

LECZENIE BÓLU PRZEWLEKŁEGO

**MICHAŁ GRACZYK
KATEDRA I ZAKŁAD OPIEKI
PALIATYWNEJ CM UMK**



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum w Bydgoszczy

Co to jest ból?

Ból jest subiektywnym, przykrym doświadczeniem czuciowym i emocjonalnym związanym z zaistniałym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek.

Skale bólu

- ☐ VAS
- ☐ NRS
- ☐ opisowa



Definicja bólu c.d.



Ból totalny obejmuje wszystkie rodzaje bólu występujące w przebiegu choroby nowotworowej, z uwzględnieniem nie tylko przyczyn somatycznych, ale również psychologicznych, społecznych i duchowych.

TOTAL PAIN



P

Physical pain:
Osteopathic lesion, deep tissue
or bone pain "tender"

A

Anxiety: rage, depression

I

Interpersonal interactions:
family strains, isolation

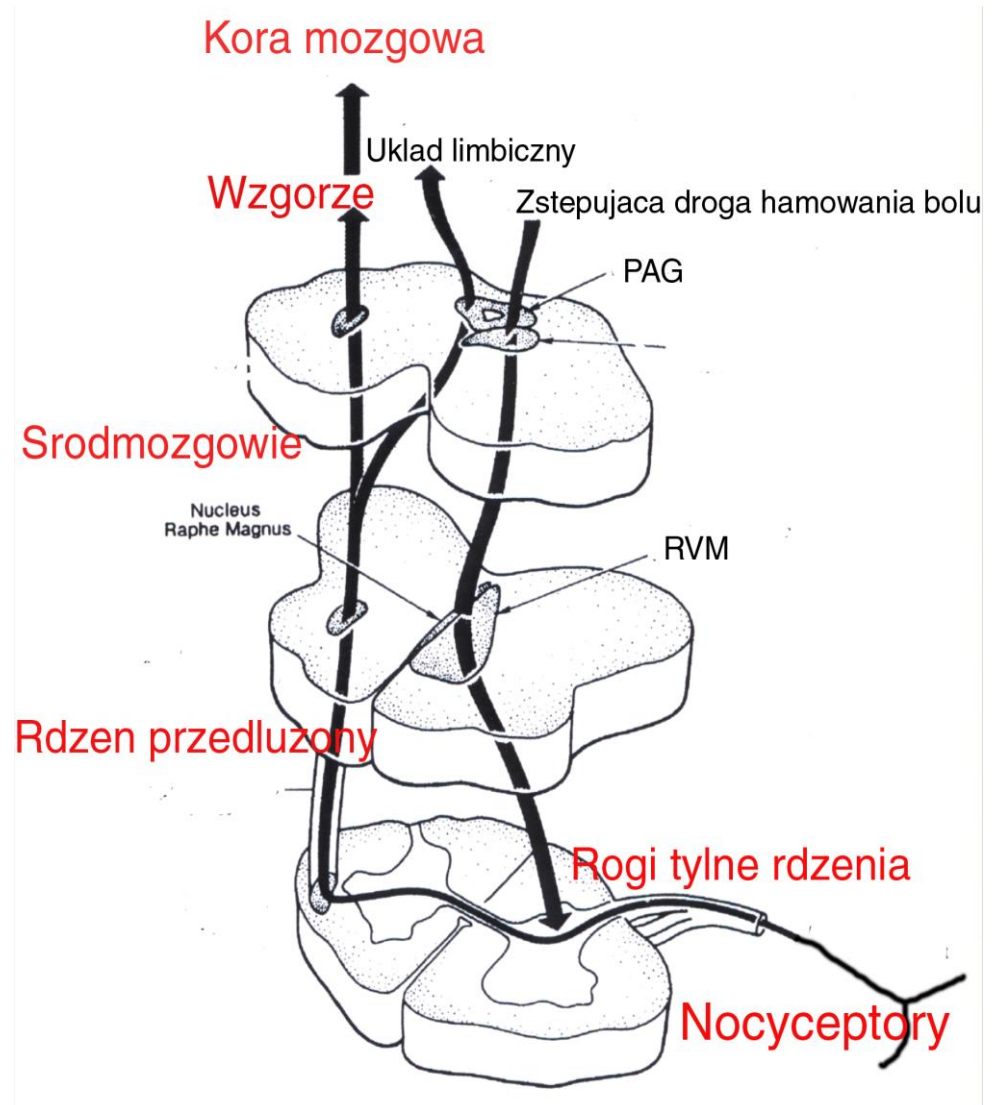
N

Nonacceptance of the caregivers:
doubting of their faith,
sense of hopelessness

Nocyceptory – receptory bólowe

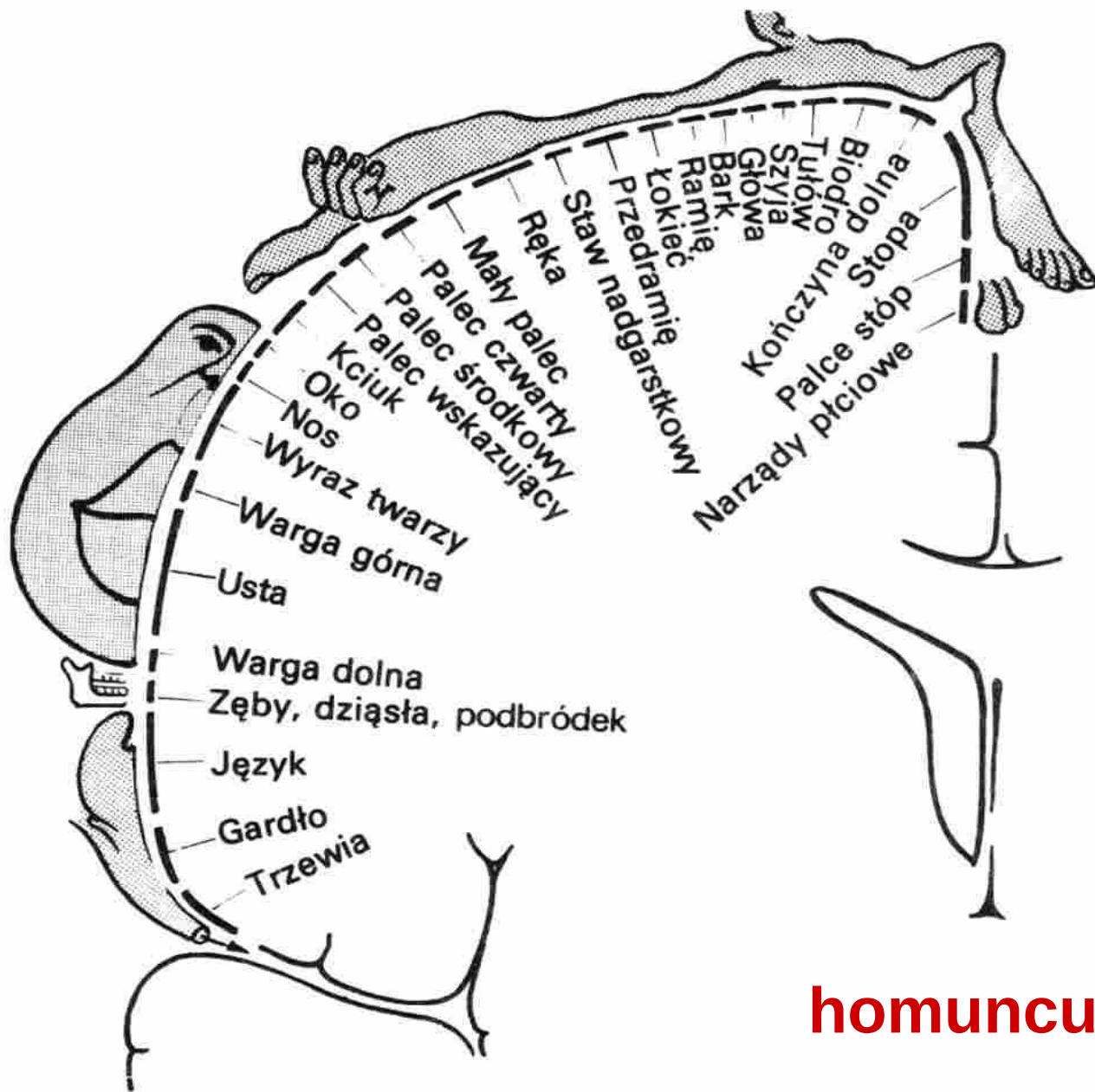
Układ limbiczny – emocje

Kora mózgowa – świadomość bólu



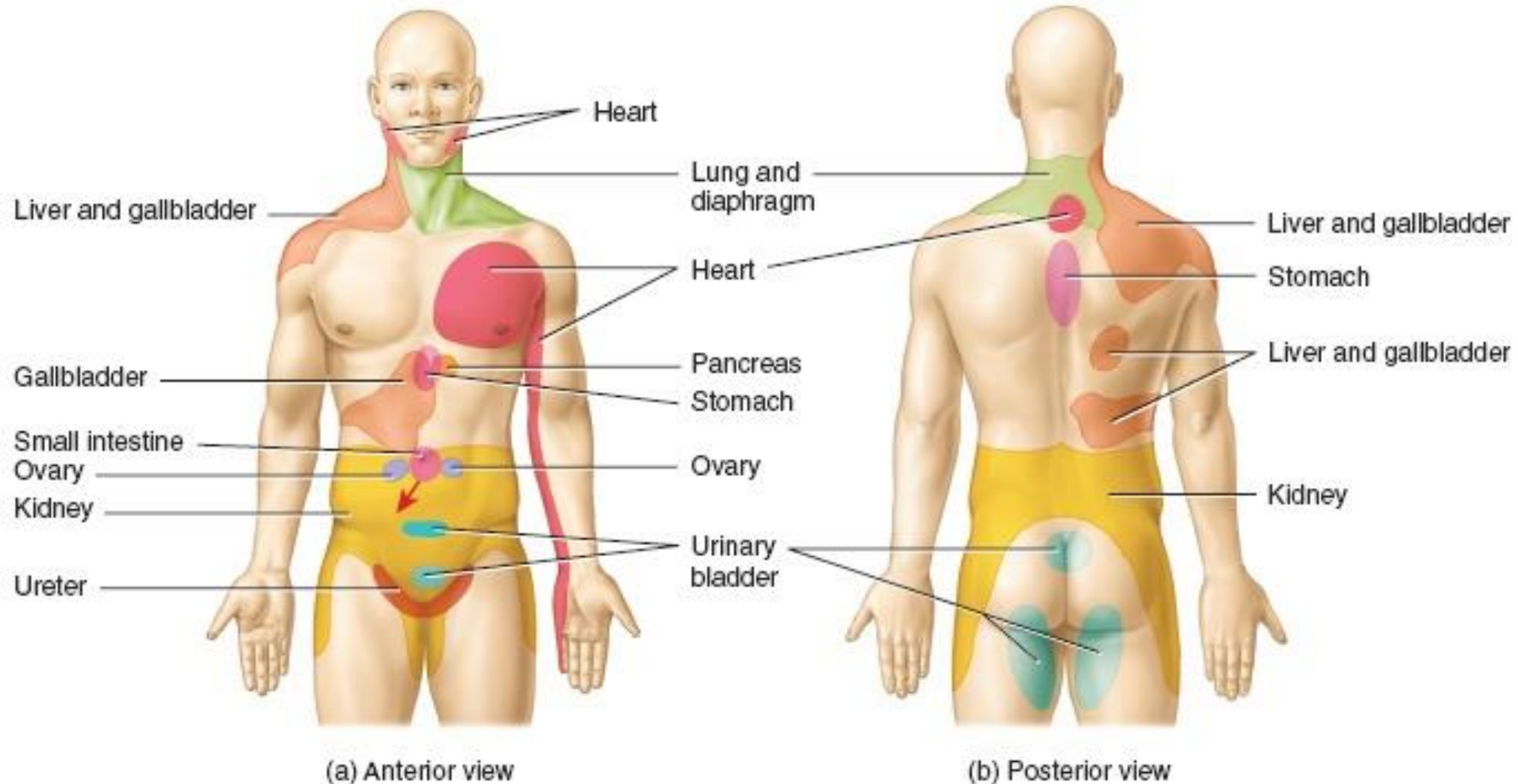
Typy bólu

- **Receptorowy** – *powstaje na skutek pobudzenia receptorów bólowych*
 - *somatyczny (ból kostny, ból mięśniowo-powięziowy)*
 - *trzewny (ból wieńcowy, bóle kolkowe)*
- **Niereceptorowy**
 - *neuropatyczny (uszkodzenie obwodowego lub centralnego układu nerwowego)*
 - *psychogeny*



homunculus czuciowy

Rzutowanie w bólu trzewnym



Przyczyny bólu neuropatycznego

- ☐ ***Uszkodzenie nerwu (uraz, jatrogenne)***
- ☐ ***Ucisk na nerw, naciekanie przez nowotwór***
- ☐ ***Po leczeniu onkologicznym
