

## Zastosowanie technik interwencyjnych w leczeniu opornego bólu nowotworowego. Część 2. Techniki dokanałowego podawania leków

### *Interventional techniques for the management of cancer pain. Part 2. Intrathecal drug delivery techniques*

Elwira Góraj

Oddział Medycyny Paliatywnej, Klinika Diagnostyki Onkologicznej, Kardioponkologii i Medycyny Paliatywnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

#### Streszczenie

Specjalistyczne ośrodki leczenia bólu powinny oferować pacjentom szeroki zakres metod leczenia bólu, zarówno zachowawczych, jak i interwencyjnych (zabiegowych). Mamy do wglądu coraz więcej badań potwierdzających znaczenie terapeutyczne metod zabiegowych w leczeniu bólu nowotworowego i zasadności ich zastosowania nawet w zaawansowanym stadium choroby, szczególnie w przypadkach bólu opornego na leczenie farmakologiczne zachowawcze. W artykule omówiono wybrane techniki leczenia bólu wykonywane w obrębie kanału rdzeniowego. Opisano zarówno zabiegi neurodestrukcyjne (neurolizy), jak i techniki dokanałowego podawania leków. W większości przypadków ich skuteczność jest wysoka, różnią się natomiast poziomem bezpieczeństwa i jakością objawów ubocznych. W części 2 przedstawiono, zdecydowanie częściej wykonywane, znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe ciągle z zastosowaniem opioidów, przez założony cewnik lub implantowany port. Coraz dłuższa jest lista leków dopuszczonych do stosowania dokanałowego, które wzmacniają efekt opioidów. Najczęściej stosowanymi są morfina, klonidyna i ketamina. Niedawno pojawił się na rynku nowy lek – zikonotylna, który zwiększył skuteczność tej metody w przypadku pacjentów paliatywnych. Leki są najczęściej stosowane w kombinacjach zgodnie z algorytmem postępowania w terapii dokanałowej wg *Polyanalgesic Consensus Conference* dla bólu somatycznego i neuropatycznego.

**Słowa kluczowe:** ból oporny, metody interwencyjne, blokady centralne.

#### Abstract

The Pain Management Center specialist offers a wide range of treatment options, standard, conservative, and the most advanced surgical pain treatment. Regarding many research studies confirm the therapeutic importance of interventional (surgical) cancer pain treatment and validity of using even in advanced stage of the disease, especially in cases when pain is resistance to conservative pharmacological treatment. In the article were discussed selected interventional methods for the treatment of chronic pain, of spinal origin. Both neurodestructive techniques and intrathecal drug administration were describes. In most cases their effectiveness is high, but they differ in safety profile and intensity of side effects. More often subarachnoid/extradural continuous analgesia with opioids given through inserted catheter or implanted port is performed. List of approved for intrathecal use drugs which enhanced opioids is getting longer. Most commonly used are: morphine, clonidine, ketamine. The emergence on the market of the new drug ziconotide, undoubtedly make this technique more popular and effective for palliative patients. The drugs are most often used in combination according to recommendation algorithm describes by the Polyanalgesic Consensus Conference for somatic and neuropathic pain.

**Key words:** refractory pain, interventional technique, central block.

Adres do korespondencji

dr n. med. Elwira Góraj, Oddział Medycyny Paliatywnej, Klinika Diagnostyki Onkologicznej, Kardioponkologii i Medycyny Paliatywnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, e-mail: [elwira.goraj@pib-nio.pl](mailto:elwira.goraj@pib-nio.pl)

## WSTĘP

Zapewnienie skutecznej kontroli bólu w zaawansowanej chorobie nowotworowej bywa wyzwaniem dla onkologów i specjalistów medycyny paliatywnej. Często w tych przypadkach uciekamy się do metod zabiegowych leczenia bólu lub innej drogi podania leku, co stanowi element multidyscyplinarnego podejścia do leczenia bólu. Zastosowanie znieczulenia dokanałowego ciągłego jest wskazane, gdy zawiodły wszystkie inne sposoby uśmierzania bólu (farmakoterapia drogą doustną i parenteralną) lub występują liczne objawy uboczne ww. metod, takie jak nudności, wymioty, zaparcia, nadmierna sedacja.

Znieczulenie dokanałowe ma niewątpliwe zalety, choćby mniejszą liczbę objawów ubocznych w porównaniu z podawaniem leków metodami tradycyjnymi (w tym parenteralnie). Opioidy podane centralnie zapewniają analgezję rdzeniową i nadrdzeniową, a dodanie leków znieczulenia miejscowego (LZM) dodatkowo wzmacnia efekt przeciwbólowy.

