodzić do tego wyliczenia z dystansem, pamiętając, że dawki ratunkowe opioidu powinny być miareczkowane indywidualnie.

Zasadnicze znaczenie dla planowania leczenia doraźnego ma rozróżnienie bólu idiopatycznego od bólu incydentalnego:

- 1) w bólu incydentalnym spowodowanym sytuacją przewidywalną – zapobiegawcze stosowanie leków (np. morfina w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu *p.o.* na 30–60 min przed bodźcem wywołującym ból)
- 2) w bólu idiopatycznym – podawanie leku, gdy wystąpi ból; trzeba ocenić efekt dawek ratunkowych doustnego preparatu morfina o natychmiastowym uwalnianiu (może być skuteczny u niektórych chorych z wolniejszym narastaniem bólu przebijającego i z dłuższym czasem jego trwania).

Jeśli ból przebijający, zwłaszcza idiopatyczny, nie jest dostatecznie znoszony przez morfina *p.o.* w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu (zwłaszcza gdy ból narasta szybko i trwa krótko), należy rozważyć zastosowanie fentanylu w postaci preparatu przezśluzówkowego. Dawki ratunkowe fentanylu nie mają związku z wielkością dawek regularnie stosowanego opioidu, dlatego muszą być miareczkowane odrębnie, poczynając od najmniejszych dawek (p. wyżej).

W przypadku bólu przebijającego o znacznym natężeniu, zwłaszcza u chorych hospitalizowanych, optymalnym postępowaniem może być pozajelitowe podawanie opioidów, np. jako pojedyncze wstrzyknięcia lub z pomp infuzyjnych w postaci analgezji kontrolowanej przez chorego (*patient controlled analgesia* – PCA).

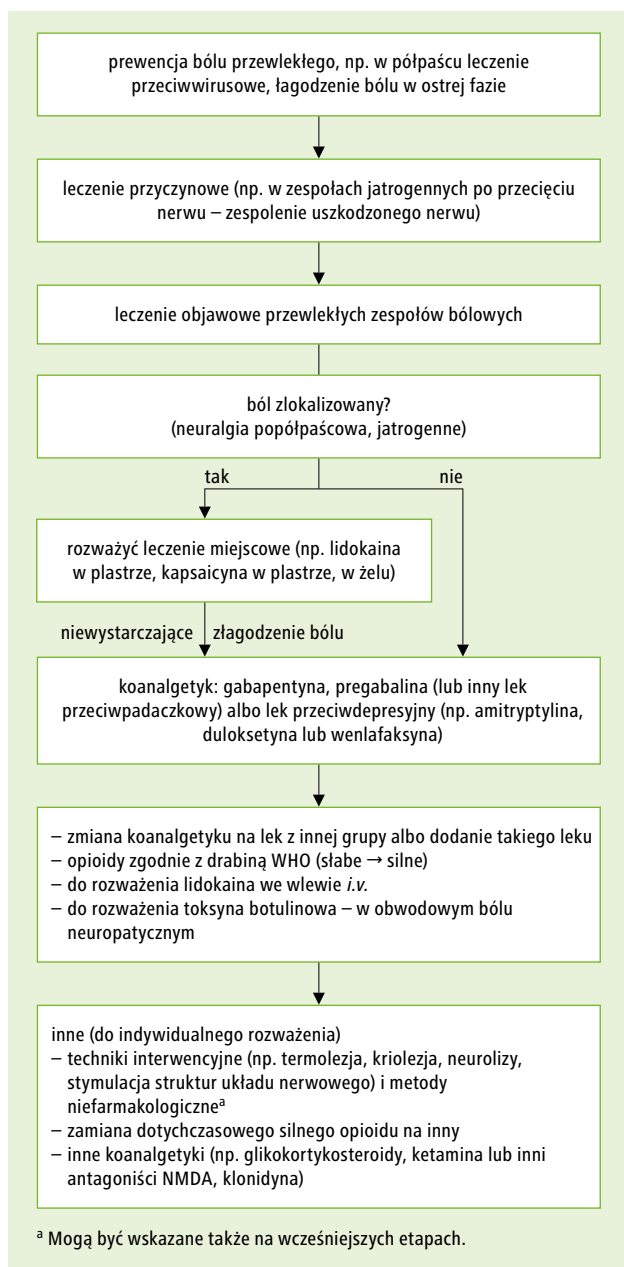
### Ból neuropatyczny

Ból neuropatyczny jest związany z uszkodzeniem lub chorobą somatosensorycznej części układu nerwowego (obwodowego lub ośrodkowego). W chorobie nowotworowej dochodzi do uszkodzenia układu nerwowego poprzez ucisk lub naciekanie przez guz, w przebiegu zespołów paranowotworowych, po leczeniu onkologicznym (np. zespół po torakotomii czy mastektomii, polineuropatia po chemioterapii, pleksopatia po radioterapii), jako konsekwencja wyniszczenia (np. mononeuropatie z ucisku) oraz w przebiegu chorób towarzyszących (np. półpaśca, cukrzycy, mocznicy, po udarze mózgu).

Ból neuropatyczny jest opisywany przez chorych jako palący, piekący, strzelający lub rwący. Często nie nasila się pod wpływem ruchu. Mogą występować napadowe, samoistne nasilenia bólu w spoczynku. W badaniu przedmiotowym można wykryć często (choć nie jest to warunek rozpoznania) alodynię lub hiper- lub hipotalgezję (rozdz. IX.A.1.1.1). W obszarze objętym bólem neuropatycznym często stwierdza się cechy uszkodzenia układu nerwowego. Ból neuropatyczny podtrzymywany współczulnie powstaje wtedy, gdy uszkodzenie obejmuje nie tylko somatyczne włókna czuciowe, ale także włókna współczulne (np. w uszkodzeniu splotu ramiennego). W postaciach zaawansowanych bólowi współczulnemu towarzyszą zaburzenia troficzne w obrębie skóry, tkanki podskórnej, mięśni i kości.

W leczeniu „czystego” (bez składowej receptorowej) bólu neuropatycznego nienowotworowego spowodowanego uszkodzeniem nerwu obwodowego (np. neuralgia popółpaścowa, zespół bólowy po mastektomii) lekami pierwszego wyboru są koanalgetyki z grupy leków przeciwdepresyjnych lub przeciwpadaczkowych albo leki stosowane miejscowo (algorytm postępowania – ryc. XV.B.1-2).



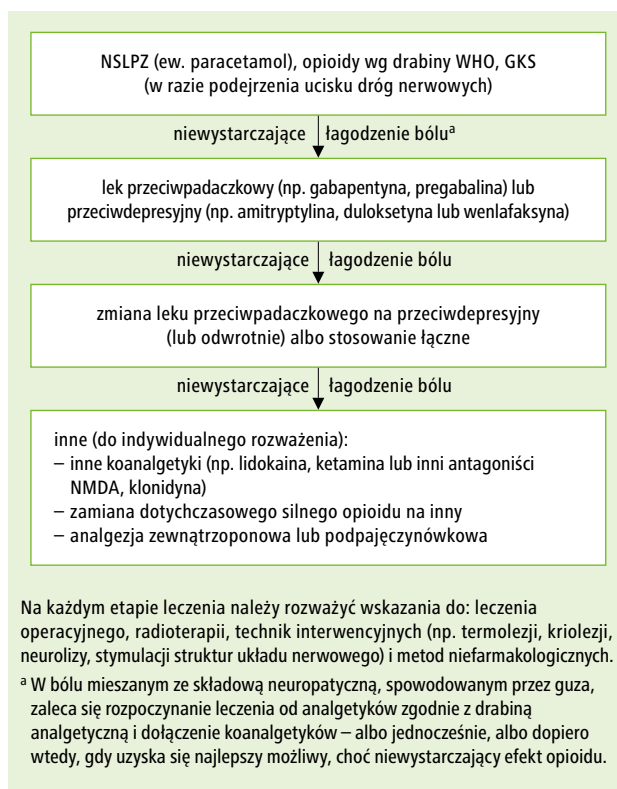


Ryc. XV.B.1-2. Algorytm leczenia „czystego” bólu neuropatycznego

Zdarza się, że monoterapia koanalgetykiem jest w takiej sytuacji wystarczająca. Opioidy łagodzą ból neuropatyczny nienowotworowy, ale zazwyczaj stosuje się je dopiero po wypróbowaniu innych metod leczenia.

W tego typu bólu o dużym natężeniu niektórzy eksperci sugerują wcześniejsze zastosowanie opioidów, ponieważ działają szybciej niż koanalgetyki.

W nowotworowym bólu „mieszanym” składowej neuropatycznej (spowodowanej np. naciekaniami nerwu przez nowotwór) towarzyszy składowa nocycyptywna (wynikająca z naciekania innych tkanek, np. pleksopatia łędźwiowo-krzyżowa lub ramienna, naciekanie splotu trzewnego, naciekanie ściany klatki piersiowej, zespół ucisku rdzenia kręgowego). Zaleca się rozpoczęcie leczenia od analgetyków zgodnie z drabiną analgetyczną i dołączenie koanalge-



Ryc. XV.B.1-3. Leczenie bólu „mieszanego” (ze składową neuropatyczną) spowodowanego przez nowotwór

tyków – albo jednocześnie, albo dopiero wtedy, gdy uzyska się najlepszy możliwy, choć niewystarczający efekt opioidu; algorytm postępowania – ryc. XV.B.1-3.

### Ból kostny

W opiece paliatywnej ból kostny występuje przede wszystkim w przebiegu przerzutów nowotworowych do kości, najczęściej raka piersi, gruczołu krokowego, tarczycy, płuca lub jelita grubego. Zazwyczaj ból kostny jest stały, nasila się przy ruchu i przenoszeniu ciężaru ciała. Często występuje miejscowa bolesność kości. Współistnienie hiperkalcemii może odpowiadać za nasilenie bólu. Początkowo ból może być przemijający, ale zwykle nasila się w czasie trwania choroby i występuje już stale. Oprócz bólu stałego występuje zwykle ból przebijający wywołany przez ruch i/lub ból idiopatyczny. W patomechanizmie bólu kostnego podkreśla się rolę patologicznego rozkrzewiania się włókien nerwowych zaopatrujących kości pod wpływem cytokin, przede wszystkim czynnika wzrostu nerwu (*nerve growth factor* – NGF). To zjawisko może być odpowiedzialne za utrwalanie się bólu neuropatycznego, będącego składową bólu kostnego wywołanego przez przerzuty.

Za podstawowe leki w bólu kostnym spowodowanym nowotworem uważa się NSLPZ (pomimo braku wystarczających badań klinicznych specyficznie oceniających ich skuteczność w tym wskazaniu), i jeśli nie ma przeciwwskazań, należy starać się je stosować (weryfikując ich skuteczność) także wtedy, gdy z powodu nasilenia dolegliwości

włączono opioid (algorytm postępowania – ryc. XV.B.1-4). Postępowaniem przeciwbólowym z wyboru w leczeniu bólu kostnego związanego z przerzutami nowotworowymi jest radioterapia, jej skuteczność ujawnia się zwykle po 1–2 tyg. od napromieniania (należy pamiętać o konieczności adekwatnego zmniejszenia dawek leków przeciwbólowych i monitorowania stanu pacjenta). Do metod leczenia uogólnionego bólu kostnego (najczęściej w raku gruczołu krokowego z rozsiewem do kości) należy także stosowanie radioizotopów podawanych *i.v.* Istotną rolę odgrywa leczenie operacyjne, szczególnie w bólu spowodowanym złamaniem patologicznym kręgu lub kości długiej, oraz zapobiegawcza stabilizacja kości przenoszących ciężar ciała. Coraz częściej sięga się też po techniki minimalnie inwazyjne, takie jak kifoplastyka czy wertybroplastyka. Bisfosfoniany najczęściej stosuje się *i.v.* (p. wyżej). Pomocne są również inne leki, np. denosumab lub GKS. W bólu opornym na leczenie należy rozważyć zastosowanie analgezji zewnątrzoponowej lub podpajęczynówkowej albo innych technik inwazyjnych.

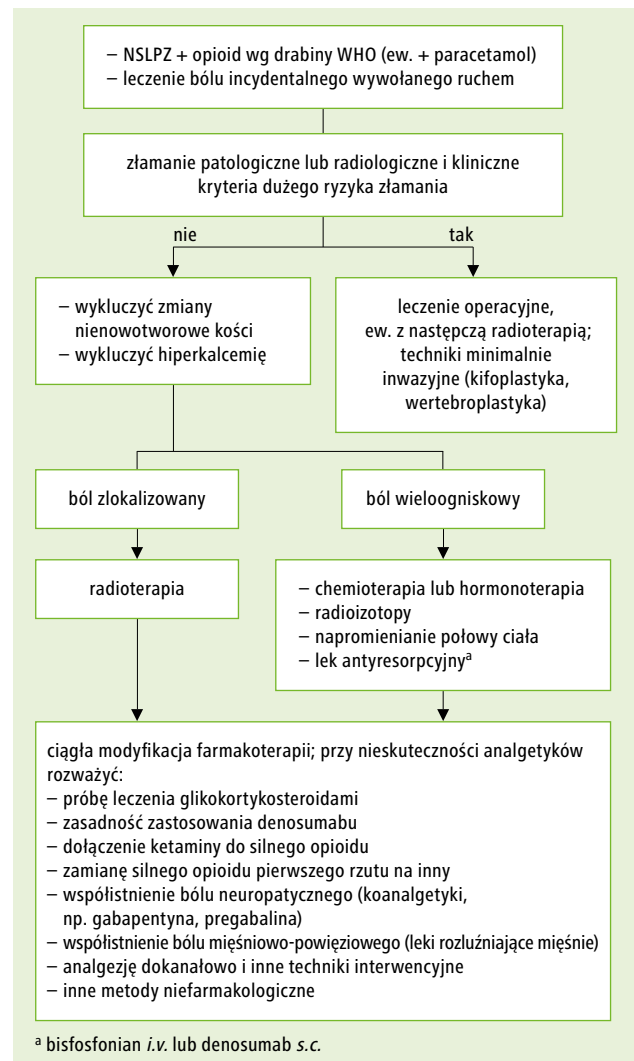
Obiecujące są obserwacje z badań z zastosowaniem przeciwciał anti-NGF (tanezumab) oraz z gabapentyną i pregabalina, co może potwierdzać znaczenie mechanizmu uszkodzenia włókien nerwowych unerwiających kość pod wpływem NGF (p. wyżej) w powstawaniu i utrwalaniu się bólu na podłożu przerzutów do kości.

### Ból mięśniowo-powięziowy

Ból mięśniowo-powięziowy występuje często u chorych na nowotwory złośliwe w stadium zaawansowanym, szczególnie wyniszczonych i unieruchomionych. Czynniki powodującymi i nasilającymi ból u tych chorych są zmiany patologiczne w kościach i stawach, zanik mięśni, ucisk na korzenie nerwowe, ból neuropatyczny o innej etiologii, zaburzenia metaboliczne i hormonalne, zaburzenia snu, stres, nieprawidłowa postawa ciała, ruchy stereotypowe, urazy, zakażenia, wysiłek fizyczny, niska temperatura. Kryteria diagnostyczne bólu mięśniowo-powięziowego obejmują, oprócz występowania powyższych czynników, obecność punktów spustowych, bólu miejscowego w zajęтым mięśniu lub bólu rzutowanego.

Punkt spustowy to obszar mięśnia, który nie rozkurcza się wskutek zaburzenia czynności kanałów wapniowych. Jest wyczuwalny jako tkliwy palpacyjnie, twardy, wrzecionowaty guzek lub pasmo. Źródłem dolegliwości są najczęściej mięśnie, ale punkty spustowe mogą występować także w skórze, tkance podskórnej, więzadłach, tkance bliznowatej (np. po nacięciach). Uciśnięcie punktu spustowego powoduje doznanie bólowe z bólem rzutowanym lub bez niego. Najczęstsza lokalizacja to okolica przykręgosłupowa, przede wszystkim w odcinku lędźwiowym, krzyżowym i na pośladkach, ale także w obrębie głowy, szyi, przedniej części tułowia i na kończynach. Eliminacja punktu spustowego łagodzi doznania bólowe.

Ból rzutowany jest opisywany przez chorego jako stałe, tępe doznanie bólowe o zmiennej intensywności. Zazwyczaj istnieje utrwalony wzór rzutowania, a ból zmniejsza się po zniszczeniu punktu spustowego. Natomiast ból zlokalizowany w mięśniu najczęściej nasila się przy używaniu tego mięśnia, co się wiąże z nieznacznym ograniczeniem



**Ryc. XV.B.1-4.** Algorytm postępowania w bólu kostnym w chorobie nowotworowej

zakresu ruchu (oszczędzanie kończyny przez chorego), a chory ma odczucie osłabienia mięśni. Stwierdza się też większą męczliwość i napięcie zajętego mięśnia.

U osób w dobrym stanie ogólnym farmakoterapię stosuje się tylko przez krótki czas. Strategia postępowania polega na zastosowaniu fizjoterapii i dążeniu do przywrócenia prawidłowej długości i siły mięśni, prawidłowej postawy ciała oraz pełnego zakresu ruchomości w stawach poprzez ćwiczenia (regularne rozciąganie mięśni), leczenie punktów spustowych i kontrolę czynników wyzwalających. W opiece paliatywnej często takie postępowanie jest niemożliwe, więc najważniejsze staje się leczenie objawowe. Polega ono na:

- 1) blokadzie punktów spustowych wstrzyknięciami leku znieczulającego miejscowo (bupiwakaina) lub GKS
- 2) miejscowym schładzaniu mięśnia z punktem spustowym z równoczesnym biernym rozciąganiem
- 3) stosowaniu metod fizjoterapeutycznych (takich jak masaże czy ćwiczenia)
- 4) wykorzystaniu metod psychologicznych
- 5) jeśli potrzeba – stosowaniu NSLPZ i leków rozluźniających mięśnie



6) zastosowaniu leków wspomagających w zależności od czynników współistniejących (przeciwlękowe, przeciwdepresyjne, nasenne).

Czasami w opornych na leczenie przewlekłych zespołach bólowych mięśni ze wzmożoną spastycznością znajdują zastosowanie iniekcje toksyny botulinowej.

## 2. Duszność

Definicja, przyczyny i rozpoznanie różnicowe duszności – rozdz. II.B.1.4.

### → LECZENIE

W celu opanowania duszności stosuje się:

- 1) leczenie przyczynowe
  - a) optymalizacja leczenia choroby podstawowej powodującej duszność, najczęściej są to: choroba nowotworowa (np. radioterapia w zespole żyły głównej górnej spowodowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, GKS w *lymphangiosis carcinomatosa*), przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) lub niewydolność serca
  - b) leczenie potencjalnie odwracalnych stanów/chorób powodujących ostrą duszność lub mogących nasilać przewlekłą duszność spowodowaną chorobą podstawową, np. zapalenia płuc, zatorowości płucnej, wysięku opłucnowego, niedokrwistości
- 2) leczenie objawowe
  - a) nefarmakologiczne
  - b) farmakologiczne
  - c) wypracowanie strategii radzenia sobie w przypadku epizodów duszności.

Spośród metod postępowania objawowego w duszności u chorych na zaawansowaną chorobę nowotworową lub POChP potwierdzono skuteczność interwencji nefarmakologicznych i opioidów, głównie morfiny podawanej *p.o.* lub pozajelitowo. W przypadku chorych z niewydolnością serca dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa opioidów w leczeniu duszności są mniej jednoznaczne.

Ze względu na złożone mechanizmy odpowiadające za odczuwanie przez chorego duszności zaleca się holistyczne podejście do leczenia duszności przewlekłej, które odzwierciedla model oddychanie–myślenie–funkcjonowanie (*breathing–thinking–functioning* – BTF). Zakłada on rozważenie zastosowania metod terapeutycznych ukierunkowanych na składowe BTF; np. na oddychanie mogą preferencyjnie wpływać interwencje nefarmakologiczne takie jak techniki oddychania, stosowanie wiatraczka, trening mięśni wdechowych, relaksacja, pozycja ciała; na myślenie – interwencje poznawczo-behawioralne, medytacja; na funkcjonowanie – rehabilitacja pulmonologiczna, aktywność fizyczna, zastosowanie sprzętu ułatwiającego poruszanie się.

### Leczenie nefarmakologiczne

1. Dobre porozumienie z chorym i zdobycie jego zaufania. Duszność silnie się łączy z lękiem, który może być związany z wcześniejszymi przeżyciami i osobistymi obserwacjami

chorego (np. wspomnienie towarzyszenia bliskiej osobie, która w czasie umierania cierpiała z powodu ciężkiej duszności).

2. Edukacja chorego i opiekunów. Proste i zrozumiałe wytłumaczenie mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie duszności (guz, który zamknął oskrzele; płyn, który się zgromadził w płucach), zasad stosowania metod nefarmakologicznych i farmakologicznych, radzenia sobie z dusznością i epizodami jej zaostrzenia, świadomej kontroli nad tym, co się z nim dzieje (m.in. zarządzanie własną energią – unikanie przemęczenia, zwolnienie tempa życia, odpoczynek pomiędzy aktywnościami, wybieranie aktywności ważnych i rezygnacja lub delegowanie tych mniej ważnych, organizacja dnia, ćwiczenia relaksacyjne, pomoc w radzeniu sobie w sytuacji, w jakiej znalazł się chory, i w jej akceptowaniu).

3. Zapobieganie lub przerwanie niekorzystnej „spirali niesprawności” (duszność → ograniczenie aktywności fizycznej → zmniejszenie siły mięśniowej i zmiany metaboliczne → nasilenie duszności) dzięki rehabilitacji pulmonologicznej i aktywności fizycznej.

4. Zastosowanie wiatraczków i chłodzenie twarzy strumieniem powietrza, który pobudza receptory zimna (TRPM8, reagujące na mentol) w regionie unerwienia gałęzi II i III nerwu trójdzielnego w przedsionku nosa, błonie śluzowej jamy ustnej i skórze twarzy. Prowadzi to do zwolnienia i pogłębienia oddechów oraz zmniejszenia odczuwania duszności.

5. Stosowanie sprzętu ułatwiającego poruszanie się (np. balkoniki).

6. Nauka przyjmowania odpowiedniej pozycji ciała zmniejszającej duszność, oddychanie brzuszne oraz ćwiczenia oddechowe.

7. Techniki zmniejszające lęk (m.in. metody poznawczo-behawioralne, relaksacja [np. progresywna relaksacja mięśniowa], wizualizacja, muzyka, medytacja).

8. Nerwowo-mięśniowa stymulacja elektryczna.

9. Inne metody: wibracja klatki piersiowej, skuteczna ewakuacja wydzieliny z dróg oddechowych, akupunktura oraz łagodzenie czynników nasilających duszność, np. zapobieganie zaparciu, wietrzenie pokoju, nawilżanie powietrza.