(chemioterapia, radioterapia, leczenie operacyjne)***
- ☐ ***Wtórne uszkodzenie po złamaniach
patologicznych kości***
- ☐ ***Choroby przewlekłe (cukrzyca, zapalenia naczyń)***

Ból neuropatyczny

- ☐ *Palenie, pieczenie, szarpanie, strzelanie, rwanie*
- ☐ *Zdrętwienie, mrowienie*
- ☐ *Hiperalgezia (nadwrażliwość na ból)*
- ☐ *Allodynia (przeuczulica, dotyk powoduje ból)*
- ☐ *Częste współistnienie zaburzeń czucia powierzchniowego*
- ☐ *Stały lub spontaniczny, z napadami w spoczynku*
- ☐ *Tendencje do zaburzania snu*
- ☐ *Leczenie – **koanalgetyki z wyboru!***
- ☐ *Z franc. „padaczka obwodowa”*

Leki stosowane w leczeniu bólu

- ***Analgetyki*** - typowe leki działające na drogę przewodzenia bólu (NLPZ, paracetamol, opioidy)
- ***Koanalgetyki (wśród adjuwantów)*** - leki, które nie są typowymi lekami przeciwbólowymi, ale w pewnych warunkach mogą wywierać bezpośrednio działanie przeciwbólowe albo nasilać efekt analgetyków

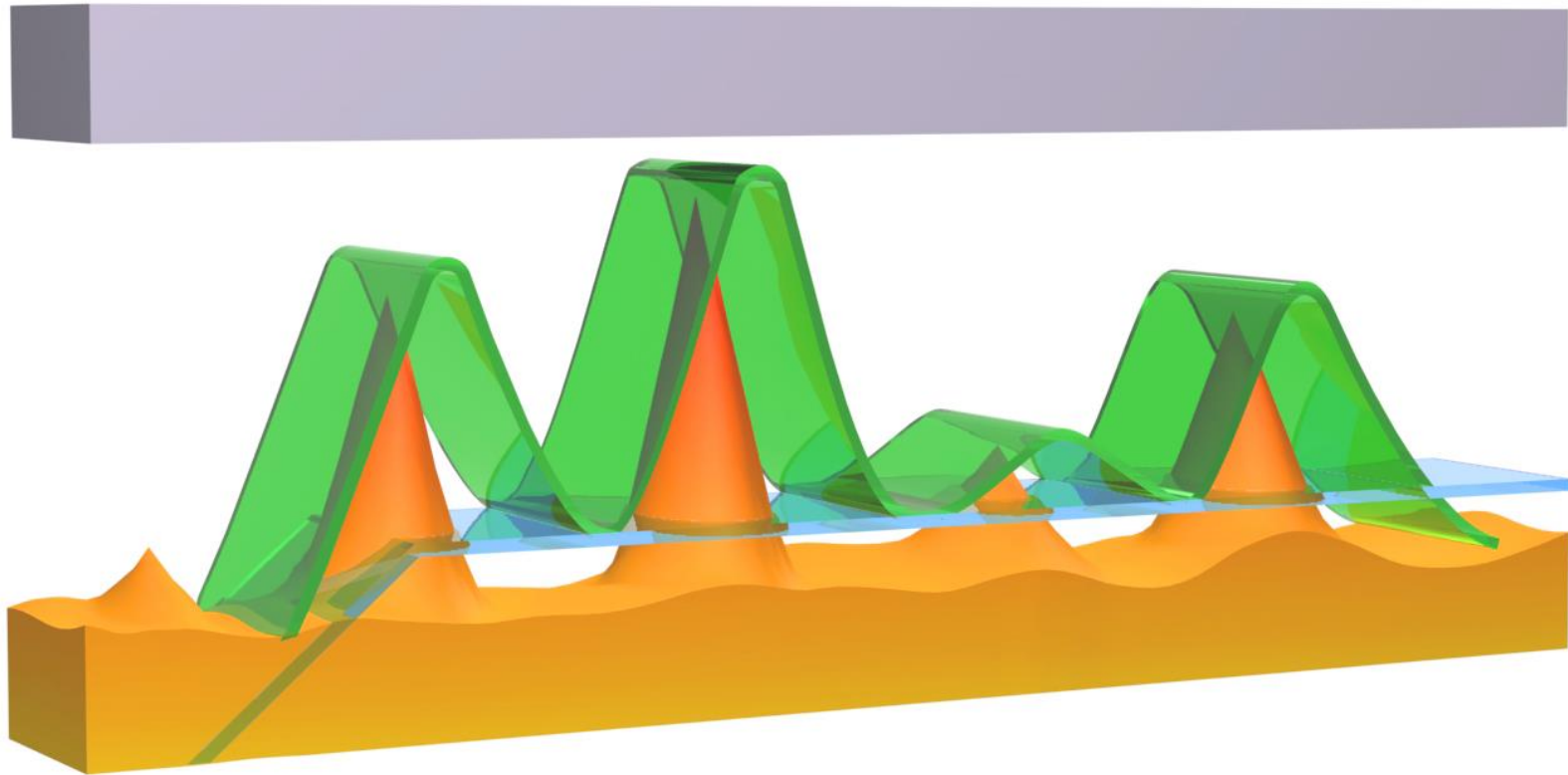
CHARAKTERYSTYKA CZASOWA BÓLU

Ból stały

Bóle epizodyczne - ból incydentalny,
nieprzewidywalne, **przebijający**

„end-of-dose failure” – **ból końca dawki** – zwykle błąd
lekarski wynikający z niedostatecznej wiedzy o długości
działania leku! **duża regularność bólu!**

Bóle przebijające



DAWKOWANIE LEKÓW P/BÓLOWYCH

Podawanie stałe opioidów „wg zegarka”
łączy się z podawaniem dawek „w razie
potrzeby”.

**Ból przewlekły i ból
przebijający to zupełnie inne
zjawiska, i jako takie powinny
być osobno oceniane oraz
osobno leczone!**



Ból przebijający- leczenie

Opioidy są lekami z wyboru jako leki ratunkowe.

