

Postępowanie diagnostyczno- -terapeutyczne u chorych na nowotwory z bólem: zalecenia Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Opieki Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

Diagnostic and therapeutic management of cancer patients with pain: recommendations of the Expert Group of the Polish Association for Palliative Care, Polish Association for the Study of Pain and the Polish Association of Clinical Oncology

**Wojciech Leppert^{1,2}, Jerzy Wordliczek³, Małgorzata Malec-Milewska⁴,
Magdalena Kocot-Kępska⁵, Jarosław Woron⁶, Renata Zajączkowska³, Jan Dobrogowski⁵,
Maciej Krzakowski⁷, Małgorzata Krajnik⁸**

¹Katedra Medycyny Paliatywnej, Instytut Nauk Medycznych, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Zielonogórski

²Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu

³Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

⁴Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

⁵Zakład Badania i Leczenia Bólu, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

⁶Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

⁷Klinika Nowotworów Płuc i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁸Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Leppert W, Wordliczek J, Malec-Milewska M. et al. Diagnostic and therapeutic management of cancer patients with pain: recommendations of the Expert Group of the Polish Association for Palliative Care, Polish Association for the Study of Pain, and Polish Association of Clinical Oncology. *Oncol Clin Pract.* 2024; 20. DOI: 10.5603/OCP.2023.0029.

Należy cytować wersję pierwotną.

Spis treści

Streszczenie/abstract	90
Wprowadzenie	90
Ocena kliniczna bólu	91
Elementy patofizjologii bólu	92
Podstawowe zasady postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory	93
Leczenie farmakologiczne	93
Nieopiodowe leki przeciwbólowe	93
Analgetyki opiodowe	95
Leki wspomagające i adjuwanty analgetyczne	101
Niefarmakologiczne metody leczenia bólu	101
Fizjoterapia	101
Akupunktura	103
Ćwiczenia fizyczne	103
Wsparcie psychologiczne	103
Metody interwencyjne leczenia bólu	103
Podsumowanie	108
Informacje o artykule i deklaracje	108
Piśmiennictwo	108

Niniejsze wytyczne zawierają najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego przygotowane z uwzględnieniem wartości naukowych dowodów i kategorii rekomendacji. Zasady postępowania powinny być zawsze interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji, które obowiązują w Polsce. W przypadku wątpliwości należy ustalić obecne możliwości refundowania poszczególnych procedur. Siła rekomendacji i jakość dowodów naukowych:

IA — Zalecenie silne, dowody wysokiej jakości

IB — Zalecenie silne, dowody umiarkowanej jakości

IC — Zalecenie silne, dowody niskiej jakości

IIA — Zalecenie słabe, dowody wysokiej jakości

IIB — Zalecenie słabe, dowody umiarkowanej jakości

IIC — Zalecenie słabe, dowody niskiej jakości

STRESZCZENIE

W celu opracowania zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory z bólem dokonano przeglądu narracyjnego literatury w Bazach PubMed i Cochrane w latach 2000–2022. Powołano Grupę Ekspertów trzech towarzystw naukowych, która dokonała przeglądu literatury i sformułowała zalecenia, przedstawiając siłę rekomendacji i jakość dowodów naukowych.

W celu uzyskania optymalnego efektu terapii przeciwbólowej chorzy na nowotwory wymagają kompleksowej oceny klinicznej bólu, z dokładnym rozpoznanieniem patomechanizmu, natężenia i wzorca czasowego dolegliwości bólowych (ból stały i przebijający — epizodyczny). Ocena bólu powinna uwzględniać inne objawy, choroby współistniejące, zaburzenia w wymiarze psychologicznym, społecznym i duchowym, które mogą powodować cierpienie chorych i wystąpienie bólu totalnego. Istotne znaczenie odgrywa leczenie przeciwnowotworowe miejscowe i systemowe, które może wywołać lub nasilać dolegliwości bólowe wywołane chorobą nowotworową bądź innymi schorzeniami.

U chorych na nowotwory i z bólem przewlekłym w przebiegu innych chorób standardem jest postępowanie oparte na algorytmie drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), uzupełnione o postępowanie nefarmakologiczne. Zalecana jest indywidualizacja leczenia bólu, w zależności od sytuacji klinicznej konkretnego pacjenta. Należy także dążyć do zapewnienia skutecznego leczenia innych objawów towarzyszących chorobie nowotworowej. Włączenie leczenia specyficznego dla patomechanizmu, wzorca czasowego i natężenia bólu zwiększa skuteczność i istotnie skraca czas niezbędny do osiągnięcia skutecznej analgezji, ponadto przyczynia się do zmniejszenia nasilenia i częstości występowania działań niepożądanych stosowanych analgetyków.

Słowa kluczowe: ból, farmakoterapia, leczenie, nowotwór, ocena kliniczna

ABSTRACT

In order to elaborate diagnostic and therapeutic recommendations regarding the management of cancer patients with pain a narrative review of the literature in PubMed and Cochrane database for the period of 2000–2022 was conducted. An Expert Group of three scientific associations: Polish Association of Palliative Care, Polish Association for the Study of Pain and Polish Association of Clinical Oncology was appointed, which made a literature review and formulated guidelines with strength of recommendations and quality of evidence.

To achieve optimal effect of pain treatment cancer patients require complex clinical assessment of pain with detailed recognition of pathophysiology, intensity and time frame (baseline and breakthrough — episodic) of pain. Pain evaluation should encompass other symptoms, comorbidities, disturbances in psychological, social and spiritual dimensions, which may induce patients' suffering and total pain appearance. An important role plays anticancer local and systemic treatment, which may induce or exacerbate pain induced by cancer or comorbidities.

A standard approach in patients with chronic pain in the course of cancer and other diseases is based on World Health Organization (WHO) analgesic ladder algorithm, which is supplemented with non-pharmacological management. It is recommended an individual approach in pain treatment depending on clinical situation of a concrete patient. Efforts should be made to effectively manage other symptoms, which accompany cancer. An introduction of specific treatment of a given pathophysiology, time frame and intensity of pain increase effectiveness and significantly shorten time necessary to achieve effective analgesia, and moreover contribute to decrease intensity and frequency of adverse effects of analgesics used.

Keywords: cancer, clinical assessment, pain, pharmacotherapy, treatment

Wprowadzenie

Ból stanowi jeden z najczęstszych objawów występujących u chorych na nowotwory, a zapewnienie jak najbardziej skutecznego postępowania przeciwbólowego,

które jest niezbywalnym prawem każdego pacjenta i jednocześnie podstawowym obowiązkiem każdego lekarza i pielęgniarki, pozwala na utrzymanie możliwie najwyższej jakości życia chorych i opiekunów. Według Międzynarodowego Stowarzyszenia Badania Bólu

(IASP, *International Association Study of Pain*) ból stanowi nieprzyjemne doznanie zmysłowe i doświadczenie emocjonalne, związane z aktualnie występującym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek, lub je przypominające [1]. Wyróżniono następujące istotne cechy bólu:

- ból jest zawsze osobistym doświadczeniem, na które w różnym stopniu wpływają czynniki biologiczne, psychologiczne, społeczne i duchowe;
- ból i proces nocycypcji są różnymi zjawiskami, ból nie stanowi prostej konsekwencji aktywacji neuronów czuciowych;
- podczas życia osoba „uczy się” bólu;
- należy respektować doświadczenie bólu podawane przez pacjentów — w Polsce terapia bólu jest zagwarantowana przez przepisy prawne zapewniające każdej osobie prawo do leczenia bólu;
- chociaż ból zazwyczaj wykazuje rolę adaptacyjną, może negatywnie wpływać na funkcjonowanie fizyczne, dobrostan psychiczny, społeczny i duchowy;
- opis słowny stanowi tylko jedną z kilku możliwości behawioralnego wyrażenia bólu;
- niemożność komunikowania nie wyklucza możliwości występowania i doświadczenia bólu.

Ból można różnicować ze względu na czas trwania (ostry — przewlekły), patomechanizm (receptorowy — neuropatyczny — mieszany — nocyplastyczny) i miejsce odczuwania (zlokalizowany — uogólniony) [2]. Nieleczony lub nieskutecznie leczony ból stanowi czynnik, który zaburza prawidłowe funkcjonowanie organizmu; ból sprzyja wystąpieniu lub nasileniu objawów wstrząsu, pogarsza odporność organizmu i stanowi czynnik istotnie obniżający jakość życia chorych, który utrudnia bądź uniemożliwia prowadzenie skutecznego leczenia przeciwnowotworowego i zwiększa wielokrotnie koszty terapii [3]. Nieskuteczna terapia lub brak leczenia bólu mogą prowadzić do zaburzeń emocjonalnych, psychotycznych i depresji.

Ból powinien być rozpatrywany i leczony w kontekście konkretnej sytuacji klinicznej, uwzględniającej stan ogólny pacjentów, inne objawy, choroby współistniejące, leczenie przeciwnowotworowe, a także w kontekście aspektów pozamedycznych — problemy w sferze psychologicznej, społecznej i duchowej chorych i opiekunów. Częstość występowania bólu oceniana jest na 40–50% chorych w trakcie leczenia przeciwnowotworowego i 60–70% pacjentów w zaawansowanej fazie choroby nowotworowej [4].

Ocena kliniczna bólu

Ból jest zjawiskiem subiektywnym, co jest związane z indywidualną wrażliwością chorych na bodźce bólowe, a także wielowymiarowym oddziaływaniem bólu

na sferę fizyczną, psychiczną, społeczną i duchową. W percepcji bólu istotną rolę odgrywa stan psychiczny chorych i uwarunkowania osobowościowe [5]. Ponadto istotny problem praktyczny stanowi brak obiektywnych mierników bólu, stąd jego ocena kliniczna najczęściej oparta jest na subiektywnej relacji pacjenta, a w przypadku braku możliwości dokonania samooceny — na oszacowaniu bólu dokonanym przez opiekunów chorych i personel medyczny.

Do indywidualnej oceny natężenia bólu proste narzędzie stanowi wzrokowa skala analogowa (VAS, *visual analogue scale*), na której pacjent wskazuje punkt odpowiadający odczuwanemu nasileniu bólu na 10-centymetrowej linii ciągłej (od braku bólu do bólu najsilniejszego). W codziennej praktyce klinicznej standardowym narzędziem służącym do oceny natężenia bólu jest skala numeryczna (NRS, *numerical rating scale*), w której stopień nasilenia bólu chory określa odpowiednią liczbą w przedziale od 0 (brak bólu) do 10 (ból najsilniejszy). Niekiedy do oceny natężenia bólu używana jest skala słowna opisowa Likerta (brak bólu — ból słaby — ból umiarkowany — ból silny — ból bardzo silny). W przypadku dzieci, osób nieznających języka, niepiśmiennych, z deficytami poznawczymi i dyslektycznych wykorzystywane są skale obrazkowe behawioralne. Oceny nasilenia bólu należy dokonywać, zarówno przed rozpoczęciem leczenia, jak i regularnie monitorować jego natężenie w trakcie terapii. Nieco bardziej szczegółową ocenę bólu zapewniają zaadaptowane do warunków polskich narzędzia: Karta Oceny Bólu Memorial (MPAC, *Memorial Pain Assessment Card*) i Krótki Inwentarz Bólu (BPI-SF, *Brief Pain Inventory — Short Form*). Narzędzie MPAC złożone jest z trzech skal numerycznych, w których pacjent ocenia natężenie bólu, ulgę w bólu i ogólny nastrój oraz natężenie bólu według skali słownej, a także z części wypełnianej przez lekarza lub pielęgniarkę, która obejmuje patomechanizm, lokalizację i rodzaj bólu (podstawowy i przebijający) oraz stosowane leczenie. Natomiast BPI-SF zawiera skale numeryczne natężenia bólu i ulgi w bólu w ciągu ostatnich 24 godzin, a także dotyczące wpływu bólu na codzienne czynności wykonywane przez pacjentów w tym samym okresie.

U pacjentów z neuropatycznym komponentem bólu występują różne objawy czuciowe, które mogą współistnieć ze sobą w różnych kombinacjach, dlatego badanie kliniczne chorych powinno obejmować ocenę wrażliwości na dotyk, klucie, ucisk, niską i wysoką temperaturę, wibrację, a także sumowanie czasowe. W ostatnich latach opracowano także kilka skal (narzędzi przesiewowych) opierających się na słownym opisie bólu, zawierających lub nie elementy badania klinicznego i istotnie ułatwiających rozpoznanie bólu neuropatycznego i wdrożenie właściwego leczenia. Skala LANSS (*Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*) składa się z pięciu

pytań dotyczących bólu i dwóch elementów badania klinicznego — swoistość skali wynosi 85%, czułość 80% i jeżeli liczba punktów jest $> 12/24$, to ból ma charakter głównie neuropatyczny. Inna, znacznie prostsza skala DN4 (*Douleur Neuropathique 4 Questions*) zawiera siedem pytań dotyczących objawów i trzy elementy badania klinicznego. Swoistość skali wynosi 83%, a czułość 90%. Jeżeli liczba punktów na „tak” wynosi $> 4/10$, to ból ma charakter głównie neuropatyczny [6].

Do oceny komponentu nocyplastycznego wykorzystywany jest kwestionariusz sensytyzacji ośrodkowej (CSI, *Central Sensitization Inventory*), zawierający 25 pytań, który został walidowany w języku polskim. Jeżeli punktacja wynosi $> 40/100$, oznacza to zaangażowanie sensytyzacji ośrodkowej i nocyplastyczny komponent bólu [7].

W praktyce klinicznej przydatnym narzędziem oceny bólu dokonywanej przez pacjentów i opiekunów może być dziennik, który służy do prowadzenia regularnej obserwacji i monitorowania leczenia bólu, a także poradnik dla pacjentów wskazujący na sposoby radzenia sobie z bólem u chorych na nowotwory. Zarówno dziennik, jak i poradnik dostępne są w internecie [8].