### Leczenie farmakologiczne

#### 1. Opioidy

Opioidy stosowane *p.o.* i pozajelitowo są skuteczne w objawowym leczeniu duszności spoczynkowej i występującej przy minimalnym wysiłku w zaawansowanej chorobie nowotworowej i w POChP (rozdz. II.C.7) oraz w innych zaawansowanych chorobach nienowotworowych. Ich skuteczność w duszności spowodowanej niewydolnością serca jest mniej zbadana. Mechanizm działania opioidów jest złożony (tab. XV.B.2-1 [33]); najlepiej poznano ich wpływ na wrażliwość neuronów ośrodkowego oddechowego w pniu mózgu na hiperkapnię, hipoksję i wysięk oddechowy; obniżenie tej wrażliwości prowadzi do zmniejszenia odpowiedzi wentylacyjnej. Rozważne miareczkowanie dawki opioidu pozwala u większości chorych na nowotwór znaleźć dawkę, która zmniejsza duszność bez wywoływania ciężkich objawów niepożądanych. U chorych z ciężkimi zabu-

zrzeniami wentylacji, głównie w przebiegu POChP, należy wziąć pod uwagę możliwość zahamowania ośrodka oddechowego (choć nie powinno się to zdarzyć przy stosowaniu opioidów zgodnie z zaleceniami i nie może być powodem ich niewłączenia w przewlekłej odpornej duszności u chorych na POChP). Ponadto opioidy wpływają na percepcję duszności, zarówno ilościowo (zmniejszając jej nasilenie), jak i jakościowo (łagodząc jej „nieprzyjemność”). Zmniejszenie odczuwania duszności pociąga za sobą zmniejszenie lęku (nie należy jednak uważać opioidów za leki przeciwlękowe). Ponadto opioidy wykazują szereg działań obwodowych poprzez swoje receptory w układzie oddechowym.

Za opioid pierwszego wyboru w leczeniu objawowym duszności spoczynkowej umiarkowanej i ciężkiej uważa się morfinę. Ponieważ jest lekiem hydrofilnym, po podaniu ogólnoustrojowym dociera w większym stopniu niż inne, bardziej lipofilne opioidy, do receptorów opioidowych w płucach, a przez to łagodzi duszność również poprzez mechanizmy obwodowe. Natomiast silne, lipofilne opioidy, takie jak fentanyl, działają przede wszystkim ośrodkowo i wydają się mniej bezpieczne w przewlekłym leczeniu duszności. Gdy u chorego przyjmującego te leki z powodu bólu pojawia się duszność, doradza się zamienić je na morfinę. W przypadku duszności narastającej u chorego leczonego tramadolem z powodu bólu powinno się go odstawić i rozpocząć podawanie morfiny. U chorego, który nie przyjmował dotychczas regularnie żadnych opioidów, początkowa dawka morfiny w leczeniu duszności spoczynkowej jest mniejsza niż w leczeniu bólu (tab. XV.B.2-2).

Do grupy zwiększonego ryzyka toksyczności morfiny stosowanej w leczeniu duszności, oprócz chorych ze współistniejącymi nienowotworowymi chorobami płuc (POChP) należą m.in. chorzy starsi, wyniszczeni, skrajnie osłabieni. We wszystkich tych przypadkach (zarówno w sytuacji, jeśli chory nie przyjmował dotychczas opioidów, jak i wtedy, gdy już je otrzymuje z powodu bólu) powinno się stosować mniejsze dawki morfiny i/lub podawać je rzadziej (np. co 6 h zamiast co 4 h albo tylko w razie nasilenia duszności), miareczkować wolniej, stosować mniejsze progi podwyższania dawek i ściślej monitorować stan chorego. Ponadto z powodu ryzyka kumulacji głównie toksycznych metabolitów morfiny (dotyczy to także kodeiny), nie powinno się tego leku stosować przewlekłe u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). W przypadku leczenia bólu zazwyczaj wybiera się wtedy inne, bezpieczniejsze opioidy, bez aktywnych metabolitów wywołujących działania niepożądane (głównie 3-glukuroniany), lub wydalane przez wątrobę. Skąpe są natomiast dane z badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leczenia objawowego duszności z zastosowaniem innych opioidów. Stąd u chorych z niewydolnością nerek, w zależności od stopnia zaburzenia ich czynności, należy rozważyć podanie morfiny w mniejszych dawkach i w większych odstępach czasu lub pozajelitowo, ew. tylko w razie wystąpienia duszności (w postaci preparatów o natychmiastowym uwalnianiu). W każdym przypadku należy zachować odpowiednią ostrożność, ściśle monitorować stan chorego oraz zadbać o nawodnienie i najlepszą możliwą diurezę. W monitorowaniu należy zwrócić uwagę nie tylko na częstość oddechów i stan świadomości, ale

także na mioklonie, pobudzenie, halucynacje i hiperalgezę, które mogą wskazywać na kumulację morfino-3-glukuronianu.

Nie ma jednolitych zasad stosowania morfiny w duszności. Proponowane metody rozpoczynania leczenia morfiną podano w tab. XV.B.2-2. W przypadku duszności przewlekłej, utrzymującej się stale, powinno się rozważyć leczenie morfiną podawaną regularnie. Należy przestrzegać zasady stopniowego miareczkowania dawki w zależności od efektu (łagodzenia duszności) i objawów niepożądanych. Oprócz dawki podawanej systematycznie należy także ustalić dawkę ratunkową morfiny podawaną w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w razie nasilenia duszności (duszność epizodyczna). Dawki ratunkowe zazwyczaj wynoszą 1/2–1/3 dawki dobowej morfiny stosowanej regularnie z powodu duszności. Jeśli stosuje się morfinę w celu łagodzenia duszności, jej dawki i tempo ich zwiększania są mniejsze niż w przypadku jej stosowania w celu łagodzenia bólu.

Jeśli u chorego przyjmującego już morfinę z powodu bólu pojawia się duszność, to zazwyczaj można ją złagodzić dodatkową dawką tego leku w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Palliative Care Formulary 7 sugeruje wstępne wypróbowanie dodatkowo dawki stanowiącej 25% dotychczasowej dawki stosowanej w bólu co 4 h (np. dodatkowa dawka 2,5 mg w przypadku chorego przyjmującego z powodu bólu 10 mg morfiny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu co 4 h, czyli przyjmującego 60 mg morfiny na dobę [tab. XV.B.2-2]). Może to być wystarczające w przypadku duszności spoczynkowej o umiarkowanym nasileniu. W bardziej nasilonej duszności najprawdopodobniej będzie potrzebne zwiększenie dawki (np. 50–100% dotychczasowej dawki stosowanej regularnie z powodu bólu co 4 h, co odpowiada 1/2–1/3 dawki dobowej). Dawkę należy miareczkować do najmniejszej skutecznej dawki. Jeśli jest wystarczająca i nie ma potrzeby częstego jej powtarzania, można ją zalecić tylko w razie duszności, kontynuując leczenie przeciwbólowe w dotychczasowej dawce. Ten sposób preferuje się szczególnie u chorych z dusznością, która nie występuje stale w ciągu doby, a także u chorych wymagających ostrożniejszego stosowania morfiny, u których stopień zwiększenia dawki również powinien być mniejszy (np. o połowę). Jeśli wymagane jest częstsze podawanie dawek „w razie duszności”, należy rozważyć zwiększenie dotychczasowego regularnego dawkowania morfiny (podawanej w celu łagodzenia bólu) (szczegóły w tab. XV.B.2-2). Należy pamiętać, że każda duszność wymaga podjęcia próby ustalenia jej przyczyny i rozważenia możliwości leczenia przyczynowego. W przypadku narastania duszności u chorego leczonego opioidem z powodu bólu tym bardziej należy się zastanowić nad jej możliwymi mechanizmami, a nie tylko zwiększać dawkę morfiny.

W przypadku podawania morfiny i/lub midazolamu (jeśli ostrej duszności towarzyszy istotny lęk) pozajelitowo (zwłaszcza *i.v.* i/lub u chorych wyniszczonych) za względu na ryzyko depresji oddechowej wskazane jest zapewnienie dostępności leków działających antagonistycznie (odpowiednio nalokson i flumazenil). Z uwagi na synergistyczne działanie opioidów i benzodiazepin na ośrodek oddechowy

**Tabela XV.B.2-2. Proponowane dawkowanie morfiny w leczeniu objawowym duszności w chorobie nowotworowej**

Sytuacja kliniczna	Dawkowanie <sup>a</sup>
chory z umiarkowaną lub ciężką dusznością spoczynkową, nieprzyjmujący dotychczas opioidów – włączenie morfiny <i>p.o.</i>	1) dawka testowa morfiny, zwykle 2,5 mg (do 5 mg) <i>p.o.</i> w postaci preparatu o natychmiastowym uwalnianiu; po pierwszej dawce wskazana obserwacja w celu pełnej oceny jej efektu (do 60 min); w przypadku dobrej skuteczności zalecenie podawania tej dawki w razie nasilenia duszności (u części chorych strategia w razie potrzeby może być wystarczająca, przynajmniej przez jakiś czas). Jeśli z powodu duszności potrzeba $\geq 2$ dawek na dobę, zwykle należy rozważyć podawanie morfiny regularnie, miareczkując dawkę w zależności od efektu, czasu jego trwania i objawów niepożądanych. 2) w niektórych przypadkach (np. u osób ze stałą dusznością spoczynkową) od razu podawanie regularne morfiny, zazwyczaj 2,5 mg <i>p.o.</i> co 4–6 h w postaci preparatu o natychmiastowym uwalnianiu, z uwzględnieniem dawek ratunkowych <sup>b</sup> (np. 1–1,5 mg); po podaniu pierwszej dawki testowej – wg zasad opisanych powyżej. W razie potrzeby w kolejnych dobach stopniowe miareczkowanie dawki.
chory z dusznością spoczynkową, nieprzyjmujący dotychczas opioidów, gdy nie jest możliwe podawanie <i>p.o.</i> (np. z powodu zaburzeń polykania) – włączenie morfiny	p. wyżej; rozpocząć od 2–3-krotnie mniejszej dawki (np. 1–2 mg <i>s.c.</i> lub 1 mg <i>i.v.</i> )
chory przyjmujący morfinę <i>p.o.</i> w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu co 4 h z powodu duszności, po ustaleniu zapotrzebowania	rozważyć przejście na preparat o kontrolowanym uwalnianiu + dawki ratunkowe <sup>b</sup>
chory z dusznością spoczynkową nieprzyjmujący dotychczas silnych opioidów – rozpoczynanie leczenia preparatem morfiny o kontrolowanym uwalnianiu	można zastosować taką metodę postępowania, lecz wymaga ona rozpoczynania leczenia od bardzo małych dawek (np. od 10 mg/d <sup>4</sup> ), uważnego monitorowania i stopniowego zwiększania dawki (w odstępach co najmniej tygodniowych <sup>5</sup> ) do uzyskania optymalnego efektu (maks. 30 mg/d <sup>4</sup> )
chory przyjmujący morfinę z powodu bólu ( <i>p.o.</i> lub <i>s.c.</i> ), u którego pojawia się duszność	w razie duszności dodatkowa dawka morfiny w postaci preparatu o natychmiastowym uwalnianiu (np. wstępnie 25% dotychczasowej dawki regularnej przyjmowanej co 4 h z powodu bólu – p. tekst; następnie ocena i miareczkowanie dawki; w bardziej nasilonej duszności najprawdopodobniej będzie potrzebna większa dawka, np. 50–100% dotychczasowej dawki stosowanej regularnie z powodu bólu co 4 h, co odpowiada $\frac{1}{12}$ – $\frac{1}{6}$ dawki dobowej); w przypadku dobrego efektu – podawanie tej dawki tylko w razie nasilenia/epizodu duszności (i kontynuowanie dotychczasowego leczenia bólu regularnymi dawkami morfiny); w przypadku konieczności częstego podawania dawek dodatkowych z powodu duszności rozważyć zwiększenie dawki stosowanej regularnie
chory z dobrym skutkiem przyjmujący tramadol z powodu bólu, u którego pojawia się duszność	zamiana tramadolu na morfinę, z uwzględnieniem dawek ratunkowych morfiny
chory leczony morfiną <i>p.o.</i> z powodu duszności, u którego zachodzi konieczność zmiany drogi podawania na pozajelitową (np. niemożność polykania leku, wymioty)	morfina <i>s.c.</i> lub <i>i.v.</i> w dawce dobowej zmniejszonej 2–3-krotnie, np. w ciągłym wlewie za pomocą przenośnej pompy infuzyjnej (oraz dawki ratunkowe) <sup>b</sup> Uwaga: w razie wyboru drogi <i>i.v.</i> 2–3-krotnie zmniejszoną dawkę dobową należy podawać w ciągłym wlewie <i>i.v.</i> (jeśli trzeba – dalej miareczkować). Początkowa dawka ratunkowa <i>i.v.</i> wynosi zwykle 1–2 mg, podana powoli i następnie odpowiednio miareczkowana (wstępna dawka ratunkowa morfiny <i>i.v.</i> raczej nie powinna być wyliczona jako $\frac{1}{10}$ – $\frac{1}{6}$ dawki dobowej, ponieważ mogłaby być zbyt duża i spowodować objawy niepożądane).
chory z narastającą dusznością spoczynkową i lękiem (najczęściej ostatnie dni życia; zwykle niemożliwe przyjmowanie leków <i>p.o.</i> )	1) morfina zwykle stosowana regularnie i w razie duszności. Zamiana drogi <i>p.o.</i> na pozajelitową, <i>s.c.</i> lub <i>i.v.</i> – p. wyżej. Przy utrzymywaniu się lęku i duszności rozważenie dodania benzodiazepiny, np. jeśli chory otrzymuje morfinę w ciągłym wlewie <i>s.c.</i> , można zalecić midazolam, zaczynając od małych dawek (np. 1–1,5 mg <i>s.c.</i> w razie potrzeby i ew. 5–10 mg/d we wlewie ciągłym <i>s.c.</i> ) <sup>d</sup> . 2) u chorego nieprzyjmującego dotychczas opioidów podanie pozajelitowe dawki wstępnej morfiny, np. 1–2 mg <i>s.c.</i> lub 1 mg <i>i.v.</i> ; zaplanowanie dawkowania morfiny we wlewie <i>s.c./i.v.</i> lub we wstrzyknięciach <i>s.c.</i> zwykle co 4 h, z zapewnieniem dawek ratunkowych. Rozważyć dodanie benzodiazepiny (p. wyżej) <sup>d</sup> ; dalsze miareczkowanie dawki morfiny.
ostra duszność w przebiegu umierania	Konieczna indywidualizacja i monitorowanie efektów; konsekwentne poszukiwanie dawki skutecznie łagodzącej duszność; podstawą jest podawanie morfiny; w przypadku nasilonego lęku do rozważenia dołączenie midazolamu (p. wyżej) (najczęściej jako wlew ciągły z dawkami ratunkowymi, podawanymi pozajelitowo) <sup>d</sup> . Jedną z możliwości jest szybkie miareczkowanie drogą pozajelitową z użyciem małych dawek morfiny (w warunkach stacjonarnych); u chorych nieprzyjmujących dotychczas opioidów: 1) podawanie morfiny w małych dawkach <sup>e</sup> , najlepiej <i>i.v.</i> 1 mg co 10–15 min, aż do pojawienia się początku efektu łagodzenia duszności lub objawów niepożądanych, takich jak senność. Jeśli nie ma dostępu <i>i.v.</i> , można podawać <i>s.c.</i> , pamiętając o ograniczeniach wykorzystania drogi <i>s.c.</i> do szybkiego miareczkowania dawki u chorych umierających (np. 1–2 mg co 30 min), ze względu na ryzyko zmniejszonej perfuzji obwodowej (p. uwaga poniżej). W przypadku braku efektu dawek wstępnych oraz przy bardzo nasilonej duszności – rozważenie zwiększenia dawki jednorazowej; ze względu na możliwe wydłużone narastanie stężenia leku w OUN (powolne przechodzenie przez barierę krew–mózg) konieczne jest przedłużone monitorowanie chorego 2) w przypadku nasilonego lęku rozważenie podania benzodiazepiny: midazolam pozajelitowo <sup>f</sup> (np. 0,5 mg <i>i.v.</i> , jeśli trzeba ponownie po 10–15 min, lub <i>s.c.</i> zwykle 1–1,5 mg (w sytuacjach ekstremalnych nawet 2,5 mg), jeśli trzeba ponownie po 20–30 min (w przypadku dawki 2,5 mg – po 30 min), następnie wlew ciągły <i>i.v.</i> lub <i>s.c.</i> , z zapewnieniem dawek ratunkowych); jeśli midazolam nie jest dostępny – lorazepam <i>s.l.</i> <b>Uwagi:</b> 1) w przypadku stosowania morfiny i midazolamu pozajelitowo (zwłaszcza <i>i.v.</i> ) warto zapewnić dostępność leków działających antagonistycznie (p. tekst) 2) u chorych z upośledzeniem perfuzji obwodowej (np. odwodnienie, wstrząs, ochłodzenie) wchłanianie leków podawanych <i>s.c.</i> może być opóźnione, a efekt łagodzenia duszności osłabiony. W przypadku poprawy perfuzji obwodowej (nawodnienie, odwrócenie skurczu naczyń tkanki podskórnej, ogrzanie) może dojść do nagłego wchłonięcia leku z tkanki podskórnej. W tych przypadkach preferowane może być podanie <i>i.v.</i> 3) w rzadkich przypadkach ciężkiej duszności u umierających, której nie udaje się złagodzić prawidłowo prowadzonym leczeniem objawowym, mogą istnieć wskazania do rozważenia sedacji paliatywnej (rozd. XV.B.10 @byn).



<sup>a</sup> Uwaga: nie ma sztywnych schematów dawkowania; jest ono indywidualne i wymaga dokładnego monitorowania. W duszności towarzyszącej chorobie nienowotworowej (np. POChP) zwykle zaleca się mniejsze dawki (p. tekst).

<sup>b</sup> Dawki ratunkowe morfiny w postaci preparatu o natychmiastowym uwalnianiu (*p.o.* lub *s.c.*) także muszą być miareczkowane; przy ustabilizowanym dobowym zapotrzebowaniu na morfinę zazwyczaj wynoszą  $\frac{1}{12}$ – $\frac{1}{6}$  dawki dobowej i w razie potrzeby można je podawać co 2 h (optymalne zalecenie zwłaszcza w okresie stabilnej kontroli objawów w domu chorego). Część ekspertów zaleca, aby w przypadku morfiny *p.o.* w razie konieczności podania kolejnych dawek zachować odstęp  $\geq 60$ – $90$  min, natomiast w przypadku morfiny *s.c.* – 60 min (czas ten może ulec skróceniu w sytuacji wymagającej szybkiego miareczkowania dawki – p. wyżej). Potrzeba powtarzania dawek wiąże się z koniecznością ściślejszego monitorowania chorego.

<sup>c</sup> dawki i postępowanie poparte badaniami klinicznymi; zgodne z australijską rejestracją morfiny do leczenia przewlekłej duszności

<sup>d</sup> Należy sprawdzić w ChPL, czy dany preparat midazolamu można mieszać w jednej strzykawce z morfiną, czy też konieczne jest podawanie go osobno.

<sup>e</sup> Chorzy w starszym wieku, wyniszczeni, ze współistniejącą POChP lub leczeni benzodiazepinami są bardziej wrażliwi na działanie opioidu.

<sup>f</sup> Lek trzeba podawać powoli i ostrożnie. Chorzy w starszym wieku, wyniszczeni, ze współistniejącą POChP lub leczeni opioidami są bardziej wrażliwi na benzodiazepiny.

dawki tych leków stosowanych jednocześnie są zazwyczaj mniejsze.

Dawkowanie morfiny jest indywidualne i wymaga odpowiedniego monitorowania. Z jednej strony należy unikać działań niepożądanych stosowanych leków, z drugiej jednak obawa przed ich wystąpieniem nie upoważnia do narażenia chorego na nadmierne cierpienie. U chorych, u których narasta duszność lub istnieje ryzyko umierania z nagłą dusznością, doradza się, o ile to możliwe, włączenie do zespołu leczącego specjalisty medycyny paliatywnej. Powinien on również pomóc w zaplanowaniu dalszego postępowania. Jeśli istnieje zagrożenie nasileniem duszności trudnej do leczenia w domu chorego, należy rozważyć skierowanie go na oddział medycyny paliatywnej. W każdym przypadku należy odpowiednio wcześniej przedyskutować z chorym i jego bliskimi i ustalić protokół postępowania. W rzadkich przypadkach ciężkiej duszności, której nie udaje się złagodzić prawidłowo prowadzonym leczeniem objawowym, mogą istnieć wskazania do rozważenia sedacji paliatywnej. Stosuje się ją w rzadkich sytuacjach u chorych umierających, którzy cierpią z powodu dolegliwości opornych na wszelkie inne metody leczenia. Podstawowymi warunkami sedacji są: faza umierania, zdefiniowanie objawów jako opornych (a nie tylko trudnych) na leczenie, wola chorego oraz umożliwienie mu wcześniejszego załatwienia ważnych dla niego spraw (rozdz. XV.B.10 [e]byn).

Opioidy mogą być skuteczne w łagodzeniu duszności opornej na inne metody leczenia w zaawansowanej POChP. Zastosowanie morfiny u chorych na zaawansowaną POChP powinno się rozważyć, gdy pomimo optymalnego leczenia farmakologicznego i niefarmakologicznego chorzy cierpią z powodu przewlekłej duszności. Nie ma jednolitych zaleceń odnośnie do dawkowania. Na podstawie opinii ekspertów zaleca się wolniejsze niż u chorych na nowotwory wprowadzanie opioidów, tzn. rozpoczynanie od mniejszych dawek, wolniej miareczkowanych. Istnieje jednak znaczna rozpiętość dawek proponowanych przez różne grupy eksperckie lub towarzystwa naukowe – np. Canadian Thoracic Society (CTS) proponuje bardzo ostrożny sposób wprowadzania morfiny: przez pierwsze 2 dni 0,5 mg  $2 \times$  dz. *p.o.* w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu, w ciągu kolejnych 5 dni zwiększanie dawkowania do 0,5 mg co 4 h, gdy chory nie śpi. Jeśli trzeba i jest to dobrze tolerowane, w 2. tyg. zwiększa się stopniowo dawkę do 1 mg co 4 h. W późniejszym okresie można co tydzień zwiększać dawki o 1 mg lub o 25%. Kiedy osiąga się najmniejszą skuteczną dobrze tolerowaną i stabilną dawkę (tj. nie ma potrzeby jej zmiany przez  $>2$  tyg.), można rozważyć zamianę na pre-

parat morfiny o kontrolowanym uwalnianiu. Zakłada się, że w przeciwieństwie do chorych na nowotwory chorzy na POChP dłuższy czas znoszą duszność, można zatem wolniej wprowadzać u nich opioidy, minimalizując ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych. W razie wyboru schematów z wolniejszym zwiększaniem dawki opioidu należy jednak uprzedzić chorego, że efekt może wystąpić z opóźnieniem. Z kolei nowsze, hiszpańskie wytyczne dotyczące opieki paliatywnej u chorych na POChP (GesEPOC 2022) proponują rozpoczynanie leczenia od 2,5–5 mg co 4–6 h morfiny *p.o.* w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu lub od 10 mg/d w preparacie o kontrolowanym uwalnianiu. Ta druga opcja nawiązuje do doświadczeń i zaleceń australijskich i nowozelandzkich, które wskazują na możliwość rozpoczynania stosowania morfiny *p.o.* w preparacie o przedłużonym uwalnianiu. Wykazano, że w leczeniu opornej duszności u chorych na POChP mogą być skuteczne małe dawki morfiny w postaci preparatu o kontrolowanym uwalnianiu (np. wstępnie 10 mg/d *p.o.* [w Polsce nie ma preparatów pozwalających na stosowanie tak małych dawek], w razie niedostatecznego efektu stopniowe zwiększanie dawki nie częściej niż co tydzień do maks. 30 mg/d – w POChP dawka morfiny stosowanej do łagodzenia duszności nie powinna przekraczać 30 mg/d *p.o.* (ponieważ jest to największa dawka, jaką stosowano w badaniach nad leczeniem duszności); po ustaleniu dawki skutecznie łagodzącej duszność nie obserwowano rozwoju tolerancji pomimo kilkumiesięcznego stosowania. W Australii rozszerzono rejestrację morfiny w preparacie o przedłużonym uwalnianiu o stosowanie w przewlekłej duszności zgodnie z powyższym schematem. Pojawiają się wstępne doniesienia o stosowaniu fentanylu w postaci preparatów przezsłużówkowych w celu łagodzenia ciężkiej napadowej duszności u chorych na nowotwory. Postępowanie to budzi jednak kontrowersje, przede wszystkim dlatego, że dostępne najmniejsze dawki fentanylu są (w przeliczeniu) dużo większe niż zalecane dawki morfiny.