Rdzeń kręgowy jest miejscem przetwarzania sygnałów bólowych i docelowym miejscem działania wielu środków farmakologicznych stosowanych w leczeniu bólu. Zaletą podawania leków w bezpośredniej bliskości rdzenia kręgowego jest łatwość uzyskania wysokiego stężenia przy zastosowaniu względnie niskich dawek. Efektem końcowym jest uzyskanie lepszej kontroli bólu przy niższym ryzyku wystąpienia skutków ubocznych. Najczęściej podawanymi dokanałowo lekami są morfina, bupiwakaina i klonidyna. Od niedawna dostępny jest jeszcze jeden lek – zikonotyna. Pomimo uzyskiwanych dobrych i bardzo dobrych efektów analgetycznych, znieczulenie centralne jest metodą zarezerwowaną dla specjalistów leczenia bólu z dużym doświadczeniem, gdyż potencjalne komplikacje mogą być katastrofalne.

## ZNIECZULENIE ZEWNĄTRZOPONOWE I PODPAJĘCZYNÓWKOWE CIĄGŁE

### Techniki znieczulenia centralnego

Znieczulenie dokanałowe jest metodą bezpośredniego znieczulenia rdzenia kręgowego i korzeni nerwów rdzeniowych. Główną zaletą jest możliwość ograniczenia dawek leków opioidowych i koanalgetyków oraz zmniejszenie objawów niepożądanych.

Przestrzeń zewnątrzoponowa zawarta jest między dwiema blaszkami opony twardej rdzenia kręgowego – wewnętrzną, łączącą się z pajęczynówką, i zewnętrzną, wyściełającą kanał kręgowy od otworu potylicznego wielkiego do zamknięcia otworu krzyżowego przez więzadło krzyżowo-guziczne. Worek opony twardej kończy się w połowie długości kanału kości krzyżowej na dolnej krawędzi S2.

Z rdzenia kręgowego odchodzi 8 nerwów szyjnych, 12 nerwów piersiowych, 5 nerwów lędźwiowych, 5 nerwów krzyżowych i 1–2 nerwy guziczne. Każdy nerw rdzeniowy zespała się z rdzeniem kręgowym dwoma korzeniami: przednim – zawierającym włókna ruchowe, przewodzącym impulsy odśrodkowe, i tylnym – zawierającym włókna czuciowe, przewodzącym impulsy dośrodkowe. Część boczną tworzą małe niezmielinizowane włókna przewodzące ból i temperaturę, a część przyśrodkową – silnie zmielinizowane włókna nerwowe przewodzące dotyk i czucie głębokie.

Blokada wszystkich piersiowych nerwów rdzeniowych powoduje unieruchomienie mięśni międzyżebrowych, objawiające się zmniejszeniem pojemności życiowej płuc o ok. 20% i jeszcze większym zmniejszeniem wydechowej objętości zapasowej.

Cewniki dokanałowe to jedna z metod o wysokiej skuteczności stosowanych w bólu opornym na leczenie zachowawcze. Należy uściślić pojęcie bólu opornego na leczenie – jest najczęściej opisywany jako oporny na działanie opioidów stosowanych doustnie i parenteralnie. Część ekspertów wymienia również brak efektów metod interwencyjnych obwodowych lub też niezakwalifikowanie się pacjenta do takich metod leczenia.

### Kwalifikacja pacjentów – ocena mechanizmu bólu

Lekarz musi ocenić, czy mechanizm bólu jest czysto nocyceptorowy czy też występują dodatkowe czynniki nasilające odczuwanie bólu, w tym emocjonalne, takie jak lęk i depresja.

Analizując dotychczasowe leczenie, zwracamy uwagę, czy przez odpowiednio długi czas miareczkowane były opioidy, a dawka końcowa była adekwatna do natężenia bólu i jak była tolerowana. Ważne jest ustalenie, czy zastosowana została rotacja opioidów, jak również czy wykorzystano metody interwencyjne i z jakim efektem. Kolejną kwestią jest dalsza opieka nad pacjentem. Zanim podejmiemy decyzję o rozpoczęciu analgezji dokanałowej, musimy się upewnić, czy pacjent może być wypisany do domu (hospicjum) z cewnikiem i czy będzie miał zapewnioną opiekę odpowiednio wyszkolonego personelu, który przejmie kontrolę nad pielęgnacją cewnika i dawkowaniem dokanałowym opioidów/koanalgetyków. Jeśli pacjent oczekuje na hospicjum, należy ustalić, czy hospicjum akceptuje pacjentów z cewnikami centralnymi, a personel ma odpowiednie kwalifikacje.