Dawki ratunkowe opioidów powinny być ustalone w drodze indywidualnego miareczkowania.

Podstawowym leczeniem farmakologicznym w przypadku BTP jest podawanie silnych opioidów na życzenie!

Ból przebijający- definicje

Ból przebijający (breakthrough pain, BTP) to przemijające (przejściowe) nasilenie bólu, pojawiające się spontanicznie lub w związku z działaniem przewidywalnego lub nieprzewidywalnego czynnika i to pomimo stabilnej i prawidłowej kontroli bólu podstawowego.

Przejściowe zwiększenie bólu u chorych, u których ból przewlekły znajduje się na stałym poziomie.

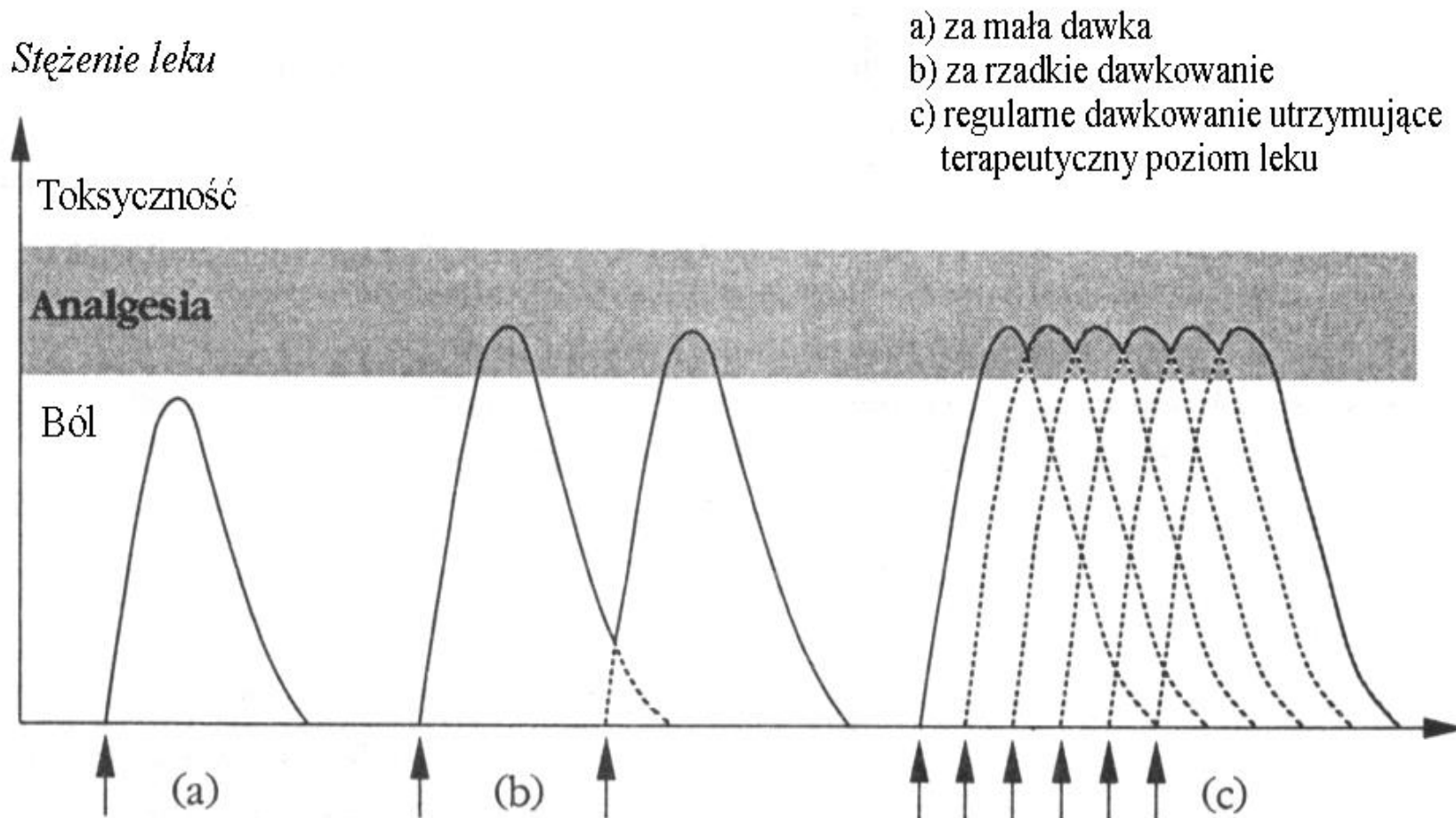
Cechy bólu przebijającego

- *Napadowy charakter, zwykle bez zwiastunów.*
- *Nasila się gwałtownie (zazwyczaj w ciągu kilku minut, średnio 3 min, u 1/3 chorych 5-20 min).*
- *Ma charakter typowo przejściowy.*
- *Zazwyczaj krótki czas trwania (średnio 30 minut, może trwać kilka sekund ale też kilka godzin → 1-240 min).*
- *Znaczne nasilenie bólu (zazwyczaj ponad 7/10 pkt wg NRS).*
- *Liczba ataków od 1 do kilkudziesięciu na dobę (dopuszczalna nie powinna przekraczać **3**). Wystąpienie więcej niż czterech epizodów w ciągu doby skłania do ponownej diagnostyki bólu i modyfikacji leczenia podstawowego).*

Standardy WHO leczenia bólu nowotworowego

- ☐ *Droga podania leku – preferowana doustna*
- ☐ *Wg drabiny analgetycznej – wg siły działania leków*
- ☐ *Wg zegarka – o stałych porach*
- ☐ *Indywidualnie*
- ☐ *Ze zwróceniem uwagi na szczegóły*

Podawanie analgetyków w bólu przewlekłym „wg zegarka”



SILNE OPIOIDY I ICH ROTACJA (WARTOŚCI EKWIANALGETYCZNE)

Morfina („królowa wszystkich opioidów”) 1

Oksykodon 1,5 – 2 x

Buprenorfina 75-115 x

Fentanyl 100-150 x

Metadon 6-10 x *

Tapentadol 2,5 (3,3) - 1

* duża zmienność osobnicza

Szacunkowe dawki ekwianalgetyczne stosowane przy rotacji AO wg Ballantyne J, Tauben DJ. Expert Decision Making on Opioid Treatment. Oxford University Press, Oxford 2013.

SELEKTYWNOŚĆ DZIAŁANIA OPIOIDÓW

	μ	δ	κ
Morfina	+++	+	++
Metadon	+++	++	+
Oksykodon	++		++
Fentanył	+++		
Sufentanył	+++	+	(+)
D-Tramadol	++	+	+
Nalbufina	+	+	++
Buprenorfina	p	-	---
Nalokson	— — —	— —	— —
Naltrekson	— — —	— —	— —

„2 W 1”

CZYLI SYNERGIZM UKŁADU OPIOIDOWEGO Z INNYM UKŁADEM

Metadon:

- opioid + antagonist NMDA + inhibitor zwrotnego wychwytu 5-HT3 + NRI

Tramadol

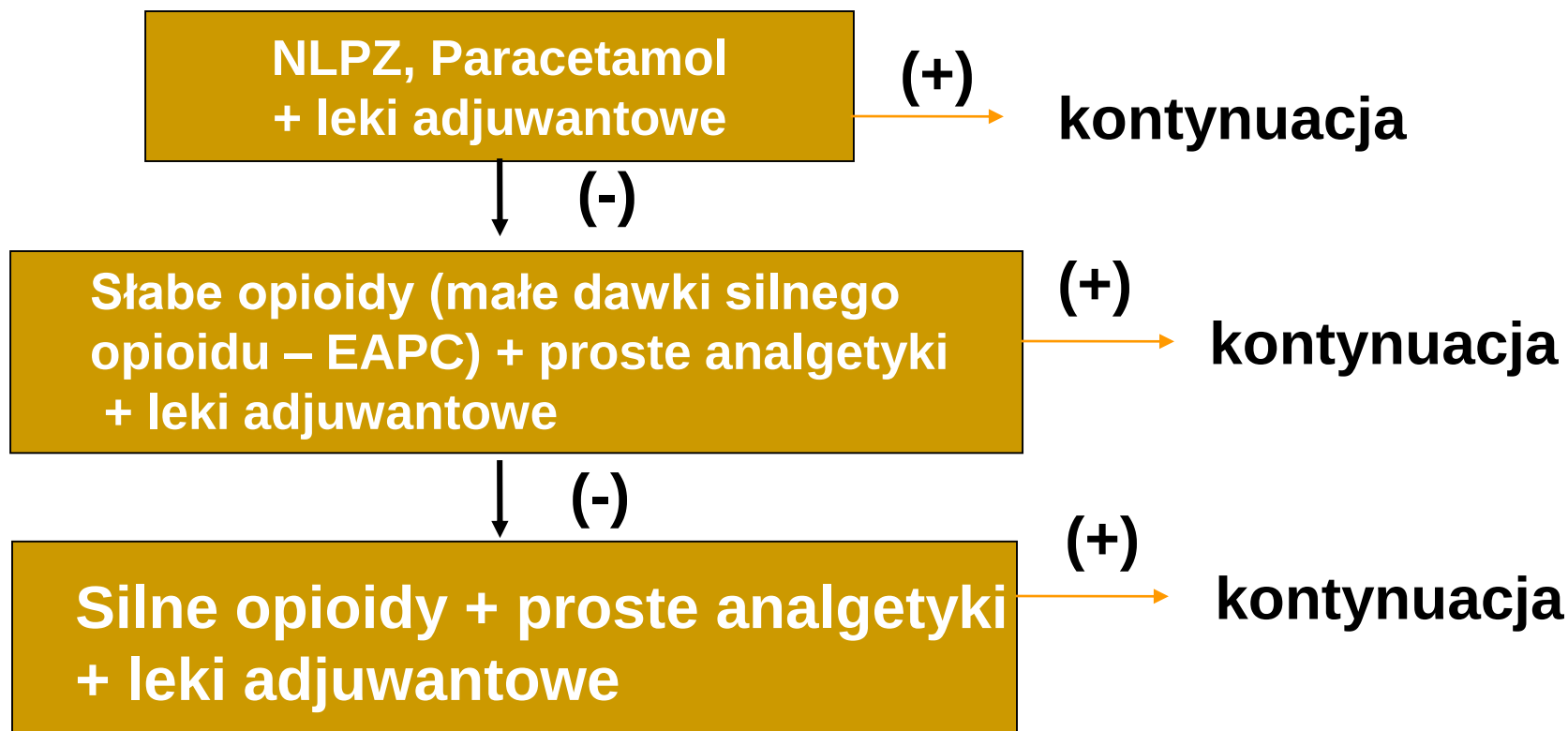
- opioid (prolek) + hamuje wychwyt 5HT

- **Tapentadol**

- MOR-NOR (NRI)
- nie hamuje 5HT
- nie jest prolekiem, czyli jednoczasowy synergizm

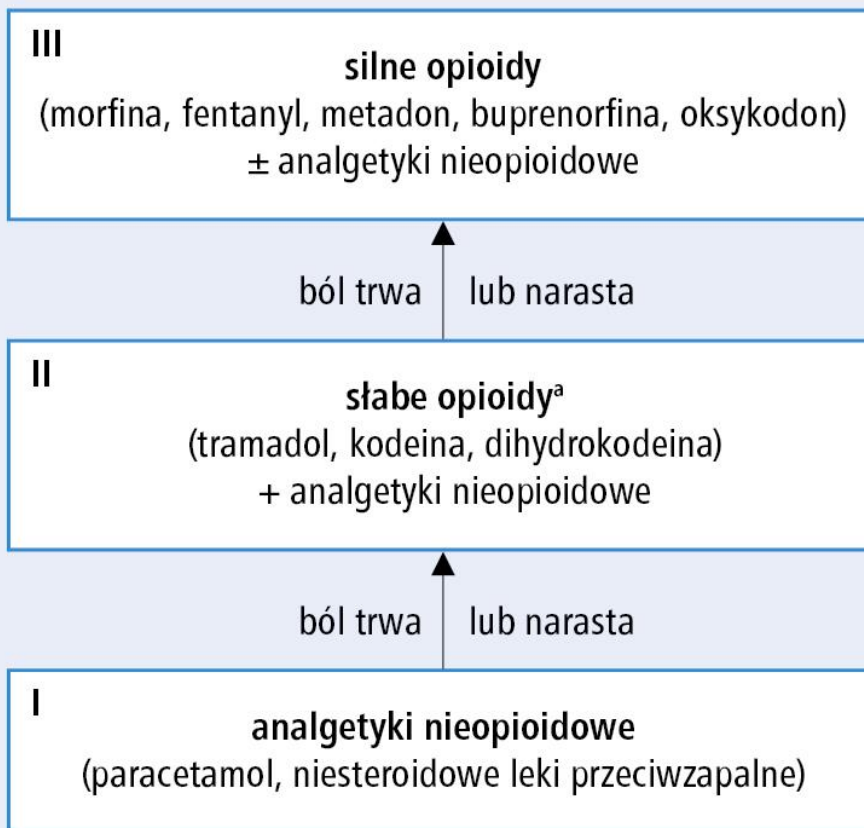
Leczenie przewlekłego bólu receptorowego

Drabina analgetyczna zalecana przez WHO



Terapia skojarzona II stopień:

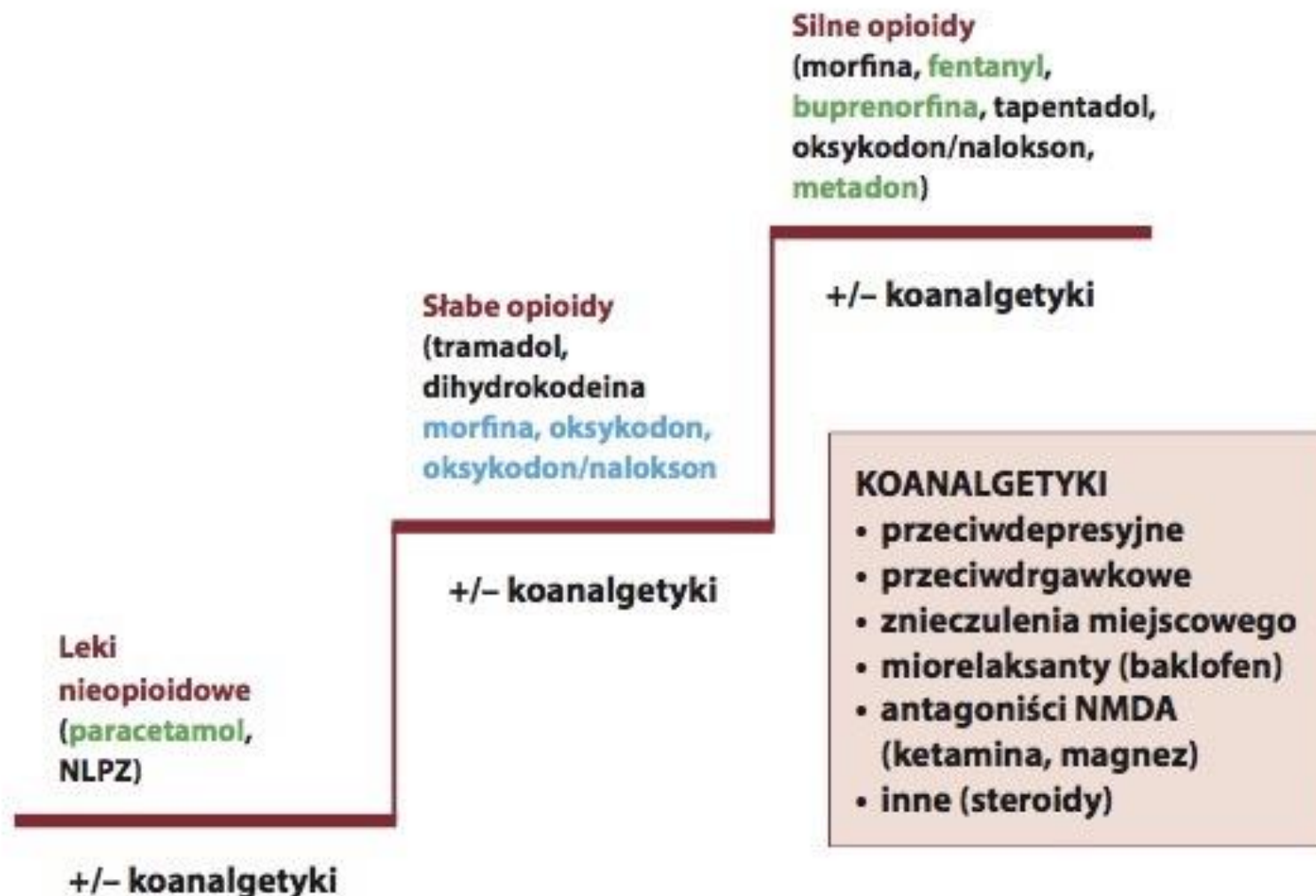
NLPZ + paracetamol + „słaby” opioid (tramadol, dihydrokodeina)



Do rozważenia na każdym stopniu drabiny:

- koanalgetyki
- blokady, neurolizy
- metody operacyjne
- metody onkologiczne (radioterapia, chemioterapia itd.)
- neuromodulacja, masaż, akupunktura, akupresura, autohipnoza i in.
- leki łagodzące objawy niepożądane

^a Wg EAPC (2012) jako opioidy II stopnia drabiny analgetycznej traktuje się także małe dawki morfiny, oksykodonu i hydromorfonu (→tekst).



leki preferowane w PChN

wg EAPC jako opioidy II stopnia traktuje się także małe dawki morfiny i oksykodonu

Morfina roztwór standardowy 0,5%

Szybkodziałająca w roztworze wodnym:

1 g MF / 200 ml wody destylowanej

1ml roztworu = 5 mg morfiny – działa 4 h

W tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu IR:

Sevredol 20 mg (60 tabl.) – działa 4 h

W tabletkach kontrolowanym uwalnianiu SR (CR):