## 2. Benzodiazepiny

Nie wykazano skuteczności benzodiazepin w leczeniu duszności. Mogą one nawet zwiększać ryzyko powikłań lub zgonu u chorych z ciężką przewlekłą dusznością w przebiegu POChP. Mimo to w opiece paliatywnej sięga się po nie w przypadku epizodów duszności przebiegających z silnym lękiem w celu przerwania błędnego koła „lęk–duszność–lęk” (np. w napadzie paniki oddechowej), a także u chorych w stadium terminalnym, zwłaszcza w okresie umierania, jeśli lęk w znacznym stopniu nasila duszność (zwykle benzodiazepiny dodaje się wtedy do morfiny). Mogą one zmniejszać duszność



**Tabela XV.B.2-3. Zasady stosowania benzodiazepin w duszności połączonej z lękiem u chorych na nowotwory objętych opieką paliatywną**

Sytuacja kliniczna	Dawkowanie <sup>a</sup>
chory leczony ambulatoryjnie, z napadami duszności połączonej z lękiem	lorazepam od 0,5 mg <sup>b</sup> <i>p.o.</i> lub <i>s.l.</i>
chory w stadium terminalnym przyjmujący morfinę <i>p.o.</i> z powodu stałej duszności z utrzymującym się lękiem	lorazepam (od dawki pojedynczej 0,5 mg <sup>b</sup> <i>p.o.</i> lub <i>s.l.</i> ) regularnie i/lub w razie duszności z lękiem (np. 0,5–1 mg w razie potrzeby do 3×dz.)
chory u kresu życia, z narastającą dusznością spoczynkową i lękiem, u którego zastosowano morfinę <i>s.c.</i> we wlewie ciągłym	midazolam od małych dawek np. 1–1,5 mg <i>s.c.</i> w razie potrzeby ew. 5–10 mg/d <sup>c</sup> we wlewie ciągłym <i>s.c.</i>

<sup>a</sup> Nie ma sztywnych schematów dawkowania; jest ono indywidualne i wymaga dokładnego monitorowania. Rozważyć zmniejszenie dawkowania u chorych starszych, wyniszczonych, osłabionych lub ze współistniejącymi ciężkimi chorobami płuc (np. POChP).

<sup>b</sup> W przypadku współistnienia POChP niektórzy zalecają miareczkowanie dawki ratunkowej nawet od 0,25 mg.

<sup>c</sup> Należy sprawdzić w ChPL, czy dany preparat midazolamu można mieszać w jednej strzykawce z morfiną, czy też konieczne jest podawanie go osobno.

poprzez zmianę emocjonalnej odpowiedzi na duszność, a być może także poprzez hamowanie odpowiedzi wentylacyjnej na hipoksemię i hiperkapnię. Ponieważ synergistycznie z opioidami hamują ośrodek oddechowy, należy rozważyć zmniejszenie dawki każdego z tych leków przy ich łącznym stosowaniu. Zasady stosowania – tab. XV.B.2-3.

### 3. Tlenoterapia

Przyjmuje się, że podawanie tlenu łagodzi duszność u chorych z hipoksemią. U chorych bez hipoksemii korzystny efekt tlenu jest podobny do efektu podawania powietrza do oddychania i prawdopodobnie wiąże się z pobudzeniem przez strumień przepływającego gazu receptorów zimna (TRPM8; p. Leczenie nefarmakologiczne). Nie można także wykluczyć znaczenia czynników psychologicznych. Jeśli chory (z dusznością, bez wyraźnej hipoksemii) jest w stanie ocenić efekt interwencji, warto najpierw wypróbować skuteczność chłodzenia twarzy przez strumień powietrza wytworzonego z wiatraczka. Jeśli jest to niezadawalające, można zaoferować choremu próbą tlenoterapię (jeśli nie będzie efektu przez 3 dni, jest mało prawdopodobne, aby ujawnił się później).

Wstępne badania sugerują, że wysokoprzepływowa tlenoterapia donosowa może być skuteczniejsza w łagodzeniu duszności niż tlenoterapia standardowa.

### 4. Inne

Niekiedy w objawowym leczeniu duszności stosuje się opioidy w nebulizacji, kannabinoidy, furosemid lub lidokainę w nebulizacji, oddychanie mieszaniną 72% helu + 28% tlenu (heliox 28), nieinwazyjną wentylację mechaniczną. Skuteczność tych metod nie jest dobrze udokumentowana. Wstępne doniesienia sugerują korzyści ze stosowania mirtazapiny, jednak jej rola w łagodzeniu przewlekłej duszności wymaga dalszych badań. Najnowsze publikacje nie wykazały skuteczności innych leków przeciwdepresyjnych w łagodzeniu duszności. Mogą one jednak mieć znaczenie w objawowym leczeniu duszności

przy współistnieniu depresji lub przewlekłego lęku, które mogą nasilać odczuwanie duszności.

### Wypracowanie strategii radzenia sobie w przypadku epizodów duszności

U większości chorych na zaawansowaną chorobę nowotworową epizody duszności są zwykle krótkotrwałe (najczęściej <10 min). Mogą one być samoistne lub wywoływane. W pierwszym przypadku najważniejsze jest wypracowanie z chorym strategii radzenia sobie z dusznością, w drugim przypadku należy dodatkowo dążyć do ustalenia czynników wywołujących (np. wysiłek fizyczny) lub nasilających duszność, ew. zlecić zażycie ratunkowych dawek leku.

Zwłaszcza wtedy, gdy lęk jest ważnym czynnikiem w wyzwaniu i nasilaniu kilkuminutowego epizodu duszności, podstawą postępowania jest edukacja dotycząca strategii radzenia sobie z dusznością, która ma pozwolić na wzmacnianie u chorego poczucia, że kontroluje sytuację, a epizod nasilenia duszności sam w sobie nie jest niebezpieczny (w szczególności nie doprowadzi do uduszenia, czego najbardziej obawiają się chorzy), mimo że może być bardzo nieprzyjemny. Pomocne może być włączenie do zespołu terapeutycznego psychologa i fizjoterapeuty. Informacja o sposobie postępowania w formie pisemnej powinna być w każdej chwili dostępna dla chorego i przypominać mu o odpowiedniej pozycji ciała, włączeniu wentylatora, koncentracji na wydechach, a także wzmacniać poczucie, że duszność szybko minie. Po ustąpieniu epizodu powinno się również skłonić chorego do refleksji, że dał sobie radę i podczas następnego epizodu poradzi sobie jeszcze lepiej. Chorzy poddani skutecznej terapii poznawczo-behawioralnej umieją przetrwać epizod duszności spokojniej, nie odczuwając takiego lęku. Pisemne instrukcje mogą być pomocne także w przypadku dłuższych trwających epizodów, w których oprócz postępowania nefarmakologicznego trzeba będzie sięgać po leki. W przypadku występowania nasilonej duszności w przewidywalnych sytuacjach (np. spowodowanej niewielkim wysiłkiem fizycznym, jak mycie się lub ubieranie) pomimo zastosowania wyżej opisanych metod nefarmakologicznych można wypróbować profilaktyczne podanie morfiny w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu *p.o.* na  $\geq 30$  min przed planowaną aktywnością fizyczną.

## → SYTUACJE SZCZEGÓLNE

### Zespół żyły głównej górnej

P. rozdz. X.F.2.

### *Lymphangiosis carcinomatosa*

Mechanizm duszności: rozsiew i zajęcie przez komórki nowotworowe naczyń chłonnych tkanki płucnej prowadzi do zaburzeń wymiany gazowej.

Występuje u 6–8% chorych z przerzutami nowotworowymi do płuc, przede wszystkim w przebiegu raka płuca lub raka piersi. Wystąpienie *lymphangiosis carcinomatosa* wiąże się ze złym rokowaniem.

**Obraz kliniczny:** narastająca duszność, kaszel, często ból opłucnowy i sinica centralna. RTG klatki piersiowej pozwala na ustalenie właściwego rozpoznania.

**Leczenie:**

- 1) objawowe
  - a) GKS
  - b) tlenoterapia (zasady leczenia objawowego – p. wyżej)
  - c) pozostałe leczenie farmakologiczne (p. wyżej)
- 2) przyczynowe – leczenie onkologiczne odpowiednie do rodzaju nowotworu może zmniejszyć duszność i wydłużyć przeżycie.

### **Panika oddechowa**

Panika oddechowa to napad duszności połączony z lękiem przed uduszeniem. Występuje przede wszystkim u chorych, których nie poinformowano o chorobie i rokowaniu i którym nie wytłumaczono, dlaczego pojawia się duszność i jak można ją opanować. Często wiąże się z lękiem przed śmiercią lub z innymi problemami psychospołecznymi i duchowymi. Niedostateczne opanowanie objawów chorobowych, nasilenie somatycznych przyczyn duszności i brak adekwatnego wsparcia psychologicznego są czynnikami sprzyjającymi napadom paniki oddechowej.

Napady paniki oddechowej najczęściej występują podczas spoczynku, rzadko wiążą się z wysiłkiem. Rozpoczynają się nagle, narasta lęk, dyskomfort, krótkie i szybkie oddechy, uczucie duszenia się, dławienia, strach przed umieraniem. Mogą się dołączać objawy wzmożonego napięcia układu vegetatywnego. Duszność narasta w ciągu kilku minut.

#### **1. Postępowanie w trakcie napadu**

- 1) przerwanie narastania lęku poprzez zwrócenie uwagi chorego na lekarza, wprowadzenie atmosfery spokoju, wzmacnianie poczucia bezpieczeństwa; jeśli to możliwe, zachęcenie do opanowania hiperwentylacji przez wolniejsze i głębokie oddychanie
- 2) postępowanie przyczynowe, jeśli współlistnieją przyczyny nasilające duszność
- 3) w celu przerwania napadu – benzodiazepiny o krótkim lub średnim czasie działania (tab. XV.B.2-3)

#### **2. Postępowanie po przerwaniu napadu (leczenie przewlekłe)**

- 1) dobra komunikacja z chorym, zdobycie zaufania, poszukiwanie razem z chorym czynników psychospołecznych i duchowych leżących u podłoża napadów paniki
- 2) ocena ewentualnych współlistniejących somatycznych przyczyn duszności i ich odpowiednie leczenie (przyczynowe i objawowe)
- 3) leczenie farmakologiczne – leki przeciwdepresyjne, zazwyczaj z grupy SSRI (skuteczne po 2–3 tyg.), zanim ujawni się efekt leków przeciwdepresyjnych, benzodiazepiny (np. alprazolam, dawka początkowa 0,25–0,5 mg 3×dz.)
- 4) nauczenie chorego kontroli oddychania, ew. technik relaksacyjnych w celu zapobiegania napadom.

### **Rzężenia umierającego**

U ~50% chorych na chorobę nowotworową (do 70% w przypadku raka płuca) w okresie umierania dochodzi do gromadzenia się wydzieliny w drogach oddechowych. Wyróżnia się:

- 1) rzężenia prawdziwe – są efektem gromadzenia się wydzieliny (przede wszystkim śliny, która nie jest polkana z powodu dysfagii) i trudności z wykrztuszeniem (najczęściej z powodu wyniszczenia i osłabienia chorego)
- 2) pseudorzężenia – są objawem niemożności wykrztuszenia z dróg oddechowych nadmiaru wydzieliny, wytworzonej w większej objętości przez nowotwór (np. rak oskrzelikowo-pęcherzykowy) lub powstałej w wyniku zakażenia, obrzęku albo krwawienia, czasami także jako wynik refluksu żołądkowo-przełykowego. Niekoniecznie wiążą się z umieraniem, a ponieważ w mniejszym stopniu zależą od wydzielania śliny, leki przeciwcholinergiczne są mniej skuteczne.

Postępowanie w prawdziwych rżężeniach umierającego – p. rozdz. XV.C.2

- 1) wykluczyć obrzęk płuc (wymaga swoistego leczenia)
  - 2) ułożyć chorego w pozycji bocznej ustalonej, tak by zwiększyć drenaż; pozycję siedzącą lub półleżącą zaleca się u chorych z obrzękiem płuc lub refluksem żołądkowo-przełykowym
  - 3) wytłumaczyć rodzinie, że:
    - a) dźwięki wydawane przez chorego są spowodowane przez wydzielinę w krtańowej części gardła, której chory nie ma siły odkrztusić
    - b) jeśli chory jest nieprzytomny lub/i rżężenia mu nie przeszkadzają (nie jest niespokojny), to nie są one przejawem duszenia się ani przyczyną cierpienia
    - c) leki nie zawsze są skuteczne w wyciszeniu rżężeń
  - 4) jeśli się podejrzewa, że z powodu rżężeń umierający odczuwa dyskomfort lub cierpienie, rozważyć próbę zastosowania butylobromku hioscyny
  - 5) jeśli nie udało się wyciszyć rżężeń, a chory jest nieprzytomny – rozważyć odessanie wydzieliny z gardła (ocenić efekt oraz ustalić, czy samo odsysanie nie jest dla umierającego źródłem dyskomfortu).
- Wytłumaczenie rodzinie, że rżężenia nie są dla chorego źródłem cierpienia z powodu duszności, jest ważne, ponieważ powyższe postępowanie u części chorych może nie być wystarczająco skuteczne.

## **3. Kaszel**

Kaszel jest częstą dolegliwością u chorych w stanie terminalnym z powodu choroby nowotworowej lub zaawansowanej przewlekłej choroby układu oddechowego.

Przyczyny i mechanizmy powstawania kaszlu – rozdz. II.B.1.1.

### **→ LECZENIE**

Postępowanie zależy od przyczyny kaszlu. Jeśli jest to możliwe, należy w pierwszej kolejności zastosować leczenie przyczynowe, np. onkologiczne w przypadku kaszlu i duszności spowodowanych przez sam nowotwór, leczenie zakażenia układu oddechowego, niewydolności serca, POChP, refluksu żołądkowo-przełykowego, odstawienie leków wywołujących kaszel. W celu monitoro-

wania skuteczności leczenia zaleca się ocenę natężenia kaszlu za pomocą prostej skali wzrokowo-analogowej lub numerycznej.

### Leczenie objawowe kaszlu suchego

1. Proponuje się próbę zastosowania butamiratu lub dekstrometorfanu w postaci syropu (zwykle mało skuteczne).

2. Zaleca się próbę zastosowania morfiny *p.o.* w małej dawce (5 mg co 12 h) w preparacie o kontrolowanym uwalnianiu (w Polsce nie jest dostępny preparat o kontrolowanym uwalnianiu zawierający 5 mg morfiny, dlatego konieczne jest rozpoczęcie leczenia preparatem o natychmiastowym uwalnianiu w postaci roztworu wodnego morfiny, np. 1–2 mg co 4–6 h; u chorych z ciężką postacią POChP wielu ekspertów sugeruje stosowanie mniejszych dawek wstępnych). Pozytywny efekt może narastać do tygodnia od rozpoczęcia leczenia lub zmiany dawkowania. Tylko część chorych odpowiada na leczenie. Należy zaprzestać takiego leczenia, jeśli nie uzyskuje się poprawy (poprawę powinno się oceniać dopiero po osiągnięciu dawkowania 10 mg 2×dz. z użyciem preparatu o przedłużonym uwalnianiu). Postępowanie w przypadku skutków niepożądanych – rozdz. XV.B.1. Nie zaleca się stosowania kodeiny (chyba że jest to jedyny dostępny opioid), ponieważ jej efekt terapeutyczny jest mniej przewidywalny.

3. W wytycznych ACCP u chorych z kaszlem opornym na opioidy sugeruje się próbę zastosowania leku przeciwkaszlowego o działaniu obwodowym, np. lewodropropizyny.

4. Można stosować gabapentynę (dawka miareczkowana do maks. 1800 mg/d) lub pregabalinę (dawka miareczkowana do maks. 300 mg/d – p. rozdz. XV.B.1). W porównaniu z morfiną leki te są mniej skuteczne i niosą większe ryzyko skutków niepożądanych (rozmażane widzenie, dezorientacja, zawroty głowy, uczucie suchości w jamie ustnej, zmęczenie i nudności), dlatego należy je stosować tylko w razie przeciwwskazań do leczenia opioidami. Leki te, tak jak i opioidy, nie są zarejestrowane do leczenia kaszlu.

5. U niektórych chorych (w lepszym stanie sprawności) można rozważyć zastosowanie technik fizjoterapii i terapii mowy.

6. W przypadku osób szczególnie opornych na leczenie można rozważyć próbę zastosowania leków, których skuteczności nie oceniano w badaniach klinicznych (np. lidokainy lub bupiwakainy w nebulizacji).

### Leczenie objawowe kaszlu produktywnego

Leczenie objawowe polega na ułatwieniu usuwania wydzieliny z dróg oddechowych. Wybór postępowania zależy też od stanu sprawności pacjenta i przyczyny kaszlu. Można zastosować:

- 1) nawilżanie wdychanego powietrza (nawilżacz pokojowy, inhalacje 0,9% roztworu NaCl)
- 2) zabiegi rehabilitacyjne ułatwiające usuwanie wydzieliny z dróg oddechowych (rozdz. II.P)
- 3) leki rozrzedzające wydzielinę oskrzelową (mukolityki – acetylocysteina, karbocysteina, erdosteina i in.) lub zwiększające wydzielanie płynu w drogach oddechowych (chlorek amonu, gwajafenezyna), w połączeniu ze stosowaniem urządzeń wytwarzających zmienne ciśnienie w drogach oddechowych (rozdz. II.P)

- 4) odsysanie wydzieliny przez cewnik (u chorych zain-tubowanych) lub przez bronchofiberoskop (wyjątkowo, jeżeli zalegająca wydzielina prowadzi do niedodmy)
- 5) leki zmniejszające produkcję wydzieliny w drogach oddechowych (np. butylobromek hioscyny) stosowane razem z lekami przeciwkaszlowymi u chorych w okresie umierania, gdy są zbyt słabi, aby skutecznie odkrztuszać.

## 4. Czkawka

łac. *singultus*  
ang. *hiccup, hiccough*

### → DEFINICJA

Czkawka to przymusowy, synchroniczny skurcz mięśni międzyżebrowych i przepony wywołujący nagły wdech, z następczym zamknięciem głośni z charakterystycznym dźwiękiem.

### → ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Czkawkę uważa się za przetrwały, prymitywny odruch, zabezpieczający drogi oddechowe przed aspiracją treści z przełyku. Czkawkę wywołuje stymulacja zakończeń nerwu błędnego, przeponowego i aferentnych włókien współczulnych unerwiających narządy klatki piersiowej, jamę brzuszną, ucho, nos i gardło oraz pobudzenie ośrodka czkawki w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) w zaburzeniach psychicznych i metabolicznych. Ramię eferentne odruchu stanowią nerwy przeponowe. Czkawka występuje zwykle na szczycie wydechu, ale może się pojawić w każdej fazie oddychania. Częstotliwość czkawki może wynosić 2–60/min.

Przewlekła (>48 h) czkawka powoduje znaczne zmęczenie, dyskomfort, utratę masy ciała (utrudnia przyjmowanie pokarmów), bezsenność i depresję; negatywnie wpływa na rodzinę chorego.

Najczęstsze przyczyny przewlekłej czkawki:

- 1) choroby OUN – naczyniowe, zapalne, nowotwory, stwardnienie rozsiane, wodogłowie
- 2) zaburzenia metaboliczne – cukrzyca, mocznica, hiponatremia, hipokalcemia, hipokapnia
- 3) alkohol, nikotyna
- 4) leki – barbiturany, benzodiazepiny, etopozyd, deksametazon
- 5) choroby narządów szyi i klatki piersiowej – nowotwory szyi, powiększenie węzłów chłonnych szyjnych, rak płuca, zapalenie płuc i opłucnej, zawał serca, nowotwory przełyku, guzy śródpiersia, przepuklina przeponowa, refluks przełykowy
- 6) choroby narządów jamy brzusznej – rak żołądka, choroba wrzodowa, rozdęcie żołądka (jedna z najczęstszych przyczyn), krwawienie z przewodu pokarmowego, rak trzustki, zapalenie trzustki, powiększenie wątroby lub śledziony, wodobrzusze, kamica żółciowa, niedrożność jelit, zapalenie otrzewnej
- 7) czkawka psychogenna.

**→ LECZENIE**

1. Leki pierwszego wyboru (rozęcie żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy):

- 1) metoklopramid 10 mg *s.c.*, *i.v.*, 30–40 mg/d *p.o.* (ze względu na ryzyko poważnych działań niepożądanych nie należy stosować >5 dni)
- 2) simetykon 120–240 mg/d *p.o.*
- 3) inhibitor pompy protonowej (w standardowej dawce rano)

2. Leki hamujące ośrodkowy odruch czkawki:

- 1) haloperydol 1–2 mg *s.c.* lub *i.v.*, 5–10 mg/d *p.o.*
- 2) chlorpromazyna 10–25 mg *p.o.* lub *i.v.* w 250 ml 0,9% NaCl, następnie 25–50 mg 3 × dz. *p.o.* w celu zapobiegania nawrotom
- 3) metylofenidat 5–10 mg 2 × dz. *p.o.*
- 4) baklofen 5–10 mg 2 × dz. (maks. 40 mg/d)
- 5) walproinian sodu 200–500 mg *p.o.*
- 6) gabapentyna – u chorych w dobrym stanie ogólnym można zastosować 6-dniowy schemat leczenia: przez pierwsze 3 dni 300–400 mg 3 × dz., kolejne 3 dni 300–400 mg 1 × dz.; u starszych chorych lub z upośledzoną czynnością nerek 100 mg 3 × dz.
- 7) pregabalina 75–150 mg 2 × dz. (dawka wstępna 75 mg 2 × dz.; u chorych starszych i wyniszczonych – 25–50 mg 2 × dz.)
- 8) nifedypina 10 mg 3 × dz.

3. Stymulacja tylnej ściany gardła: szybkie ruchy do przodu i do tyłu cewnikiem wprowadzonym przez nos na głębokość 8–12 cm przerywają czkawkę poprzez blokadę aferentnej drogi wyzwalania czkawki (nerw błędny i językowo-gardłowy).

4. W przypadku czkawki odpornej na powyższe leczenie można zastosować *p.o.* karwedilol 6,25 mg 4 × dz., nefopam 30 mg 1 × dz., olanzapinę 2,5 mg 1 × dz., midazolam lub lidokainę w ciągłym wlewie *s.c.* lub rozważyć jednostronną blokadę nerwu przeponowego.

## 5. Nudności i wymioty

Definicje oraz etiologia i patomechanizm nudności i wymiotów (NiW) – rozdz. III.A.3.

NiW po chemioterapii i radioterapii – rozdz. X.E.6.1.