W odniesieniu do oceny anatomii kanału kręgowego oraz przebiegu i zaawansowania choroby podstawowe kryteria, które powinny być spełnione, to:

- prognoza przeżycia dłuższa niż 3 miesiące,
- niepowodzenie leczenia konserwatywnego,

- pacjent współpracujący i stabilny psychicznie,
- brak cech infekcji w miejscu wprowadzenia cewnika, brak zaburzeń krzepnięcia,
- brak istotnych patologii kanału kręgowego.

Potencjalnymi kandydatami do prowadzenia analgezji dokanałowej są pacjenci, u których:

- podwyższenie dawek leków przeciwbólowych (zarówno opioidów, jak i koanalgetyków) do wartości maksymalnie tolerowanych nie przyniosło dobrej kontroli bólu,
- efektywna dawka nie może być osiągnięta z powodu złej tolerancji leków,
- rotacja opioidów jest nieskuteczna.

W przypadku planowanego znieczulenia ciągłego, w celu długoterminowego leczenia bólu zalecane jest wprowadzenie cewnika do przestrzeni podpajęczynówkowej, gdzie cewnik zazwyczaj funkcjonuje dłużej. W momencie podania dokanałowego środka znieczulającego przenika przez pajęczynówkę i istotę białą rdzenia kręgowego, aby dotrzeć do celu, którym są receptory rogów tylnych. Po kilkudniowej pozytywnej próbie podawania dokanałowego opioidów i uzyskaniu zmniejszenia bólu o minimum 50% można rozważyć implantację portu podpajęczynówkowego [1–4].

## PROCEDURA ZAŁOŻENIA I UAKTYWNIENIA CEWNIKA ZEWNĄTRZOPONOWEGO

Założenie cewnika zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego jest procedurą anestezjologiczną. Każdy zespół ma najczęściej własną kartę kontroli implantacji centralnej cewników, odnotowywania dawki testującej i dawek terapeutycznych oraz występujących problemów.

Istotne dane, jakie powinna zawierać dokumentacja, to:

- wysokość i głębokość założenia cewnika (najczęściej 3–4 cm poza dystalny koniec igły Tuohy),
- kierunek wprowadzenia cewnika (jeden z czynników oceny dawki skutecznej),
- czas założenia i wymiany filtrów antybakteryjnych, sposób umocowania cewnika.

Dawka testowa dla poziomu zewnątrzoponowego wynosi najczęściej 4 ml 0,5% bupiwakainy z adrenaliną. Dodanie adrenaliny szybko testuje podanie donaczyniowe, powodując tachykardię.

Przy zastosowaniu LZM o stężeniu 0,5% dawka 50–100 mg (10–20 ml) daje umiarkowany do całkowitego blok motoryczny. Przy stężeniu 0,25% zalecana dawka to 25–50 mg (10–20 ml).

Kolejne bolusy są najczęściej podawane w odstępach 6-godzinnych.

W przypadkach zbyt silnej blokady motorycznej należy zmniejszyć stężenie LZM [2–4].

## Najczęstsze dawkowanie

Leczenie rozpoczyna się od niskiej dawki morfiny, np. 0,5 mg/ml, z/lub bez bupiwakainy. Jeśli podawana jest w pompie, to prędkość infuzji wynosi 0,2 ml/godz., co jest równe 0,1 mg/godz.

W czasie podawania opioidów przez cewnik pacjent powinien nadal przyjmować leki opioidowe i koanalgetyki innymi drogami (*p.o.*, *s.c.*) w celu uzyskania dobrej kontroli bólu.

## Ocena skuteczności leczenia

Za efekt satysfakcjonujący uznaje się zmniejszenie natężenia bólu o minimum 60%, bardzo dobry – całkowite zniesienie bólu. Efekt minimalny to  $\leq 20\%$ , słaby 20–40%, zadowalający 40–60%, dobry  $> 60\text{--}80\%$ , bardzo dobry 80–100%. Ocenę bólu prowadzi się minimum trzy razy dziennie. Przez pierwsze 24–48 godz. powinna być monitorowana saturacja krwi tętniczej i liczba oddechów.