Doltard, MST Continus, Vendal Retard – działają 12 h

Morfina

roztwór standardowy 0,5%

Morphini hydrochlorici (lub hydrochloridi) 1 g

Aqua destilata *ad 200 ml*

M. f. sol.

D. jeden gram morfiny

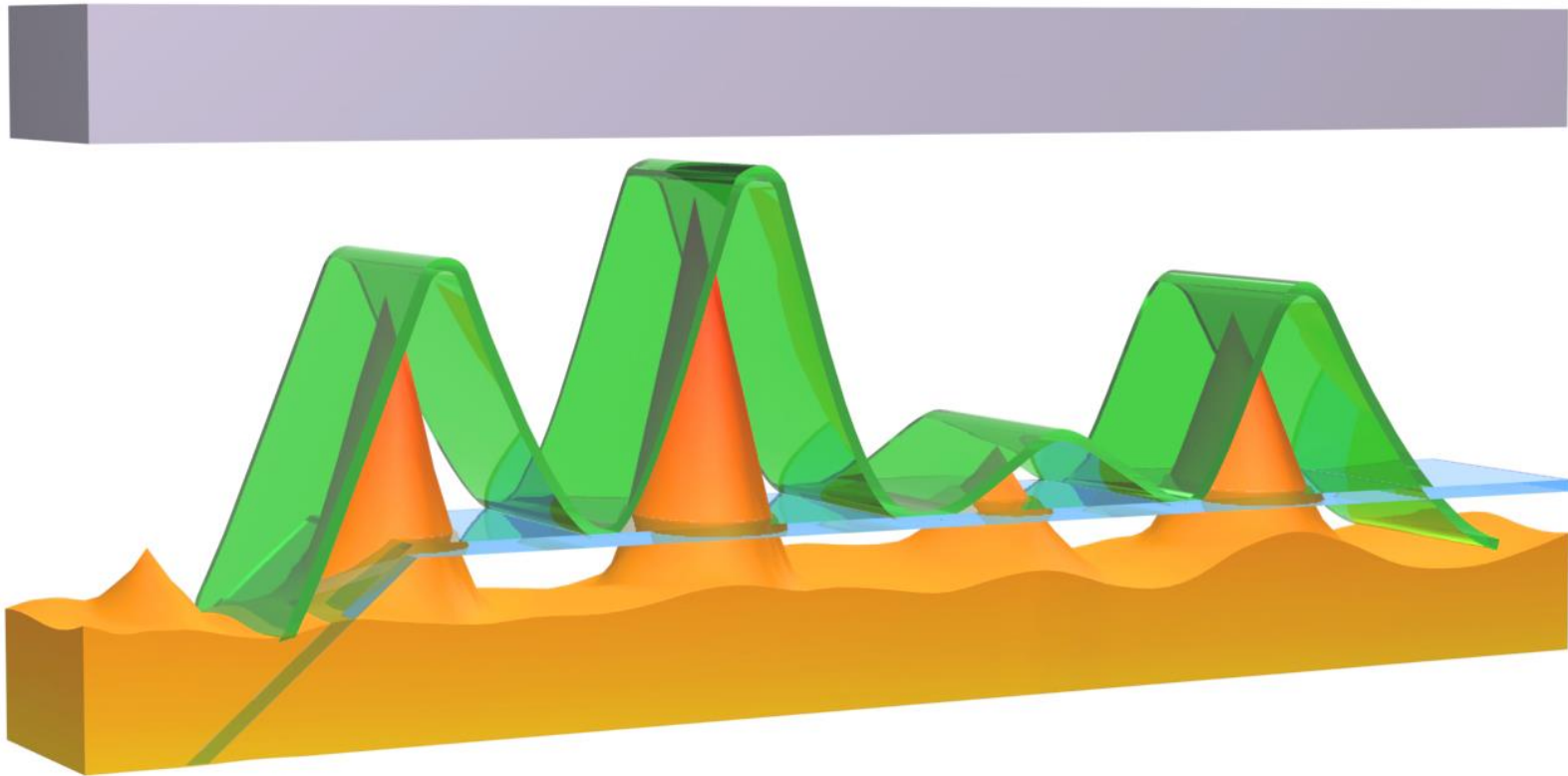
D.S. 1. ON np. 1 ml co 4 godziny + 1 ml w razie bólu

2. NON np. 2 ml co 4 godziny + 2 ml w razie bólu

Przy zmianie drogi podania leków z p.o. na s.c. **pamiętaj!**

- ❑ ***Morfinę*** redukujemy do *1/3-1/2 dawki doustnej*
- ❑ *np. 120 mg mf p.o. → 40-60 mg s.c./24 h*
- ❑ ***Tramadol*** zostawiamy taką samą dawkę lub ew. redukujemy o 30 %
- ❑ *np. 100 mg p.o. → 70-100 mg s.c./24 h*

Bóle przebijające jak sobie z nimi radzić?



CZYM DYSPONUJEMY NA BÓLE PRZEBIJAJĄCE?

	Czas do zadziałania	Czas działania	Zalety i wady
Morfina IR Sevredol 20mg roztwór wodny MF s.c.	30-40 min (15-60 min)	4 godz.	Dostępna w wielu formach; Zbyt późny początek działania w bólach idiopatycznych
Metadon Metadon 0,1%	~10-15 min	4-6 (8*) godz.	Szybki czas działania, PCHN ! Skomplikowana farmakokinetyka, możliwość kumulacji
Oksykodon IR Oxynorm roztwór Oxynorm s.c.	~10-15 min	4-6 godz.	Zbyt późny początek działania w bólach idiopatycznych; Zapewnia w epizodach częściową analgezję; alternatywa przy nietolerancji MF
Fentanyl przezśluzówkowy Effentora Vellofent lub donosowy Instanyl, PecFent	~5-10 min	~ 1 – 2 godz.	Szybki czas działania, PChN ! Wymaga współpracującego chorego, obecnie refundowany przy nieskuteczności, p/wskazaniach, objawach niepożądanych po MF IR

Czym dysponujemy na bóle przebijające?

Preparat	Sevredol	Effentora	Vellofent	PecFent	Instanyl
Substancja czynna	siarczan morfiny	cytrynian fentanylu			
Postać	tabletki doustne	tabletki podpoliczkowe	tabletki podjęzykowe	aeroszol do nosa - system pektynowy	aeroszol do nosa - roztwór wodny
Biodostępność bezwzględna	20-40%	65%	70%	60%*	89%
Czas do Cmax [min]	10-30	47 (20-240)	48 (18-180)	15-20	12-15
Czas do wystąpienia efektu przeciwbólowego [min]	20-30	10	6	10	5
Zaburzają wchłanianie	posiłek	kserostomia	kserostomia	nieżyt nosa, oksymetazolina	nieżyt nosa, oksymetazolina
Dawki (µg)	20 mg	100, 200, 400, 600, 800	67, 133, 267, 400, 533, 800	100, 400	50, 100, 200
Powtórzenie dawki przy miareczkowaniu (dotyczy fentanylu)	-	po 30 min	po 15-20 min	po 4 godz. (kolejny epizod)	po 10 min
Max dawka dobową (µg)	nie ma	3200 µg	3200 µg	3200 µg	1600 µg
Główne zalety	niski koszt terapii możliwość stosowania w każdej postaci zaostrzenia, także podczas ustalania dawek terapii podstawowej	szybszy od morfiny efekt przeciwbólowy szeroka paleta dawek	szybki efekt przeciwbólowy szeroka paleta dawek	nieistotny problem kserostomii system pektynowy PecSys zabezpiecza przed spływaniem roztworu w nosogardle	najwyższa biodostępność najszybszy efekt przeciwbólowy nieistotny problem kserostomii

WSKAZANIA REFUNDACYJNE

Wskazanie CHPL

Pacjenci u których możemy zastosować fentanyl

przezśluzówkowy to tacy, którzy przyjmują doustnie:

przynajmniej 60 mg morfiny doustnie na dobę,

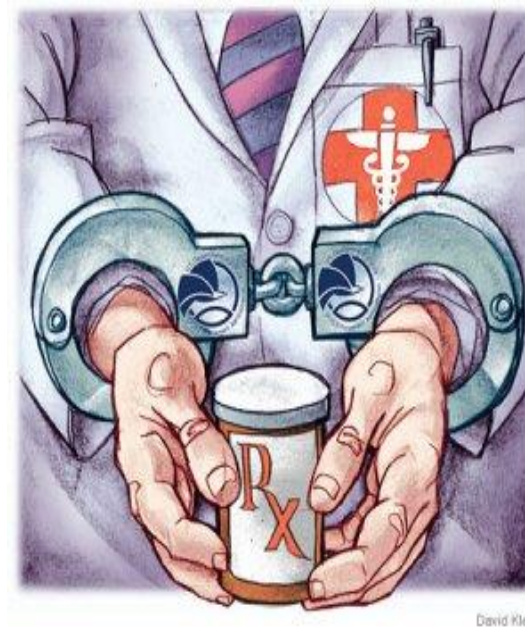
fentanyl przezskórnie (TTS) w dawce przynajmniej 25 mikrogramów na godzinę,

buprenorfinę przezskórnie (TTS) w dawce przynajmniej 35 mikrogramów na godzinę

przynajmniej 30 mg oksykodonu doustnie na dobę,

przynajmniej 150 mg tapentadolu na dobę

lub równoważną dawkę innego opioidu przez tydzień lub dłużej.