Najczęstsze przyczyny NiW u chorych na nowotwór, oprócz chemioterapii (zwłaszcza wysoce emetogenicnej, która często powoduje opóźnione NiW) i radioterapii (szczególnie po napromieniowaniu miednicy, jamy brzusznej, mózgowia, połowy lub całego ciała):

- 1) podrażnienie gardła i przełyku przez grzybicę lub wydzielinę z oskrzeli bądź z nozdrzy tylnych
- 2) zaburzenia czynności przewodu pokarmowego – zaleganie treści żołądkowej, niedrożność jelit, niedrożność dróg żółciowych
- 3) działania niepożądane leków, w tym opioidów
- 4) zaburzenia metaboliczne – hiperkalcemia, mocznica, niewydolność wątroby i nerek
- 5) masywne wodobrzusze

- 6) guzy mózgu
- 7) zespoły paranowotworowe
- 8) zakażenia
- 9) kaszel
- 10) ból
- 11) czynniki psychosomatyczne: lęk, przykre zapachy z kolostomii lub z ran odleżynowych, widok i zapach jedzenia.

**→ ROZPOZNIANIE**

W ocenie NiW należy:

- 1) odróżnić wymioty od regurgitacji (cofania pokarmu z żołądka do przełyku) i odkrztuszania wydzieliny z dróg oddechowych (chorzy i rodziny często mylą te objawy)
- 2) ustalić objętość i zawartość wymiocin
- 3) ocenić odrębnie nudności i wymioty – natężenie, związek z przyjmowaniem pokarmów i ruchem oraz porą dnia
- 4) ustalić przyczynę objawów
  - a) ocenić inne objawy ze strony przewodu pokarmowego – takie jak utrata łaknienia, suchość i ból w jamie ustnej, ból brzucha, zaparcie, biegunka
  - b) sprawdzić, jakie leki chory przyjmuje i ustalić, czy mogą one wywoływać NiW
  - c) dokładnie zbadać jamę ustną, gardło i jamę brzuszną oraz wykonać badanie *per rectum*
  - d) wykluczyć zmiany nowotworowe w mózgowiu
  - e) oznaczyć w surowicy stężenia mocznika, kreatyniny, wapnia i albuminy
  - f) wykonać inne badania pomocnicze w zależności od objawów klinicznych – gastroscopię i badania obrazowe, które wykluczą lub potwierdzą niedrożność przewodu pokarmowego (rozdz. III.K).

**→ LECZENIE**

1. Należy podjąć próbę leczenia przyczynowego; może być wskazana konsultacja chirurgiczna w przypadku objawów ostrego brzucha i niedrożności przewodu pokarmowego.

2. Ogólne zasady leczenia objawowego:

- 1) wyjaśnienie przyczyn NiW choremu i rodzinie
- 2) uzgodnienie indywidualnie dobranego leczenia z chorym i opiekunami, przekazanie dokładnej informacji o dawkach i sposobie podawania leków, zwłaszcza o przygotowaniu mieszaniny leków i sposobie ich podawania *s.c.* przez igłę typu „motylek”
- 3) ścisłe monitorowanie leczenia.

**Zabiegi paliatywne**

1. U chorych z objawami mechanicznej niedrożności przewodu pokarmowego należy rozważyć leczenie operacyjne (najczęściej wyłonienie kolostomii) lub protezowanie endoskopowe.

2. Przy obfitym wydzielaniu treści jelitowej, pomimo stosowanej farmakoterapii można opróżnić żołądek przez zgłębnik wprowadzony przez nos (zwykle po podaniu midazolamu) lub przezskórną gastrostomię.



3. Upust płynu z jamy otrzewnej z powodu masywnego wodobrzusza.

4. W przypadku zwężenia dróg żółciowych należy rozważyć wprowadzenie stentu.

### Leczenie farmakologiczne

Według MASCC lekami 1. linii w leczeniu NiW u chorych na nowotwór złośliwy w stadium zaawansowanym są metoklopramid i haloperydol; lekami 2. linii – olanzapina i lewomepromazyna, lekami 3. linii – tropisetron i lewosulpiryd. Nie zaleca się rutynowej profilaktyki NiW przy rozpoczęciu leczenia opioidami. Leczenie NiW wywołanych opioidami powinno się opierać na właściwościach danego leku przeciwwymiotnego lub przyczynie objawów (aktywacja chemoreceptorowej strefy wyzwalającej – leki przeciwdopaminowe; udział narządu przedsionkowego – leki przeciwhistaminowe; gastropareza – leki prokinetyczne); ew. można rozważyć zmianę opioidu na inny i/lub drogi jego podania.

W leczeniu chorych z NiW w przebiegu niedrożności jelit MASCC zaleca stosowanie pochodnych sandostatyny – oktreatydu lub lanreotydu (większa skuteczność w leczeniu NiW, w porównaniu z pochodnymi hioscyny, które są przydatne w leczeniu bólu kolkowego) i haloperydolu. Można też rozważać zastosowanie innych leków przeciwwymiotnych, m.in. olanzapiny i deksametazonu. W częściowej niedrożności jelit, bez bólu kolkowego, można rozważyć zastosowanie metoklopramidu i prokinetyków.

W leczeniu NiW leki najlepiej podawać *s.c.*, przez igłę typu „motylek”. Wielu chorych przyjmuje tą drogą także inne leki, najczęściej opioidy; wówczas tramadol lub morfinę miesza się z lekami przeciwwymiotnymi w jednej strzykawce o objętości 20 ml (gdy łączna objętość leków jest mniejsza od 20 ml, strzykawkę dopełnia się do 20 ml 0,9% roztworem NaCl). W przypadku stosowania przenośnej pompy infuzyjnej objętość mieszaniny wynosi 17 ml. Mieszaninę leków zwykle wstrzykuje się, co 4–6 h po 2 ml (zwykle 3 ml na noc). W jednej strzykawce można mieszać morfinę lub tramadol z metoklopramidem, haloperydolem, lewomepromazyną, dimenhydrinatem, prometazyną, ondansetronem, oktreatydem, ketaminą i midazolamem (należy sprawdzić w ChPL, czy dany preparat midazolamu można mieszać w jednej strzykawce z morfiną, czy też trzeba go podawać osobno).

**1. Metoklopramid** jest antagonistą receptora dopaminowego D<sub>2</sub> i receptora serotoninowego 5-HT<sub>3</sub> i agonistą receptora 5-HT<sub>4</sub>. Oprócz działania ośrodkowego (blokowanie receptorów w polu najdalszym [*area postrema*] w dnie komory IV) nasila motorykę żołądka i jelita cienkiego – blokuje presynaptyczne receptory dopaminowe i dzięki temu ułatwia uwalnianie acetylocholino, która działając na receptory muskarynowe M<sub>2</sub> w komórkach mięśni gładkich przewodu pokarmowego, wywołuje ich skurcz. Hamuje nudności, działa przeciwwymiotnie i uspokajająco. Metoklopramid hamuje aktywność enzymu CYP2D6 i wykazuje efekt prokinetyczny w górnym odcinku przewodu pokarmowego. W opiece paliatywnej metoklopramid i inne leki prokinetyczne stosuje się w leczeniu NiW wywołanych

opioidami i w terapii zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego, zwłaszcza gastroparezy.

**Dawkowanie:** zwykle do 30 mg/d *p.o.* lub pozajelitowo; w przypadku podania *i.v.* czas wstrzyknięcia powinien wynosić  $\geq 3$  min.

**Działania niepożądane:** ponieważ przechodzi przez barierę krew–mózg, może powodować niepokój, senność, zmęczenie i znużenie, objawy pozapiramidowe, objawy parkinsonizmu, hiperprolaktynemię (manifestującą się brakiem miesiączki i mlekotokiem u kobiet, a ginekomastią u mężczyzn), nudności, zaburzenia jelitowe (głównie biegunkę); opisywano też (głównie po podaniu *i.v.*) przypadki bradykardii, bloku A–V i zatrzymania krążenia; w przypadku przedawkowania może wystąpić senność, dezorientacja, objawy pozapiramidowe. Ze względu na liczne działania niepożądane leczenie metoklopramidem powinno być ograniczone do możliwie krótkiego czasu; lek jest niezalecany do stosowania u dzieci i u młodych chorych.

### 2. Inne leki prokinetyczne:

1) **itopryd** – blokuje receptor D<sub>2</sub> i hamuje acetylocholinesterazę; wywiera działanie przeciwwymiotne poprzez blokowanie receptorów D<sub>2</sub> w polu najdalszym (*area postrema*), nie przekracza bariery krew–mózg. Dawkowanie: zwykle 50 mg 3×dz. *p.o.* Działania niepożądane: leukopenia, ból głowy i brzucha, biegunka, rzadko hiperprolaktynemia i zaburzenia czynności wątroby. Metabolizowany przez monoaminooksydazę, nie wykazuje interakcji z lekami metabolizowanymi drogą cytochromu P450, nie powoduje wydłużenia odstępu QT.

2) **prukalopryd** – agonista receptora 5-HT<sub>4</sub>; wykazuje efekt prokinetyczny w całym przewodzie pokarmowym. Dawkowanie: 2 mg 1×dz., u chorych >65. rż. 1 mg 1×dz. *p.o.* Najczęstsze działania niepożądane: ból głowy i brzucha, nudności i biegunka. Lek nie jest kardi toksyczny.

**3. Haloperydol** jest neuroleptykiem o silnym działaniu uspokajającym i przeciwpsychotycznym; wykazuje działanie przeciwwymiotne, silnie hamuje nudności i czkawkę, blokuje receptory dopaminergiczne (zwłaszcza D<sub>2</sub>), działa cholinolitycznie. Najskuteczniejszy w wymiotach spowodowanych zaburzeniami metabolicznymi i polekowymi (także po opioidach).

**Dawkowanie:** w leczeniu wymiotów zwykle 2–5 mg/d *s.c.*

**Działania niepożądane:** (zwykle występują podczas stosowania dużych dawek w leczeniu chorób psychicznych): objawy pozapiramidowe – zespół parkinsonowski, akatyzyja (przymusowy niepokój ruchowy), ostry zespół dyskinetyczny, późne dyskinezy. Może również wywołać złośliwy zespół neuroleptyczny – zahamowanie ruchowe, stan osłupienia ze zwiększeniem napięcia mięśni szkieletowych, pojedyncze ruchy mimowolne, drżenia, hipertermia, częstoskurcz, *tachypnoë*, wahania ciśnienia krwi, zaburzenia ze strony układu vegetatywnego – zaczerwienienie twarzy, poty, ślinotok, zaburzenia świadomości włącznie ze śpiączką. Działanie cholinolityczne leku może prowadzić do zatrzymania moczu, zaparcia, suchości błon śluzowych, zaburzeń akomodacji. Powoduje wydłużenie odstępu QT.

#### 4. Pochodne fenotiazyny:

- 1) **lewomepromazyna** – wykazuje działanie przeciwpsychotyczne, uspokajające i przeciwdepresyjne. Działa głównie antagonistycznie w stosunku do receptorów dopaminowych, ale także serotoninowych i cholinergicznym. Jako lek przeciwwymiotny ma szerokie spektrum działania; jest szczególnie przydatna w wymiotach o wieloczynnikowej lub nieznannej etiologii. **Dawkowanie:** w leczeniu NiW zwykle 5–25 mg/d s.c. Jednorazowe dawki 1,25–2,5 mg mogą być skuteczne (lek wykazuje silne działanie sedatywne). **Działania niepożądane:** najczęściej sedacja i hipotensja ortostatyczna.
- 2) **tietylprezyna** – 6,5 mg 2×dz. p.o., s.c. lub p.r., na ogół dobrze tolerowana
- 3) **prochlorperazyna** – 5–10 mg/d p.o.

**5. Olanzapina** wykazuje szerokie spektrum działania przeciwwymiotnego i jest lepiej tolerowana od lewomepromazyny. Powoduje zwiększenie apetytu i masy ciała, zwłaszcza w połączeniu z octanem megestrolu.

**Dawkowanie:** do 20 mg/d, u starszych chorych i u pacjentów z niewydolnością nerek 5–10 mg/d p.o.

**6. Pochodne hioscyny** – antagoniści ośrodkowych i obwodowych receptorów muskarynowych, wykazuje działanie przeciwydzielnicze i rozkurczowe (w zakresie motoryki przewodu pokarmowego działa antagonistycznie do metoklopramidu). Butylobromek hioscyny jest przydatny w leczeniu chorych z objawami mechanicznej niedrożności (wymioty i ból kolkowy), lek nie przechodzi przez barierę krew–mózg i nie wykazuje ośrodkowego działania przeciwwymiotnego.

**Dawkowanie:** zwykle 20–60 mg/d, u chorych z objawami niedrożności jelit dawki mogą być większe, do 120 mg/d s.c.

**7. Leki przeciwhistaminowe I generacji** o dodatkowym działaniu przeciwwymiotnym i cholinolitycznym: **dimenhidrynat** (5–50 mg co 4–6 h p.o., s.c.), **prometazy-na** (oprócz wpływu na receptory histaminowe i muskarynowe wykazuje działanie przeciwdopaminowe, uspokajające i nasenne; dawkowanie zwykle 25–100 mg/d p.o., s.c.).

**8. Deksametazon** stosuje się najczęściej w leczeniu naciśnienia wewnątrzczaszkowego (rozdz. IX.A.1.4) i w celu zmniejszenia obrzęku guza powodującego niedrożność jelit; jako dodatkowy lek (4–24 mg/d) w razie nieskuteczności innych leków przeciwwymiotnych. Jest też często stosowany w zapobieganiu wymiotom po chemioterapii – rozdz. X.E.6.1.

**9. Oktreotyd** stosuje się w leczeniu chorych z niedrożnością mechaniczną jelit. Podobnie jak pochodne hioscyny, ale skuteczniej, powoduje zmniejszenie wydzielania w przewodzie pokarmowym i normalizuje perystaltykę jelit oraz jest zwykle dobrze tolerowany. **Dawkowanie:** 0,3–0,6 mg/d s.c. Lanreotyd podaje się i.m. co 14 dni.

**10. Leki blokujące receptor serotoninowy 5-HT<sub>3</sub>** (ondansetron, palonosetron, granisetron, tropisetron) stosuje się u chorych z ostrymi NiW wywołanymi cytostatykami i radioterapią, rzadziej u objętych opieką paliatywną chorych z przewlekłymi NiW wywołanymi przyczynami chemicznymi i niedrożnością jelit. Najczęściej stosuje się **ondansetron**, zwykle w dawce 4–8 mg 2×dz. p.o., p.r., s.c. lub i.v. Tolerancja leczenia jest zwykle dobra, ondansetron

nie powoduje objawów pozapiramidowych, może wywołać ból głowy, zaparcie i wydłużenie odstępu QT.

**11. Aprepitant i netupitant** (antagoniści receptora NK1) stosuje się najczęściej w opóźnionych NiW wywołanych wysoce emetogenną chemioterapią; aprepitant w dawce 80–125 mg/d p.o., netupitant 300 mg p.o. w połączeniu z palonosetronem w dawce 0,5 mg p.o. 1×dz.

#### Działania wspomagające

1. Zapobieganie występowaniu przykrego zapachu spowodowanego stomią, guzami grzybiastymi lub owrzodzeniami odleżynowymi.

2. Zapewnienie przyjemnego otoczenia, z dala od widoku i zapachu jedzenia, unikanie potraw wywołujących nudności.

3. Staranny dobór płynów i pokarmów podawanych estetycznie w małych porcjach.

4. Dbłość o higienę jamy ustnej.

## 6. Zaparcie i biegunka

### 6.1. Zaparcie

Definicja, etiologia i patogeneza – rozdz. III.A.5.

Zaparcie idiopatyczne – rozdz. III.F.13.

#### → EPIDEMIOLOGIA

Zaparcie występuje u ~50% chorych przyjmowanych do placówek opieki paliatywnej (nie uwzględniając chorych wcześniej skutecznie leczonych lekami przeczyszczającymi). Chorzy na nowotwory znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia zaparcia; szczególnie częstą przyczyną jest niepożądane działanie leków, zwłaszcza opioidów. Zaparcie stanowi jeden z częstych objawów zaburzeń czynności jelit wywołanych opioidami (*opioid-induced bowel dysfunction* – OIBD), które mogą powodować nieregularne przyjmowanie opioidów przez chorych, co z kolei zmniejsza skuteczność leczenia bólu i obniża jakość życia chorych i ich opiekunów.

#### → ROZPOZNANIE

Należy ocenić stan ogólny chorego. Wywiad powinien obejmować: sposoby radzenia sobie z wypróżnieniem, stan aktywności, dietę, ilość przyjmowanych pokarmów i płynów, skuteczność leczenia innych objawów (zwłaszcza bólu, utraty łaknienia, nudności i wymiotów), częstość wypróżnień, konsystencję stolca, przyjmowane środki przeczyszczające, ich ilość i skuteczność. Należy zwrócić uwagę na występowanie bólu brzucha, bolesnych skurczów jelit, wzdęcia i bolesnego parcia na odbytnicę. Przy braku wypróżnienia powyższe objawy występujące podczas leczenia opioidami mogą wskazywać na zablokowanie kałem odbytnicy.

Badanie przedmiotowe brzucha należy uzupełnić badaniem *per rectum*; komfort podczas tego badania można zapewnić pacjentowi, znieczulając odbył lidokainą w żelu i podając lek przeciwlękowy z analgetykiem.

## → LECZENIE

### Postępowanie ogólne

1. Dieta bogata w błonnik (otręby, owoce i warzywa, soki z owoców i warzyw – skuteczność u chorych w opiece paliatywnej jest ograniczona, w przypadku zwężenia przewodu pokarmowego może zaburzać jego czynność), picie ~2 l płynów dziennie.

2. W miarę możliwości zwiększenie aktywności fizycznej chorych.

3. Zastąpienie basenu fotelem z sedesem, pozwalającym zachować fizjologiczną pozycję podczas defekacji, która powinna się odbyć w intymnych warunkach.

### Leczenie farmakologiczne i zabiegowe

U wielu chorych konieczne jest podawanie leków przeczyszczających *p.o.* i czopków, niekiedy wlewów *p.r.* Główne leki stosowane w leczeniu zaparcia – tab. III.F.13-1. Leki zwiększające objętość stolca z powodu ograniczonej skuteczności zwykle nie są zalecane u chorych w opiece paliatywnej.

Leki osmotyczne i pobudzające sploty nerwowe jelit są zwykle lekami pierwszego wyboru w profilaktyce i leczeniu zaparcia wywołanego opioidami lub lekami przeciwohologicznymi. Leki osmotyczne zwiększają wydzielanie wody i elektrolitów do światła jelita i zmniejszają masy kałowe, leki pobudzające aktywują sploty nerwowe mięśniowe i podśluzówkowe, a przez to perystaltykę jelit. Skutki niepożądane to: ból kolkowy brzucha, zaburzenia elektrolitowe i odwodnienie; przy nadmiernie częstym stosowaniu mogą wystąpić: utrata białka, zaburzenia wchłaniania (biegunka tłuszczowa), demineralizacja kości i hipokaliemia. Długotrwałe stosowanie leków pobudzających może powodować przewlekłą biegunkę; są przeciwwskazane u chorych z zaciopowaniem odbytnicy i esicy kałem; mogą nasilić ból kolkowy. Spośród leków osmotycznych zalecane są makrogole ze względu na większą skuteczność i korzystniejszy profil działań niepożądanych w porównaniu z laktulozą. Spośród leków pobudzających sploty nerwowe jelita grubego najczęściej stosuje się antranoidy (pochodne senesu i aloesu) i bisakodyl.

W zaparciu podczas leczenia opioidami hydrofilnymi (morfina, oksykodon) korzystny efekt może przynieść zamiana (rotacja) na opioid rzadziej wywołujący zaparcie (tapentadol, oksykodon/nalokson, przezskórny fentanyl i buprenorfina, niekiedy metadon). U chorych leczonych kodeiną bądź dihydrokodeiną korzystna jest zamiana na tramadol, który w niewielkim stopniu wpływa na perystaltykę propulsywną jelit.

U chorych z zaparciem wywołanym opioidami przy nieskuteczności tradycyjnych leków przeczyszczających zaleca się leki z grupy obwodowych antagonistów receptora opioidowego  $\mu$  (*peripherally acting  $\mu$  opioid receptor antagonists* – PAMORA) podawane *p.o.*: najczęściej nal-

demedynę (0,2 mg 1×dz.) lub naloksegol (25 mg 1×dz.). Ponieważ naldemedyna podlega metabolizmowi drogą enzymu CYP3A4, należy unikać stosowania leków wpływających na aktywność tego enzymu, zwłaszcza silnych inhibitorów i induktorów CYP3A4. Naldemedynę można stosować u chorych z upośledzoną czynnością nerek, a także przy niewielkich i umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby. U pacjentów, u których dochodzi do przerwania bariery krew–mózg (pierwotne lub przerzutowe nowotwory mózgu, zapalenie OUN, czynne stwardnienie rozsiane, zaawansowana choroba Alzheimera), może wzrastać ryzyko wystąpienia zespołu odstawienia opioidów – należy rozważyć korzyści i ryzyko stosowania leku u tych chorych i ściśle obserwować w kierunku wystąpienia objawów odstawienia opioidów. Przeciwwskazania: rozpoznana lub podejrzewana niedrożność lub perforacja przewodu pokarmowego, zwiększone ryzyko nawrotu niedrożności (ze względu na możliwość wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego). W przypadku zakończenia podawania opioidów należy zakończyć leczenie naldemedyną. Najczęstsze działania niepożądane leku: nudności, ból brzucha, biegunka.

Pierwszym PAMORA był *s.c.* metylonaltrekson (8 mg u chorych ważących 38–61 kg, 12 mg u chorych ważących 62–114 kg, u pozostałych 0,15 mg/kg mc.). PAMORA nie przechodzi przez barierę krew–mózg i nie wywołują objawów odstawienia, są przeciwwskazane w ostrych chorobach jamy brzusznej i u chorych z niedrożnością jelit. Bezpieczeństwo stosowania metylonaltreksonu nie zostało jednoznacznie ustalone (opisano przypadki perforacji przewodu pokarmowego po podaniu leku).

W porównaniu z innymi opioidami znacznie mniejszy negatywny wpływ na czynność jelit wykazuje tapentadol (podwójny mechanizm: działanie agonistyczne na receptory opioidowe  $\mu$  i zwiększenie stężenia noradrenaliny w OUN), dawkowanie tabletek o przedłużonym uwalnianiu od 50 mg 2×dz. do dawki maks. 250 mg 2×dz.). Podobne korzystne efekty daje połączenie oksykodonu z naloksonem w proporcji 2:1 w postaci tabletek o kontrolowanym uwalnianiu (5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg i 40 mg/20 mg). Lek nie powoduje objawów odstawienia opioidów przy właściwym dawkowaniu i prawidłowej czynności wątroby. Dawki dobiera się indywidualnie metodą miareczkowania; dawka początkowa wynosi zwykle:

- 1) u chorych nieleczonych opioidami – 5 mg/2,5 mg lub 10 mg/5 mg 2×dz.
- 2) u chorych uprzednio leczonych opioidami 2 stopnia drabiny analgetycznej WHO – 10 mg/5 mg do 20 mg/10 mg 2×dz.
- 3) u chorych leczonych uprzednio opioidami 3 stopnia drabiny analgetycznej WHO – dawka ustalana indywidualnie, najczęściej dawka początkowa nie przekracza 30 mg/15 mg 2×dz.

Maksymalna dawka dobową wynosi 160 mg/80 mg, osiągnięta przez stopniowe zwiększanie dawki (miareczkowanie). Oksykodon/nalokson jest przeciwwskazany w przypadku istotnych zaburzeń czynności wątroby i krążenia wrotnego, upośledzenia czynności nerek, niedrożności przewodu pokarmowego, ostrych chorób jamy brzusznej i biegunki.