Elementy patofizjologii bólu

Patofizjologia bólu obejmuje dwa główne mechanizmy. Pierwszy związany jest z mechanicznym lub/i chemicznym drażnieniem receptorów bólowych (nocyceptorów) i powoduje ból receptorowy z obecnym lub nie komponentem zapalnym (somatycznym, trzewnym). Drugi mechanizm — niezależny od aktywacji receptorów bólowych — spowodowany jest uszkodzeniem somatosensorycznego układu nerwowego i klasyfikowany jest jako ból neuropatyczny. Ból neuropatyczny cechują zjawiska hiperalgezji (zwiększonej wrażliwości na bodźce bólowe) i alodynii (wywołanie bólu przez bodźce, które w normalnych warunkach nie powodują bólu). Ból neuropatyczny opisywany jest często przez chorych jako palący, piekący, kłujący, z odczuciem mrowienia, czy rozrywający, towarzyszą mu często zaburzenia czucia o charakterze przeczulicy lub niedoczulicy bądź wrażenia podobne do przechodzenia prądu elektrycznego. Należy podkreślić, że ból neuropatyczny jest trudniejszy do leczenia w porównaniu z bólem receptorowym, który charakteryzuje istotnie większa skuteczność analgetyków nieopioidowych i opioidów. Warto zauważyć, iż obecnie ból somatyczny kosztny wykazuje również cechy bólu neuropatycznego, stąd klasyfikowany jest jako ból z komponentem neuropatycznym. Ból nocyplastyczny to ból, który wynika ze zmian w zakresie ośrodkowych procesów kontroli nocycepcji, a występuje pomimo braku wyraźnych dowodów aktualnego

lub zagrażającego uszkodzenia tkanek wywołującego aktywację obwodowych nocyceptorów lub dowodów na istnienie choroby albo uszkodzenia układu somatosensorycznego wywołującego ból [9]. Ból nocyplastyczny jest najtrudniejszy do rozpoznawania i leczenia, co może przyczyniać się do nieskuteczności postępowania przeciwbólowego. U chorych na nowotwory patomechanizm bólu zazwyczaj wykazuje charakter mieszany, a do obrazu klinicznego przyczyniają się w różnym stopniu mechanizm receptorowy, neuropatyczny i nocyplastyczny.

Ból odczuwany przez chorych ze względu na okres występowania można podzielić na ból stały, czyli podstawowy (*background pain*) i ból przebijający (*breakthrough pain*) określane również jako ból epizodyczny (*episodic pain*) [10]. Ból podstawowy występuje przez ponad 12 godzin w ciągu doby, natomiast ból przebijający definiowany jest jako napad silnego, o szybko narastającym natężeniu, najczęściej krótkotrwałego bólu, mimo skutecznie leczonego bólu podstawowego. Czas do wystąpienia maksymalnego nasilenia bólu przebijającego wynosi zazwyczaj kilka minut, a mediana czasu jego trwania to około 30 minut, choć epizod bólu może trwać od kilkudziesięciu sekund do kilku godzin. W nowszych publikacjach ból epizodyczny rozpoznawany jest również u chorych z nieskutecznie leczonym bólem podstawowym, kiedy nie są podawane opioidy bądź przy braku bólu podstawowego. Ból przebijający może występować bez określonej przyczyny, samoistnie (ból idiopatyczny, spontaniczny), lub być również wyzwalany przez konkretny czynnik (ból incydentalny). Do bólu przebijającego nie jest zaliczany ból końca dawki (*end of dose pain*), występujący przed podaniem kolejnej dawki analgetyku stosowanego regularnie, który wymaga korekty leczenia bólu podstawowego [11].

Ból incydentalny można podzielić na niezależny od woli pacjenta (nieodobrowolny) bądź zależny od woli chorego (dobrowolny), czyli wywołany przewidywalną i dobrowolną aktywnością chorych bądź czynnościami pielęgnacyjnymi (ból proceduralny). Strategia leczenia bólu spontanicznego i incydentalnego nieodobrowolnego polega na podaniu analgetyków o szybkim początku działania przeciwbólowego w chwili wystąpienia bólu, aby zapewnić w jak najkrótszym czasie skuteczną analgezję. Do tego celu najczęściej stosowane są produkty fentanylu o szybkim początku działania przeciwbólowego stosowane drogą przezśluzówkową (donosową, podjęzykową lub podjęzykową). Natomiast w przypadku wystąpienia bólu wywołanego przewidywalną i dobrowolną aktywnością chorych bądź czynnościami pielęgnacyjnymi (ból proceduralny) należy zapobiec wystąpieniu bólu przez odpowiednio wcześniejsze zastosowanie dodatkowej dawki analgetyku, która skutecznie zapobiegnie bądź w znacznym stopniu zmniejszy natężenie bólu incydentalnego. Do tego celu można zastosować

leki opioidowe o natychmiastowym uwalnianiu podawane drogą doustną bądź parenteralną (podskórną — najczęściej w warunkach domowych, bądź dożylną — zwykle w warunkach stacjonarnych lub ambulatoryjnych) [12].

Podstawowe zasady postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory

Leczenie bólu przewlekłego, o ile jest to możliwe, powinno być skierowane na przyczynę, która go wywołuje, dzięki czemu można uzyskać trwałe jego ustąpienie i zapobiec innym powikłaniom. Jeżeli przyczyny nie można zidentyfikować lub wyeliminować, należy stosować leczenie objawowe, uwzględniające obraz kliniczny, a zwłaszcza patomechanizm, natężenie i wzorzec czasowy bólu.

Leczenie farmakologiczne

W postępowaniu przeciwbólowym u chorych na nowotwory stosowane są farmakoterapia i metody niefarmakologiczne (II A).

W leczeniu bólu podstawowego (stałego) farmakoterapię należy prowadzić w sposób ciągły, aby utrzymać stałe stężenie terapeutyczne leków we krwi, a analgetyki podawać w regularnych odstępach czasowych, zgodnie z ich profilem farmakokinetycznym, najwygodniejszą dla chorego drogą, przy czym w miarę możliwości należy preferować drogę doustną podania analgetyków. Jeżeli jednak chory woli inną drogę podania bądź, kiedy leczenie drogą doustną nie jest możliwe, także w sytuacji, kiedy pacjent przyjmuje inne leki zmieniające biodostępność leków stosowanych w leczeniu bólu, a także kiedy występują trudne do leczenia działania niepożądane, analgetyki podawane są innymi drogami (przezskórną, podskórną, dożylną, dokanałową i miejscową). Wskazane jest stosowanie leków o długim czasie działania (drogą doustną o kontrolowanym uwalnianiu), a w razie potrzeby (ból przebijający) podawane są leki o szybkim początku wystąpienia efektu analgetycznego (drogą doustną o natychmiastowym uwalnianiu) i krótkim czasie działania przeciwbólowego, jednak adekwatnym do charakterystyki bólu przebijającego. Częste bóle przebijające (powyżej 3 epizodów na dobę) stanowią wskazanie do rozważenia korekty leczenia bólu podstawowego. Należy monitorować skuteczność leczenia bólu, zapobiegać i leczyć działania niepożądane terapii przeciwbólowej, kiedy występują.

Stosowanie leków przeciwbólowych oparte jest na schemacie drabiny analgetycznej opracowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), według której leki przeciwbólowe można

podzielić na trzy grupy [13]. Na stopniu I znalazły się nieopiodowe leki przeciwbólowe: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), paracetamol i metamizol. Kolejną grupę stanowią opioidy II stopnia drabiny analgetycznej WHO („słabe” opioidy): tramadol, kodeina i dihydrokodeina. Na stopniu II drabiny analgetycznej WHO można również stosować niskie dawki „silnych” opioidów: oksykodon lub morfinę (w dawce odpowiednio 20 mg i 30 mg/dobę, podawane drogą doustną). Następną grupę stanowią opioidy III stopnia drabiny analgetycznej WHO („silne” opioidy): morfina, oksykodon, oksykodon/nalokson, fentanyl, buprenorfina, tapentadol, metadon, hydromorfon (lek obecnie niedostępny w Polsce). Leczenie polega na indywidualnym wyborze analgetyku, adekwatnego do natężenia i patomechanizmu bólu występującego u chorych.

Leczenie rozpoczyna się od leków ze stopnia I (zwykle przy natężeniu bólu według NRS 1–3). U chorych z bólem o umiarkowanym natężeniu (NRS 4–6) leczenie rozpoczyna się od opioidów II lub niskich dawek opioidów III stopnia. Podczas leczenia „silnymi” opioidami nie występuje efekt pułapowy (*ceiling effect*), obserwowany podczas leczenia analgetykami I i II stopnia, co pozwala u większości chorych oczekiwać lepszego efektu analgetycznego po zwiększeniu dawki leku. Stosując leki opioidowe z II i III stopnia drabiny analgetycznej WHO, można rozważyć jednoczesne podawanie analgetyków nieopiodowych (różny mechanizm działania przeciwbólowego). Nie należy natomiast kojarzyć opioidów II i III stopnia. Na każdym stopniu drabiny analgetycznej WHO mogą wystąpić wskazania do podawania leków wspomagających, które obejmują grupę ko-analgetyków (adjuwantów analgetycznych), zwiększających efekty przeciwbólowe analgetyków w niektórych rodzajach bólu (głównie w bólu neuropatycznym i kostnym oraz trzewnym kolkowym) lub ze względu na swój mechanizm działania przeciwbólowego w szczególnych rodzajach bólu (ból neuropatyczny, nocyplastyczny) oraz leków zapobiegających lub łagodzących działania niepożądane opioidów (leki przeczyszczające i przeciwwymiotne).

Nieopiodowe leki przeciwbólowe

Stosowane są samodzielnie w bólu o niewielkim nasileniu (NRS 1–3) i pomocniczo wraz z opioidami w bólu o umiarkowanym (NRS 4–6) i silnym (NRS 7–10) natężeniu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) blokują syntezę prostaglandyn przez hamowanie aktywności cyklooksygenazy (COX, *cyclooxygenase*) i, w mniejszym stopniu, ekspresję indukowanej izoformy syntazy tlenu azotu. Niesteroidowe leki przeciwzapalne wykazują również poza cyklooksygenazowe mechanizmy działania przeciwbólowego, dlatego ich wybór powinien podlegać indywidualizacji (tab. 1). Ponieważ NLPZ, z wyjątkiem

Tabela 1. Dawkowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych w terapii multimodalnej bólu u chorych na nowotwory

Lek	Zalecane dawki
Ketoprofen	2 × dziennie 100 mg
Deksketoprofen	3 × dziennie 50 mg
Ibuprofen	4 × dziennie 600 mg, dawka maksymalna wynosi 3200 mg/dobę
Lornoksykam	Pierwsza dawka 16 mg, następnie 1–2 × dziennie 8 mg
Diklofenak	3 × dziennie 50 mg lub 2 × dziennie 75 mg, maksymalna dawka dobową wynosi 150 mg
Nimesulid	2 × dziennie 100 mg
Etorykoksyb	1 × dziennie 60–90 mg, maksymalna dawka dobową wynosi 120 mg

nabumetonu, są słabymi kwasami i mogą uszkadzać błonę śluzową żołądka i dwunastnicy, u chorych z grup ryzyka zalecane jest stosowanie jednocześnie inhibitora pompy protonowej (PPI, *proton pump inhibitors*). Decyzja o dołączeniu leku z grupy PPI powinna być indywidualizowana, a leki te należy podawać w grupach pacjentów o istotnym klinicznie ryzyku wystąpienia gastropatii. Nie zaleca się stosowania omeprazolu z uwagi na liczne interakcje farmakokinetyczne, w tym z analgetykami, także z uwagi na możliwy negatywny wpływ leku na funkcje mitochondriów, co ma istotne znaczenie u chorych na nowotwory. Niekorzystne działanie NLPZ na wątrobę manifestuje się najczęściej bezobjawowym zwiększeniem aktywności aminotransferaz. U pacjentów z ryzykiem wystąpienia hepatopatii polekowej należy w szczególności unikać podawania diklofenaku. Negatywny wpływ NLPZ na nerki może z kolei prowadzić do wystąpienia obwodowych obrzęków, a niekiedy do ostrej niewydolności nerek. Ryzyko nefropatii wzrasta zwłaszcza u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki hamujące aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron, diuretyki pętlowe oraz spironolakton. Zwiększenie ryzyka nefropatii może wystąpić w przypadku jednoczesnego podawania NLPZ i paracetamolu z uwagi na hamowanie przez paracetamol aktywności reninowej osocza, co jest istotne zwłaszcza u chorych odwodnionych. Istnieje zróżnicowane ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, związanych ze stosowaniem NLPZ, dlatego też w tej szczególnej grupie pacjentów wybór NLPZ powinien być indywidualizowany w odniesieniu do przewidywanej skuteczności analgetycznej i profilu działań niepożądanych. W przypadku znacznego klinicznie ryzyka indukowania działań niepożądanych przez NLPZ, zwłaszcza u osób starszych, warto wybierać leki o krótkim obwodowym okresie półtrwania.

U pacjentów w wieku podeszłym przewlekłe leczonych NLPZ należy zachować szczególną ostrożność ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza nasilenia niewydolności krążenia i nerek. Podawanie NLPZ drogą doodbytniczą nie jest zalecane z powodu długiego okresu latencji efektu analgetycznego,

nie zmniejsza się także częstość występowania działań niepożądanych, w porównaniu z drogą doustną. Nie należy jednocześnie podawać dwóch leków z grupy NLPZ systemowo, ponieważ nie zwiększa to skuteczności przeciwbólowej, lecz powoduje znaczny wzrost ryzyka uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego i innych działań niepożądanych — można natomiast łączyć NLPZ podawane systemowo i miejscowo. Niesteroidowe leki przeciwzapalne wykazują znaczną skuteczność w leczeniu bólu kostnego, z komponentem zapalnym i receptorowym, natomiast są nieskuteczne w bólu neuropatycznym i nocyplastycznym.

Paracetamol wykazuje działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, nie powoduje natomiast obwodowego działania przeciwzapalnego. W dawkach terapeutycznych nie pojawiają się typowe dla NLPZ działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego i nerek, jednak paracetamol hamuje aktywność reninową osocza i zwłaszcza u odwodnionych chorych wykazuje działanie potencjalnie nefrotoksyczne. Efekt kliniczny po podaniu paracetamolu występuje po 15–30 minutach, w zależności od postaci farmaceutycznej leku. Stosując paracetamol z zachowaniem właściwego dawkowania (maksymalna dawka dobową 4 g/dobę), najczęściej nie obserwuje się poważnych działań niepożądanych, z wyjątkiem skórnych reakcji alergicznych. Przy dawkach wyższych lub przy długotrwałym stosowaniu mogą wystąpić działania niepożądane, zwłaszcza ze strony wątroby — paracetamol jest przeciwwskazany u chorych z niewydolnością wątroby, a także u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki będące induktorami CYP3A4, np. deksametazon i karbamazepinę. Stosując długotrwale paracetamol, należy zachować szczególną ostrożność u chorych niedożywionych, nadużywających alkoholu i stosujących barbiturany oraz leki przeciwkrzepliwe drogą doustną. Paracetamol nie powoduje skurczu oskrzeli u osób z astmą oskrzelową. Połączenie NLPZ i paracetamolu wywołuje synergistyczny efekt przeciwbólowy i przeciwgorączkowy [14]. Paracetamol z uwagi na profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny nie powinien być stosowany w bólu zapalnym, a także bólu trzewnym.