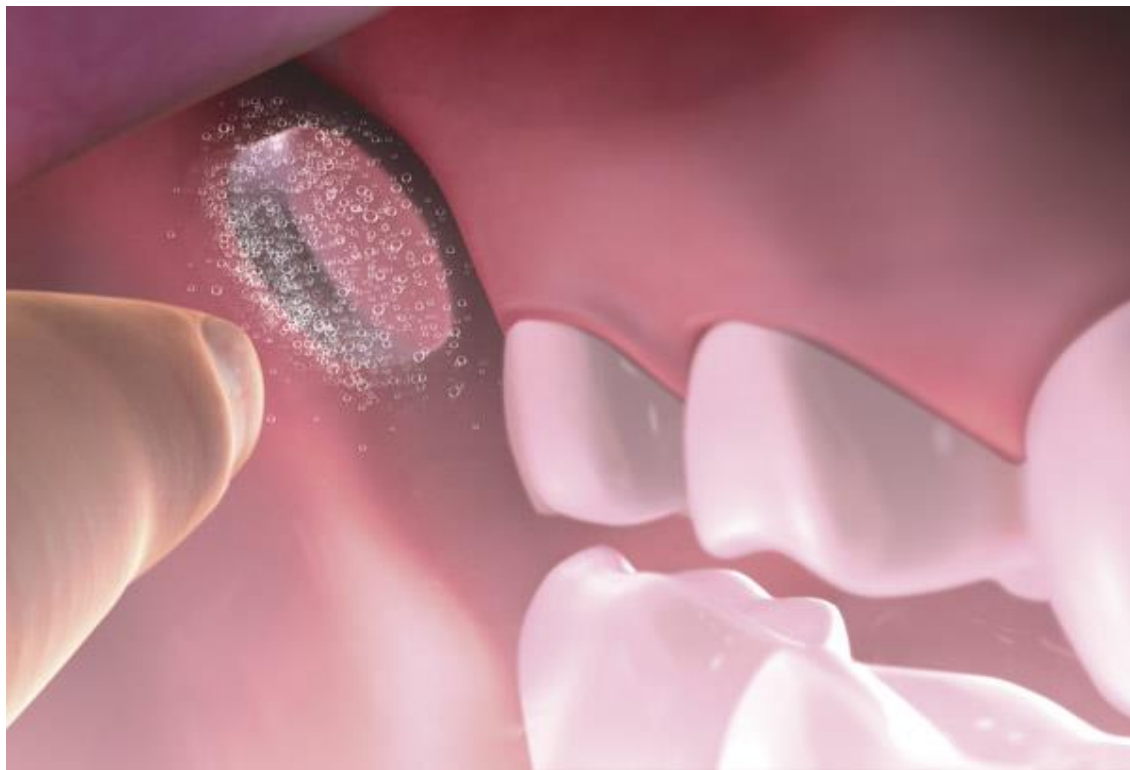
David Klein

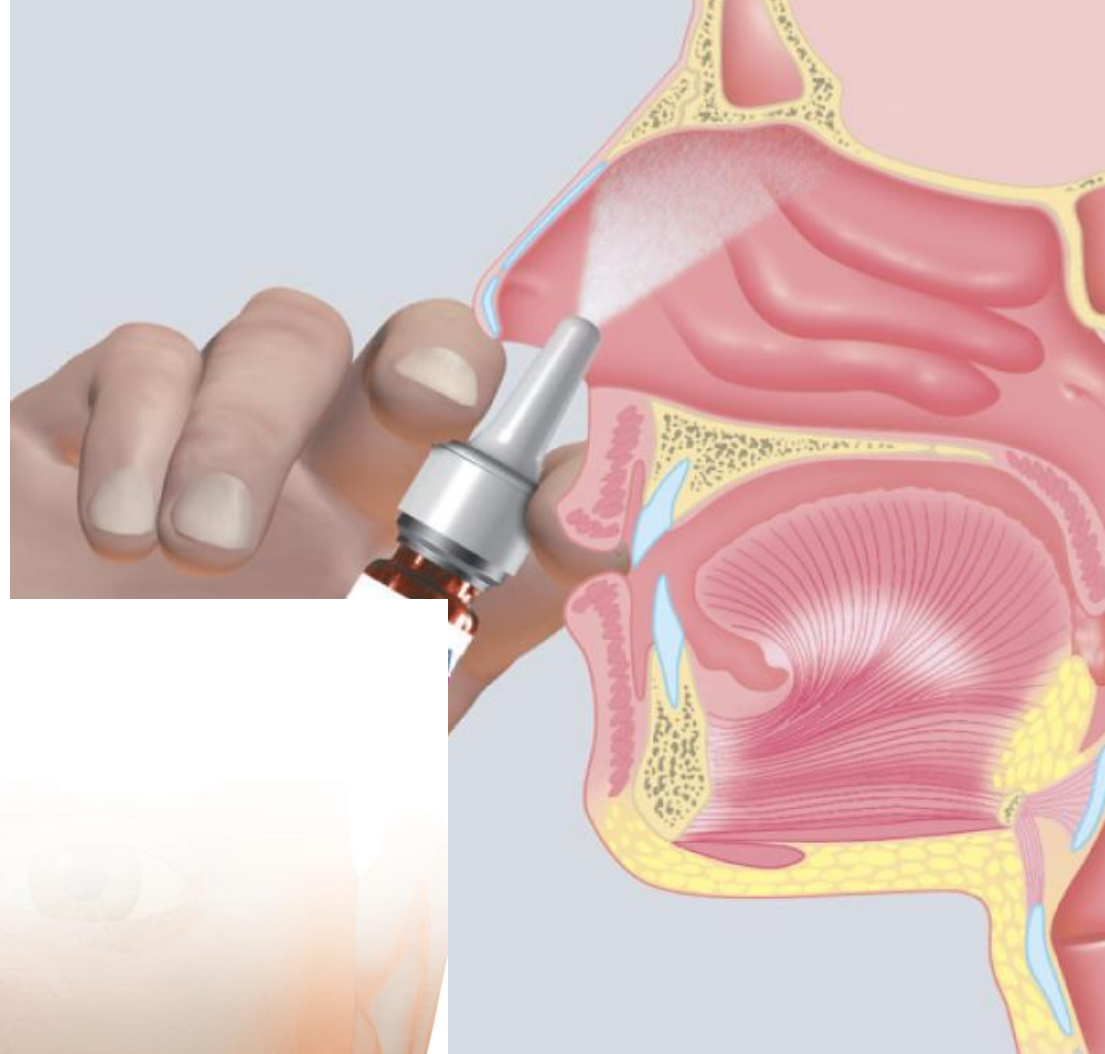
Wskazanie refundacyjne*

Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są **opiodowej terapii podtrzymującej**, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków

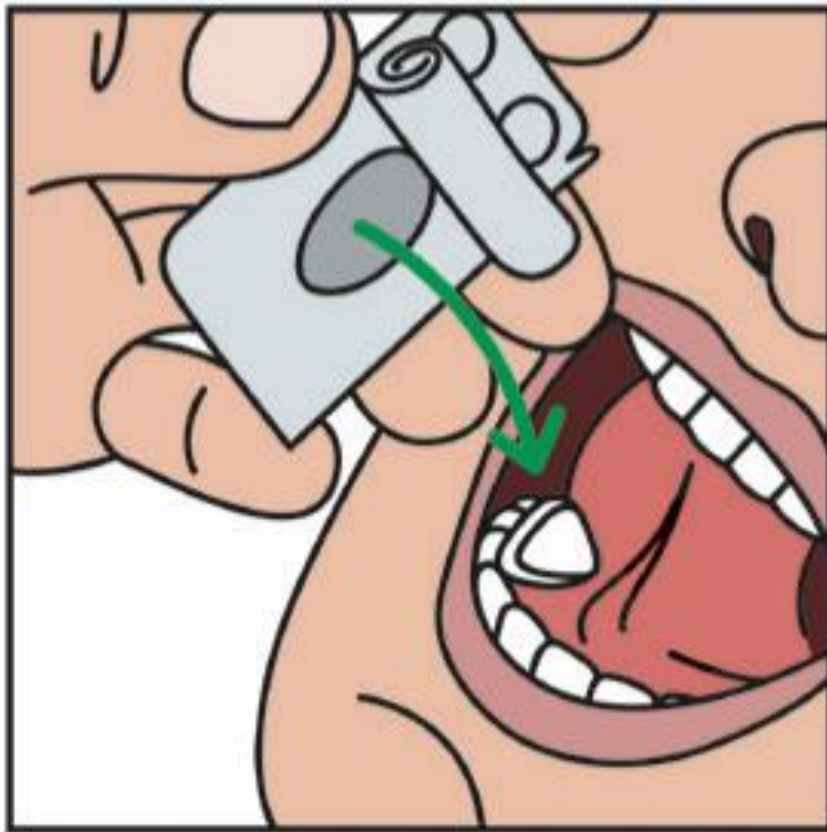
* Na podstawie Obwieszczenia MZ dotyczącego leków refundowanych

Czym dysponujemy na bóle przebijające?