W niektórych przypadkach można rozważyć zastosowanie leku prokinetycznego, zwłaszcza działającego na cały przewód pokarmowy (itopryd, prukalopryd).



Leczenie doodbytnicze (czopki – przy masach kałowych w odbytnicy; wlewki doodbytnicze – w przypadku mas kałowych w okrężnicy esowatej i zstępującej) stosuje się w zaparciu opornym na inne metody postępowania. Wlewki (100–200 ml) wykonuje się najczęściej z 0,9% roztworu NaCl i oleju roślinnego.

W przypadku stwierdzenia kamieni kałowych w jelicie grubym, których nie udaje się usunąć poprzez pobudzenie procesu defekacji, należy je usunąć ręcznie. Zabieg należy wykonywać bardzo ostrożnie i wyłącznie wtedy, gdy inne metody leczenia nie wywołują wypróżnienia, a masy kałowe powodują silny ból i cierpienie chorego. Przed zabiegiem należy podać lek przeciwbólowy i lek sedatywny; najczęściej miejscowo stosuje się lidokainę w żelu, a ogólnoustrojowo analgetyki nieopiodowe lub opioidy z midazolamem *i.v.* lub *s.c.*

Trójstopniowy schemat leczenia zaparcia wywołanego opiodami – ryc. XV.B.6-1.

## 6.2. Biegunka

Definicja, etiologia i patogenezę oraz postępowanie diagnostyczne – rozdz. III.A.4.

W opiece paliatywnej najczęstszą przyczyną biegunki jest zbyt intensywne leczenie lekami przeczyszczającymi, często u chorych z zaniedbanym zaparciem.

Główne przyczyny biegunki u chorych na nowotwory:

- 1) zakażenia przewodu pokarmowego (rozdz. III.G.1)
- 2) cytostatyki – najczęściej fluorouracyl, irynotekan, mitomycyna
- 3) napromienianie jamy brzusznej lub miednicy
- 4) żywienie przez gastrostomię
- 5) częściowa niedrożność jelit – występuje biegunka lub naprzemiennie zaparcie i biegunka; wyciek płynnego stolca (biegunka z przelania), często z nietrzymaniem, wywołana rozkładem twardych mas kałowych przez bakterie jelitowe
- 6) niedostateczne wydzielanie soku trzustkowego (biegunka tłuszczowa) w guzach głowy trzustki
- 7) zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych i cukrów (spowodowane brakiem disacharydazy) po resekcji jelita krętego; biegunka jest wywołana wzmożonym napływem wody i elektrolitów do światła jelita grubego
- 8) niedostateczne wchłanianie wody w jelicie cienkim po resekcji całkowitej lub częściowej jelita grubego (sztuczny odbył założony na jelicie krętym).

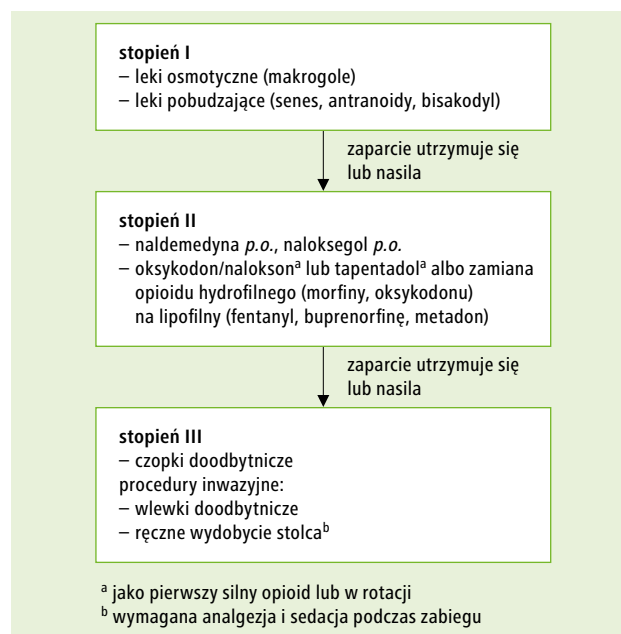
### → LECZENIE

1. Dieta płynna z dodatkiem węglowodanów, w miarę poprawy poszerzana o białko i później tłuszcze, uzupełnianie utraconych płynów, najlepiej drogą doustną.

2. W przedawkowaniu leków przeczyszczających ich odstawienie zwykle powoduje ustąpienie biegunki w ciągu 24–48 h.

3. W niedoborze enzymów trzustkowych stosuje się ich suplementację.

4. Diosmektyt – stosuje się *p.o.* 2–3 × dz. jedną saszetkę.



Ryc. XV.B.6-1. Trójstopniowy schemat leczenia zaparcia wywołanego opiodami

5. Opioidy – zwalniają perystaltykę jelit, zwiększają wchłanianie wody ze stolca oraz napięcie zwieracza odbytu. Zaleca się loperamid *p.o.*, początkowo 4 mg, następnie 2–4 mg po oddaniu luźnego stolca, do dawki dobowej 16 mg. Objawy niepożądane występują rzadko. Kodeina wywołuje objawy ogólne typowe dla opiodów. U chorych leczonych morfiną z powodu bólu lek ten umożliwi opóźnienie biegunki.

6. Oktreotyd – stosuje się w biegunce związanej z chemioterapią, zespołem Zollingera i Ellisona, zespołem rakowiaka, ileostomią, przetoką lub niedrożnością jelit. Zmniejsza trzewny przepływ krwi, hamuje wydzielanie i normalizuje perystaltykę jelit. Lek podaje się w ciągłym wlewie *s.c.*, zwykle 300–600 µg/d.

7. Leczenie biegunki infekcyjnej – rozdz. III.G.1.

8. W przewlekłej biegunce powodującej kacheksję, niepoddającej się leczeniu, należy rozważyć wdrożenie żywienia pozajelitowego.

## 7. Świąd

łac. *pruritus*  
ang. *itch*

### → DEFINICJA I KLASYFIKACJA

Świąd to nieprzyjemne uczucie wywołujące potrzebę drapania się.

Świąd utrzymujący się ≥6 tyg. określa się jako przewlekły. IFSI wyróżnia: 1) świąd związany z pierwotną chorobą skóry; 2) świąd na skórze niezmięnionej chorobowo; 3) świąd związany ze zmianami wtórnymi skóry wskutek przewlekłego drapania.



**→ EPIDEMIOLOGIA**

Ocenia się, że w 10–50% przypadków świądu uogólnionego przyczyną jest choroba ogólnoustrojowa. Częstość występowania świądu jest zróżnicowana, np. wynosi: 30% w chłoniaku Hodgkina, 50% w czerwiencji prawdziwej i 100% w zespole Sézary'ego, w przewlekłych chorobach wątroby bez cholestazy ~5%, w chorobach z cholestazą (szczególnie w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych) 25–70%; w przewlekłej chorobie nerek niewymagającej dializoterapii ~30%, u 20–40% chorych dializowanych świąd ma charakter ciągły, niekiedy zaostrzający się w czasie lub bezpośrednio po dializie, a u kolejnych 20–25% występuje wyłącznie podczas dializoterapii.

Częstość występowania świądu wywołanego opioidami stosowanymi w leczeniu bólu zależy od sposobu podawania leków i może sięgać 90% w przypadku drogi podjęczyńkowej lub zewnątrzoponowej (w pierwszych dniach leczenia), a <1% przy stosowaniu ogólnoustrojowym.

**→ ETIOLOGIA I PATOGENEZA**

Przyczyny świądu uogólnionego:

- 1) choroby skóry, w tym dermatozy alergiczne
- 2) przewlekła choroba nerek
- 3) choroby wątroby i dróg żółciowych
  - a) pierwotne zapalenie dróg żółciowych
  - b) pierwotne lub wtórne stwardniające zapalenie dróg żółciowych
  - c) cholestaza zewnątrzwątrobowa
  - d) cholestaza u kobiet w ciąży
  - e) zapalenia wątroby
- 4) choroby układu krwiotwórczego
  - a) czerwienica prawdziwa
  - b) chłoniak Hodgkina
  - c) ziarniniak grzybiasty
  - d) inne nowotwory limfoproliferacyjne i mieloproliferacyjne
  - e) mastocytoza
  - f) niedobór żelaza
- 5) zaburzenia endokrynne i metaboliczne: choroby tarczycy, przytarczyc, cukrzyca, zespół rakowiaka, hiperkalcemia
- 6) guzy lite – świąd paranowotworowy lub spowodowany naciekaniami skóry (ryc. XV.B.7-1 @erq)
- 7) neuropatie (ryc. XV.B.7-2 @emb)
  - a) ośrodkowe – guzy i ropnie mózgu, zmiany poudarowe, tętniaki, stwardnienie rozsiane
  - b) obwodowe z uszkodzenia nerwów – półpasiec, cukrzyca, amyloidoza, polekowe, w bliźnie pooperacyjnej
  - c) obwodowe z ucisku lub uwięźnięcia nerwu: *notalgia paresthetica* (gałęzie tylne nerwów piersiowych Th2–6, ryc. XV.B.7-3 @d5e), świąd ramiennopromieniowy (gałęzie skórne nerwu promieniowego), inne
- 8) zakażenie HIV
- 9) leki (np. opioidy, przeciwciała monoklonalne anti-EGFR, inhibitory kinaz tyrozynowych), doustne środki antykoncepcyjne
- 10) świąd psychogeny.

U chorych na nowotwory w stadium zaawansowanym najczęstszymi przyczynami świądu są: cholestaza, zespół paranowotworowy, powikłania leczenia onkologicznego, naciekanie nerwów przez nowotwór oraz guzy mózgu wywołujące ośrodkowy świąd neuropatyczny.

Droga przewodzenia impulsu świadowego rozpoczyna się w powierzchownych warstwach skóry, błony śluzowej, górnego odcinka układu oddechowego i spojówek. Receptorami świądu są wolne bezmielinowe zakończenia nerwowe umiejscowione głównie w naskórku oraz w warstwie brodawkowej skóry właściwej. W zależności od działającego bodźca dośrodkowe przewodzenie świądu odbywa się włóknami mechanoniewrażliwymi reagującymi na histaminę albo włóknami polimodalnymi niewrażliwymi na histaminę, pobudzonymi przez agonistów receptora aktywowanego proteazą. Percepcja świądu zależy w dużej mierze od procesów hamowania oraz modulacji bodźców, które mają miejsce przede wszystkim w rogach tylnych rdzenia kręgowego i w pniu mózgu. Szczególnie ważną rolę w ośrodkowej modulacji przewodzenia świądu odgrywają takie neuroprzekazniki, jak serotonina i opioidy. Opioidy endogenne hamujące przewodzenie bólu nasilają przewodzenie świądu.

Patogeneza świądu nie jest w pełni poznana i najprawdopodobniej wieloczynnikowa. W niektórych przypadkach udało się udowodnić rolę pewnych mechanizmów w powstawaniu świądu, np. gromadzenia się endogennych opioidów w cholestazie czy też suchej skóry w świądzie mocznicowym. W większości przypadków znaczenie poszczególnych czynników patogenetycznych pozostaje hipotetyczne (tab. XV.B.7-1 @cy7).

**→ ROZPOZNANIE**

Rozpoznanie obejmuje ustalenie przyczyny świądu. Ze względu na to, że świąd bez zmian skórnych może wyprzedzać wystąpienie nowotworów limfoproliferacyjnych i mieloproliferacyjnych oraz guzów litych nawet o kilka lat – należy uwzględnić okresowe badania osób z niewyjaśnioną przyczyną świądu, szczególnie w kierunku nowotworów limfo- i mieloproliferacyjnych oraz nowotworów dróg żółciowych.

**→ LECZENIE**

Leczenie świądu polega przede wszystkim na usunięciu jego przyczyny. Ponieważ etiopatogeneza różnych rodzajów świądu nie jest w pełni wyjaśniona, to nie ma powszechnie uznanych metod leczenia objawowego. Proponowane leczenie objawowe w zależności od przyczyny (w większości oparte na badaniach klinicznych bez randomizacji i opiniach ekspertów) – tab. XV.B.7-2. Należy także pamiętać o edukacji chorego i bliskich, a także o technikach relaksacyjnych i psychoterapii, które mogą pomóc w przerwaniu utrwalania się błędnego koła świąd–drapanie–świąd, poprawić sen i radzenie sobie z chorobą.

**Leczenie niefarmakologiczne**

**1. Pielęgnacja skóry:** szczególnie ważna w świądzie mocznicowym, cholestatycznym, paranowotworowym, spowodowanym przez opioidy i wieku starsze-

**Tabela XV.B.7-2. Zalecane leczenie objawowe świądu w wybranych sytuacjach klinicznych (w większości oparte na badaniach klinicznych bez randomizacji i opiniach ekspertów)**

Sytuacja kliniczna	Leczenie pierwszego wyboru	Inne możliwe metody postępowania
przewlekła choroba nerek	<ul style="list-style-type: none"> <li>– nawilżanie skóry</li> <li>– optymalizacja dializoterapii i stanu odżywienia</li> <li>– wykluczenie nadczynności przytarczyc</li> <li>– difelikefalina 0,5 mg/kg mc. <i>i.v.</i> w dniu dializy</li> <li>– nalfurafina 5 µg <i>i.v.</i> po hemodializie albo <i>p.o.</i> 2,5 µg/d lub 5 µg/d</li> <li>– promieniowanie UVB</li> <li>– gabapentyna w małych dawkach (np. od 100 mg 3×/tydz. po hemodializie); pregabalina w małych dawkach</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– sertralina 25–100 mg/d</li> <li>– mirtazapina 7,5–15 mg wieczorem</li> <li>– rozważyć przeszczepienie nerki</li> </ul>
cholestaza	<ul style="list-style-type: none"> <li>– stentowanie dróg żółciowych (jeśli utrudnienie odpływu żółci)</li> <li>– cholestyramina (pamiętać o 4-godzinny odstępie od podania innych leków)</li> <li>– sertralina, powoli zwiększana w razie potrzeby od 25 mg/d do 75–100 mg/d</li> <li>– ryfampicyna, stopniowo miareczkowana od 150 mg (ew. od 75) do maks. 600 mg/d w razie potrzeby (pod kontrolą badań laboratoryjnych)</li> <li>– naltrekson (miareczkowany bardzo powoli od 12,5 mg/d, jeśli trzeba – do 50 mg/d), nalmefen lub nalokson pozajelitowo w bardzo małych dawkach</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– buprenorfina przeskórnice w małej dawce; jeśli z powodu bólu chory otrzymywał inny opioid, próba zamiany na buprenorfine wg zasad przeliczania dawek przy rotacji opioidów</li> <li>– inne: kwas ursodeoksycholowy (tylko u ciężarnych), androgeny, ondansetron, tropisetron, propofol, fototerapia, plazmafereza lub dializa albuminowa</li> </ul>
czerwienica prawdziwa	<ul style="list-style-type: none"> <li>– nawilżanie skóry</li> <li>– kwas acetylosalicylowy</li> <li>– unikanie czynników nasilających (np. gorących kąpeli), alkalizacja wody do kąpeli sodą oczyszczoną</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– sertralina 25–100 mg/d lub paroksetyna 5–20 (40) mg/d, lub fluwoksamina 25–100 mg/d</li> <li>– IFN-α (jeśli wskazane jest leczenie cytoredukcyjne), ruksolitynib, rapamycyna</li> <li>– próba terapii lekami przeciwhistaminowymi (w piśmiennictwie dane na temat efektów cyproheptadyny i cymetydyny)</li> <li>– NB-UVB, cholestyramina</li> </ul>
chłoniak Hodgkina	glikokortykosteroidy	<ul style="list-style-type: none"> <li>– cymetydyna 800 mg/d</li> <li>– mirtazapina (7,5) 15–30 mg na noc</li> <li>– sertralina (25) 50–100 mg/d</li> <li>– karbamazepina 200 mg 2× dz.</li> </ul>
świąd paranowotworowy w guzach litych	paroksetyna 5–20 (40) mg/d lub sertralina 25–100 mg/d, lub fluwoksamina 25–100 mg/d	mirtazapina (7,5) 15–30 mg na noc
leczenie opioidami zewnątrzoponowo lub podpajęczynówkowo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– bupiwakaina dokanałowo</li> <li>– profilaktycznie gabapentyna, mirtazapina lub ondansetron</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– niesteroidowe leki przeciwzapalne ogólnie</li> <li>– ondansetron</li> <li>– nalbufina, butorfanol, nalokson lub naltrekson, gabapentyna, propofol, prometazyna</li> </ul>
leczenie morfiną lub innymi opioidami ogólnoustrojowo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– nawilżanie skóry</li> <li>– obniżanie temperatury otoczenia</li> <li>– ewentualnie antagoniści receptora H<sub>1</sub></li> <li>– zmiana na inny opioid (szczególnie w przypadku morfiny), jeśli świąd nie ustąpił w ciągu kilku dni i jest bardzo dokuczliwy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ondansetron</li> <li>– paroksetyna</li> </ul>
świąd neuropatyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>– kapsaicyna miejscowo w <i>notalgia paresthetica</i> (i prawdopodobnie w innych zespołach uwięźnięcia)</li> <li>– leki przeciwpadaczkowe (głównie gabapentyna, pregabalina)</li> <li>– leki przeciwdepresyjne</li> </ul>	niesteroidowe leki przeciwzapalne
inne przyczyny lub świąd idiopatyczny	sertralina lub paroksetyna	mirtazapina, gabapentyna, aprepitant

go. Ze względu na występowanie suchej skóry prawie u wszystkich chorych w opiece paliatywnej jest to podstawowe postępowanie w większości przypadków (rozdz. VIII.H.2 @bgb).

**2. Nieswoiste metody miejscowo łagodzące świąd:** zimne okłady, preparaty zawierające różne kombinacje substancji, w tym fenolu (0,125%–2%) lub kamfory (0,1–3%). Do niedawna do substancji działających nieswoiście zaliczano również mentol, ale obecnie się uważa, że może on oddziaływać na receptor termoregulacji.

**3. Fototerapia:** promieniowanie ultrafioletowe B (szerokie spektrum lub – częściej – UVB 311 nm).

#### Leczenie farmakologiczne

##### 1. Miejscowe leczenie świądu zlokalizowanego

1) kapsaicyna – uwalnia neuroprzekaźniki z zakończeń nerwowych; stosowanie miejscowo w postaci kremu 0,025–0,075% w świądzie zlokalizowanym prowadzi do „wypłukiwania” substancji P z włókien C i zanikania czuciowych włókien skórnych. Początkowo często

powoduje nieprzyjemne uczucie palenia. Stosowana z dobrym efektem m.in. w *notalgia paresthetica*. Obserwowano także korzystny efekt przezskórnej kapsaicyny w dużych dawkach (8% kapsaicyna w plastrze) w zlokalizowanym świądzie typu *notalgia paresthetica* i świądzie ramienno-promieniowym.

- 2) takrolimus, pimekrolimus – leki o działaniu immunosupresyjnym stosowane miejscowo w zlokalizowanych formach świądu
- 3) leki znieczulające miejscowo (np. benzokaina, lidokaina) – stosowane czasem w *notalgia paresthetica* i świądzie odbytu
- 4) kremy i olejki do kąpieli zawierające 3% polidokanol – mogą łagodzić świąd mocznicowy

**2. Leki przeciwhistaminowe:** skuteczne w świądzie, w którym udowodniono rolę histaminy, stąd zalecane ( $H_1$ -blokery bez działania sedatywnego) w świądzie w przebiegu pokrzywki i sugerowane w mastocytozie. Należy jednak pamiętać, że w większości przypadków przewlekłego świądu w przebiegu chorób ogólnoustrojowych pomimo niekiedy zwiększonego stężenia histaminy w osoczu nie wykazano skuteczności wybiórczych antagonistów receptora  $H_1$ .

Cymetydyna, antagonistą receptora  $H_2$ , może łagodzić świąd w chłoniaku Hodgkina i czerwienicy prawdziwej. Efekt przeciwświądowy prawdopodobnie zależy od hamowania aktywności enzymatycznej CYP2D6.

Doksepinę (antagonistę receptorów  $H_1$  i  $H_2$ ) stosuje się w świądzie przewlekłym jako lek 2. lub 3. rzutu.

**3. Leki wpływające na przewodnictwo serotonergiczne**

- 1) paroksetyna, sertralina, fluwoksamina – paroksetyna łagodzi oporny na leczenie świąd w przebiegu chorób ogólnoustrojowych, przede wszystkim paranowotworowy, towarzyszący czerwienicy prawdziwej i cholestatyczny. Stosowanie paroksetyny rozpoczyna się zazwyczaj od 10 mg (niekiedy 5 mg) rano, zwykle dawką skuteczną jest 20 mg rano (niekiedy 40 mg). Na początku leczenia często powoduje nudności, które ustępują po kilku dniach. Wykazano efekt przeciwświądowy sertraliny (zwłaszcza w świądzie cholestatycznym oraz mocznicowym) i fluwoksaminy.
- 2) mirtazapina (lek przeciwdepresyjny będący antagonistą receptorów  $H_1$ ,  $5HT_2$ ,  $5HT_3$ ) – obserwowano skuteczność w świądzie paranowotworowym oraz w przebiegu chłoniaków (zwykle w dawkach 15–30 mg/d; w niektórych przypadkach rozpoczynano od 7,5 mg/d), a także w profilaktyce świądu spowodowanego podawaniem opioidów do kanału kręgowego
- 3) antagonistę receptora  $5HT_3$  – ondansetron bywa skuteczny w świądzie wywołanym opioidami stosowanymi zewnątrzoponowo i podajączynówkowo. Leki z tej grupy próbuje się stosować również w przypadkach opornego na leczenie świądu mocznicowego i cholestatycznego.

**4. Agoniści receptora opioidowego  $\kappa$ :** difelikefalina (zarejestrowana do leczenia świądu mocznicowego), nalfurafina (w świądzie mocznicowym i w opornym na leczenie świądzie w przewlekłych chorobach wątroby).

**5. Antagoniści receptora opioidowego  $\mu$ :** stosuje się przede wszystkim w świądzie cholestatycznym, ze względu

na sugerowaną rolę patogenetyczną wzmoczonego napięcia układu opioidergicznego i kumulacji endogennych opioidów. Nalokson można stosować pozajelitowo w sytuacjach nagłych lub w zaostrzeniach świądu cholestatycznego, natomiast w przewlekłej terapii zaleca się leki doustne, takie jak naltrekson lub nalmefen. U chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową stosowanie samych antagonistów opioidowych może być trudne lub niemożliwe z powodu ryzyka nasilenia bólu. W takim przypadku w opiece paliatywnej próbuje się stosować buprenorfinę razem z antagonistą receptora opioidowego lub bez, choć skuteczność tego postępowania opiera się jedynie na obserwacjach klinicznych. Buprenorfiną jest agonistą opioidowym, ale ze względu na silne powinowactwo do receptora  $\mu$  i powolną dysocjację z połączenia z tym receptorem uniemożliwia łączenie się z nim opioidów endogennych. W tej sytuacji zachowuje się więc jak antagonistą opioidowy, nie powodując przy tym objawów abstynencyjnych. Leczenie wymaga uważnego miareczkowania, zazwyczaj w zakresie małych dawek (np. od 5  $\mu$ g/h w preparacie przezskórnym). Jeśli do tej pory chory otrzymywał inny opioid z powodu towarzyszącego bólu, można spróbować zamienić go na buprenorfinę, zgodnie z zasadami rotacji opioidów.