Metamizol jest nieopiodowym lekiem przeciwbólowym I stopnia drabiny analgetycznej WHO, pozbawionym działania przeciwzapalnego. Mechanizm działania przeciwbólowego polega głównie na hamowaniu COX2 w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) i w mniejszym stopniu na hamowaniu COX1, a także prawdopodobnie na aktywacji układu opioidoergicznego. Lek wykazuje efekt spazmolityczny, wynikający z ośrodkowego hamowania wychwytu zwrotnego adenyliny, co jest istotne w leczeniu ostrego bólu kolkowego, a także bólu trzewnego. Maksymalna dawka dobową metamizolu wynosi 5 g. U chorych na nowotwory lek jest najczęściej stosowany w leczeniu bólu przebiegającego i bólu o charakterze kolkowym oraz trzewnym. Metamizolu nie należy podawać regularnie dłużej niż 7 dni, z uwagi na wzrost ryzyka działań niepożądanych, szczególnie ze strony układu krwiotwórczego.

Analgetyki opiodowe

Opioidy odgrywają kluczową rolę w leczeniu bólu o natężeniu umiarkowanym do silnego u chorych na nowotwory poprzez wpływ na trzy rodzaje receptorów opiodowych: μ , δ i κ , współcześnie określane odpowiednio MOR, KOR, DOR, oraz receptor nocyceptynowy NOR. Receptory opiodowe zlokalizowane są w licznych strukturach ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Efekty działania opiodów zależą od wielu czynników, w tym od powinowactwa do receptorów opiodowych, oddziaływania na układ serotonergiczny, adrenergiczny i receptory N-metylo-D-asparaginowe (NMDA), oraz od własności fizykochemicznych i charakterystyki farmakokinetycznej. W leczeniu bólu przebiegającego dawka opiodu krótkodziałającego (o natychmiastowym uwalnianiu) podawanego drogą doustną stanowi zwykle 10–20% całkowitej dobowej dawki podawanego regularnie opiodu. W przypadku stosowania fentanylu o szybkim początku działania przeciwbólowego drogą przezśluzówkową zawsze obowiązuje zasada miareczkowania od najniższej dostępnej dawki danego produktu. Zasada powyższa dotyczy również zamiany jednego produktu fentanylu na inny (także podawanych tą samą drogą, np. donosową), a także istotnych zmian leczenia bólu podstawowego (istotna zmiana dawki opiodu podstawowego czy rotacja opiodów).

Analgetyki opiodowe II stopnia drabiny analgetycznej WHO („stabe” opioidy)

Opioidy drugiego stopnia drabiny analgetycznej WHO stosowane są najczęściej u chorych z bólem o umiarkowanym natężeniu (NRS 4–6) [15]. Przekraczanie zalecanych dawek maksymalnych zazwyczaj nie wywołuje dodatkowego efektu przeciwbólowego, natomiast może nasilać działania niepożądane („efekt pułapowy”). W Polsce dostępne są tramadol, kodeina i dihydrokodeina (tab. 2).

Tramadol jest najczęściej stosowanym opiodem II stopnia drabiny analgetycznej WHO o efekcie analgetycznym kilkukrotnie słabszym w porównaniu z morfiną (II A). Tramadol wykazuje podwójny mechanizm działania przeciwbólowego: oprócz oddziaływania na receptory opiodowe (głównie μ) w OUN, aktywuje zstępujący układ antynocyceptywny poprzez zahamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny. Tramadol jest metabolizowany w wątrobie przez enzym cytochromu P-450, a następnie w około 90% (po podaniu drogą doustną) wydalany przez nerki, w około 10% ze stolcem. Efekt analgetyczny tramadolu zależy od aktywności enzymu CYP2D6, który katalizuje przemianę związku macierzystego do O-desmetylotramadolu (M1), który wykazuje istotny efekt analgetyczny przez aktywację receptorów opiodowych μ . W populacji kaukaskiej 7–10% stanowią osoby, które nie metabolizują tramadolu do M1 (*poor metabolizers*), wówczas efekt przeciwbólowy może być znacznie słabszy, natomiast 1–2% to osoby nadmiernie metabolizujące tramadol do M1 (*ultrarapid metabolizers*), co powoduje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym nudności i wymiotów, sedacji i depresji oddechowej.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem tramadolu są nudności i nadmierne pocenie się, zwłaszcza na początku leczenia. Zaletą tramadolu jest mniejszy wpływ na motorykę przewodu pokarmowego i słabe działanie zapierające oraz mniejsze ryzyko wywołania depresji oddechowej w porównaniu z innymi opiodami. Tramadol jest dostępny w wielu postaciach, także w formie o kontrolowanym uwalnianiu. Stosowane są tabletki, krople doustne (40 kropli = 100 mg) i ampułki, które można podawać drogą podskórną i dożylną. Lek należy stosować w dawkach do 400 mg na dobę — w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, co 4–6 godzin lub w formach o przedłużonym działaniu co 12 godzin. W bólach przebiegających podczas leczenia tramadolem jako lekiem podstawowym, stosuje się preparaty tramadolu o natychmiastowym uwalnianiu. Tramadol dostępny jest w produktach w połączeniu z paracetamolem i z deksketoprofenem, co przyspiesza początek działania leku i powoduje synergistyczny efekt przeciwbólowy.

Ze względu na wydłużony okres półtrwania tramadolu i aktywnego metabolitu, w przypadku niewydolności nerek zalecane jest zmniejszenie dawki leku oraz wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami bądź rotacja na inny opiod. Zaleca się również wydłużenie odstępów czasowych między podaniem kolejnych dawek leku i zmniejszenie dawki zalecanej u chorych z zaburzeniami czynności wątroby. U chorych z padaczką w wywiadzie tramadol nie jest zalecany ze względu na wzrost ryzyka wystąpienia drgawek, przy czym u chorych bez padaczki w wywiadzie lek nie zwiększa ryzyka wystąpienia drgawek. Ze względu na wzrost stężenia porfiryn, tramadol

Tabela 2. Najczęściej stosowane opioidy w leczeniu bólu u chorych na nowotwory

Lek	Droga podania, postać leku	Dawkowanie początkowe, uwagi	Okres działania [godziny]
Morfina	Doustna: Tabletki podzielne 20 mg, roztwór wodny	Przeznaczony głównie do miareczkowania dawki i leczenia bólu przebijającego Chorzy nieleczeni opioidami 2,5–5 mg co 4–6 h Chorzy leczeni bez efektu „słabymi” opioidami 5–10 mg co 4–6 h W leczeniu bólu przebijającego zwykle 10–20% dawki dobowej morfiny	4–6
	Tabletki o kontrolowanym uwalnianiu 10, 30, 60, 100 i 200 mg	Chorzy nieleczeni opioidami zwykle 10 mg co 12 h Chorzy leczeni bez efektu „słabymi” opioidami zwykle 20–30 mg co 12 h	12
	Podskórna i dożylna: Siarczan morfiny ampułki 20 mg/1 ml	Droga podskórna: Zwykle 2–3 mg co 4–6 h u chorych nieleczonych opioidami, najczęściej 4–6 mg co 4–6 h u chorych leczonych bez efektu „słabymi” opioidami	4–6
		Droga dożylna: Zwykle 1–2 mg co 4–6 h u chorych nieleczonych opioidami, najczęściej 3–5 mg co 4–6 h u chorych leczonych bez efektu „słabymi” opioidami W razie potrzeby dawka może być zwiększana i powtarzana co kilka minut do ustąpienia bólu bądź wystąpienia sedacji. Zazwyczaj wykorzystywana w warunkach Oddziału bądź w Poradni do szybkiego uzyskania analgezji	4
Oksykodon	Doustna: Roztwór wodny 1 mg/1 ml (100 ml i 250 ml), tabletki 5 i 10 mg	Przeznaczony głównie do miareczkowania dawki i leczenia bólu przebijającego Chorzy nieleczeni opioidami 2,5–5 mg co 4–6 h Chorzy leczeni bez efektu „słabymi” opioidami 5–10 mg co 4–6 h W leczeniu bólu przebijającego zwykle 10–20% dawki dobowej oksykodonu	4–6
	Tabletki o kontrolowanym uwalnianiu 5, 10, 20, 40, 60 i 80 mg	Chorzy nieleczeni opioidami zwykle 5–10 mg co 12 h Chorzy leczeni bez efektu „słabymi” opioidami zwykle 10–20 mg co 12 h	12
	Podskórna i dożylna: Chlorowodorek oksykodonu ampułki 10 mg/1 ml i 20 mg/2 ml	Droga podskórna: Zwykle 2–3 mg co 4–6 h u chorych nieleczonych opioidami, najczęściej 4–6 mg co 4–6 h u chorych leczonych bez efektu „słabymi” opioidami	4–6
		Droga dożylna: Zwykle 1–2 mg co 4–6 h u chorych nieleczonych opioidami, najczęściej 3–5 mg co 4–6 h u chorych leczonych bez efektu „słabymi” opioidami W razie potrzeby dawka może być zwiększana i powtarzana co kilka minut do ustąpienia bólu bądź wystąpienia sedacji. Zazwyczaj wykorzystywana w warunkach Oddziału bądź w Poradni do szybkiego uzyskania analgezji	4
Tramadol	Doustna: Krople (40 kropli = 100 mg, krople z dozownikiem 1 dawka = 5 kropli)	Krople przydatne szczególnie w okresie miareczkowania dawki i do leczenia bólu przebijającego. 5–20 kropli (12,5–50 mg) co 4–6 h W leczeniu bólu przebijającego zwykle 10–20 kropli, w zależności od dawki podawanej regularnie, w leczeniu bólu podstawowego	4–6
	Kapsułki 50 mg Tabletki i kapsułki o kontrolowanym uwalnianiu 50, 100, 200 mg	Tabletki lub kapsułki o kontrolowanym uwalnianiu 50–100 mg co 12 h	12
	Podskórna i dożylna: Chlorowodorek tramadolu (ampułki 50 mg/1 ml, 100 mg/2 ml)	Droga podskórna: zwykle 20–50 mg co 4–6 h Droga dożylna: zazwyczaj wykorzystywana w warunkach Oddziału bądź w Poradni, najczęściej dawka 50–100 mg w powolnym wlewie Dawka maksymalna tramadolu wynosi 400 mg/dobę Podwójny (opiodowy i nieopiodowy) mechanizm analgezji, rzadsze zaparcia w porównaniu z innymi opioidami Przy rozpoczęciu leczenia tramadolem wskazane profilaktyczne dołączenie leku przeciwwymiotnego (haloperidol lub tietylperazyna) Analgezja i działania niepożądane (głównie w zakresie komponentu opiodowego) zależne od polimorfizmu enzymu CYP2D6	4–6
			4

→

Tabela 2. cd. Najczęściej stosowane opioidy w leczeniu bólu u chorych na nowotwory

Lek	Droga podania, postać leku	Dawkowanie początkowe, uwagi	Okres działania [godziny]
Kodeina	Doustna: Tabletki 20 mg, roztwór wodny	Dawka maksymalna kodeiny wynosi 240 mg/dobę Kodeina w znacznym stopniu jest prolekiem: metabolizowana częściowo do morfiny drogą enzymu CYP2D6 Analghezja i działania niepożądane kodeiny są zależne od polimorfizmu enzymu CYP2D6	4–6
Dihydrokodeina	Doustna: Tabletki o kontrolowanym uwalnianiu 60 i 90 mg	Dawka początkowa zwykle wynosi 1–2 × 60 mg, maksymalna dawka dihydrokodeiny wynosi 240 mg/dobę Analghezja i działania niepożądane są niezależne od polimorfizmu enzymu CYP2D6	12
Fentanyl	Przeznaczona: Plastry 12,5, 25, 50, 75 i 100 µg/h	Dawka początkowa wynosi 12,5–25 µg/h u chorych nieleczonych opioidami i 25 µg/h u chorych leczonych bez efektu „słabymi” opioidami, maksymalna dawka wynosi 200 µg/h Brak aktywnych metabolitów, metabolizm leku drogą enzymu CYP3A4	72
Buprenorfina	Przeznaczona: Plastry 35, 52,5 i 70 µg/h	Dawka początkowa zwykle wynosi 17,5 µg/h u chorych nieleczonych opioidami i 35 µg/h u chorych leczonych bez efektu „słabymi” opioidami, maksymalna dawka wynosi 140 µg/h Metabolizm leku głównie drogą sprzęgania z kwasem glukuronowym, wydalany głównie drogą przewodów pokarmowych, preferowany w stabilnym bólu neuropatycznym i u starszych pacjentów oraz z zaburzeniami czynności nerek	72–96
Oksykodon/nalokson	Doustna: Tabletki o kontrolowanym uwalnianiu: 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg	Chorzy nieleczeni opioidami 5 mg/2,5–10 mg/5 mg co 12 h Chorzy leczeni bez efektu „słabymi” opioidami 10 mg/5 mg co 12 h W leczeniu bólu przebiegającego zwykle 10–20% dawki dobowej oksykodonu Chorzy leczeni innymi „silnymi” opioidami dawka ustalana indywidualnie, poprzez przeliczniki dawek równoważnych i miareczkowanie Dawka maksymalna produktu wynosi 2 × dziennie 80 mg/40 mg	12
Tapentadol	Doustna: Tabletki o kontrolowanym uwalnianiu: 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg	Chorzy nieleczeni opioidami 50 mg co 12 h Chorzy leczeni bez efektu „słabymi” opioidami 50–100 mg co 12 h Dawka maksymalna leku wynosi 2 × dziennie 250 mg	12

zwiększa ryzyko napadów u chorych na ostrą porfirię. Tramadolu nie należy podawać łącznie z lekami przeciwdepresyjnymi hamującymi wychwyt zwrotny serotoniny, a także serotoniny i noradrenaliny oraz trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, ponieważ może prowadzić do wystąpienia objawów zespołu serotoninowego. Stosowanie tramadolu z induktorami CYP3A4 (głównie karbamazepiną czy deksametazonem) jest przeciwwskazane, ponieważ dochodzi do syntezy zwiększonej ilości N-desmetylotramadolu, który nie wykazuje działania analgetycznego, natomiast działa prodręgowo. W przypadku jednoczesnego stosowania z tramadolem leków hamujących aktywność CYP2D6 zwiększa się znacząco ryzyko wystąpienia nudności i wymiotów, a jednoczesne podawanie tramadolu i karbamazepiny, pogarsza jego efekt analgetyczny.