FORMA PODJĘZYKOWA



Oksykodon tabletki dwufazowe



Tapentadol - nowa klasa centralnie działających analgetyków (**MOR-NRI**)

Wstępujące drogi przewodzenia bólu

Przewodzenie sygnału bólowego do mózgu

» **Hamowanie opioidowe**
(aktywacja receptorów opioidowych- μ)

Zstępujące drogi przewodzenia bólu

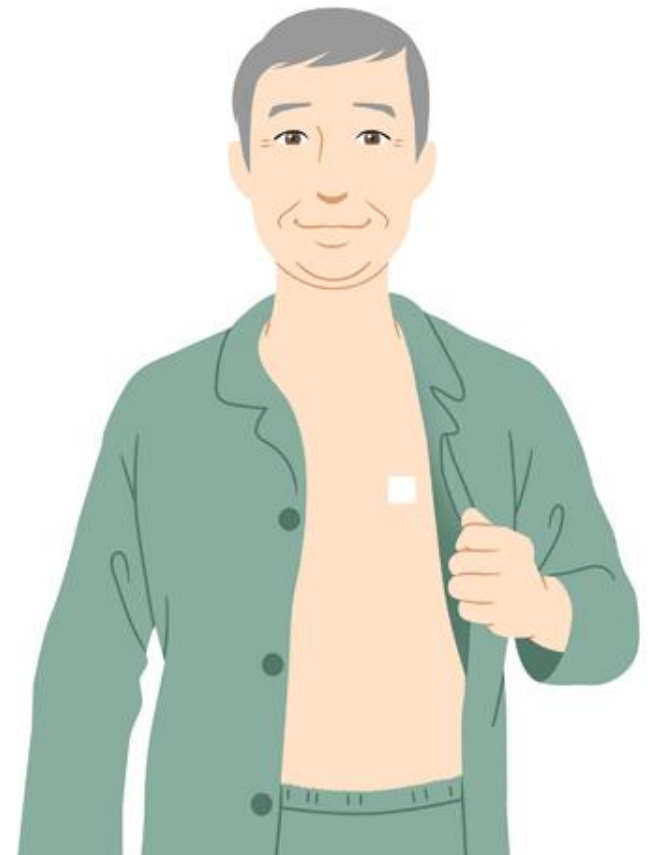
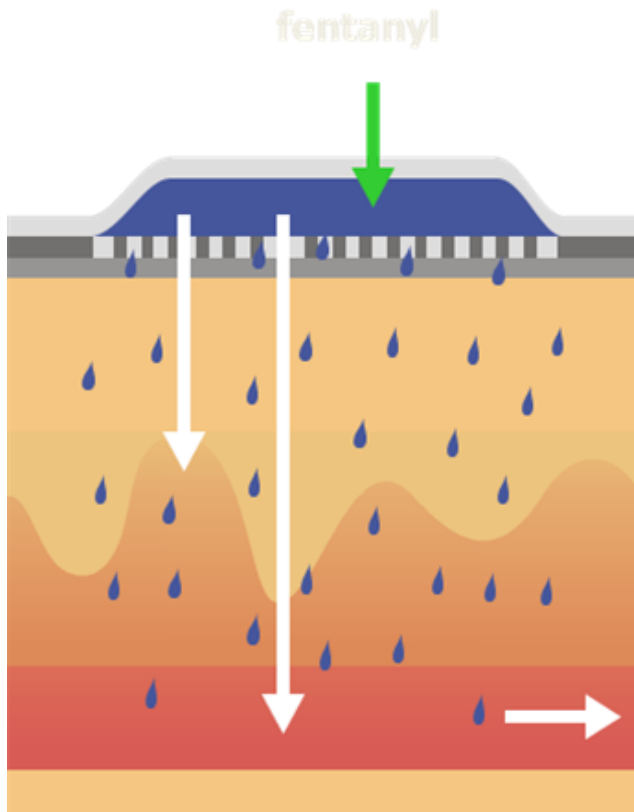
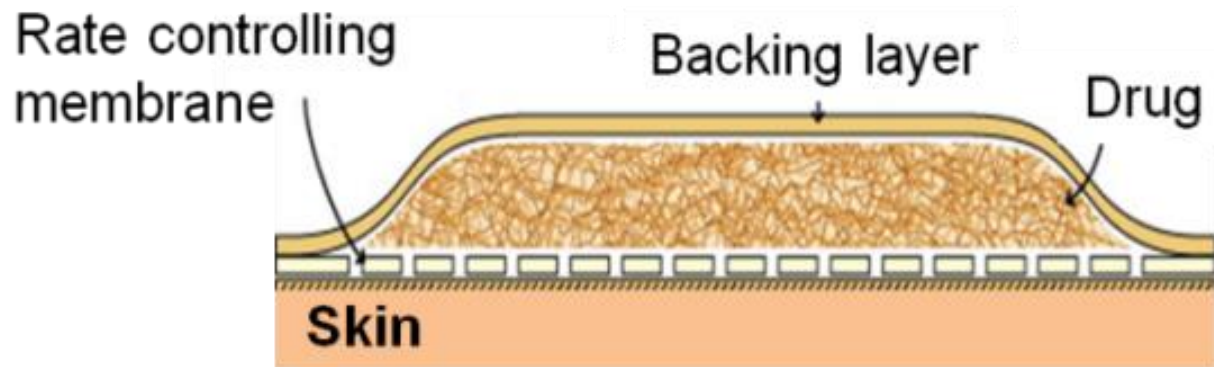
Modulacja sygnału bólowego na poziomie rdzeniowym (modulacja zstępująca)

» **Hamowanie zstępujące (noradrenergiczne)**
(aktywacja receptorów α_2)

Tapentadol =
Agonista receptora opioidowego μ (MOR)

Tapentadol =
Inhibitor wychwyty zwrotnego noradrenaliny (NRI)

„PLASTRY PRZECIWBÓŁOWE”



Leczenie przezskórne system transdermalny (TTS) fentanyl, buprenorfina

Wskazania specyficzne:

- ☐ ***1/ nietolerowane objawy uboczne po morfinie***
- ☐ ***2/ trudności w podawaniu doustnym
lub utrzymaniu reżimu przyjmowania
leków doustnie***

P-wskazania:

- ☐ ***1/ konieczność miareczkowania opioidu***
- ☐ ***2/ nagłe pogorszenie stanu pacjenta***

TTS – leczenie przezskórne

Farmakokinetyka:

- ☐ 1/ stężenie p/bólowe po 12 – 24 h
- ☐ 2/ kontynuować morfinę przez 12h
- ☐ 3/ dawki „ratujące” morfiny przez pierwsze 3 dni

Objawy odstawienia morfiny

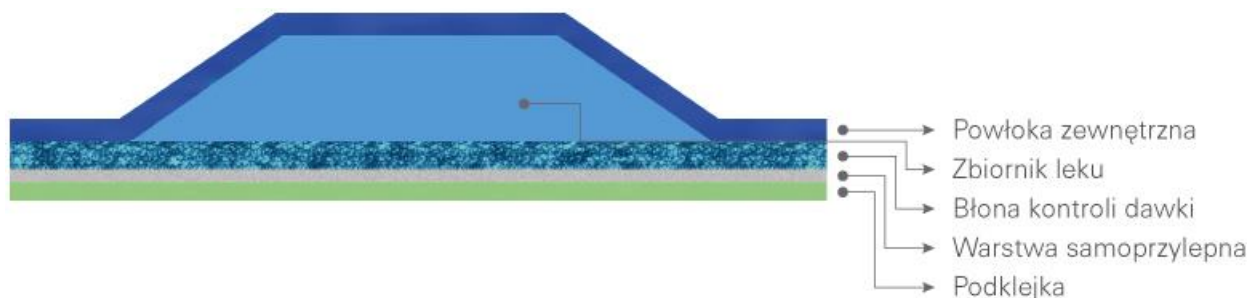
(uzależnienie fizyczne)

Czy to częste zjawisko?

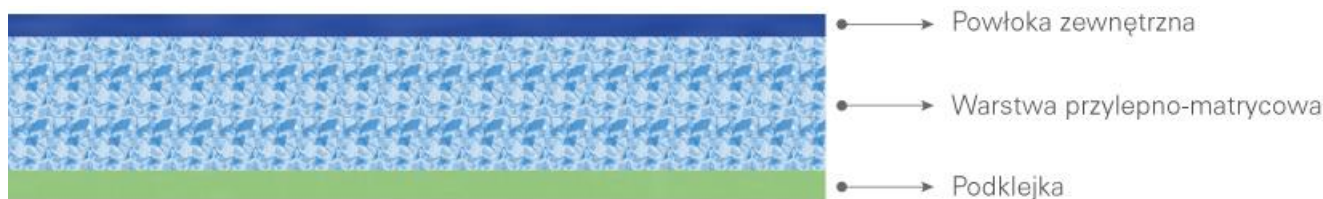
Jak sobie z tym radzić?

Wcześniejsze systemy transdermalne

❖ Zbiorniczkowy



❖ Matrycowy tradycyjny





System TTS

**Innowacyjna
matryca**

**Błona kontroli
dawki**

- **Optymalne wykorzystanie substancji czynnej**
- **Kontrolowane uwalnianie przez 3 doby fentanyl*
3 lub 4 doby buprenorfina***

Mity i Fakty: uzależnienie od opioidów

- ☐ *Zwiększanie dawki leku z uwagi na progresję choroby i mniejszą wrażliwość receptorów opioidowych – tolerancja*
- ☐ *Uzależnienie fizyczne = objawy odstawienne ~10 %*
- ☐ *Uzależnienie psychiczne - postępowanie u osób uzależnionych od alkoholu i innych leków oraz „chemical copers”*

Mity i Fakty: depresja oddechowa

- ▶ Kiedy?
- ▶ Znaczenie uważności lekarskiej i przewidywania!

Uzależnienie psychiczne

- ❑ *...to **utrata kontroli** nad przyjmowanymi lekami i zachowania przymusowe pomimo świadomości negatywnych objawów...*
- ❑ *...osoby uzależnione zażywają narkotyki po to, aby doświadczyć ich efektów psychotropowych bez względu na szkodliwe skutki ich stosowania...*
- ❑ *...główną siłą napędową takiego zachowania jest **euforia**, której prawie nigdy nie obserwuje się u chorych leczonych z powodu bólu...*

Uzależnienie psychiczne

- ☐ *W badaniu obejmującym prawie 12 000 hospitalizowanych pacjentów otrzymujących silne opioidy, udokumentowano jedynie 4 przypadki uzależnienia u osób, które w wywiadzie nie miały problemów z nadużywaniem leków.*
- ☐ *Uzależnienie psychiczne, charakterystyczne dla narkomanów, występuje tylko u 1 na 20 000 chorych otrzymujących regularne dawki morfiny z powodu bólów w przebiegu nowotworu.*

Twycross R. Pain relief in advanced cancer (Misunderstandings about morphine), Churchill Livingstone, New York 1994 (Reprinted 1998): 333-347.