**6. Gabapentyna i pregabalina:** są skuteczne w świądzie mocznicowym. Dawkowanie zależy od stopnia wydolności nerek (GFR). Gabapentyna ma znaczenie w zapobieganiu świądowi wywołanemu przez opioidy podane dokanałowo. Ponadto leki przeciwpadaczkowe (m.in. gabapentyna, karbamazepina, pregabalina) oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne stosuje się w świądzie neuropatycznym. Te pierwsze preferuje się szczególnie w napadowym świądzie w przebiegu stwardnienia rozsianego lub innych uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego; dawkowanie jak w bólu neuropatycznym (rozdz. XV.B.1).

### 7. Inne leki

- 1) talidomid – sugeruje się, że może łagodzić oporny na inne metody leczenia świąd paranowotworowy, prawdopodobnie hamując syntezę TNF- $\alpha$  przez monocyty
- 2) cholestyramina – stosowana przede wszystkim w świądzie związanym z cholestatą wewnątrzwątrobową, może także łagodzić świąd w czerwienicy prawdziwej. W tym przypadku jej działanie tłumaczy się wiązaniem nieznanymi jeszcze pruritogenów w przewodzie pokarmowym. Nie należy jej podawać w całkowitej niedrożności dróg żółciowych. Część chorych objętych opieką paliatywną źle znosi leczenie cholestyraminą (występują nudności, wzdęcie, zaparcie, nieprzyjemny smak). Przy dłuższym stosowaniu może prowadzić do niedoborów witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.
- 3) ryfampicyna – obserwowano jej skuteczność w łagodzeniu świądu w przebiegu cholestazy wewnątrzwątrobowej. Efekt przeciwświądowy w cholestazie wydaje się związany ze zmniejszeniem nadekspresji autotaksyny (enzymu odpowiedzialnego za syntezę kwasu lizofosfatowego). Ponadto prawdopodobnie poprzez indukowanie aktywności enzymatycznej cytochromu P450 wpływa na metabolizm i zmniejsza aktywność endogennego układu opioidergicznego. Ryfampicyna może powodować uszkodzenie wątroby, dlatego zaleca się krótkotrwałe

stosowanie tego leku i rozpoczynanie od małych dawek, np. 150 mg (a nawet 75 mg).

- 4) niesteroidowe leki przeciwzapalne – mogą łagodzić świąd w przerzutach skórnych raka piersi oraz zmniejszać częstość występowania i intensywność świądu wywołanego opioidami stosowanymi zewnątrzoponowo i podpajęczynówkowo. Niekiedy łagodzą świąd neuropatyczny poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn i desensytyzację obwodowych zakończeń nerwowych.
- 5) antagoniści receptora NK1 (dla substancji P) – aprepitant zmniejsza świąd wywołany leczeniem przeciwciałem monoklonalnym anti-EGFR lub inhibitorami kinazy tyrozynowych.

## 8. Odleżyny

łac. *decubitus*  
ang. *pressure ulcer*

### → DEFINICJA

Odleżyna jest to ognisko martwicy niedokrwiennej przechodzące w owrzodzenie skóry, powstające wskutek działania ucisku, sił ścinających i tarcia. Najczęstszym miejscem występowania są okolice kości krzyżowej, pośladki, okolice guzów kulszowych, krętarzy większych i pięty.

### → EPIDEMIOLOGIA

Dane na temat częstości występowania odleżyn różnią się w zależności od rodzaju ośrodka medycznego i leczonych chorych. Szczególnie często występują u chorych przebywających w domu lub zakładzie opiekuńczo-leczniczym – u 7–23%, na oddziałach neurologicznych – u 12%, na oddziałach rehabilitacyjnych – u 6% oraz u 14–25% chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową.

### → ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Odleżyna powstaje głównie jako efekt niedokrwienia w wyniku zamknięcia światła naczyń krwionośnych przez:

- 1) uciśnięcie z zewnątrz
- 2) uszkodzenie śródbłonna naczyń mikrokrążenia spowodowane siłami ścinającymi.

Do powstania odleżyny może doprowadzić długotrwałe działanie niskiego ciśnienia lub nawet krótkotrwałe działanie wysokiego ciśnienia.

Siły ścinające, w odróżnieniu od ciśnienia wywieranego w kierunku prostopadłym do powierzchni skóry, działają równolegle do niej i powodują jej przesuwanie względem struktur położonych głębiej. Efektem jednoczesnego działania tych dwóch sił jest zamknięcie dopływu krwi do rozległych obszarów skóry, co jest bardziej niekorzystne niż ucisk prostopadły. Siły ścinające działają np. u chorego unieruchomionego, leżącego na wznak na łóżku z uniesioną górną częścią ciała.

Istnieje szereg zewnętrznych i wewnętrznych czynników predysponujących, które zmniejszają indywidualną tolerancję skóry na działające siły:

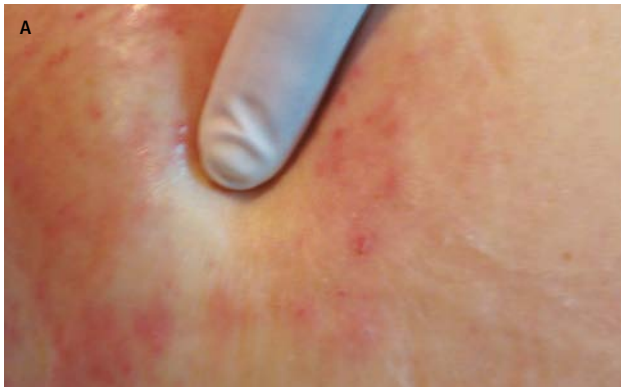
- 1) czynniki wewnętrzne (związane z chorym)
  - a) stan ogólny i odżywienie
  - b) budowa ciała – np. otyłość, wyniszczenie
  - c) ruchomość – ograniczenie ruchomości, niedowłady
  - d) nietrzymanie moczu lub stolca
  - e) czynniki neurologiczne – brak czucia bólu, ucisku, rozciągania itp.
  - f) czynniki naczyniowe – cukrzyca, miażdżyca, niewydolność krążenia, POChP
- 2) czynniki zewnętrzne (otoczenie chorego)
  - a) ciśnienie – czas trwania i wielkość
  - b) tarcie i siły ścinające – szczególnie u chorych z wrażliwą skórą
  - c) stan skóry – uszkodzenia przez nietrzymanie moczu lub stolca.

### → OBRAZ KLINICZNY

Podział kliniczny odleżyn według Torrance'a (ryc. XV.B.8-1):

- 1) **stopień I:** blednące zaczerwienienie – reaktywne przekrwienie i zaczerwienienie w odpowiedzi na uraz. Po uciśnięciu palcem skóra blednie, co oznacza, że mikrokrążenie jest jeszcze nieuszkodzone.
- 2) **stopień II:** nieblednące zaczerwienienie – rumień utrzymujący się po ustaniu ucisku wskazuje na uszkodzenie mikrokrążenia, zapalenie i obrzęk tkanek. Mogą się pojawić: powierzchniowy obrzęk, uszkodzenia naskórka i pęcherze.
- 3) **stopień III:** owrzodzenie – uszkodzenie pełnej grubości skóry (naskórek i skóra właściwa) do granicy z tkanką podskórną. Brzegi rany są otoczone obrzękiem i rumieniem. Dno rany jest wypełnione czerwoną ziarniną lub żółtymi masami rozpadających się tkanek.
- 4) **stopień IV:** uszkodzenie obejmuje również tkankę podskórną do granicy z powięzią. Martwica tkanki tłuszczowej jest spowodowana zapaleniem i zakrzepicą małych naczyń. Brzeg odleżyny jest zwykle dobrze odgraniczony, lecz martwica może także obejmować tkanki otaczające. Dno może być pokryte brunatnoczarną martwicą.
- 5) **stopień V:** zaawansowana martwica przekracza powięź i obejmuje mięśnie, niekiedy też ścięgna, stawy i kości. Występują jamy, które mogą być ze sobą połączone. W ranie są rozpadające się masy tkanek i czarno-brunatna martwica.  
Dodatkowo można wyróżnić 2 stopnie (uwzględnione w podziale EPUAP i NPUAP):
  - 1) **odleżyna trudna do oceny** – dno rany pokryte jest czarnym, brązowym lub żółtym strupem martwicy, zwykle suchym; bez usunięcia martwicy nie można ocenić głębokości uszkodzenia (ryc. XV.B.8-2)
  - 2) **uszkodzenie tkanek głębokich** – ciemnoczerwone, fioletowe lub brązowe zabarwienie skóry, czasami złuszczonej się, zwykle bez przerwania jej ciągłości; u leżących chorych powstaje zwykle na piętach (ryc. XV.B.8-3).





Ryc. XV.B.8-1. Stopień zaawansowania odleżyn. **A** – stopień I. **B** – stopień II. **C** – stopień III. **D** – stopień IV. **E** – stopień V



Ryc. XV.B.8-2. Odleżyna trudna do oceny



Ryc. XV.B.8-3. Uszkodzenie tkanek głębokich

## → LECZENIE

### Opatrunki

Cechy idealnego opatrunku według Turnera:

- 1) utrzymuje dużą wilgotność pomiędzy opatrunkiem a raną
- 2) nie uszkadza tkanek podczas wymiany
- 3) usuwa nadmiar wysięku i toksycznych cząstek
- 4) nie przylega do rany
- 5) nie przepuszcza bakterii
- 6) pozwala na prawidłową wymianę gazową
- 7) utrzymuje odpowiednią temperaturę
- 8) nie jest toksyczny i nie wywołuje reakcji nadwrażliwości.

Koncepcja tzw. wilgotnego leczenia ran doprowadziła do stworzenia różnego rodzaju syntetycznych i naturalnych materiałów opatrunkowych. Obecnie produkowane opatrunki aktywne (tab. XV.B.8-1 [@dja]) dzieli się na 7 głównych grup: błony poliuretanowe, hydrokoloidy, hydrożele, gąbki poliuretanowe, dekstranomery, opatrunki alginianowe, inne lub złożone.

Leczenie odleżyn zależy od stopnia zaawansowania klinicznego.

**1. Stopień I:** postępowaniem z wyboru jest pilne odciążenie uciśniętego miejsca, higiena skóry i obserwacja. Stosuje się błony poliuretanowe – cienkie, elastyczne, przezroczyste opatrunki, chroniące skórę narażoną na ucisk przez zmniejszenie siły tarcia. Strona wewnętrzna błony ma właściwości adhezyjne, co powoduje jej przyleganie do skóry. Struktura błony pozwala na parowanie z powierzchni skóry, nie przepuszcza natomiast wody i zanie-

czyszczeń z zewnątrz. Może pozostawać na miejscu nawet do 10 dni.

**2. Stopień II:** poza niezwłocznym odciążeniem miejsca uszkodzenia pokrywa się odleżyny supercienkim opatrunkiem hydrokolooidowym, który pochłania wysięk, może pozostawać na odleżynie przez dłuższy czas i tworzy wilgotne środowisko korzystne dla zachodzących procesów gojenia.

Błony poliuretanowe są mniej przydatne – nie mają właściwości pochłaniających, a wysięk gromadzący się pod błoną może powodować jej zsunięcie.

**3. Stopień III:** odleżyna zwykle wymaga usunięcia martwicy. Jeśli nie ma wyraźnego jej odgraniczenia od zdrowych tkanek, początkowo stosuje się hydrokoloidy lub hydrożele, a później przeprowadza się oczyszczenie chirurgiczne.

Opatrunki hydrokolooidowe występują w postaci płytki lub pasty. Płytkę ma budowę dwuwarstwową: zewnętrzną – ochronną, zabezpieczającą ranę przed zabrudzeniem płynami, stolcem lub moczem, i warstwę wewnętrzną – aktywną, zawierającą hydrofilne cząsteczki karboksymetylocelulozy zawieszane w hydrofobowej masie pektyny i żelatyny. W kontakcie z wysiękiem z rany wewnętrzna warstwa formuje żel pokrywający ranę i jednocześnie pochłaniając nadmiar wysięku, stwarza korzystne dla procesu gojenia wilgotne środowisko. Hydrokoloidy są również idealnymi opatrunkami pokrywającymi, np. hydrożele lub opatrunki złożone.

Hydrożele dzięki dużemu uwodnieniu powodują zmiękczanie martwicy i ułatwiają naturalne procesy autolizy i oczyszczenie odleżyny. Są stosowane w początkowym okresie leczenia ran. Opatrunki hydrożelowe są dostępne w postaci płytek wymagających pokrycia drugim opatrunkiem lub mających zewnętrzną folię samoprzylepną. Istnieją także hydrożele nakładane ze specjalnych aplikatorów. W celu zwiększenia ich właściwości pochłaniających i dłuższego utrzymania na ranie tworzy się opatrunki złożone, np. łączy się hydrożel z hydrokoloidami. Dzięki dużemu uwodnieniu (~80%) hydrożel powoduje nasączenie i łatwe oddzielenie martwicy, a dzięki połączeniu z mającym zdolności pochłaniające hydrokoloidem może dłużej pozostawać w ranie. Istnieje również opatrunek złożony, będący połączeniem hydrożelu i alginianu. Łączy on w sobie właściwości wysoce uwodnionego hydrożelu i wysoko pochłaniającego alginianu. Wymaga pokrycia drugim opatrunkiem.

Alternatywą dla hydrokoloidów i hydrożeli, mniej skuteczną w przypadku rozległej martwicy, może być oczyszczanie z użyciem enzymów trawiących tkankę martwiczą (np. klostridiopeptydaza).

Odleżynę można również oczyszczać lawaseptykami. Idealny lawaseptyk powinien zawierać w składzie surfaktant – substancję obniżającą napięcie powierzchniowe w ranie, co pozwala na destabilizację i uszkodzenie biofilmu. Połączenie surfaktantu i substancji przeciwdrobnoustrojowej wspomaga proces oczyszczania rany oraz zapewnia działanie antyseptyczne. Obecnie w lawaseptyce ran przewlekłych preferowanymi preparatami są 0,05% roztwory oktenidyny z etyloheksylogliceryną (Octenilin®) lub poliheksamid w połączeniu z betainą, płynem Ringera lub poloksamerem. Preparaty te są dostępne w postaci płukanek do przemywania (lawaseptyki) oraz w postaci żelu.

Na rany oczyszczone i ziarninujące o małej lub umiarkowanej objętości wysięku opatrunkiem z wyboru są hydrokoloidy w postaci pasty (do odleżyny wklęsłej) lub płytki (do odleżyny płaskiej). Na odleżyny z umiarkowaną ilością wysięku stosuje się również opatrunki poliuretanowe – płytki o różnej grubości (na rany powierzchniowe) lub owalne i okrągłe gąbki (na rany głębokie). Nie można ich stosować na rany suche, pokryte suchą martwicą. Gąbki na ranach głębokich wymagają opatrunku pokrywającego.

Na rany z dużym wysiękiem zaleca się opatrunek hydrowłókienny. Mechanizm jego działania polega na szybkim wchłanianiu wysięku w kierunku pionowym bezpośrednio w strukturę włókna karboksymetylocelulozy, z którego jest zbudowany. Pochłania do 25 razy więcej wysięku, niż waży. Można też zastosować opatrunek stanowiący połączenie opatrunków poliuretanowego i hydrowłókiennego, w postaci różnej wielkości płytek.

Na rany ziarninujące, szczególnie z przedłużającym się procesem gojenia („zatrzymane” w procesie leczenia), stosuje się opatrunek wchłaniający – inaktywuje on potencjalnie szkodliwe czynniki, takie jak proteazy, wolne rodniki i jony metali obecne w płynie z rany przewlekłej, ma właściwości hemostatyczne i nie musi być usuwany z powierzchni rany. Opatrunek tego typu aktywnie moduluje środowisko rany.

**4. Stopień IV i V:** postępowaniem z wyboru jest leczenie operacyjne. Leczenie zachowawcze prowadzi się, jeśli chory nie kwalifikuje się do zabiegu operacyjnego, a także jako przygotowanie do operacji – do czasu pokrycia dna owrzodzenia ziarniną.

Rana IV lub V stopnia jest zwykle wypełniona martwicą. Martwicę czarnobrunatną należy usunąć za pomocą metod lub opatrunków przewidzianych do odleżyn III stopnia. W przypadku głębokich ran pokrytych żółtą martwicą rozplywną, której zwykle towarzyszy duża ilość wysięku, stosuje się w celu ich oczyszczenia dekstranometry. Są one zbudowane z ziaren polisacharydów, które w kontakcie z wysiękiem z rany tworzą żel. Wymagają pokrycia drugim opatrunkiem. Niektóre z nich zawierają 0,9% jodopowidonu, który uwalnia się podczas pochłaniania wysięku i działa antyseptycznie. Bardzo skuteczne jest oczyszczanie za pomocą zmieniających  $\geq 2 \times$  dz. przymoczek z gazików nasączonych 0,1% roztworem dichlorowodoru oktenidyny z fenoksyetanolem (Octenisept®).

Można też stosować metodę biologiczną – larwy muchy *Phaenicia sericata* (poprzednio *Lucilla sericata*). W Polsce metoda ta jest dostępna i stosowana; larwy znajdują się w torebkach PET (tzw. biobagach), o różnych wymiarach; przykładem jest to do rany zwykle na 72 h.

Na rany IV i V stopnia oczyszczone, tj. ziarninujące, stosuje się hydrokoloidy w postaci pasty, pokryte płytką. Można też stosować opatrunki poliuretanowe w postaci gąbki, hydrowłókienne lub alginiany. Opatrunki alginianowe otrzymuje się z soli sodowych i wapniowych kwasu alginowego pochodzącego z glonów morskich (głównie brunatnic). W kontakcie z wysiękiem z rany opatrunek tworzy elastyczną, żelowo-włóknistą powłokę utrzymującą korzystne środowisko dla gojącej się rany. W czasie pochłaniania wysięku następuje wymiana jonów wapnia



z opatrunku z jonami sodu z wysięku, co wpływa na procesy krzepnięcia i hamuje ewentualne krwawienie. Alginiany pochłaniają ~18 razy więcej, niż ważą. Występują w postaci gęstej sieci nietkanych, sprasowanych włókien jako płytka na rany płaskie lub sznur i taśmy do ran głębokich. Wymagają pokrycia drugim opatrunkiem.

Bardzo przydatna może być terapia podciśnieniowa polegająca na wytworzeniu we wnętrzu odleżyny podciśnienia za pomocą mechanicznego urządzenia zasilanego energią elektryczną. Przyspiesza gojenie odleżyn poprzez ewakuację wysięku, zwiększenie przepływu krwi w obrębie rany, zmniejszenie obrzęku wokół niej i jej kontraktację, wzmożenie angiogenezy, eliminację inhibitorów mitoz komórkowych i usunięcie flory bakteryjnej zasiedlającej ranę. Terapia podciśnieniowa może być prowadzona w trybie ciągłym lub przerywanym, a stosowane ciśnienie zwykle wynosi 75–125 mm Hg.

**5. Odleżyny trudne do oceny:** ranę należy oczyścić i następnie postępować w zależności od stopnia zaawansowania, czyli głębokości uszkodzenia.

**6. Uszkodzenie tkanek głębokich:** uszkodzenie należy pozostawić do czasu oddzielenia się martwicy, a następnie leczyć w sposób właściwy dla głębokości odleżyny.

**7. Leczenie paliatywne:** u chorego w bardzo ciężkim stanie ogólnym, z bardzo krótkim czasem przeżycia, stosuje się gaziki lub gazę nasączoną roztworami środków przeciwbakteryjnych, np. jodopowidonu (7,5% PVP-I) lub oktenidyny; mają działanie antyseptyczne, pochłaniają przykry zapach i oczyszczają rany.

### Leczenie przeciwbakteryjne

Bakterie są obecne we wszystkich ranach przewlekłych, ale uważa się, że niewielka ich liczba może ułatwiać gojenie poprzez wytwarzanie enzymów proteolitycznych, takich jak hialuronidaza, uczestnicząca w procesie oczyszczania i pobudzająca neutrofile do uwalniania proteaz.

Obecność bakterii w odleżynie:

- 1) skażenie rany – obecność bakterii nienamnażających się
- 2) kolonizacja rany – obecność bakterii namnażających się, ale niewywołująca reakcji immunologicznej
- 3) krytyczna kolonizacja (biofilm) – obecność bakterii, które wpływają negatywnie na ranę i gospodarza
- 4) zakażenie rany – obecność namnażających się bakterii, z miejscowymi i ogólnoustrojowymi objawami odpowiedzi immunologicznej.

Biofilm to trójwymiarowa struktura utworzona z bakterii otoczonych zewnątrzkomórkową wielocukrową substancją, zbudowaną m.in. z glikoprotein, glikopeptydów, polisacharydów i bakteryjnego DNA, która hamuje penetrację antyseptyków i antybiotyków. Biofilm opóźnia gojenie rany, może stanowić źródło zakażenia i sepsy. Pełna diagnostyka biofilmu poza badaniem mikrobiologicznym obejmuje również badanie za pomocą konfokalnego mikroskopu skaningowego.

Leczenie zakażenia i eliminacja bakterii obecnych w ranie może polegać na:

- 1) oczyszczeniu rany z tkanek martwiczych poprzez wycięcie ich nożyczkami lub skalpelem bądź usunięcie gąbkami oczyszczającymi lub poduszką z włókien monofilamentowych

- 2) płukaniu rany, np. 0,9% roztworem NaCl, roztworem Ringera, roztworami antyseptyków nieuszkodzających nowo tworzących się tkanek (np. dichlorowodorkiem oktenidyny, jodopowidonem); ze względu na toksyczność dla ludzkich fibroblastów nie zaleca się stosowania takich środków jak chlorheksydyna, nadtlenek wodoru, etakrydyna, chloramina, podchloryn sodu (roztwór Dakina)
- 3) stosowaniu opatrunków ze srebrem aktywnym (uwalniających kationy srebra). Dostępne są różne rodzaje opatrunków zawierających jony srebra (żelujący [Hydrofiber®], węglowy, poliuretanowy, opatrunki ze srebrem nanokrystalicznym). Efekt działania srebra zależy od rodzaju rany i wielu czynników miejscowych w ranie, dlatego nie zawsze jest ono skuteczne.
- 4) stosowaniu przeciwbiofilmowego opatrunku hydrowłókiennego ze srebrem jonowym, stabilizatorem i surfaktantem (w przypadku podejrzenia biofilmu)
- 5) stosowaniu antybiotyków ogólnoustrojowo – w przypadku zakażenia głębokich warstw odleżyny należy zastosować ogólnoustrojowo antybiotykoterapię celowaną (na podstawie antybiogramu). Miejscowe stosowanie antybiotyków na ranę jest niewskazane z uwagi na ryzyko wytworzenia lekooporności. Zalecane leczenie empiryczne w zależności od rodzaju odleżyny – tab. XV.B.8-2.

Wskutek kolonizacji bakteryjnej oraz wcześniejszej ekspozycji na antybiotyki odleżyny mogą być rezerwuarem różnych drobnoustrojów lekoopornych. W ranach przewlekłych najczęściej izolowanymi bakteriami tlenowymi są: *Staphylococcus aureus*, gronkowce koagulazoujemne, paciorkowce  $\beta$ -hemolizujące, *Enterococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.* i *Pseudomonas aeruginosa*. Coraz częściej wykrywane są również *Acinetobacter spp.* i *Stenotrophomonas maltophilia*. Wśród drobnoustrojów beztlenowych przeważają bakterie z rodzajów *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas* i *Fusobacterium* oraz *Cutibacterium acnes* (d. *Propionibacterium acnes*). Istotnym czynnikiem patogennym w zakażeniach ran są również grzyby, głównie z rodzaju *Candida*.