Kodeina to agonista receptora opioidowego μ , o sile działania przeciwbólowego około 10-krotnie mniejszej

od morfiny. Kodeina jest prolekiem — wykazuje działanie przeciwbólowe zależne od przemiany do morfiny uwarunkowane aktywnością enzymu CYP2D6, a także innych metabolitów (głównie kodeino-6-glukuronidu). Ze względu na silne właściwości przeciwkaszlowe jest uważana za lek z wyboru u chorych z bólem o umiarkowanym natężeniu, u których jednocześnie występuje kaszel. Częste działanie niepożądane kodeiny stanowi zaparcie. Kodeina jest stosowana wyłącznie drogą doustną w postaci tabletek o natychmiastowym stosowaniu lub roztworu. Efekt przeciwbólowy występuje po 15–30 minutach i utrzymuje się przez 4–6 godzin ($T_{1/2}$ 3–4 godziny). Maksymalna dawka dobową kodeiny wynosi 240 mg. Kodeina jest także dostępna w produktach złożonych z paracetamolem, paracetamolem i kofeiną, kwasem acetylosalicylowym oraz ibuprofenem. Z uwagi na profil farmakokinetyczny i uwarunkowany genetycznie zmienny metabolizm, kodeina nie jest zalecana w leczeniu bólu.

Dihydrokodeina (DHC) jest pochodną kodeiny. Efekt analgetyczny DHC jest około 5-krotnie słabszy od morfiny dla drogi doustnej. Metabolizm leku przebiega głównie do DHC-6-glukuronidu i dihydromorfiny, a działania niepożądane są zwykle mniej nasilone, w porównaniu z kodeiną. W przeciwieństwie do kodeiny i tramadolu efekty analgetyczne DHC nie zależą od aktywności enzymu CYP2D6. Dihydrokodeina jest dostępna wyłącznie w postaci tabletek o kontrolowanym uwalnianiu, które należy stosować co 12 godzin. Maksymalna dawka dobową DHC wynosi 240 mg. DHC jest zalecana u chorych z bólem o umiarkowanym natężeniu, często z towarzyszącym kaszlem i dusznością.

Wspólną cechą metabolizmu tramadolu i kodeiny jest zależność efektu przeciwbólowego i działań niepożądanych od genetycznie uwarunkowanej aktywności enzymu CYP2D6, a także wydalanie przez nerki (to ostatnie dotyczy także DHC), natomiast analgezja i działania niepożądane DHC nie zależą od aktywności powyższego enzymu. Na stopniu II drabiny analgetycznej WHO można stosować niskie dawki „silnych” (morfiną do 30 mg, oksykodon do 20 mg na dobę drogą doustną) zamiast „słabych” opioidów [16].

Analgetyki opioidowe III stopnia drabiny analgetycznej WHO („silne” opioidy)

Pozbawione efektu pułapowego opioidy III stopnia drabiny analgetycznej WHO zalecane są w leczeniu bólu o silnym i bardzo silnym nasileniu (NRS 7–10) [17]. W Polsce dostępne są morfiną, oksykodon, oksykodon/nalokson, fentanyl, buprenorfina, tapentadol i metadon, a brak jeszcze hydromorfonu [18]. Według wytycznych *European Association for Palliative Care* (EAPC) morfiną, oksykodon i hydromorfon są opioidami pierwszego wyboru w leczeniu bólu o umiarkowanym do silnego natężenia u chorych na nowotwory (IA) [13]. W leczeniu bólu przewlekłego przeciwwskazane jest stosowanie petydyny i pentazocyny ze względu na toksyczne efekty metabolitów.

Morfiną jest standardowym opioidem zalecanym przez WHO i Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*). To z nią porównywana jest siła działania przeciwbólowego innych opioidów (IA). Jest czystym agonistą receptorów opioidowych, głównie μ . Główne metabolity to morfino-3-glukuronid i morfino-6-glukuronid i, które podobnie jak związek macierzysty, wydane są przez nerki. Morfiną jest opioidem hydrofilnym, stosowanym z wyboru w leczeniu bólu i u chorych z dusznością [19]. Łączne stosowanie morfiny z benzodiazepinami i innymi lekami działającymi depresyjnie na OUN zwiększa ryzyko sedacji, hipotonii i depresji ośrodka oddechowego. Istotny problem podczas leczenia morfiną mogą stanowić zaparcia [20]. Wiele leków przyjmowanych łącznie z morfiną, w tym leki o działaniu

przeciwcholinergicznym (np. pridinol i tizanidyna) i antagoniści receptora serotoninowego, również nasila zaburzenia defekacji.

W leczeniu bólu morfiną podawana jest drogą doustną (w postaci produktów o natychmiastowym i kontrolowanym uwalnianiu) bądź drogą parenteralną (podskórna lub dożylną), rzadziej miejscowo lub dokanałowo. Równoważna dawka leku stosowana drogą doustną jest około 3-krotnie wyższa od dawki podawanej parenteralnie, ze względu na ograniczone wchłanianie leku z przewodu pokarmowego i znaczny efekt pierwszego przejścia przez wątrobę. Leczenie rozpoczyna się najczęściej od niskich dawek jednorazowych (tabletki, rzadziej roztwór wodny o natychmiastowym uwalnianiu), zwykle 5 mg (chorzy wcześniej nieleczeni „słabymi” opioidami) lub 10 mg (chorzy uprzednio leczeni „słabymi” opioidami), podawanych co 4–6 godzin. W przypadku rozpoczęcia leczenia morfiną od tabletek o kontrolowanym uwalnianiu chorych wcześniej nieleczonych „słabymi” opioidami najczęściej stosowana jest dawka jednorazowa morfiny 10 mg co 12 godzin (dawka dobową wynosi 20 mg), natomiast leczenie chorych wcześniej otrzymujących „słabe” opioidy rozpoczyna się najczęściej od dawki jednorazowej 20 lub 30 mg, podawanej co 12 godzin (dawka dobową wynosi, odpowiednio 40 mg i 60 mg). Niekiedy podawanie morfiny o kontrolowanym uwalnianiu zaleca się co 8 godzin. Podane dawki początkowe u chorych z zaburzeniami czynności nerek, znacznym wyniszczeniem i w wieku podeszłym są najczęściej o połowę niższe. W tych grupach chorych z powodu zmniejszonej eliminacji metabolitów morfiny wymagane jest ścisłe monitorowanie, niekiedy wydłużenie odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi podaniami leku, zmiana drogi podania leku na parenteralną lub zamiana (rotacja) na inny opioid. Umiarkowane uszkodzenie wątroby nie wpływa istotnie na metabolizm leku.

Produkt morfiny, dawkę i drogę podania leku ustala się indywidualnie, stosując zasadę stopniowego zwiększania dawek do uzyskania zadowalającego efektu analgetycznego i możliwych do zaakceptowania przez pacjenta działań niepożądanych (miareczkowanie). Podczas leczenia bólu podstawowego morfiną o kontrolowanym uwalnianiu, w terapii bólu przebiegającego stosowane są produkty morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, w dawce równej zwykle około 10–20% dawki dobowej leku. Podczas leczenia bólu podstawowego morfiną o natychmiastowym uwalnianiu dawka podawana w terapii bólu przebiegającego jest najczęściej równa dawce jednorazowej podawanej co 4–6 godzin [21]. U chorych, u których morfiną jest stosowana regularnie drogą podskórną lub dożylną, dawka ratunkowa leku podawana jest najczęściej tą samą drogą i zwykle równa jest dawce jednorazowej.

Oksykodon jest półsyntetycznym agonistą receptorów μ i κ (IA). Niezmieniony oksykodon i jego metabolity wydane są głównie drogą nerek, co nakazuje ostrożne stosowanie leku przy zaburzeniu ich funkcji [22].

Oksykodon podawany jest drogą doustną bądź parenteralną (podskórną lub dożylną) [23]. Współczynnik równoważnej dawki morfiny do oksykodonu wynosi 1,5–2:1 dla drogi doustnej. Zmieniając sposób podawania oksykodonu z drogi parenteralnej na doustną, stosuje się współczynnik 3:4, tzn. dawka podawana drogą doustną jest nieco wyższa od podawanej drogą parenteralną. Tabletki oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu podawane są co 12 godzin. Podczas leczenia oksykodonom jako lekiem podstawowym w bólach przebijających stosować można oksykodon lub morfinę o natychmiastowym uwalnianiu bądź przezsłuzówkowe produkty fentanylu.

Oksykodon/nalokson stanowi połączenie oksykodonu z naloksonem w proporcji 2:1 w jednej tabletkie o kontrolowanym uwalnianiu (I B). W badaniach klinicznych wykazano skuteczność produktu w leczeniu bólu przewlekłego u chorych na nowotwory i w przebiegu chorób nienowotworowych, z jednoczesną poprawą lub zapobieganiem wystąpieniu zaparcia wywołanego opioidem [24]. Zalecana dawka dobową nie może przekraczać 160 mg/80 mg i powinna być osiągnięta stopniowo, drogą miareczkowania [25]. Przeciwwskazania do stosowania oksykodonu/naloksonu są typowe dla opioidów, ponadto istotne są zaburzenia czynności wątroby, nerek i krążenia wrotnego, alergia na składniki produktu oraz biegunka.

Fentanyl jest czystym agonistą receptora opioidowego μ . Jego siła analgetyczna w porównaniu z morfiną wynosi około 100:1. Znaczna lipofilność leku jest wykorzystywana w terapii drogą transdermalną i przezsłuzówkową. Fentanyl jest metabolizowany drogą enzymu CYP3A4 w wątrobie do nieaktywnego norfentanylu, a następnie wydalany przez nerki w ponad 90% w postaci nieaktywnych metabolitów. Jest dobrze tolerowany przez chorych z umiarkowaną niewydolnością wątroby i nerek. Stosowanie fentanylu drogą przezskórną i dożylną jest dość bezpieczne w przypadku zaawansowanej przewlekłej choroby nerek (stopnie 4–5) z filtracją kłębuszkową poniżej 30 ml/min. W porównaniu z morfiną fentanyl wykazuje mniej nasilone działanie sedatywne i w niewielkim stopniu uwalnia histaminę, ponadto rzadziej wywołuje zaparcia [26].

W leczeniu bólu fentanyl podawany jest drogą transdermalną, przezsłuzówkową i parenteralną. Drogą przezskórną stosowane są plastry przyklejane co 72 godziny, przy czym efekt przeciwbólowy po założeniu pierwszego plastra występuje po około 12 godzinach, a pełna skuteczność analgetyczna osiągnięta jest po 2–5 zmianach plastrów (II B). Szczególną ostrożność należy zachować u chorych z gorączką ze względu na zwiększoną szybkość wchłaniania i uwalniania leku, a w konsekwencji wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

W leczeniu bólu przebijającego podczas terapii transdermalnym fentanylem i innymi opioidami stosować można produkty donosowe lub tabletki podjęzykowe bądź podjęzykowe fentanylu o szybkim początku działania przeciwbólowego (tab. 3) [27]. Podstawową zasadą stosowania przezsłuzówkowych produktów fentanylu stanowi miareczkowanie dawki, które obowiązuje również przy zamianie produktu fentanylu (np. z donosowego na podjęzykowy lub odwrotnie bądź różnych produktów podawanych drogą donosową) i po zmianie z wcześniejszego podawania innych, tradycyjnych opioidów w bólu przebijającym (np. krótko działających produktów morfiny czy oksykodonu). Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) produkty fentanylu o szybkim początku działania mogą być zalecane wyłącznie chorym na nowotwory, którzy w leczeniu bólu podstawowego stosują opioidy (dawka dobową morfiny podawana drogą doustną 60 mg lub równoważna dawka morfiny podanej inną drogą bądź równoważna dawka innego opioidu, stosowane przynajmniej przez 7 dni). Podczas terapii transdermalnym fentanylem, w leczeniu bólu przebijającego można także podawać morfinę drogą doustną o natychmiastowym uwalnianiu lub innymi drogami (podskórną, dożylną). Wybór drogi podania fentanylu przezsłuzówkowego w leczeniu bólu przebijającego powinien być oparty na ocenie klinicznej charakterystyki epizodów zaostrzenia bólu, stanu śluzówek nosa i jamy ustnej oraz preferencjach pacjenta. Fentanyl wykazuje efekt serotonergiczny, o czym warto pamiętać, zwłaszcza kiedy jest stosowany w politerapii.

Buprenorfina jest częściowym agonistą receptora opioidowego μ i nocyceptynowego oraz antagonistą

Tabela 3. Produkty fentanylu stosowane w leczeniu epizodów bólu przebijającego

Wybrane parametry farmakokinetyczne	Droga podania			
	Podjęzykowa (tabletki)	Podpoliczkowa (tabletki)	Donosowa (aerazol do nosa)	Donosowa (aerazol do nosa z pektyną)
Biodostępność bezwzględna [%]	70	65	89	60
Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy krwi [minuty]	50–90	47	9–15	15–21
Okres półtrwania [godziny]	12	22	3–4	15–25
Początek efektu przeciwbólowego [minuty]	5–10	10–15	5–7	5–10

receptora opioidowego κ . Siła działania buprenorfiny jest około 75 razy większa od morfiny. W przedziale przeciwbólowych dawek terapeutycznych buprenorfina zachowuje się jak czysty agonista receptora opioidowego μ i nie wykazuje efektu pułapowego. Metabolity leku są wydalane w 70–80% drogą przewodu pokarmowego i w niewielkiej ilości przez nerki. Buprenorfina jest bezpiecznym opioidem u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek i u pacjentów dializowanych. Szybko wchłania się przez błonę śluzową jamy ustnej i jest stosowana w postaci tabletek podjęzykowych podawanych co 6–8 godzin, natomiast słabo wchłania się z przewodu pokarmowego. Ze względu na znaczną lipofilność lek jest stosowany drogą transdermalną w postaci plastrów naklejanych na skórę co 72–96 godzin (II B). Efekt przeciwbólowy w przypadku pierwszego plastra buprenorfiny występuje po około 12 godzinach [28]. Podczas leczenia transdermalną buprenorfina jako lekiem podstawowym w terapii bólu przebijającego najczęściej stosowana jest morfina drogą doustną bądź podskórną lub fentanyl w produktach o szybkim początku działania przeciwbólowego [29]. Buprenorfina w postaci plastrów jest jedynym „silnym” opioidem dostępnym na druki recept Rp.

Tapentadol jest przedstawicielem nowej grupy analgetyków opioidowych o złożonym mechanizmie działania: wpływie agonistycznym na receptory opioidowe głównie μ i hamowaniu wychwytu zwrotnego noradrenaliny w OUN (I B). Dzięki złożonemu mechanizmowi analgezji tapentadol charakteryzuje efekt przeciwbólowy typowy dla opioidów i leków przeciwdepresyjnych z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny [30]. Oprócz skutecznej analgezji, w tym u chorych z bólem neuropatycznym, tapentadol cechuje dobra tolerancja leczenia związana z ograniczonymi, w porównaniu z innymi opioidami, działaniami niepożądanymi związanymi z wpływem na receptory opioidowe (szczególnie istotne w zakresie negatywnego wpływu na czynność przewodu pokarmowego) i niewielkim ryzykiem interakcji z innymi lekami (metabolizm poza układem enzymów cytochromu P-450) oraz mniejszym potencjałem wywołania uzależnienia [31].