Hilgier M. Ból u chorych na nowotwór W: Wordliczek J., Dobrogowski J. Leczenie bólu. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007: 339-363.

Główne lęki/obawy chorych

Chorzy najczęściej obawiali się :

- ☐ *uzależnienia (to mnie uzależni, to narkotyk),*
- ☐ *lęku przed śmiercią, umieraniem (to już koniec życia; jestem ciężko chory, to ostateczność, kojarzy mi się ze śmiercią męża/ojca, morfina skraca życie chorego, rak się rozwija, jest ze mną gorzej),*
- ☐ *działań ubocznych (zaparcia, senność, interakcje międzylekowe, wymioty),*
- ☐ *inne obawy (droga podania leku - zastrzyki, smak, przeraża mnie samo słowo morfina, to najsilniejszy lek jaki można podać człowiekowi).*



Ograniczenia w leczeniu bólu

Ze strony lekarza

- ☐ ***Nieumiejętność stosowania leków!***
- ☐ ***Lęk przed objawami niepożądanymi.***
- ☐ ***Lęk przed niewydolnością oddechową.***
- ☐ ***Lęk przed uzależnieniem pacjenta.***
- ☐ ***Brak odpowiednich recept.***



„Niestety, fałszywe opinie dotyczące rzekomych niebezpieczeństw związanych ze stosowaniem opioidów usłyszeć można również w środowisku medycznym”.

Objawy uboczne opioidów

- **WCZESNE** (*senność, nudności, wymioty*)
- **PÓŹNE** (*senność, nudności, wymioty, zaparcia*)
- **RZADKIE** (*poty, suchość w ustach, splątanie, zatrzymanie moczu, świąd, depresja oddechowa, halucynacje, zmiany kognitywne*)

**OBJAW NIEPOŻĄDANY A CZAS STABILNEGO
DAWKOWANIA OPIOIDU, KIEDY ROZWIJA SIĘ
TOLERANCJA NA TEN OBJAW**

Zaparcie – **nigdy**

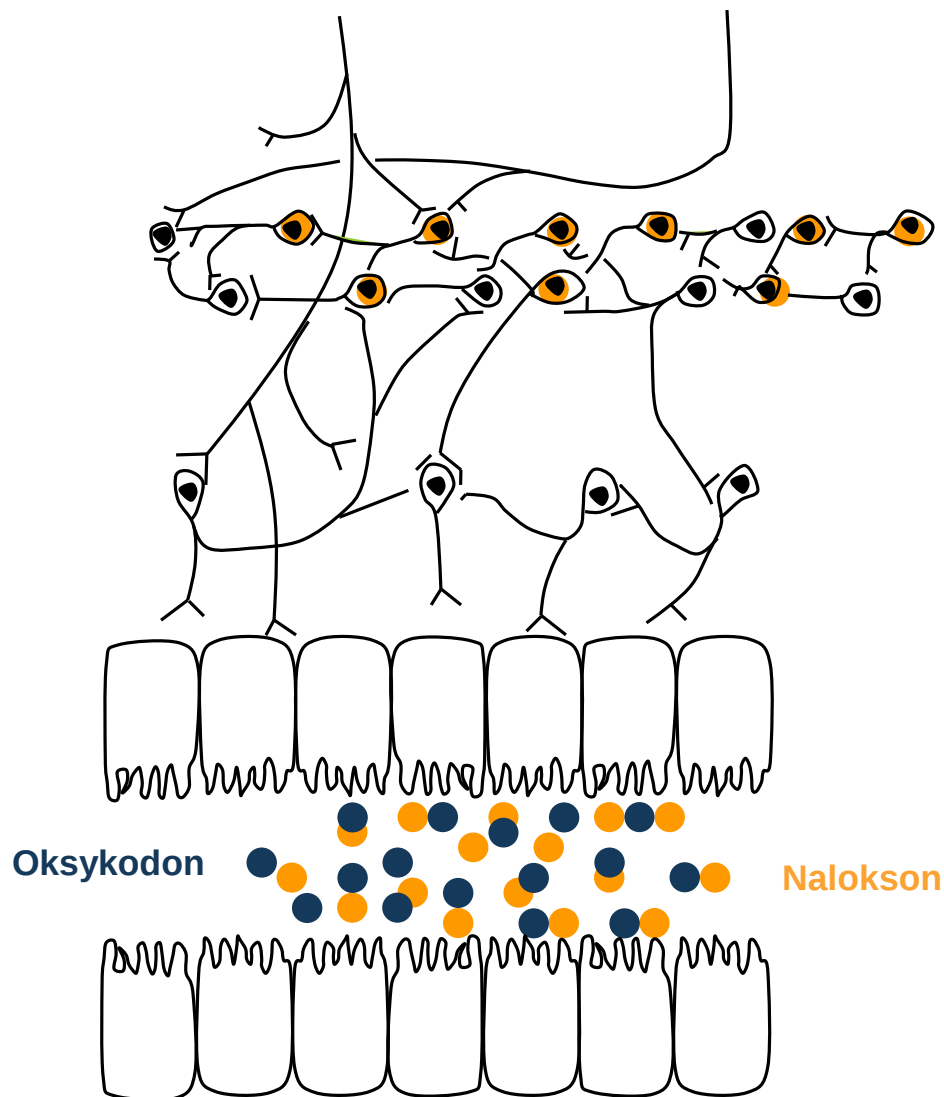
Nudności/wymioty – 7-10 dni

Świąd (przy podawaniu systemowym) – 7-10 dni

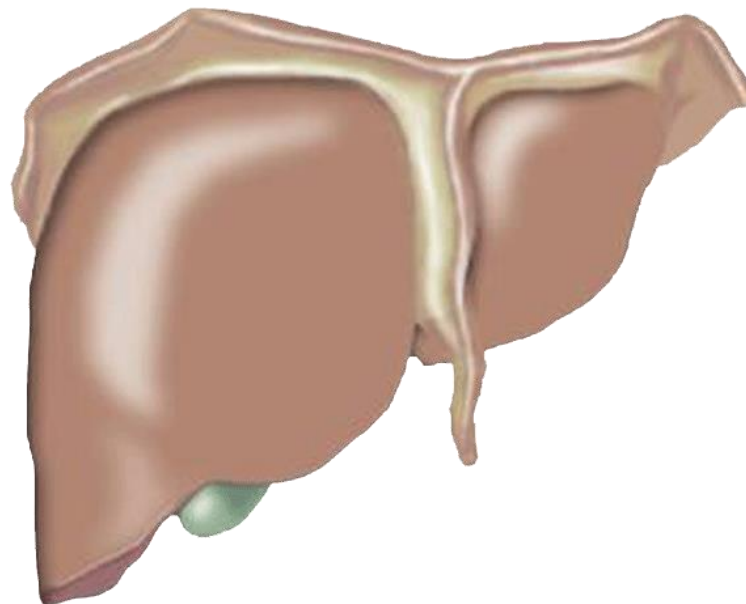
Senność – 36-72 godziny

[Goldberg i Smith, 2013]

WIĄZANIE LEKU *TARGIN* W JELICIE



WĄTROBA – KLUCZOWY GRACZ W METABOLIZOWANIU NALOKSONU



Oksykodon

Nalokson

● Oksykodon
● Nalokson

Neuropatie po radioterapii

- ☐ *Nerwy obwodowe są względnie odporne na działanie promieniowania jonizującego*
- ☐ *Uszkodzenie przez bezpośredni wpływ na komórki nerwowe, wtórnie zmiany niedokrwienne*
- ☐ *Pleksopatie – uszkodzenie całych splotów nerwowych*
- ☐ *Ujawnienie objawów $\frac{1}{2}$ - 20 (30) lat po RTH (średnio 20 miesięcy)*

Leczenie bólu neuropatycznego

- ❑ *koanalgetyki : leki przeciwdrgawkowe, przeciwdepresyjne, miejscowo znieczulające, antagoniści NMDA, miorelaksanty*
- ❑ *analgetyki*
- ❑ *sterydy : miejscowo, systemowo*
- ❑ *leczenie inwazyjne : blokady, neurolizy, ZOP*
- ❑ *leczenie wspomagające : TENS, akupunktura, akupresura*

Leki przeciwdrgawkowe

zmniejszanie aktywności neuronalnej

- ☐ ***gabapentyna : od 300- 3600 mg/24h; mniejsze skutki uboczne (R) wskazania!***
- ☐ ***pregabalina: 75 -150 mg/24 h (R)***
- ☐ ***walproiniany - rzadko***
- ☐ ***karbamazepina : od 200 - 1200 mg/24h, stopniowo zwiększane; wada- działania uboczne, interakcje lekowe – dużo objawów niepożądanych i interakcji z innymi lekami!***

Leki przeciwdepresyjne

- ☐ *pobudzenie endogennej zstępującej drogi hamowania bólu*
- ☐ *TCA : amitryptylina*
dawkowanie : od (10) 25 do 75 mg/24h wieczorem
- ☐ *SNRI: wenlafaksyna, duloksetyna rano*

Opioidy w leczeniu bólu neuropatycznego

- ☐ ***nie są przeciwwskazane!***
- ☐ ***w bólu nowotworowym włączamy je wcześniej z powodu innych bólów***
- ☐ ***w bólu nienowotworowym neuropatycznym są włączane w ośrodkach leczenia bólu po wyczerpaniu innych farmakologicznych i niefarmakologicznych metod leczenia***