Rozpoznanie zakażenia odleżyny początkowo może być trudne z powodu niewielkiego nasilenia objawów i ograniczonych możliwości diagnostycznych. Klasyczne metody hodowli prawidłowo pobranego materiału umożliwiają identyfikację tylko części szczepów kolonizujących ranę. Problem stanowi wykrycie drobnoustrojów beztlenowych oraz tych, których hodowla jest trudna bądź niemożliwa. Dlatego ważna jest znajomość i obserwacja dyskretnych objawów takich jak: brak postępów gojenia się rany >2 tyg. pomimo prawidłowego jej leczenia, słabe ziarninowanie, blada tkanka lub krucha i łatwo krwawiąca tkanka ziarninowa, duża ilość martwiczej tkanki w łożysku rany, połykliwość rany (biofilm), żółta powłoka włóknika, zmiana ilości wysięku, nieprzyjemny zapach lub powiększanie się rany z nowymi obszarami martwicy. Zakażenie odleżyny z towarzyszącymi objawami ogólnymi może przebiegać bez leukocytozy i zwiększonego stężenia białka C-reaktywnego we krwi.

Tabela XV.B.8-2. Antybiotykoterapia empiryczna odleżyn zakażonych<sup>a</sup>

Rodzaj odleżyny	Czynniki etiologiczne	Antybiotyk	Droga podania	Czas leczenia
– rana <4 tyg. – zakażenie powierzchniowe, zaczerwienienie <2 cm, wysięk, odczucia bólowe, bez objawów ogólnoustrojowych <sup>b</sup>	– <i>S. aureus</i> – <i>Streptococcus spp.</i> – gronkowce koagulazoujemne	– cefaleksyna 500 mg co 6 h – klindamycyna 300 mg co 8 h – amoksycyklina z kwasem klawulanowym 875/125 mg co 12 h	<i>p.o.</i>	14 dni
– rana <4 tyg. – obecne objawy ogólnoustrojowe <sup>b</sup>	– <i>S. aureus</i> – <i>Streptococcus spp.</i> – <i>E. coli</i> – bakterie beztlenowe	– ampicylina z sulbaktamem 1,5–12 g/d w 3–4 dawkach podzielonych – ceftazydim 2 g co 8 h + metronidazol 500 mg co 8 h	<i>i.v.</i>	14 dni (2–6 tyg. w przypadku zapalenia kości i szpiku)
– rana >4 tyg. – zakażenie powierzchniowe, bez objawów ogólnoustrojowych <sup>b</sup>	– <i>S. aureus</i> – <i>Streptococcus spp.</i> – <i>Enterobacteriales</i> – beztlenowce	– amoksycyklina z kwasem klawulanowym 625 mg co 8 h – klindamycyna 300 mg co 8 h – lewofloksacyna 750 mg 1 × dz. – cefaleksyna 500 mg co 6 h + metronidazol 500 mg co 12 h	<i>p.o.</i>	2–12 tyg. (dłużej przy zakażeniu powięzi, mięśni, tkanek stawowych)
– rana >4 tyg. – obecne objawy ogólnoustrojowe <sup>b</sup>	– <i>S. aureus</i> – <i>Streptococcus spp.</i> – <i>Pseudomonas aeruginosa</i> – <i>E. coli</i>	– piperacylina z tazobaktamem 4,5 g co 8 h – imipenem 500 mg co 6 h – klindamycyna 600 mg co 8 h + cyprofloksacyna 400 mg co 12 h <sup>c</sup> – cyprofloksacyna 400 mg co 12 h + gentamycyna 80 mg co 12 h <sup>c</sup>	<i>i.v.</i>	14 dni (do 6–12 tyg. w przypadku zapalenia kości i szpiku)

<sup>a</sup> Wybór antybiotyku zależy od wrażliwości szczepów występujących najczęściej na danym oddziale. <sup>b</sup> temperatura ciała 38,5°C, leukocytoza, ból, tachykardia, wysięk ropny; <sup>c</sup> leczenie w domu

## → ZAPOBIEGANIE

Identyfikacja chorego zagrożonego powstaniem odleżyn opiera się na dokładnym i starannym prowadzeniu odpowiednio przygotowanej dokumentacji pielęgniarskiej, w której do oceny ryzyka używa się jednej z dostępnych skal służących do tego celu (*risk assessment tool* – RAT; np. Braden, Norton, Waterlow). Ponadto przeprowadza się ocenę skóry i tkanek pacjenta, zwłaszcza koloru skóry, reakcji na ucisk, temperatury i twardości. W Polsce dostępny jest wspomagający ten proces skaner Provizio® SEM – ręczne, bezprzewodowe, nieinwazyjne urządzenie wyposażone w czujnik jednorazowego użytku, które pomaga wykrywać zwiększone ryzyko odleżyn w okolicy krzyżowej i pięt nawet na 5 dni przed pojawieniem się widocznej odleżyny.

Profilaktyka to szereg działań, zabiegów i stosowanie sprzętu, mających zmniejszyć wpływ szkodliwych czynników i ryzyko powstania odleżyn. Po powstaniu rany dalsze stosowanie metod profilaktyki jest niezbędne do poprawy warunków gojenia.

Postępowanie ogólne obejmuje:

- 1) dbałość o stan ogólny i stan odżywienia pacjenta
- 2) edukację i w miarę możliwości zwiększanie aktywności chorego
- 3) u chorych całkowicie niesamodzielnych – regularną zmianę pozycji, stabilizację pozycji chorego za pomocą odpowiednich podpórek i wałków, zapewnienie dostępu powietrza do skóry, ochrona przed nietrzymaniem moczu i stolca
- 4) stosowanie delikatnej bawełnianej bielizny pościelowej i osobistej.

Na miejsca szczególnie narażone na ucisk można stosować opatrunki poliuretanowe.

Złotym standardem jest stosowanie materaców i poduszek przeciwoleżynowych. Szczególnie przydatne są dynamiczne materace zmiennościśnieniowe, których działanie

polega na tym, że odrębne komory materaca są naprzemiennie wypełniane powietrzem z kompresora. Powoduje to cykliczne zmniejszenie ucisku, co poprawia ukrwienie obszarów skóry niestykających się aktualnie z materacem. Popularność zyskują materace zmiennościśnieniowe z regulowanym w czasie niewielkim (do 20°) przechyłem bocznym lub regulowanym jedno- lub obustronnym obrotem pacjenta do 30°.

W poduszkach przeciwoleżynowych zmiany ciśnienia uzyskuje się za pomocą kompresora lub ręcznej pompki, mogą być one wyposażone w funkcję pamięci kształtu.

## 9. Jadłowstręt, wyniszczenie i zmęczenie nowotworowe

łac. *anorexia, cachexia, asthenia*

ang. *anorexia, cachexia, fatigue*

### 9.1. Jadłowstręt i wyniszczenie nowotworowe

#### → DEFINICJE

**Jadłowstręt** (anoreksja) – zmniejszenie łaknienia prowadzące do spożywania zmniejszonej ilości pokarmów.

**Wyniszczenie nowotworowe (WN)** to zespół o złożonej etiologii, charakteryzujący się: 1) postępującą utratą łaknienia i masy ciała (masy mięśniowej, z utratą tkanki tłuszczowej lub bez jej utraty), który nie jest w pełni odwracalny przez wsparcie żywieniowe, oraz 2) uogólniony stan



zapalny. Zmiany te prowadzą do zmęczenia, postępującego pogorszenia funkcjonowania, pogorszenia tolerancji terapii (m.in. leczenia choroby nowotworowej) i jakości życia oraz skrócenia czasu przeżycia.

### → EPIDEMIOLOGIA

Ocenia się, że u 65% chorych na nowotwór złośliwy i u 90% chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową występuje zmęczenie (u 80–90% podczas chemio- i/lub radioterapii; utrzymujące się u 1/3 chorych kilka lat po jej leczeniu), u 80% – WN, a u 64% – jadłowstręt. WN jest przyczyną 20% zgonów chorych na chorobę nowotworową. Występuje u 80% chorych na raka żołądka lub raka trzustki, u 50% chorych na raka płuca, jelita grubego lub gruczołu krokowego, u 40% chorych na raka piersi, raka tarczycy lub czerniaka skóry, u 40–60% chorych z nowotworami głowy i szyi. WN może być pierwszym objawem choroby nowotworowej.

### → ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Główną przyczyną jadłowstrętu jest zachwianie (przez nowotwór) fizjologicznej równowagi procesów regulujących odczuwanie głodu i sytości (neuroendokrynną kontrola głodu i sytości – rozdz. XVI.A [@ave](#)).

Główną przyczyną WN jest działanie (obwodowo lub w OUN) czynników wytworzonych przez komórki zdrowe i wytwarzane przez sam nowotwór, czego rezultatem są hipermetabolizm, hiperkatabolizm, hipoanabolizm tłuszczów, cukrów i białek oraz utrata białek mięśni i masy ciała. Do utraty masy mięśniowej (sarkopenia) może dochodzić na wczesnym etapie choroby, zanim zmniejszy się masa ciała; sarkopenia może współistnieć z otyłością.

W patofizjologii WN odgrywa rolę ujemny bilans energetyczny wynikający ze zmniejszonego przyjmowania pokarmów i zaburzeń metabolicznych. Za rozwój WN są odpowiedzialne następujące czynniki:

- 1) krążące we krwi cytokiny prozapalne (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  i IFN- $\gamma$ ) uwalniane przez komórki zdrowe w odpowiedzi na obecność nowotworu
- 2) czynniki kataboliczne indukujące lipolizę (*lipid mobilizing factor* – LMF) i proteolizę (*protein mobilizing factor* – PMF) wytwarzane przez komórki nowotworowe
- 3) czynniki utrudniające przyjmowanie pokarmów, takie jak suchość błony śluzowej, grzybica i zmiany zapalne w jamie ustnej, ból, nudności, wymioty, biegunka, depresja, zaburzenia biochemiczne i miejscowe oddziaływanie guza
- 4) zaburzenia metaboliczne (rozpad białek tkanki mięśniowej, lipoliza, insulinooporność tkankowa, cykl Corich) i hormonalne.

Czynniki te mają udział także w patogenezie zespołu zmęczenia nowotworowego (rozdz. XV.B.9.2).

Nieskuteczna chemioterapia (szczególnie analogami platyny) i radioterapia mogą nasilać WN.

### → OBRAZ KLINICZNY I ROZPOZNIANIE

WN charakteryzują komponenty:

- 1) obiektywne – niedostateczne przyjmowanie pokarmów, utrata masy ciała, zmniejszenie aktywności fizycznej

i utrata masy mięśniowej, zaburzenia metaboliczne powodujące katabolizm)

- 2) subiektywne – jadłowstręt, szybkie nasycanie się, zaburzenia smaku, przewlekłe nudności, kserostomia, dysfagia, ból, zaburzenia koncentracji, zmęczenie, duszność. Obraz kliniczny WN obejmuje:
  - 1) jadłowstręt
  - 2) postępującą utratę masy ciała (głównie tkanki mięśniowej i tłuszczowej)
  - 3) osłabienie i łatwe zmęczenie się
  - 4) niedokrwistość
  - 5) obniżenie odporności
  - 6) zmniejszoną tolerancję leczenia przeciwnowotworowego.

WN stwierdza się również uszkodzenie mięśnia sercowego, wątroby i jelit.

Rozpoznanie WN ustala się na podstawie 3 kryteriów:

- 1) dodatni wynik zwalidowanego testu niedożywienia spowodowanego chorobą, np. Nutrition Risk Screening 2002 (NRS 2002; tab. XVI.B-1), Malnutrition Universal Screening Tool (MUST; ryc. XVI.B-2 [@e46](#)), Short Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ), Malnutrition Screening Tool (MST)
- 2) spełnione  $\geq 1$  z następujących kryteriów fenotypowych: utrata masy ciała  $>5\%$  w ciągu 6 mies., BMI  $<20$  kg/m<sup>2</sup>, sarkopenia (utrata masy i siły mięśniowej)
- 3) udokumentowany uogólniony stan zapalny – CRP  $>10$  ng/ml albo dodatni wynik Glasgow Prognostic Score (oparty na stężeniach CRP i albuminy w surowicy).

Wyróżnia się 3 stadia WN:

- 1) prekacheksja – utrata  $\leq 5\%$  mc., jadłowstręt i zaburzenia metaboliczne (np. nieprawidłowa tolerancja glukozy),
- 2) kacheksja – utrata  $>5\%$  mc. (lub  $>2\%$ , jeśli BMI  $<20$  kg/m<sup>2</sup> lub występuje sarkopenia); często zmniejszone przyjmowanie pokarmów i uogólniona reakcja zapalna,
- 3) kacheksja oporna na leczenie – utrata mc. jw., ponadto zaawansowana (oczekiwane przeżycie  $<3$  mies.), niepoddająca się leczeniu choroba nowotworowa, niski poziom sprawności funkcjonalnej (ECOG 3–4).

### → LECZENIE

Leczenie WN obejmuje usunięcie przyczyny odwracalnej (przede wszystkim leczenie przeciwnowotworowe) lub jej „obejście” (np. wytworzenie przezskórnej gastrostomii lub jejunostomii w celu żywienia chorego z nieusuwalną przeszkodą mechaniczną w bliższym odcinku przewodu pokarmowego).

Postępowanie zależy m.in. od zaawansowania WN i może obejmować:

- 1) edukację chorego i jego bliskich, w tym poradnictwo żywieniowe i współpracę z dietetykiem
- 2) leczenie żywieniowe – dieta bogatobiałkowa, wysokoenergetyczna, dostosowana do potrzeb i możliwości metabolicznych chorego
- 3) leczenie farmakologiczne
- 4) fizjoterapię
- 5) wsparcie psychologiczne.

### Leczenie żywieniowe

P. też rozdz. XVI.D.

Decyzje odnośnie do wsparcia żywieniowego należy podejmować na podstawie aktualnego stanu pacjenta, stopnia zaawansowania choroby nowotworowej i kacheksji, rokowania, sprawności przewodu pokarmowego oraz woli chorego i jego bliskich.

W zależności od przewidywanego czasu przeżycia stosuje się:

- 1) >3–6 mies. – regularne badanie przesiewowe i ew. interwencje żywieniowe (żywienie pozajelitowe lub dojelitowe)
- 2) <3–6 mies. – interwencje żywieniowe coraz mniej inwazyjne, raczej poradnictwo żywieniowe i doustne suplementy diety
- 3) <3–6 tyg. – interwencje łagodzące dolegliwości (nudności, wymioty, dysfagię, cierpienie emocjonalne i egzystencjalne), zaspokajanie pragnienia; celem jest wyłącznie komfort chorego.

Korzyść ze wsparcia żywieniowego chorego może być ograniczona u schyłku życia, gdy utrata masy ciała następuje szybko pomimo leczenia przeciwnowotworowego i szybka jest progresja choroby nowotworowej. Jeśli natomiast leczenie onkologiczne jest kontynuowane, utrata masy ciała jest nieznaczna i powolna, choroba nowotworowa jest stabilna lub postępuje powoli, wsparcie żywieniowe zazwyczaj daje bardzo dobre efekty.

WN (z wyjątkiem stadium prekacheksji) nie można powstrzymać poprzez zwiększony dowóz substancji odżywczych, jednak zmniejszenie ilości przyjmowanych pokarmów przyczynia się do wcześniejszego wystąpienia objawów oraz pogarsza stan psychiczny i fizyczny chorych.

Należy zachęcać chorych do jedzenia, ale nie zmuszać ich do tego. Chory powinien często zjadać małe porcje, na które ma w danej chwili ochotę. Można dodawać do posiłków produkty zawierające dużo kalorii w małej objętości, np. masło, śmietanę czy oliwę. Odżywki, dostępne w wielu wersjach smakowych, powinno się traktować jako dodatkowe źródło energii i białka, ale nie zastępować nimi posiłków.

W przypadku przetok odżywczych (gastrostomii lub jejunostomii) żywienie powinno się opierać na dietach przemysłowych, ponieważ najlepiej pokrywają zapotrzebowanie energetyczne chorego. W niektórych przypadkach istnieje konieczność krótkotrwałego odżywiania przez zgłębnik nosowo-żołądkowy.

Zastosowanie całkowitego żywienia pozajelitowego należy rozważyć przede wszystkim w przypadkach wyniszczenia wtórnego, w wyniku niesprawności przewodu pokarmowego, np. nieoperacyjnej niedrożności jelit lub powikłań po leczeniu (m.in. uszkodzenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, przewlekła biegunka, zespół krótkiego jelita, niedrożność przewodu pokarmowego). Przy kwalifikacji do tego sposobu leczenia bierze się pod uwagę stan kliniczny pacjenta i rokowanie (przeżycie  $\geq 3$  mies.). Żywienie pozajelitowe zwykle wdraża się w szpitalu, a następnie po przeszkoleniu bliskich chorego może być kontynuowane w domu pod opieką specjalistycznej poradni żywieniowej, wraz z całościową oceną stanu chorego. Zazwyczaj dobowy wydatek energetyczny chorych z kacheksją wynosi 25–30 kcal/kg mc., zapotrzebowanie na białko jest zwiększone do 1,2–2 g/kg mc.,

zużycie tłuszczów u chorych z WN jest efektywne i może pokryć znaczną część zapotrzebowania energetycznego (zalecane żywienie bogate w tłuszcze pokrywające 50% energii pochodzącej ze źródeł niebiałkowych), natomiast zużycie węglowodanów jest upośledzone wskutek insulinooporności tkanki mięśniowej i uogólnionego stanu zapalnego.

Nie zaleca się żywienia pozajelitowego u chorych umierających z powodu zaawansowanego nowotworu z przerzutami do ważnych dla życia narządów.

### Leczenie farmakologiczne

U chorych z brakiem apetytu i/lub utratą masy ciała można zastosować przez krótki czas analog progesteronu lub glikokortykosteroid (GKS). Wybór leku i czas leczenia zależą od stosunku potencjalnych korzyści i skutków niepożądanych. Według wytycznych ASCO leczenie farmakologiczne nie jest standardem postępowania w WN.

1. Progestageny pobudzają łaknienie poprzez wpływ na neuropeptyd Y i co najmniej częściowe zahamowanie wytwarzania i uwalniania cytokin prozapalnych. Octan megestrolu i octan metyloprogesteronu zwiększają łaknienie i powodują przyrost masy ciała, ale głównie tkanki tłuszczowej. Wpływ na jakość życia jest niepewny. Zakres dawek wynosi 400–800 mg/d *p.o.*; większe dawki nie przynoszą korzyści, a zwiększają ryzyko skutków niepożądanych, głównie incydentów zakrzepowo-zatorowych, zatrzymywania wody w ustroju, supresji kory nadnerczy i hipogonadyzmu u mężczyzn. Pierwsze efekty działania octanu megestrolu ujawniają się zwykle po upływie 1–2 tyg., a pełne między 6. a 8. tyg. leczenia.

2. U osób z krótszym oczekiwanym czasem przeżycia stosuje się GKS – deksametazon 2–4 mg/d *p.o./i.v./s.c.*, prednizolon 15–30 mg/d *p.o./i.v.* lub metyloprednizolon 8–24 mg/d *p.o./i.v.* Uzyskuje się poprawę samopoczucia i łaknienia, lepszą kontrolę bólu i wymiotów, ale zwykle bez przyrostu masy ciała. Nie powinno się stosować GKS dłużej niż 2 tyg., ponieważ mogą zmniejszać siłę mięśniową.

3. U chorych, którzy szybko odczuwają sytość podczas spożywania posiłku, korzystny wpływ mogą mieć leki prokinetyczne (metoklopramid, domperidon).

4. Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą przynieść korzyść chorym ze zwiększonym stężeniem CRP w surowicy, w ramach wielokierunkowego leczenia zespołu WN.

5. Olanzapina poprawia apetyt oraz znosi nudności i wymioty.

## 9.2. Zmęczenie nowotworowe

### → DEFINICJA

**Astenia** – brak sił życiowych, zmniejszenie siły mięśniowej, wyczerpanie niepoprzedzone wysiłkiem fizycznym ani umysłowym, spadek wydolności intelektualnej.

**Zmęczenie nowotworowe** (astenia w przebiegu choroby nowotworowej) – subiektywne, przykre, uporczywe uczucie osłabienia lub wyczerpania fizycznego (osłabienia ogólnego, szybkiego męczenia się, zmniejszonej

energii życiowej) i poznawczego (utrudniona koncentracja, brak motywacji do działania i rozwijania zainteresowań), utrzymujące się przez dłuższy czas (>3 mies.), związane z chorobą nowotworową lub jej leczeniem, które nie jest adekwatne do aktualnej aktywności chorego, zakłóca jego normalne funkcjonowanie i nie ustępuje po odpoczynku lub śnie.

## → ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Najważniejszą rolę w patogenezie zmęczenia nowotworowego przypisuje się zmianom w mózgu (zmęczenie) i mięśniach (osłabienie). Jest wynikiem działania czynników uwalnianych przez komórki nowotworowe (czynniki lipolityczne, proteolityczne, produkty degradacji guza nowotworowego) i przez komórki chorego (IL-1, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , neopteryna) oraz bezpośredniego wpływu nowotworu (guza pierwotnego i przerzutów).

Do czynników sprzyjających wystąpieniu lub nasileniu zmęczenia nowotworowego należą: niedokrwistość, ból, inne nieuśmierzone i dokuczliwe objawy choroby (np. duszność, lęk), zaburzenia snu (bezsennosc, odwrócenie rytmu noc–dzień), napięcie emocjonalne, depresja, zaburzenia hormonalne (np. niedoczynność tarczycy, szczególnie częsta u chorych po radioterapii okolicy głowy i szyi), zaburzenia metaboliczne (np. hipoglikemia, hiperkalcemia), choroby współistniejące (nerka, układu sercowo-naczyniowego, płuc, cukrzyca chwiejna/złe kontrolowana, zakażenia), niedożywienie (zmniejszone przyjmowanie pokarmów), kacheksja, odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe, zaburzenia neurologiczne, zmniejszenie aktywności, unieruchomienie, działania niepożądane leczenia onkologicznego, działania niepożądane innych leków (szczególnie opioidów, anksjolityków, leków przeciwdepresyjnych, nasennych, hipotensyjnych, przeciwhistaminowych, przeciwwymiotnych) oraz zespoły paranowotworowe.

## → OBRAZ KLINICZNY I ROZPOZNANIE

Zmęczenie przejawia się na kilku płaszczyznach:

- 1) fizycznej – poczucie braku energii, zwiększona potrzeba odpoczynku (nieproporcjonalna do aktualnej aktywności), uczucie ciężkości kończyn
- 2) psychicznej – trudności w koncentracji uwagi i zapamiętywaniu, zaburzenia nastroju
- 3) zachowania – bierność, unikanie wysiłku, zaburzenia snu.

Zaburzenia te są kryteriami rozpoznania zmęczenia nowotworowego. Gdy są uporczywe, powodują duży dyskomfort i zaburzenia funkcjonowania społecznego i/lub zawodowego; inne następstwa to m.in.: zmniejszona tolerancja bólu, lęk, depresja, niedożywienie, utrata autonomii, gorsza tolerancja leczenia przeciwnowotworowego, częstsze hospitalizacje.