Metadon jest syntetycznym agonistą receptora opioidowego μ i κ , antagonistą receptora NMDA i zwiększającym poziom stężenia monoamin (I A). Efekt analgetyczny metadonu jest 4–12-krotnie silniejszy od morfiny. Metadon powoduje mniej nasilone zaparcia, nudności, wymioty i może być bezpiecznie stosowany w przewlekłej niewydolności nerek i u chorych dializowanych. Ze względu na kompleksową farmakokinetkę, znaczne ryzyko interakcji lekowych i wydłużenie odcinka QT zalecane jest, aby leczenie metadonem prowadzone było przez lekarza doświadczonego w terapii bólu. Lek stosowany jest w postaci syropu (stężenie 1 mg/1 ml) drogą doustną co 12 godzin w dawce początkowej jednorazowej 2,5–5 mg. Początkowo

zalecane jest nieprzekraczanie dawki dobowej 10 mg leku u chorych nieleczonych wcześniej innymi silnymi opioidami. U chorych, u których nie udaje się zapewnić właściwego efektu przeciwbólowego bądź występują nasilone działania niepożądane podczas leczenia innymi opioidami, sugerowane jest rozważenie zamiany na metadon [32]. Metadon wykorzystywany jest nie tylko w leczeniu bólu przewlekłego, ale także w terapii uzależnienia od opioidów i zespołów abstynencyjnych.

Objawy niepożądane analgetyków opioidowych

Indywidualny układ receptorów opioidowych u każdego człowieka może być przyczyną różnego efektu przeciwbólowego opioidów oraz odmiennego profilu i nasilenia działań niepożądanych [33]. Najczęściej obserwowane działania niepożądane opioidów to zaparcia, a także inne poopiodowe zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego. Od początku leczenia opioidami zwykle konieczne jest profilaktyczne stosowanie drogą doustną leków przeczyszczających osmotycznych — makroglu lub rzadziej laktulozy (ze względu na więcej działań niepożądanych) — samodzielnie bądź w skojarzeniu ze środkami pobudzającymi spłoty nerwowe jelita grubego (pochodnymi senesu lub bisakodylem), a niekiedy podawanymi drogą doodbytniczą czopkami glicerynowymi.

Lekami z wyboru w leczeniu indukowanych opioidami zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego (OIBD, *opioid induced bowel dysfunction*) są obwodowi antagoniści receptorów opioidowych (PAMORA, *peripherally acting μ -opioid receptor antagonists*) — naldemedyna, N-metylonaltrekson, naloksegol. Rzadziej obserwowanymi działaniami niepożądanymi opioidów są nudności i wymioty — w leczeniu najczęściej stosowane są metoklopramid, haloperidol i tietylperazyna. Metoklopramid z powodu hamowania aktywności CYP2D6 nie powinien być podawany u pacjentów przyjmujących jednocześnie tramadol i inne leki o klirensie wątrobowym zależnym od aktywności powyższego izoenzymu. Spośród innych działań niepożądanych opioidów należy wymienić senność, suchość w ustach, zaburzenia równowagi, świąd skóry, nadmierną potliwość, halucynacje, depresję oddechową (występuje rzadko, najczęściej związana jest z niewłaściwym dawkowaniem opioidu), objawy ze strony układu moczowego (zatrzymanie moczu), mioklonie i bardzo rzadko napady drgawkowe. W razie wystąpienia depresji oddechowej należy podać dożylnie nalokson (1 amp. = 400 μ g należy rozcieńczyć w 10 ml soli fizjologicznej i podawać 40–80 μ g, tj. 1–2 ml, co 30–60 sekund, do ustąpienia objawów przedawkowania opioidów).

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych opioidów powszechnie stosowane są cztery strategie postępowania: zmniejszenie dawki opioidu podawanego systemowo, leczenie objawowe adekwatnie do patomechanizmu powikłania, zmiana drogi podania opioidu i ro-

tacja (zamiana) opioidów. Pojęcie rotacji opioidów oznacza zmianę aktualnie stosowanego analgetyku opioidowego na inny opioid. Zamiana opioidów umożliwia eliminację metabolitów, co może być istotne u chorych leczonych morfiną, u których dochodzi do pogorszenia czynności nerek lub odwodnienia. Podobnie, przy braku skuteczności przeciwbólowej leczenia jednym opioidem, należy dokonać zamiany na inny opioid. Z uwagi na niepełną tolerancję krzyżową należy zachować ostrożność przy przeliczaniu odpowiadających sobie dawek różnych opioidów i stosować raczej niższe przeliczniki niż wynikające z tabel równoważnych dawek opioidów, których przydatność w praktyce klinicznej jest ograniczona. W każdym przypadku pacjent wymaga określenia wielkości dawki dodatkowej — jednorazowej i dobowej oraz ścisłego monitorowania w okresie doboru skutecznej dawki leku. U większości chorych zamiana opioidów poprawia skuteczność leczenia bólu i zmniejsza nasilenie działań niepożądanych. Niekiedy podawane są jednocześnie dwa opioidy III stopnia drabiny (np. morfiną lub oksykodon z fentanylem bądź buprenorfiną), co opiera się na nieco innym wiązaniu z podtypami receptorów i różnicach we własnościach fizykochemicznych różnych opioidów. Brak jest wytycznych w tym zakresie ze względu na niewielką liczbę przeprowadzonych do tej pory badań klinicznych.

Leki wspomagające i adjuwanty analgetyczne

Leki wspomagające są zalecane na każdym stopniu drabiny analgetycznej WHO i obejmują adjuwanty analgetyczne (koanalgetyki) działające przeciwbólowo lub nasilające działanie przeciwbólowe innych analgetyków i leki zapobiegające lub stosowane w leczeniu działań niepożądanych opioidów (leki przeczyszczające, przeciwwymiotne). O ile analgetyki dobierane są stosownie do natężenia bólu, to w doborze adjuwantów analgetycznych zwraca się uwagę głównie na konkretne rozpoznanie patomechanizmu bólu. Adjuwanty analgetyczne są szczególnie przydatne w leczeniu bólu z komponentem neuropatycznym, nocyplastycznym i kostnym (tab. 4) [34]. Najczęściej stosowane są leki przeciwpadaczkowe — głównie gabapentynoidy (gabapentyna, pregabalina, mirogabalina), rzadziej starsze leki: kwas walproinowy, klonazepam, karbamazepina (I A). Ponadto często stosowane są leki przeciwdepresyjne, inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny (wenlafaksyna w dawce dobowej 150–225 mg, duloksetyna, milnacipran), wybrane leki z grupy SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitor*) — wortioksetyna, oraz trójkycliczne (amitryptylina) (I A). Inne grupy leków stosowane w leczeniu bólu neuropatycznego obejmują leki podawane miejscowo (lignokaina i kapsaicyna) (II C) oraz systemowo: leki blokujące receptory NMDA (ketamina i deksrometorfan) (II B). W bólu kostnym

stosowane są najczęściej NLPZ (II A), bisfosfoniany i denosumab, ponadto ze względu na częsty komponent bólu neuropatycznego, rozważane są niekiedy leki przeciwpadaczkowe (najczęściej pregabalina i gabapentyna) [35]. W terapii bólu neuropatycznego wywołanego uciskiem na nerw i bólu kostnego stosowane są glikokortykoidy, zwłaszcza przy zajęciu układu oddechowego i współwystępowaniu duszności, nowotworach wątroby i przerzutach do mózgowia [36]. Z uwagi na profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny szczególnie wskazany jest deksametazon. Należy zwracać uwagę na przestrzeganie zasad ostrożnego dawkowania (miareczkowania) adjuwantów analgetycznych, zwłaszcza w skojarzeniu z opioidami, co pozwala uniknąć, a przynajmniej istotnie ograniczyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Niefarmakologiczne metody leczenia bólu

U części chorych na nowotwory ból o silnym natężeniu nie zawsze udaje się skutecznie łagodzić postępowaniem wyłącznie farmakologicznym. U tych pacjentów wykorzystywane są metody niefarmakologiczne, w tym leczenie przeciwnowotworowe (systemowe i miejscowe: radioterapia i chirurgia), metody interwencyjne, fizjoterapia, akupunktura, ćwiczenia fizyczne i wsparcie psychologiczne [37]. W bólu kostnym skuteczna jest radioterapia, która u 60–80% chorych powoduje istotne zmniejszenie lub całkowite ustąpienie bólu, a efekt analgetyczny utrzymuje się często przez wiele miesięcy. U części pacjentów wykorzystywane są techniki zabiegowe, w tym operacje ortopedyczne, unieruchomienie chirurgiczne (stabilizacja), wertybroplastyka (w przypadku patologicznych złamań trzonów kręgow), blokady struktur układu mięśniowo-szkieletowego, splotów nerwowych i nerwów obwodowych, zabiegi neurodestrukcyjne (neuroliza, kriolezja, termolezja) w obrębie układu nerwowego i podawanie analgetyków i/lub adjuwantów analgetycznych drogą dokanałową (podpajęczynówkową lub zewnątrzoponową). Z uwagi na złożoną etiologię bólu i występowanie bólu totalnego, wielu chorych wymaga wsparcia psychologicznego, socjalnego i duchowego.

Fizjoterapia

Fizjoterapię należy rozważyć na każdym etapie leczenia bólu u chorych na nowotwory jako element terapii wielokierunkowej. U tych pacjentów, zwłaszcza w wieku podeszłym, rodzaj fizjoterapii należy dostosować do ich wydolności i możliwości fizycznych [38]. Najczęściej wskazania do stosowania fizjoterapii obejmują: — ból mięśniowo-powięziowy — po przeprowadzonym leczeniu (zmiany postawy ciała, blizny), nieprawidłowe wzorce ruchowe, unieruchomienie, wzmożone napięcie mięśniowe wywołane bólem;

Tabela 4. Najczęściej stosowane adjuwanty analgetyczne w leczeniu bólu u chorych na nowotwory

Grupa leków	Lek	Dawkowanie, uwagi	Okres działania [godziny]
Przeciwdrgawkowe	Pregabalin	Początkowo 2 × 25–75 mg, dawka maksymalna 2 × 300 mg, dawka początkowa jest zależna od wieku pacjenta oraz tolerancji leczenia w aspekcie pojawiających się potencjalnych działań niepożądanych Lek pierwszego wyboru z grupy adjuwantów analgetycznych, z uwagi na profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny, najczęściej dodawany do opioidu, przy braku pełnego efektu analgetycznego. Stosowana w leczeniu uogólnionego lęku	9–12
	Gabapentyna	Początkowo 3 × 100–200 mg, najczęściej dawka stopniowo zwiększana do 900–2400 mg/dobę, nie są zalecane dawki > 3600 mg/dobę	8
	Kwas walproinowy	Początkowo 2 × 300 mg, zalecane dawki to 2 × 500 mg, nie należy przekraczać dawki dobowej 1500 mg, lek dostępny w płynnej postaci doustnej oraz w postaci dożyłnej	16–24
Przeciwdepresyjne	Duloksetyna	Dawka początkowa najczęściej 1 × 30–60 mg (dawki skuteczne 60–120 mg), w razie potrzeby zwiększana do 1 × 120 mg. Z powodu indukcji CYP1A2 możliwa mniejsza skuteczność i konieczność stosowania wyższych dawek u palaczy (AUC leku niższe o 50%). Nie jest zalecane równoległe podawanie inhibitorów CYP1A2 i CYP2D6 i nieodwracalnych inhibitorów MAO. Może podwyższać ciśnienie tętnicze krwi	16–24
	Wenlafaksyna	Dawka początkowa 1 × 37,5–75 mg; należy ją zwiększać do 150–225 mg (w tym zakresie hamuje wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny, w dawkach mniejszych jest tylko SSRI). Metabolizm drogą CYP2D6 do głównego aktywnego metabolitu O-demetylowenlafaksyny i CYP3A4 do N-demetylowenlafaksyny. W skojarzeniu z lekami sympatykomimetycznymi działa kardi toksycznie	12
	Amitryptylina	Dawka początkowa 1 × 25 mg, w razie potrzeby zwiększana stopniowo do 1 × 75 mg. Metabolizowana drogą CYP2D6 do aktywnego metabolitu nortryptyliny, którą cechuje długi i zmienny (20–100 h) okres półtrwania. Wykazuje silne działanie przeciwmuskarynowe i przeciwhistaminowe oraz liczne objawy niepożądane	24
Glikokortykosteroidy	Deksametazon	Dawkowanie najczęściej 4–16 mg raz dziennie lub w dwóch dawkach podzielonych, efekt przeciwzapalny wykorzystywany najczęściej w krótkotrwałym leczeniu bólu kostnego i wywołanym uciskiem na nerw, liczne wskazania w stanach nagłych i w terapii wspomagającej, stosowany w schematach leczenia systemowego niektórych nowotworów	36

AUC (area under curve) — pole pod krzywą; MAO (monoamine oxidase) — monoaminooksydaza; SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) — inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny

- ból kostny spowodowany przerzutami;
 - ból neuropatyczny w trakcie i po leczeniu nowotworu.
- Techniki stosowane w leczeniu bólu mięśniowo-powięziowego u chorych na nowotwory to:
- terapia punktów spustowych (wyczuwalnych palpacyjnie punktów obecnych w obrębie napiętego pasma mięśniowego, wykazujących nadwrażliwość na stymulację mechaniczną);
 - metody mechaniczne — mobilizacje stawowe, neuromobilizacje;
 - zabiegi fizykalne;
 - techniki proprioceptywnego ułatwiania nerwowo-mięśniowego (PNF, *proprioceptive neuromuscular facilitation*);
 - kinesioping.
- Techniki terapeutyczne stosowane u chorych z bólem kostnym i rola fizjoterapeuty to:
- 1) edukacja chorego i rodziny:
 - nauka zmian pozycji, asekuracji w trakcie przemieszczania się,

- pomoc w doborze i zastosowaniu sprzętu rehabilitacyjnego;
- 2) techniki neuromodulacyjne — przezskórna elektrostymulacja nerwów (TENS, *transcutaneous electrical nerve stimulation*).
Przezskórna elektrostymulacja nerwów jest tanią i łatwo dostępną dla pacjenta metodą, która może być wykonywana również w warunkach domowych, a działania niepożądane nie są częste (skórne odczyny alergiczne, oparzenia skóry, obrzęki, nasilenie bólu). Przeciwwskazania do stosowania metody TENS obejmują rozrusznik serca, padaczkę i choroby psychiczne. TENS może być użyteczną opcją w leczeniu bólu u chorych na nowotwory, zwłaszcza bólu opornego na leczenie standardowymi metodami i znacznie pogarszającego jakość życia chorych. Wykazuje też działanie przeciwbólowe w bólu mięśniowo-szkieletowym i neuropatycznym [39]. Zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa i wpływu TENS na chorobę nowotworową dotyczą możliwego zwiększonego lokalnego ukrwienia tkanek na skutek stymulacji

elektrycznej, jednak zwiększenie ukrwienia wynika ze skurczów mięśni, dlatego stymulacja elektryczna poniżej progu ruchowego nie powinna zwiększać przepływu krwi w danym obszarze ciała.