Zmęczenie jest objawem subiektywnym i dlatego trudnym do zmierzenia. W tym celu wykorzystuje się różne skale: słowną, wzrokowo-analogową i numeryczną skalę oceny nasilenia zmęczenia, kwestionariusz Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) czy też Przeglądowy Kwestionariusz Zmęczenia (Brief Fatigue Inventory – BFI).

## → LECZENIE

### Postępowanie przyczynowe i objawowe leczenie niefarmakologiczne

W pierwszej kolejności należy usunąć przyczyny odwracalne (p. wyżej; korekcja niedokrwistości nie zawsze powoduje istotne zmniejszenie uczucia zmęczenia). Ważne jest ustalenie realistycznych celów i zastąpienie (na ile to możliwe) czynności wymagających dużo energii czynnościami mniej intensywnymi. Należy poinformować chorego i rodzinę, jak zapobiegać odleżynom, przykurczom i zanikom mięśni. Pomocne są poręcze, chodziki, fotele na kółkach i odpowiednie łóżka szpitalne. Umiarkowane, ale regularne ćwiczenia fizyczne, dostosowane do stanu wydolności chorego, mogą zmniejszyć nasilenie zmęczenia. Metody fizjoterapeutyczne, w tym terapia zajęciowa, indywidualnie dobrane do chorego, odgrywają istotną rolę w całościowym i wielokierunkowym postępowaniu terapeutycznym.

W łagodzeniu zmęczenia pomocne bywają także interwencje psychosocjalne (zwłaszcza trening uważności, psychoedukacja i medytacja) oraz joga.

### Reguła „6E” podsumowuje najważniejsze aspekty objawowego postępowania niefarmakologicznego u chorych ze zmęčeniami nowotworowymi:

- 1) *Education* (edukacja)
- 2) *Energy conservation* (oszczędzanie energii/sił życiowych) – wykluczanie męczących i czasochłonnych prac, tylko niezbędne czynności, korzystanie z pomocy innych
- 3) *Exercise* (aktywność fizyczna) – ćwiczenia fizyczne o umiarkowanej intensywności
- 4) *Energy restoration* (regeneracja sił) – odpoczynek między okresami aktywności
- 5) *Easing stress* (łagodzenie stresu) – częste sprawianie sobie drobnych przyjemności, miłe spędzanie czasu
- 6) *Eating well* (prawidłowe odżywianie).

### Objawowe leczenie farmakologiczne

Możliwości leczenia farmakologicznego zmęczenia nowotworowego są ograniczone i nie powinno się go stosować rutynowo. U niektórych chorych można rozważyć zastosowanie leków psychostymulujących (zwłaszcza metylofenidatu, deksmetylofenidatu i deksamfetaminy; wyniki badań wskazują raczej na ich korzystny efekt w zmęczeniu spowodowanym leczeniem opioidami lub u chorych z depresją) lub glikokortykosteroidów (deksametazon, metyloprednizolon) – krótkotrwale u chorych na nowotwór z przerzutami.

## 10. Sedacja w opiece paliatywnej @/byn



# Opieka w okresie umierania

Aleksandra Kotlińska-Lemieszek (C.1, C.2), Marzena Krzywda (C.1),  
Maciej Kluziak (C.2)

## 1. Przygotowanie ciężko chorego do umierania i śmierci

W okresie schyłkowym chorób przewlekłych można zaobserwować (poza sytuacjami śmierci nagłej) oznaki zbliżającego się końca życia, m.in. postępujące osłabienie, zmęczenie, malejące zainteresowanie światem zewnętrznym, refleksję nad swoim życiem, przesypianie coraz dłuższego czasu, okresy dezorientacji, zmniejszone łaknienie, postępującą utratę masy ciała. Nie ma pewnych wykładników umierania, zwłaszcza jego początku; jest to raczej konstelacja objawów (postępujące zaburzenia świadomości, ograniczony kontakt logiczny, unieruchomienie, nieregularny oddech, rżenia umierających, obwodowe zaburzenia ukrwienia).

W opiece nad pacjentem w ostatnim okresie życia konieczne jest rozpoznanie przyczyn cierpienia i indywidualnych potrzeb pacjenta. Służy temu prawidłowa komunikacja z chorym oraz jego opiekunami. Cierpienie chorego na zaawansowaną chorobę przewlekłą ma charakter wielowymiarowy i poza cierpieniem fizycznym obejmuje cierpienie psychiczne, społeczne i duchowe. Osoby zbliżające się do końca życia podają wśród najważniejszych potrzeb poczucie wewnętrznego spokoju, uśmierzenie bólu i innych objawów, poszanowanie ich godności, zrozumienie decyzji dotyczących opieki, poczucie dopełnienia życia (zakończenie spraw ważnych), przekonanie, że kończące się życie wniosło istotną wartość w życie innych, oraz spełnienie potrzeb duchowych. Osoby te wymagają zapewnienia najlepszej możliwej opieki medycznej, uzupełnionej profesjonalną pomocą psychologa, pracownika socjalnego i/lub osoby duchownej.

Należy się upewnić, czy osoba zbliżająca się do końca życia jest świadoma aktualnej sytuacji, i dowiedzieć się, w jakim stopniu chce uczestniczyć w podejmowaniu późniejszych decyzji związanych z dalszą opieką. Sposób przeprowadzenia rozmowy musi być dostosowany do pogarszającego się stanu pacjenta i pogłębiających się trudności z pełnym rozumieniem jej treści. Należy stworzyć atmosferę umożliwiającą zadawanie pytań przez chorego, wyjaśnianie wątpliwości oraz wyrażanie lęków i obaw. Chorzy często wyrażają obawy związane z umieraniem, pytając „kiedy i jak będę umierać?”, „czy będę

cierpieć?”, „czy będę sam, czy będzie mi towarzyszyła bliska osoba?”. Lęk przed bólem i umieraniem w samotności należy do najczęstszych obaw zgłaszanych przez osoby w ostatnim okresie życia.

Większość chorych na zaawansowaną i nieuleczalną chorobę oczekuje pełnych, rzetelnych informacji na temat swojej choroby i przewidywanej długości życia, niezbędnych do podejmowania wspólnie z lekarzem decyzji dotyczących leczenia oraz zamknięcia najważniejszego etapu – schyłku życia.

Lekarze opiekujący się chorym mogą nie mieć umiejętności udzielania odpowiedzi na trudne pytania, pomijając je milczeniem lub odpowiadając zdawkowo albo odsyłać do psychologa lub osoby duchownej, co może wytwarzać zamęt komunikacyjny i chłód emocjonalny w kontakcie z chorym. Sytuacja staje się jeszcze trudniejsza, kiedy również rodzina i opiekunowie karmią chorego fałszywą nadzieją, zapewniając o istnieniu szansy na wyzdrowienie, zabraniając zespołowi leczącemu rozmów na ten temat, wypierając nieuchronność zbliżającej się śmierci.

Prawidłowa i szczerza komunikacja z chorym jest niezbędna do określenia postępowania oraz ustalenia z wyprzedzeniem planu dalszej opieki, uwzględniającej życzenia, preferencje i wartości pacjenta odnoszące się do okresu opieki, kiedy nie będzie już zdolny do wyrażania swojej woli. Ma to istotne znaczenie w podejmowaniu ważnych, respektujących wolę chorego decyzji, mających mu zapewnić ciągłą opiekę łagodzącą cierpienie, zaspokojenie zgłaszanych potrzeb (w tym potrzeb emocjonalnych i religijnych), określić miejsce opieki preferowane przez chorego w ostatnich dniach życia, a także zapewnić w okresie agonii obecność osoby bliskiej wskazanej przez chorego. Chory powinien uczestniczyć w procesie podejmowania bieżących decyzji dotyczących opieki, o ile takie jest jego życzenie i o ile pozwala na to jego aktualny stan.

Należy informować chorego o koniecznych zmianach postępowania i powodach tych zmian. Jeżeli spełnienie woli chorego nie jest możliwe, należy przedstawić mu powody. Pacjent ma prawo do zmiany decyzji i wycofania zgody na proponowany sposób postępowania.

Jednocześnie należy pamiętać, że chory może sobie życzyć, aby lekarz przekazywał informacje o stanie jego zdrowia wyłącznie osobie przez niego wskazanej (a nie jemu). Należy uszanować taką decyzję chorego.



Rozmowa z chorym umożliwia ustalenie hierarchii kwestii ważnych dla chorego, np. spotkania i pożegnania z wybraną osobą, domknięcia pewnych spraw, przekazania woli lub spisania testamentu. Należy uwzględnić preferencje i potrzeby kulturowe i religijne osoby bliskiej śmierci. Dyspozycje przekazane przez chorego mogą również dotyczyć postępowania po jego śmierci (np. obrzędów pogrzebowych). W trakcie rozmowy należy się dowiedzieć, czy pacjent przekazał bliskim z wyprzedzeniem wolę dotyczącą postępowania w sytuacji, kiedy nie będzie zdolny do podejmowania bieżących decyzji. W rzadkich przypadkach pacjentowi mają spisane zalecenia odnoszące się do ich woli dotyczącej opieki w okresie umierania. W tworzeniu planu opieki w okresie umierania powinna uczestniczyć wskazana przez pacjenta osoba bliska.

W ostatnich tygodniach i dniach życia wielu chorych cierpi z powodu nasilonych objawów, m.in. bólu. Należy wszystkim chorym (niezależnie od miejsca opieki) zapewnić skuteczne leczenie objawowe. Chorzy przebywający we własnych domach powinni mieć zapewniony dostęp do leków oraz jasną pisemną instrukcję ich dawkowania. Należy przekazać bliskim wskazówki, w jaki sposób rozpoznać działania niepożądane leków lub stany nagłe, jak postępować w takich sytuacjach i do kogo się zwrócić po pomoc.

Konieczne jest zapewnienie ciągłości opieki. Pacjentom z krótkim (kilkutygodniowym) przewidywanym czasem życia, którzy pozostają z wyboru pod opieką bliskich w domu, należy (za ich zgodą) zapewnić możliwość porad i wizyt zespołu domowej opieki paliatywnej. W przypadku opieki nad chorym na oddziale szpitalnym należy rozważyć możliwość konsultacji specjalisty medycyny paliatywnej.

W opiece nad pacjentem w ostatnim okresie życia szczególną rolę odgrywają psycholog oraz osoba duchowna lub inny członek wspólnoty religijnej. Należy zapewnić wsparcie tych osób, jeśli takie jest życzenie pacjenta. Wielu chorym w ostatnich dniach życia towarzyszą lęk i niepewność. Wielu z nich wśród najważniejszych potrzeb wskazuje potrzeby emocjonalne (potrzeba rozmowy, zapewnienie o wartości kończącego się życia, potrzeba poczucia zadowolenia z życia, spełnienie potrzeb religijnych). Umierające osoby młode, które mają pod opieką dzieci, mogą wymagać pomocy w zapewnieniu opieki nad nimi (rola psychologa i pracownika socjalnego).

Odrębnego wsparcia wymagają opiekunowie osoby zbliżającej się do końca życia (członkowie rodziny i przyjaciele bezpośrednio zaangażowani w opiekę). Należy umożliwić bliskim chorego wyrażenie obaw, wyjaśnić wątpliwości, a w wybranych przypadkach stworzyć możliwość uzyskania drugiej niezależnej opinii lekarskiej oraz (w zależności od potrzeby) zapewnić wsparcie psychologa, pracownika socjalnego lub osoby duchownej. Bliskim pacjenta należy zapewnić edukację, dzięki której będą mogli w kompetentny sposób opiekować się chorym.

Po śmierci chorego należy okazać zainteresowanie potrzebami osób osieroconych. Bliscy chorego z reguły oczekują rozmowy, w której będą mogli zadać pytania na temat opieki („czy we właściwy sposób opiekowaliśmy się chorym?”, „czy nie popełniliśmy błędu w opiece?”). Należy w spokojnej rozmowie wyjaśnić wątpliwości i przekazać bliskim chorego informację o możliwości skorzystania ze wsparcia psychologa lub osoby duchownej w okresie osierocenia.

## 2. Opieka nad osobą umierającą

### → OBRAZ KLINICZNY

Agonia trwa zwykle od kilku do kilkudziesięciu godzin. Rozpoznanie, że chory wkroczył w okres umierania, może być trudne. Nie istnieją objawy jednoznacznie określające początek okresu umierania. Należy przede wszystkim wykluczyć wszystkie możliwe odwracalne przyczyny pogorszenia stanu chorego. W razie jakichkolwiek wątpliwości, czy chory znajduje się w sytuacji ostatnich dni życia, należy bezwzględnie prosić o pomoc klinicystę bardziej doświadczonego w opiece nad chorymi umierającymi. Stan chorego trzeba uważnie monitorować, mając na uwadze także możliwość wystąpienia poprawy (co wymagałoby natychmiastowej zmiany całej strategii postępowania).

U większości umierających występują zaburzenia świadomości utrudniające komunikowanie się, a ból i dolegliwości wywołane niewygodnym ułożeniem, pragnieniem, gorączką czy zaleganiem moczu sygnalizują niepokojem, grymasami, jękami i pobudzeniem psychoruchowym, często lepiej odczytywanymi przez osoby bliskie niż przez personel medyczny. Rysy twarzy chorego są zaostrome, tętno nitkowate, kończyny chłodne, blade, oddech staje się przyspieszony, nieregularny, przerywany (oddech Biota), pojawiają się głośnie rżenia wynikające z gromadzenia się wydzieliny w górnych drogach oddechowych.

### → POSTĘPOWANIE

1. Całościowa opieka w okresie umierania ma na celu rozpoznanie u pacjenta cierpienia fizycznego, psychicznego, społecznego i duchowego oraz zapobieganie im, a także zapewnienie pacjentowi opieki uwzględniającej jego potrzeby i życzenia; ważne jest również wsparcie dla osób bliskich, dla których umieranie chorego jest źródłem wielkiego cierpienia.

2. Warunkiem dobrej opieki nad osobą umierającą jest stała obecność osoby bliskiej, wspieranej przez personel medyczny, doświadczony w sprawowaniu opieki nad chorymi umierającymi oraz szczerza komunikacja z pacjentem (tak długo, jak to jest możliwe) i jego rodziną dotycząca opieki w okresie umierania i postępowania po śmierci chorego. Każde działanie należy rozważyć indywidualnie, mając na uwadze dobro pacjenta. Życzenia pacjenta i jego rodziny powinny być respektowane. Podejmowanie decyzji terapeutycznych z uwzględnieniem potrzeb i preferencji chorego oraz poszanowaniem woli osób bliskich stanowi jedną z 6 z<sup>8</sup> zasad opieki nad chorymi w ostatnich dniach życia według NICE (2015), obok rozpoznania prawdopodobieństwa umierania i uważnego monitorowania dynamiki zmian stanu chorego, zapewnienia prawidłowego nawodnienia i skutecznego leczenia farmakologicznego (z przepisaniem z wyprzedzeniem leków koniecznych do łagodzenia objawów) oraz właściwej komunikacji z pacjentem i jego bliskimi w trakcie sprawowania opieki, a z bliskimi pacjenta – również po jego śmierci.

3. Chory powinien być ułożony w wygodnej pozycji.

4. Czynności pielęgnacyjne należy ograniczyć do niezbędnych, unikać hałasu, ostrego światła i towarzystwa więcej niż 1–2 osób.

5. Wszelkie niezbędne bolesne zabiegi należy wykonywać w odpowiednim znieczuleniu i/lub sedacji.

6. Zaleca się stosowanie pieluch, aby ograniczyć cewnikowanie. W bolesnym zaleganiu moczu należy wykonać cewnikowanie pęcherza moczowego w warunkach sedacji i po znieczuleniu cewki moczowej żelem z lidokainą. Rzadko bywa konieczne nadłonowe nakłucie pęcherza moczowego (igłą z kaniulą do żył obwodowych [wenflonem]).

7. Należy prowadzić bieżącą ocenę stanu chorego oraz nasilenia objawów i uważnie monitorować skuteczność postępowania objawowego.

8. Chorym przytomnym, bez zaburzeń połykania, można podawać małe ilości ulubionych napojów, regularnie zwilżać język i błonę śluzową jamy ustnej. Należy zadbać o higienę jamy ustnej. Potrzebę nawadniania chorego należy rozważać indywidualnie, biorąc pod uwagę oczekiwane korzyści (np. zapobieganie odwodnieniu, zaburzeniom eliminacji podawanych leków, mająceni) oraz potencjalne powikłania (obrzęki obwodowe, zwiększenie ilości wydzieliny w drogach oddechowych i nasilenie rzężeń, obrzęk płuc lub ból w miejscu wkłucia igły), jak również preferencje chorego i jego bliskich. Należy uważnie oceniać efekt nawodnienia i na tej podstawie podejmować decyzję o kontynuacji lub zaprzestaniu wlewu.

9. W ciągu ostatnich tygodni i dni życia należy dążyć do odstawienia wszystkich leków, które w perspektywie zbliżającego się końca życia nie przynoszą korzyści. W okresie agonii farmakoterapię należy ograniczyć do leków stosowanych w celu łagodzenia objawów. Należy zmienić drogę podawania tych leków z *p.o.* na *s.c.*, rzadziej *i.v.* Podskórnie można zastosować takie leki, jak:

- 1) tramadol – w przypadku umiarkowanego bólu, dawka *s.c.* równa dawce *p.o.*
- 2) morfina – w przypadku silnego bólu i duszności; w dawce *s.c.* zmniejszonej do  $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$  dawki *p.o.* lub od dawki 1,5–2,5 mg w przypadku łagodzenia bólu i 1–2 mg w przypadku łagodzenia duszności, jeżeli chory nie przyjmował wcześniej morfiny (tab. XV.B.2-2)
- 3) metoklopramid – przeciwwymiotnie
- 4) haloperydol – przeciwwymiotnie oraz u chorych pobudzonych, od dawki 0,5–2,5 mg
- 5) lewomepromazyna – w razie nieskuteczności haloperydolu, z tych samych wskazań, od dawki 3–6,25 mg
- 6) midazolam – w przypadku nasilonego lęku, od dawki 1–1,5 mg
- 7) butylobromek hioscyny – w celu zmniejszenia zalegania wydzieliny w drogach oddechowych i złagodzenia rzężeń umierającego (preferencyjnie jak najwcześniej) 10–20 mg, kontynuować we wlewie ciągłym *s.c.* 20–60 mg/d; należy oceniać efekt działania co kilka godzin i kontynuować tylko w sytuacji, gdy lek okazał się skuteczny w ciągu 12 h.

Dawki ww. leków, jeśli powodują uśmierzanie objawów i nie wywierają istotnych działań niepożądanych, można powtarzać (w zależności od czasu działania leku, np. morfina co 4–6 h i dodatkowo w razie potrzeby) lub zastosować ciągły wlew, kierując się efektem klinicznym (miareczkowanie w zakresie dawek zalecanych w ChPL). Należy przy tym pamiętać o postępującym pogorszeniu czynności nerek i wątroby, co się wiąże ze zwolnieniem metabolizmu i eliminacji z organizmu podawanych leków.

Stosowana terapia powinna łagodzić objawy i nie powodować poważnych skutków niepożądanych, przede wszystkim nadmiernej sedacji.

Jeżeli chory otrzymywał wcześniej opioidy przezskórnie i ból jest dobrze kontrolowany, należy to leczenie kontynuować. Przy niedostatecznym efekcie należy zoptymalizować leczenie przeciwbólowe poprzez dodanie opioidu *s.c.* (np. morfiny). W przypadku zaburzeń wpływających na absorpcję leku z preparatu przezskórnego (gorączka, zmniejszenie perfuzji, poty) należy odkleić plaster i zapewnić analgezję, podając opioid *s.c.*

10. Jeżeli chory sygnalizuje ból, należy mu podać dodatkową dawkę analgetyku *s.c.* i w razie potrzeby ją powtórzyć po 30 min (proponuje się wydłużenie odstępów między dawkami *s.c.* ze względu na możliwe spowolnienie wchłaniania leku z tkanki podskórnej w związku z centralizacją krążenia; w sytuacjach bardzo silnego bólu dopuszcza się jednak skrócenie odstępów między kolejnymi dawkami do 20 min). Jeżeli dotąd stosowana dawka jest nieskuteczna, należy ją zwiększyć o 30–50%. Jeśli jest dostęp *i.v.*, można podać 1 mg morfiny (niezależnie od wielkości dotychczas stosowanych dawek morfiny *p.o./s.c.* lub opioidu w plastrze); kolejne dawki *i.v.* można podawać w razie potrzeby co 10 min (w sytuacji ekstremalnej dopuszcza się skrócenie odstępów między kolejnymi dawkami *i.v.* do 5 min). Należy pamiętać, że z powodu centralizacji krążenia u chorych umierających wchłanianie leków z tkanki podskórnej może być opóźnione, a w przypadku poprawy perfuzji obwodowej może dojść do nagłego wchłonięcia leku (tab. XV.B.2-2). W sytuacjach wymagających szybkiego miareczkowania opioidów preferuje się podawanie leków *i.v.*

11. Gorączkę zwalcza się zwykle za pomocą paracetamolu lub metamizolu *p.r.* lub *i.v.*

12. U chorych, u których wystąpiło rzężenie, korzystny efekt mogą przynieść zmiana ułożenia (na boku) i zastosowanie butylobromku hioscyny. Można podjąć próbę delikatnego odsysania wydzieliny z górnych dróg oddechowych, o ile nie powoduje to niepokoju/dyskomfortu chorego. Należy wyjaśnić rodzinie/bliskim chorego, że ten objaw (nawet jeśli powoduje u nich obawy, że chory odczuwa duszność) z dużym prawdopodobieństwem nie jest odczuwany przez chorego i nie powoduje jego cierpienia.

13. Chorym z dusznością w niewystarczającym stopniu łagodzoną morfiną i z nasilonym lękiem należy do czasu opanowania duszności podawać midazolam w dawce 1–1,5 mg *s.c.* lub 0,5 mg *i.v.* bądź 5–10 mg/d (lub więcej w razie potrzeby) w ciągłym wlewie (tab. XV.B.2-2).

14. U chorego z dolegliwościami opornymi na leczenie, które powodują ogromne cierpienie, może być wskazana sedacja paliatywna (rozdz. XV.B.10 @byn). W takich przypadkach zaleca się konsultację specjalisty medycyny paliatywnej.

15. W obliczu śmierci chorzy mogą mieć różne obawy: czy będą odczuwać ból i duszność, czy w czasie umierania będzie towarzyszył im ktoś bliski, niepokoją się o los swoich najbliższych, przeżywają często cierpienie duchowe. Należy zatem zapewnić umierającemu możliwość pożegnania z bliskimi oraz zaspokojenia ważnych potrzeb, na przykład religijnych.

16. Bezpośrednio po śmierci należy zapewnić właściwe postępowanie z ciałem zmarłego, z poszanowaniem

godności i dbałością o zachowanie wartości ważnych dla niego i jego bliskich.

17. Wiele uwagi i troski należy poświęcić osobom bliskim chorego. Istotne jest, szczególnie w szpitalu, stworzenie przez personel medyczny atmosfery wsparcia dzięki empatii i dobrej komunikacji (bieżące przekazywanie informacji o stanie chorego, objawach oraz zastosowanym postępowaniu), umożliwienie osobom bliskim stałej obecności przy umierającym (np. dostawienie fotela) i pożegnania z nim, poszanowanie dla ciała oraz okazanie współczucia rodzinie po śmierci chorego. Należy poinformować bliskich zmarłego o możliwości uzyskania pomocy psychologicznej i/lub duchowej w okresie osierocenia.