Akupunktura

Akupunktura może być stosowana w leczeniu bólu u chorych na nowotwory, zwłaszcza wywołanego guzem i zabiegiem chirurgicznym; możliwe są również efekty analgetyczne w innych, trudnych do leczenia zespołach bólowych, takich jak neuropatia po chemioterapii i bóle stawów indukowane hormonoterapią [40]. Zastosowanie kliniczne akupunktury u chorych na nowotwory może poprawić skuteczność standardowej farmakoterapii zgodnej z zaleceniami WHO i jakość życia chorych na nowotwory [41].

Akupunktura jest zalecana przez *American College of Chest Physicians* w leczeniu bólu u chorych na nowotwory płuc, zwłaszcza kiedy standardowe metody w tym zakresie są nieskuteczne lub nietolerowane przez pacjentów. Akupunktura jest również zalecana przez *American Society of Clinical Oncology* w leczeniu bólu przewlekłego u kobiet podczas i po przebytej terapii raka piersi i u chorych po przebyciu choroby nowotworowej (*cancer survivors*). Akupunktura jest zalecana również u pacjentów w wieku podeszłym ze względu na jej skuteczność, małą inwazyjność i wysokie bezpieczeństwo [42].

Ćwiczenia fizyczne

Wielu pacjentów wierzy, że odpoczynek i bezruch mogą przynieść ulgę w bólu. Jednak ćwiczenia fizyczne mogą być bezpiecznie wykonywane przez chorych na nowotwory, zarówno podczas leczenia przeciwnowotworowego, jak i po jego zakończeniu. Ćwiczenia te mogą zmniejszyć natężenie lęku, depresji i zmęczenia związanych z chorobą nowotworową, a także poprawić jakość życia i funkcjonowanie chorych po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego. Dowody o niższej wiarygodności dotyczą korzystnego wpływu ćwiczeń na jakość snu.

Program ćwiczeń powinien być dobierany indywidualnie według preferencji pacjenta i jego sprawności w skali ECOG (*Eastern Cooperative of Oncology Group*). Zgodnie z rekomendacjami chorzy na nowotwory z punktacją 0–2 w skali sprawności ECOG mogą wykonywać umiarkowane ćwiczenia aerobowe (szybki spacer, lekka jazda na rowerze, ćwiczenia w wodzie) 3 razy w tygodniu przez 30 minut i ćwiczenia wzmacniające mięśnie 2 razy w tygodniu przez 20–30 minut. Dla pacjentów ze sprawnością w skali ECOG 3–4 zalecane są natomiast programy indywidualnie dobrane przez fizjoterapeutów.

Szczególnie u chorych w wieku podeszłym proponowana jest umiarkowana aktywność fizyczna, trwająca łącznie 150 minut tygodniowo, ale także krótsze ćwiczenia fizyczne, np. powolny spacer i lekkie prace

domowe. Zgodnie z zaleceniami WHO osoby w wieku podeszłym o ograniczonej sprawności ruchowej mogą wykonywać aktywność fizyczną w ciągu 3 lub więcej dni w tygodniu w celu poprawy równowagi i zapobiegania upadkom. W przypadku kiedy osoby starsze nie mogą wykonywać zalecanej aktywności fizycznej ze względu na stan zdrowia, wskazana jest aktywność fizyczna dostosowana do indywidualnych możliwości pacjentów [43].

Wsparcie psychologiczne

Do metod psychologicznych stosowanych w leczeniu bólu należą medytacja, hipnoterapia, relaksacja, terapia poznawczo-behawioralna, *biofeedback*, wizualizacja i muzykoterapia [44]. Założeniem jest uzyskanie wpływu na różnorodne funkcje organizmu przez odpowiedni trening mózgu. Brak jednak badań oceniających skuteczność metod psychologicznych u pacjentów cierpiących z powodu bólu. Wyniki badań przeprowadzonych u chorych na nowotwory wskazują, że techniki psychologiczne mogą nie tylko zmniejszyć natężenie bólu, ale także pozytywnie wpływać na inne elementy jakości życia, w tym ograniczyć lęk, poprawić jakość snu i nastroj [45]. U chorych na nowotwory w wieku podeszłym skuteczne są także metody psychoedukacji, które obejmują edukację na temat bólu i jego leczenia, relaksację, treningi, i wsparcie grupowe.

Metody interwencyjne leczenia bólu

Metody interwencyjne to różne techniki, od prostych ostrzyknięć punktów tkliwych w obrębie mięśni do inwazyjnych metod neurodestrukcyjnych oraz implantacji cewników i stymulatorów dokanałowo (tab. 5). Rozwój farmakoterapii, a zwłaszcza wprowadzenie wielu opioidów i adjuwantów analgetycznych, spowodował, że w ostatnich latach znaczenie metod interwencyjnych znacznie zmalało, chociaż są one rozważane u 5–10% chorych. Wykonanie zabiegów interwencyjnych u chorych na nowotwory należy rozważać na każdym etapie rozwoju choroby. Główne wskazania do zastosowania metod interwencyjnych stanowią dolegliwości bólowe odporne na leczenie farmakologiczne, o ograniczonym zakresie i wyraźnym umiejscowieniu, np. przerzut do żebra, ucisk na nerw międzyżebrowy lub wystąpienie działań niepożądanych farmakoterapii, które są odporne na leczenie [46]. Zabiegi neurodestrukcyjne mogą być również stosowane we wczesnej fazie choroby, zwłaszcza neuroliza splotu trzewnego (II B) lub splotu podbrzusznego górnego (II C), zanim nowotwór spowoduje istotne zniekształcenia anatomiczne. Nie należy traktować interwencyjnych metod leczenia jako IV stopnia drabiny analgetycznej WHO, ale wykonywać je odpowiednio wcześniej, kiedy chory zaczyna odczuwać dolegliwości bólowe. Takie podejście pozwala na znaczne ograniczenie złożonego leczenia

Tabela 5. Terapeutyczne zastosowanie blokad/neuroliz/termolezji/kriolezji

Rodzaj bólu	Blokada/neuroliza/ /termolezja/kriolezja	Komentarz
I. Ból somatyczny:		
Mięśniowo-powięziowy	Blokady punktów spustowych, ostrzykiwanie mięśni i ich powięzi LZM, blokady nerwów obwodowych	Proste technicznie, bezpieczne, warte wypróbowania i propagowania, wskazane monitorowanie położenia igły pod kontrolą USG
Kostno-stawowy	Blokady stawów międzykręgowych, międzywyrostkowych	Trudne technicznie, wymagają monitorowania położenia igły/elektrody pod torem wizyjnym RTG lub USG
II. Ból trzewny:		
Nowotworowy	Zwój gwiaździsty, sploty: trzewny, podbrzuszy górny Odcinek lędźwiowy pnia współczulnego, zwój Waltera	Trudne technicznie, wymagają monitorowania położenia igły/elektrody pod torem wizyjnym RTG lub USG
Kolkowy	Zewnątrzoponowa blokada w odcinku lędźwiowym lub krzyżowym	Alternatywa/uzupełnienie dla opioidów stosowanych systemowo
III. Ból naczyniowy		
	Zwój gwiaździsty, odcinek lędźwiowy pnia współczulnego	Efekt bardzo zależny od stopnia zaawansowania choroby, wysoka skuteczność w bólach spoczynkowych, wymaga monitorowania położenia igły/elektrody pod torem wizyjnym RTG lub USG
IV. Ból neuropatyczny:		
Zespół Pancoasta	Zwój gwiaździsty, blokada zewnątrzoponowa w odcinku szyjnym, chordotomia	Alternatywa dla nieskutecznej farmakoterapii bólu neuropatycznego, wymaga monitorowania położenia igły/elektrody pod torem wizyjnym RTG lub USG Proste technicznie, skuteczne we wczesnym okresie choroby
Neuralgie nerwów czaszkowych	Blokady gałęzi obwodowych nerwów czaszkowych Blokady zwoju Gassera, zwoju skrzydłowo-podniebiennego Gamma KNIFE/operacyjne odbarczenie konfliktu naczyniowo-nerwowego	Trudne technicznie, skuteczne w wysokim odsetku przypadków, konieczne obrazowanie położenia igły/elektrody pod torem wizyjnym RTG, w przypadku Gamma KNIFE lub leczenia operacyjnego ośrodka neurochirurgicznego
PHN	Blokady układu współczulnego Blokada zewnątrzoponowa	Trudne technicznie, wymagają monitorowania położenia igły/elektrody pod kontrolą toru wizyjnego RTG lub USG, skuteczne do 6 miesięcy od początku choroby
Radikulopatie	Blokady przykręgowe LZM z dodatkiem glikokortykosteroidów	Skuteczne w ostrej fazie choroby
Bóle kikuta	Blokada punktów spustowych lub tkliwych	Proste technicznie, terapia z wyboru we wczesnym etapie choroby, termolezja/kriolezja wymaga monitorowania położenia igły/elektrody pod kontrolą RTG lub USG
Bóle fantomowe	Termolezja/kriolezja kikuta Blokady układu współczulnego	Trudne technicznie, wymagają monitorowania położenia igły/elektrody pod kontrolą toru wizyjnego RTG lub USG

LZM — leki znieczulenia miejscowego; PHN (*postherpetic neuralgia*) — neuralgia popółpaścowa; RTG — rentgen; USG — ultrasonografia

farmakologicznego i/lub opóźnienie jego rozpoczęcia. U chorych na nowotwory można wykonywać następujące metody interwencyjne małoinwazyjne:

- blokady punktów spustowych, tkliwych w mięśniach;
- blokady okołostawowe i dostawowe;
- blokady nerwów obwodowych, splotów nerwowych i międzypowięziowe.

U wybranych pacjentów w specjalistycznych jednostkach można wykonać zabiegi interwencyjne bardziej inwazyjne, takie jak:

- blokady układu współczulnego: splot trzewny, podbrzuszy, zwój Walthera;
- blokady centralne: zewnątrzoponowe, podpajęczynówkowe;

- techniki neurodestrukcyjne: termolezja, kriolezja, neuroлиза, zabiegi chirurgiczne;
- dokanałowe podawanie leków;
- neuromodulacja inwazyjna — stymulacja rdzenia kręgowego, nerwów obwodowych (tab. 6).

Do metod interwencyjnych ostrożnie kwalifikuje się chorych z mnogimi lokalizacjami bólu, złożonym mechanizmem powstawania bólu (ośrodkowy), z dynamicznie narastającymi dolegliwościami, w złym stanie ogólnym. Przeciwwskazaniem do zastosowania metod interwencyjnych nie jest natomiast wiek pacjenta.

Przesłankę do stosowania technik interwencyjnych stanowi możliwość działania bezpośrednio w miejscu powstawania bólu. Wcześniej wykonana, niekiedy jedna blokada, może zapobiec rozwinięciu potencjalnego zespołu bólowego (ból fantomowy po amputacji kończyny/piersi, ból po torakotomii/mastektomii). Szczególną rolę odgrywają blokady w zespołach bólowych, w których czynnikiem modulującym jest nadmierna aktywność układu współczulnego. Klasyczny przykład bólu, który może być zależny od układu współczulnego, stanowi ból neuropatyczny, występujący u 7–10% ogółu populacji i u ponad 30% chorych na nowotwory, dlatego blokady są istotnym elementem terapii tego rodzaju bólu [47]. Inną możliwością wykorzystania technik interwencyjnych jest ich zastosowanie do wstrzykiwania leków w najbliższe otoczenie objęte procesem chorobowym struktur: do stawu i do przestrzeni zewnątrzoponowej (opiodów i steroidów). U chorych na nowotwory pozytywny efekt ciągłej blokady zewnątrzoponowej (II C) lub podpajęczynówkowej (II B) dotyczy szczególnie bólu neuropatycznego i kostnego, niekiedy również zapalnego poprzez zmniejszenie obrzęku wokół rdzenia kręgowego.

Blokady wykorzystywane są również jako ważna metoda diagnostyczno-prognostyczna. Pozytywny, lecz krótkotrwały efekt blokady może potwierdzić wskazanie do wykonania zabiegu neurodestrukcyjnego. U chorych na nowotwory należy zawsze wnikliwie rozważyć nie tylko wszystkie zalety, ale i potencjalne niepożądane skutki postępowania terapeutycznego. W każdym przypadku zastosowania technik interwencyjnych istnieje ryzyko wystąpienia powikłań i działań niepożądanych. Trwałe uszkodzenie struktur nerwowych, a szczególnie nerwu obwodowego, może wiązać się z przykrymi konsekwencjami, takimi jak parestezje, uczucie drętwienia, a także deficyt ruchowy, stąd przed wykonaniem zabiegu neurodestrukcyjnego należy poinformować chorych o możliwości wystąpienia działań niepożądanych i o potencjalnych powikłaniach. Konieczne jest również uzyskanie świadomej, pisemnej zgody chorych na przeprowadzenie zabiegu. Wykonanie zabiegu neurodestrukcyjnego można poprzedzić blokadą diagnostyczno-prognostyczną z użyciem leków znieczulenia miejscowego (LZM). Takie postępowanie pomaga ustalić źródło bólu i jego mechanizm, ponadto wskazuje

chorym zalety i wady przyszłej neurolizy/termolezji. Należy pamiętać, że LZM działają zawsze silniej niż środki neurodestrukcyjne, ponadto chory jest 2-krotnie narażony na wykonanie takiego samego zabiegu. Warto zawsze wykonanie blokady diagnostycznej dogłębnie przemyśleć.

Pacjenci w wieku podeszłym mogą być zakwalifikowani do procedury inwazyjnej, kiedy spełniają poniższe warunki:

- chory rozumie cel zabiegu i wyraża świadomą zgodę na proponowaną procedurę;
- charakter bólu odpowiada wskazaniom do zastosowania danej metody;
- uwzględniono aspekty bezpieczeństwa, np. stosowanie leków przeciwzakrzepowych, zaburzenia krzepnięcia i miejscowe zakażenie skóry.

U chorych na nowotwory jednym z częściej przeprowadzanych zabiegów inwazyjnych jest neuroлиза, wykonywana w obrębie struktur układu współczulnego:

- splotu trzewnego — w bólach towarzyszących nowotworom trzustki, wątroby i innych narządów w nadbrzuszu;
- splotu podbrzusznego górnego i zwoju nieparzystego Walthera — w bólach towarzyszących nowotworom w obrębie miednicy i w bólach kroczka.

Zabiegi neurodestrukcyjne mogą być przeprowadzane na drodze działania czynników fizycznych, chemicznych lub wykonania przecięcia chirurgicznego (czynniki mechaniczne). Czynniki fizyczne, które uszkadzają włókna nerwowe, to niska (kriolezja) i wysoka temperatura (termolezja) oraz roztwory hipo- i hiperosmotyczne. Do czynników chemicznych uszkadzających włókna nerwowe zalicza się przede wszystkim alkohol etylowy, rzadziej fenol i glicerol. Tkankę nerwową, np. splot trzewny, można uszkodzić, stosując również promieniowanie jonizujące (radioabłację splotu trzewnego), co polega na destrukcji splotu trzewnego i guza trzustki wywołanej bezpieczną dawką promieniowania jonizującego. Zabieg stosowany jest u pacjentów z nowotworami trzustki, u których nie można wykonać neurolizy splotu trzewnego (z powodu zbyt dużych wymiarów guza, zwłaszcza zlokalizowanego w obrębie trzonu i ogona trzustki, lub naciek na naczynia). Jest to jedna z najnowocześniejszych technik interwencyjnych stosowanych w leczeniu bólu u chorych na nowotwory trzustki. Polska jest pierwszym krajem w Europie, w którym takie zabiegi przeprowadzono [48].

Mechanizm neurodestrukcyjny związku chemicznego o działaniu neurolytycznym polega na wywołaniu wallerianowskiego zwyrodnienia włókien nerwowych, czyli dezintegracji substancji białkowych i lipidowych w aksonach oraz zmian w osłonkach mielinowych. Wzrost ciśnienia płynów wewnątrz włókna nerwowego upośledza przepływ krwi w naczyniach krwionośnych zaopatrujących nerw. W krótkim okresie po zniszczeniu struktur nerwowych rozpoczyna się proces

Tabela 6. Najczęściej wykonywane techniki interwencyjne u chorych na nowotwory

Nazwa techniki zabiegu	Wskazania	Komentarz
Neuroliza podpajęczynówkowa/zewnątrzoponowa	Zlokalizowany, jednostronny, silny ból towarzyszący chorobie nowotworowej, ograniczony do 1–3 dermatomów, trudny do opanowania za pomocą farmakoterapii	Ze względu na właściwości: działanie miejscowo-znieczulające i hiperbaryczność w stosunku do płynu mózgowo-rdzeniowego preferowanym środkiem neurolytycznym jest fenol Założenie cewnika pozwala na podanie fenolu w sposób frakcjonowany, a właściwości znieczulające leku umożliwiają kontrolę zakresu blokady i poprawę bezpieczeństwa zabiegu Wysokie ryzyko poważnych powikłań neurologicznych (osłabienie siły mięśniowej kończyn dolnych, uszkodzenie funkcji zwieraczy) Przyczynami niepełnej skuteczności może być: zwłóknienie w kanale kręgowym, np. po radioterapii, co izoluje korzenie nerwowe od podawanego leku
Neuroliza/termolezja/kriolezja nerwów obwodowych: między-żebrowych, nadłopatkowych, potylicznych, międzyżebrowo-ramiennych	Ból nowotworowy spowodowany przerzutami do żeber lub wywołany naciekami na ścianę klatki piersiowej, zespoły bólowe ściany klatki piersiowej, ból po mastektomii/torakotomii Zespół bolesnego barku, ból kostny wynikający z przerzutów do łopatki, stawu barkowego lub kości ramiennej Neuralgia nadłopatkowa, neuralgia potyliczna, bóle głowy: napięciowe, Hortona, migrenowe, popunkcyjne Neuralgia międzyżebrowo-ramienna po mastektomii	Techniki proste, wymagają jednak monitorowania położenia igły/elektrody pod kontrolą USG, w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju powikłań (krwiak/podanie donaczyniowe/odma w przypadku blokady międzyżebrowej) Ze względu na nakładanie się dermatomów, w celu uzyskania dobrego efektu blokady międzyżebrowej, należy zniszczyć dwie sąsiadujące przestrzenie międzyżebrowe Neuroliza nerwów międzyżebrowych została całkowicie zastąpiona techniką termolezji/kriolezji
Neuroliza śródopłucnowa	Bóle opłucnej i ściany klatki piersiowej spowodowane nowotworami płuc, piersi, nerki, trzustki	Technika blokady prosta, tożsama z blokadą doopłucnową LZM opartą na technice spadku oporu Wprowadzenie igły nad górnym brzegiem żebra w pozycji na boku w linii środkowo-łopatkowej
Neuroliza/termolezja/kriolezja zwoju skrzydłowo-podniebiennego, termolezja zwoju Gassera	Neuralgia, neuropatia trójdzielna, atypowy ból twarzy, trójdzielno-aunomiczne bóle głowy, migrena, popunkcyjne bóle głowy, PHN 1 g. n. V, bóle twarzy spowodowane nowotworami twarzoczaszki	Trudne technicznie ze względu na znaczną zmienność budowy anatomicznej twarzoczaszki Wymagają doświadczenia i monitorowania położenia igły/elektrody pod torem wizyjnym RTG z ramieniem C oraz podania kontrastu, który w blokadzie zwoju skrzydłowo-podniebiennego powinien układać się punktowo na tle zatoki szczękowej, a w blokadzie zwoju Gassera monitorowanie pod torem wizyjnym RTG pomaga zlokalizować położenie otworu owalnego Objawy niepożądane w blokadzie zwoju skrzydłowo-podniebiennego są wynikiem błędów technicznych i nieprawidłowego zdeponowania środka neurolytycznego: owrządzenie rogówki (zaciekanie środka do oczodołu), porażenie nerwu twarzowego (zaciekanie środka w okolice wyrostka rylcowatego)
Neuroliza/termolezja/kriolezja zwoju gwiazdźstego	Bóle naczyniowe kończyny górnej, bóle po torakotomii i mastektomii, fantomowe, z obrzęku limfatycznego, PHN, zespół Pancoasta, CRPS	Neuroliza została zastąpiona techniką termolezji/kriolezji Trudna technicznie, wymaga doświadczenia i monitorowania położenia igły/elektrody pod kontrolą toru wizyjnego RTG z ramieniem C lub USG oraz podania kontrastu Powikłania: podanie donaczyniowe lub dokanałowe z uogólnioną reakcją toksyczną/całkowitym znieczuleniem rdzeniowym, odma opłucnowa, porażenie nerwu krtaniowego wstecznego i przeponowego, objaw Hornera

→

Tabela 6 cd. Najczęściej wykonywane techniki interwencyjne u chorych na nowotwory

Nazwa techniki zabiegu	Wskazania	Komentarz
Neuroliza spłotu trzewnego	Bóle trzewne w przebiegu nowotworów górnego piętra jamy brzusznej (rak głowy trzustki, żółćka, pęcherzyka, wątroby), PZT	Trudna technicznie, wymaga doświadczenia i monitorowania właściwego położenia końca igły pod kontrolą toru wizyjnego RTG z ramieniem C, TC w dostępie przezprzeponowym około- lub przezaortalnym lub USG w dostępie przednim oraz podania kontrastu, który powinien układać się linijnie na przedniej ścianie aorty brzusznej na wysokości Th12–L1 Powoduje wysoką blokadę współczulną, dlatego wymaga włączenia profilaktyki przed spadkiem ciśnienia Wysoka (70–85%) skuteczność w leczeniu bólu trzewnego, dla raka głowy trzustki (II A) Nieskuteczna w nowotworach trzonu i ogona trzustki ze względu na znaczne rozmiary guzów zlokalizowanych w tej okolicy uniemożliwiającej dobre oblanie środkiem neurolytycznym spłotu trzewnego
Termolezja nerwów trzewnych na wysokości Th11	Jak wyżej	Trudna technicznie, wymaga doświadczenia i monitorowania właściwego położenia końca elektrody pod kontrolą toru wizyjnego RTG z ramieniem C lub TC
Radioablacja spłotu trzewnego	Jak wyżej	Trudna technicznie, wymaga doświadczenia w celu dobrania bezpiecznej dla narządów dawki promieniowania jonizującego
Obustronna torakoskopowa splanchnectomia	Bóle w przebiegu raka trzonu i ogona trzustki, PZT	Obustronne przecięcie nerwów trzewnych pod kontrolą wzroku, zabieg powinien wykonać doświadczony chirurg endoskopowy Zabieg wymaga ułożenia chorego w pozycji na brzuchu, tak aby chirurg miał swobodny dostęp do obu jam płucnych, bez konieczności zmiany pozycji pacjenta w czasie zabiegu oraz intubacji rurką do wentylacji rozdzielno-płucnej i naprzemiennego spuszczenia obu płuc Pozbawiony ryzyka poważnych powikłań, w tym neurologicznych związanych z klasyczną neurolizą nerwów trzewnych Skuteczny przy guzach trzustki mających znaczne rozmiary
Neuroliza odcinka lędźwiowego pnia współczulnego	Bóle podbrzusza i kończyn dolnych zależne od układu współczulnego: ból naczyniowy, neuropatyczny (CRPS, PHN, FBSS, fantomowy), nowotworowy, pourazowy, zwyrodnieniowy	Łatwa technicznie, ale wymaga monitorowania właściwego położenia igieł przy użyciu toru wizyjnego RTG z ramieniem C oraz podania kontrastu, który powinien układać się linijnie wzdłuż mięśnia biodrowo-lędźwiowego Ze względu na znaczną długość odcinka lędźwiowego pnia współczulnego wskazana technika przy użyciu dwóch igieł wprowadzanych na wysokościach L2 i L4
Neuroliza spłotu podbrzusznego górnego	Bóle trzewne w przebiegu nowotworów miednicy mniejszej: macicy, prostaty, odbytnicy, pęcherza moczowego	Bardzo trudna technicznie, wymaga dużego doświadczenia i monitorowania właściwego położenia igły za pomocą toru wizyjnego RTG z ramieniem C (konieczne dwie projekcje AP i boczna, tak aby być pewnym, że kontrast, a następnie środek neurolytyczny zostaną podane na przednią powierzchnię trzonu L5–S1)
Neuroliza zwoju nieparzystego Waltera	Bóle nowotworowe okolicy krocza i odbytu, bóle fantomowe po resekcji odbytnicy, bóle krocza w przebiegu zespołu bólowego miednicy mniejszej	Prosta technicznie, wymaga monitorowania właściwego położenia końca igły za pomocą toru wizyjnego RTG oraz podania kontrastu lub USG W okolicę połączenia krzyżowo-guzicznego można dojść za pomocą zagiętej igły lub przez złącze krzyżowo-guziczne
Leki podawane dokanałowo	Ból nowotworowy oporny na stosowane leczenie lub nietolerowalne efekty uboczne farmakoterapii, brak możliwości zastosowania innych metod interwencyjnych	Około 2% chorych z bólem nowotworowym wymaga zastosowania leków dokanałowo (LZM, opioidów, kortykosteroidów, ketaminy, baklofenu, magnezu, zikonotydu) Cewnik ZO lub PP podłączany jest do pompy zewnętrznej lub implantowanej Przeciwwskazania: infekcja w miejscu wkłucia, zaburzenia krzepnięcia, guz w kanale kręgowym, przewidywane trudności w obsłudze pompy
Wertebroplastyka/kyfoplastyka	Przerzuty do trzonu kręgu, złamanie patologiczne lub osteoporozyczne	Nastrzyknięcie cementem kostnym w celu stabilizacji trzonu kręgu Zabieg powinien być wykonany przez doświadczonego ortopedę lub neurochirurga Skutecznie łagodzi dolegliwości bólowe przy stosunkowo niskim odsetku powikłań i akceptowalnym współczynniku korzyść/ryzyko

AP (*anterio-posterior*) — projekcja przednio-tylna; CRPS (*complex regional pain syndrome*) — złożony regionalny zespół bólowy; FBSS — *frontal behavioral spatial syndrome*; LZM — leki znieczulenia miejscowego; PHN (*postherpetic neuralgia*) — neuralgia popółpaścowa; PP — podpajęczynówkowo; PZT — przewlekle zapalenie trzustki; RTG — rentgen; USG — ultrasonografia; ZO — zewnątrzoponowo

regeneracji, którego czas trwania zależy od rozległości neurodestrukcji — zazwyczaj włókno nerwowe ulega regeneracji z prędkością około 1 mm/dobę. Lek podawany jest w okolicę nerwu, bez naruszania jego struktury.

Alkohol etylowy jest najstarszym i najczęściej używanym środkiem neurolytycznym o niskiej toksyczności, stosowanym w stężeniu 50–100% (najczęściej ok. 65%). Neuroliza alkoholowa występuje szybko i utrzymuje się przez 5–7 miesięcy. Do czynników ograniczających stosowanie alkoholu należy szybka dyfuzja w tkankach, która wymaga zastosowania dużych objętości, co powoduje, że trudniej jest uzyskać ograniczone przestrzenne działanie neurolytyczne. Podczas wstrzykiwania alkoholu chory może odczuwać ból i może wystąpić alkoholowe zapalenie nerwu. Ograniczenie podrażnienia tkanek przez alkohol można uzyskać, stosując mieszaninę z LZM, stężenie alkoholu wynosi wówczas około 65%; korzystne jest również przepłukanie igły 1–2 ml 0,9% NaCl lub lignokainy. Przypadkowe dostanie się alkoholu do tkanek może spowodować miejscową neuralgię.

W praktyce klinicznej wykonuje się głównie zabiegi neurodestrukcyjne w zakresie włókien i/lub zwojów współczulnych, neurodestrukcję korzeni czuciowych rdzenia kręgowego i wybiórczo nerwów mieszanych [49]. Najczęściej wykonywana neuroliza spłotu trzewnego zmniejsza natężenie bólu u 90% pacjentów z rakiem trzustki, natomiast całkowitą ulgę w bólu podaje do 60% pacjentów. Neuroliza pozwala na zmniejszenie dawki opioidów podawanych systemowo, natomiast nie zastępuje całkowicie leczenia farmakologicznego. Alternatywą neurolizy spłotu trzewnego może być neuroliza/termolezja nerwów trzewnych. Najczęstsze zastosowanie blokad i neuroliz u chorych na nowotwory przedstawiono w tabelach 4 i 5. Interwencyjne metody leczenia bólu mogą być związane z poważnymi powikłaniami, dlatego należy je wykonywać w specjalistycznych jednostkach po dokładnej analizie wskazań i przeciwwskazań [50].

Podsumowanie

W celu uzyskania optymalnego efektu terapii przeciwbólowej chorzy na nowotwory wymagają kompleksowej oceny klinicznej bólu, z rozpoznaniem patomechanizmu, natężenia i wzorca czasowego bólu, innych objawów, chorób współistniejących oraz zaburzeń w sferze psychologicznej, socjalnej i duchowej, które mogą przyczyniać się do cierpienia chorych i występowania bólu totalnego. Standardem leczenia jest postępowanie oparte na algorytmie drabiny analgetycznej WHO i indywidualizacja terapii bólu, w zależności od sytuacji klinicznej konkretnego pacjenta, z uwzględnieniem metod nefarmakologicznych. Należy także dążyć do

zapewnienia skutecznego leczenia innych objawów towarzyszących chorobie nowotworowej. Opieka paliatywna i wspierająca poprawiają jakość życia chorych na nowotwory, przyczyniając się do wydłużenia całkowitego czasu przeżycia oraz poprawy jakości życia rodzin i opiekunów. Podstawowe zasady farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory obejmują:

- podawanie analgetyków drogą doustną i przezskórną, jeżeli jest to możliwe i akceptowane przez chorych;
- podawanie analgetyków w regularnych odstępach czasu i doraźnie w epizodach nasilenia bólu (ból przebijający, epizodyczny);
- wybór analgetyku zależny głównie od natężenia bólu ocenianego przez chorych;
- dawkowanie leku dobierane indywidualnie: dawka optymalna zapewnia skuteczną analgezę przy akceptowalnych działaniach niepożądanych;
- zwracanie uwagi na szczegóły, monitorowanie skuteczności analgetycznej oraz działań niepożądanych, jakości życia chorych i rodzin.

Informacje o artykule i deklaracje

Finansowanie

Artykuł nie był finansowany.

Podziękowania

Brak.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020; 161(9): 1976–1982, doi: [10.1097/j.pain.0000000000001939](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939), indexed in Pubmed: [32694387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32694387/).
2. Higginson IJ, Murtagh F. Cancer pain epidemiology. In: Bruera E, Portenoy RK, ed. *Cancer Pain. Assessment and Management*. Cambridge University Press 2010: 37–52.
3. Breivik H, Cherny N, Collett B, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol*. 2009; 20(8): 1420–1433, doi: [10.1093/annonc/mdp001](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp001), indexed in Pubmed: [19244085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19244085/).
4. van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol*. 2007; 18(9): 1437–1449, doi: [10.1093/annonc/mdm056](https://doi.org/10.1093/annonc/mdm056), indexed in Pubmed: [17355955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17355955/).
5. De Walden-Gałuszko K, Majkowicz M. Psychologiczno-kliniczna ocena bólu przewlekłego. Wskazania dla lekarzy pierwszego kontaktu oraz poradni przeciwbólowych i paliatywnych. Akademia Medyczna, Gdańsk 2003.
6. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005; 114(1-2): 29–36, doi: [10.1016/j.pain.2004.12.010](https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.010), indexed in Pubmed: [15733628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15733628/).
7. Turczyn P, Kosińska B, Janikowska-Holoweńko D, et al. Translation and cross-cultural adaptation of the Polish Central Sensitization Inventory.

- Reumatologia. 2019; 57(3): 129–134, doi: [10.5114/reum.2019.86422](https://doi.org/10.5114/reum.2019.86422), indexed in Pubmed: [31462827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31462827/).
8. <https://opiekunrodzinny.pl/jestem-opiekunem/opiekuje-sie-chorym-doroslym/opieka-nad-chorym-porady/skuteczne-leczenie-bolu/leczenie-bolu-w-praktyce/> (21.04.2023).
 9. den Boer C, Dries L, Terluis B, et al. Central sensitization in chronic pain and medically unexplained symptom research: A systematic review of definitions, operationalizations and measurement instruments. *J Psychosom Res.* 2019; 117: 32–40, doi: [10.1016/j.jpsychores.2018.12.010](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.12.010), indexed in Pubmed: [30665594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30665594/).
 10. Löhre ET, Klepstad P, Bennett MI, et al. European Association for Palliative Care Research Network. From „Breakthrough” to „Episodic” Cancer Pain? A European Association for Palliative Care Research Network Expert Delphi Survey Toward a Common Terminology and Classification of Transient Cancer Pain Exacerbations. *J Pain Symptom Manage.* 2016; 51(6): 1013–1019, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2015.12.329](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.12.329), indexed in Pubmed: [26921493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26921493/).
 11. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al. Steering Committee of the European Association for Palliative Care (EAPC) Research Network. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer.* 2002; 94(3): 832–839, doi: [10.1002/cncr.10249](https://doi.org/10.1002/cncr.10249), indexed in Pubmed: [11857319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11857319/).
 12. Leppert W, Forycka M, Nosek K. Breakthrough and episodic pain in cancer patients – a new look. *Med Palliat.* 2016; 8(1): 9–16.
 13. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC), European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012; 13(2): e58–e68, doi: [10.1016/S1470-2045\(12\)70040-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70040-2), indexed in Pubmed: [22300860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22300860/).
 14. Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018; 29(Suppl 4): iv166–iv191, doi: [10.1093/annonc/mdy152](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy152), indexed in Pubmed: [30052758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30052758/).
 15. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents 2018.
 16. Bennett MI, Eisenberg E, Ahmedzai SH, et al. Standards for the management of cancer-related pain across Europe-A position paper from the EFIC Task Force on Cancer Pain. *Eur J Pain.* 2019; 23(4): 660–668, doi: [10.1002/ejp.1346](https://doi.org/10.1002/ejp.1346), indexed in Pubmed: [30480345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30480345/).
 17. Paice JA, Bohlke K, Barton D, et al. Use of Opioids for Adults With Pain From Cancer or Cancer Treatment: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2023; 41(4): 914–930, doi: [10.1200/JCO.22.02198](https://doi.org/10.1200/JCO.22.02198), indexed in Pubmed: [36469839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36469839/).
 18. Corli O, Fioriani I, Roberto A, et al. CERP STUDY OF PAIN GROUP (List of collaborators). Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV „real life” trial on the variability of response to opioids. *Ann Oncol.* 2016; 27(6): 1107–1115, doi: [10.1093/annonc/mdw097](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw097), indexed in Pubmed: [26940689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26940689/).
 19. Reid CM, Gooberman-Hill R, Hanks GW. Opioid analgesics for cancer pain: symptom control for the living or comfort for the dying? A qualitative study to investigate the factors influencing the decision to accept morphine for pain caused by cancer. *Ann Oncol.* 2008; 19(1): 44–48, doi: [10.1093/annonc/mdm462](https://doi.org/10.1093/annonc/mdm462), indexed in Pubmed: [18073222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18073222/).
 20. De Conno F, Ripamonti C, Fagnoni E, et al. MERITO Study Group. The MERITO Study: a multicentre trial of the analgesic effect and tolerability of normal-release oral morphine during „titration phase” in patients with cancer pain. *Palliat Med.* 2008; 22(3): 214–221, doi: [10.1177/0269216308088692](https://doi.org/10.1177/0269216308088692), indexed in Pubmed: [18477715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18477715/).
 21. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al. Early Strong Opioid Treatment Study (ESOT) Investigators. Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain. *J Clin Oncol.* 2016; 34(5): 436–442, doi: [10.1200/JCO.2015.61.0733](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.0733), indexed in Pubmed: [26644526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26644526/).
 22. Riley J, Branford R, Droney J, et al. Morphine or oxycodone for cancer-related pain? A randomized, open-label, controlled trial. *J Pain Symptom Manage.* 2015; 49(2): 161–172, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2014.05.021](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2014.05.021), indexed in Pubmed: [24975432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24975432/).
 23. Zecca E, Brunelli C, Bracchi P, et al. Comparison of the tolerability profile of controlled-release oral morphine and oxycodone for cancer pain treatment. An open-label randomized Controlled trial. *J Pain Symptom Manage.* 2016; 52(6): 783–794.e6, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2016.05.030](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.05.030), indexed in Pubmed: [27742577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27742577/).
 24. Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, et al. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliat Med.* 2012; 26(1): 50–60, doi: [10.1177/0269216311418869](https://doi.org/10.1177/0269216311418869), indexed in Pubmed: [21937568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21937568/).
 25. Ahmedzai SH, Leppert W, Janecki M, et al. Long-term safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate-to-severe chronic cancer pain. *Support Care Cancer.* 2015; 23(3): 823–830, doi: [10.1007/s00520-014-2435-5](https://doi.org/10.1007/s00520-014-2435-5), indexed in Pubmed: [25218610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25218610/).
 26. Wang DD, Ma TT, Zhu HD, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain: Trial sequential analysis of 3406 patients from 35 randomized controlled trials. *J Cancer Res Ther.* 2018; 14(Supplement): S14–S21, doi: [10.4103/0973-1482.171368](https://doi.org/10.4103/0973-1482.171368), indexed in Pubmed: [29578144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29578144/).
 27. Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I, et al. A network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes. *J Pain Symptom Manage.* 2014; 47(4): 772–785.e5, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2013.05.020](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.05.020), indexed in Pubmed: [23981487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23981487/).
 28. Cachia E, Ahmedzai SH. Transdermal opioids for cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2011; 5(1): 15–19, doi: [10.1097/SPC.0b013e3283437a39](https://doi.org/10.1097/SPC.0b013e3283437a39), indexed in Pubmed: [21325999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21325999/).
 29. Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M, et al. Buprenorphine for treating cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015(3): CD009596, doi: [10.1002/14651858.CD009596.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009596.pub4), indexed in Pubmed: [25826743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25826743/).
 30. Zajączkowska R, Przewłocka B, Kocot-Kępska M, et al. Tapentadol - A representative of a new class of MOR-NRI analgesics. *Pharmacol Rep.* 2018; 70(4): 812–820, doi: [10.1016/j.pharep.2018.01.005](https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.01.005), indexed in Pubmed: [29921501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29921501/).
 31. Wiffen PJ, Derry S, Naessens K, et al. Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015(9): CD011460, doi: [10.1002/14651858.CD011460.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011460.pub2), indexed in Pubmed: [26403220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26403220/).
 32. Nicholson AB, Watson GR, Derry S, et al. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2(2): CD003971, doi: [10.1002/14651858.CD003971.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003971.pub4), indexed in Pubmed: [28177515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28177515/).
 33. Wiffen PJ, Wee B, Derry S, et al. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 7(7): CD012592, doi: [10.1002/14651858.CD012592.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012592.pub2), indexed in Pubmed: [28683172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28683172/).
 34. Wordliczek J, Kotlińska-Lemieszek A, Leppert W, et al. Pharmacotherapy of pain in cancer patients - recommendations of the Polish Association for the Study of Pain, Polish Society of Palliative Medicine, Polish Society of Oncology, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy and Association of Polish Surgeons. *Pol Przegl Chir.* 2018; 90(4): 55–84, doi: [10.5604/01.3001.0012.2904](https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.2904), indexed in Pubmed: [30293970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30293970/).
 35. Leppert W, Wordliczek J. Recommendations for assessment and management of pain in cancer patients. *Oncol Clin Pract.* 2018; 14(1): 1–14, doi: [10.5603/OCP.2018.0005](https://doi.org/10.5603/OCP.2018.0005).
 36. Kalso E. Clinical pharmacology of opioids in the treatment of pain. In: Mogil J, ed. *Pain 2010 – An Updated Review*. IASP Press, Seattle 2010: 207–216.
 37. Ruano A, García-Torres F, Gálvez-Lara M, et al. Psychological and Non-Pharmacologic Treatments for Pain in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2022; 63(5): e505–e520, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2021.12.021](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2021.12.021), indexed in Pubmed: [34952171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34952171/).
 38. Pyszora A, Jagielski D, Jagielska A. Physiotherapy for myofascial pain syndrome in cancer patient. *Med Palliat Prakt.* 2015; 9(2): 55–58.
 39. Hurlow A, Bennett MI, Robb KA, et al. Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 2012(3): CD006276, doi: [10.1002/14651858.CD006276.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006276.pub3), indexed in Pubmed: [22419313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22419313/).
 40. Paley CA, Johnson MI, Tashani OA, et al. Acupuncture for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015(10): CD007753, doi: [10.1002/14651858.CD007753.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007753.pub3), indexed in Pubmed: [26468973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26468973/).
 41. He Y, Guo X, May BH, et al. Clinical Evidence for Association of Acupuncture and Acupressure With Improved Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol.* 2020; 6(2): 271–278, doi: [10.1001/jamaoncol.2019.5233](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.5233), indexed in Pubmed: [31855257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31855257/).
 42. Yang J, Wahner-Roedler DL, Zhou X, et al. Acupuncture for palliative cancer pain management: systematic review. *BMJ Support Palliat Care.* 2021; 11(3): 264–270, doi: [10.1136/bmjspcare-2020-002638](https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2020-002638), indexed in Pubmed: [33441387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33441387/).
 43. Kocot-Kępska M, Mitka K, Rybicka M, et al. The role of physical activity in cancer patients: a narrative review. *Palliat Med Pract.* 2021; 15(3): 254–262.

44. Warth M, Zöller J, Köhler F, et al. Psychosocial Interventions for Pain Management in Advanced Cancer Patients: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Oncol Rep.* 2020; 22(1): 3, doi: [10.1007/s11912-020-0870-7](https://doi.org/10.1007/s11912-020-0870-7), indexed in Pubmed: [31965361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31965361/).
45. Braunwalder C, Müller R, Glisic M, et al. Are positive psychology interventions efficacious in chronic pain treatment? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Med.* 2022; 23(1): 122–136, doi: [10.1093/pm/pnab247](https://doi.org/10.1093/pm/pnab247), indexed in Pubmed: [34347095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34347095/).
46. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(3 Suppl): S3–14, doi: [10.4065/mcp.2009.0649](https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0649), indexed in Pubmed: [20194146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20194146/).
47. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015; 14(2): 162–173, doi: [10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0), indexed in Pubmed: [25575710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25575710/).
48. Miszczyk M, Wydmański J, Kocot-Kępska M, et al. Noninvasive celiac plexus radiosurgery in palliative treatment for patients with symptomatic pancreatic cancer. *Contemp Oncol (Pozn).* 2021; 25(2): 140–145, doi: [10.5114/wo.2021.107689](https://doi.org/10.5114/wo.2021.107689), indexed in Pubmed: [34667441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34667441/).
49. Garg R, Joshi S, Mishra S, et al. Evidence based practice of chronic pain. *Indian J Palliat Care.* 2012; 18(3): 155–161, doi: [10.4103/0973-1075.105684](https://doi.org/10.4103/0973-1075.105684), indexed in Pubmed: [23439674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23439674/).
50. Bhatnagar S, Gupta M. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Interventional Pain Management in Cancer Pain. *Indian J Palliat Care.* 2015; 21(2): 137–147, doi: [10.4103/0973-1075.156466](https://doi.org/10.4103/0973-1075.156466), indexed in Pubmed: [26009665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26009665/).