Poza oceną natężenia bólu analizuje się: jakość snu (liczbę nieprzerwanych godzin snu), poprawę ogólnego funkcjonowania, w tym stopnia niezależności w wykonywaniu podstawowych czynności życiowych, oraz objawy uboczne [3, 5].

## Pielęgnacja cewnika

Cewnik powinien być przymocowany do skóry Tegadermem, co umożliwi ocenę skóry wokół miejsca wkłucia. Stan zapalny skóry wokół cewnika czy wydobywająca się treść ropna, jak również objawy sugerujące podrażnienie lub zapalenie opon – silny ból głowy, wzrost temperatury – są wskazaniem do usunięcia cewnika. W takim przypadku konieczna jest konsultacja neurologiczna i pilne badanie rezonansem magnetycznym kanału kręgowego. Usunięty cewnik, niezależnie od przyczyny, należy wysłać na badanie mikrobiologiczne.

W przypadkach niedrożności cewnika zewnątrzoponowego należy wykluczyć przyczyny mechaniczne (zagięcie, ucisk) i można podjąć próbę podciągnięcia cewnika o 1–2 cm [1, 4].

## Objawy uboczne

Objawy uboczne są związane głównie z podawaniem dokanałowym morfiny i typowe dla opioidów: nudności i wymioty, świąd, przejściowe halucynacje i konfuzja, możliwe jest wystąpienie zaburzeń oddechowych.

Objawy związane ze środkami znieczulenia miejscowego to: przejściowe parestezje, epizodyczna hipotensja, zatrzymanie moczu, przejściowe nietrzymanie moczu.

Rzadko spotykanym powikłaniem towarzyszącym dokanałowym wlewom morfiny jest obwodowy obu stronny obrzęk kończyn dolnych wraz z przybieraniem na wadze. Objawy ustępują w krótkim czasie po zakończeniu wlewu.

W przypadku pacjentów z rozpoznaniem guzem śródkanałowym lub okołokanałowym przed rozważeniem znieczulenia zewnątrzoponowego należy wykonać badanie rezonansem magnetycznym, aby dobrze zlokalizować i ocenić rozprzestrzenienie się guza. Jeśli guz znajduje się w bliskim sąsiedztwie planowanego miejsca znieczulenia, należy rozważyć inną metodę.

Ocena wymiarów kanału kręgowego (wykluczenie ewentualnych zwężeń) jest zalecana przed każdym długotrwałym znieczuleniem, szczególnie w odcinku szyjnym lub w przypadku pacjentów, u których w przeszłości notowano nietypowy przebieg znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego. Pozwala to oszacować stosunek ryzyka do korzyści. Patologiami kanału kręgowego mogącymi istotnie wpłynąć na zakres znieczulenia są: znaczne stenozy kanału kręgowego, w tym przerost więzadła żółtego, choroby dysku, zewnątrzoponowe tłuszczaki, cysty, wyściółczaki. Część zmian może wynikać z przebytych urazów kręgosłupa. Wśród groźnych powikłań znieczulenia zewnątrzoponowego/podpajęczynówkowego wymienia się również zawał struktur rdzenia kręgowego, pnia przedłużonego, mózgu i mózdzku.

Wystąpienie zespołu ogona końskiego w przebiegu znieczulenia dokanałowego jest najczęściej związane z występowaniem znacznego stopnia stenozy w końcowym odcinku kanału kręgowego, obecności krwiaka lub ropnia.

Współistniejące zaburzenia neurologiczne, w tym neuropatie obwodowe, stanowią przeciwwskazanie względne do znieczulenia regionalnego i centralnego. W przypadku pacjentów paliatywnych i uporczywego bólu czynnik ten ma mniejsze znaczenie.

W przypadkach zastosowania analgezji ciągłej, szczególnie u pacjentów obciążonych, należy kontynuować obserwację w kierunku ewentualnych obja-

wów neurologicznych, które mogą wystąpić nawet do 2 tygodni po zakończeniu znieczulenia [2, 5–8].

## Przeciwwskazania

Bezwzględny przeciwwskazaniem do założenia cewnika dokanałowego są: infekcje, zarówno uogólnione, jak i miejscowe, alergia na stosowany materiał cewnika lub portu, pozytywny wywiad w kierunku uzależnień lekowych, zaburzenia psychiczne w wywiadzie (psychozy, demencja, inne). Względny przeciwwskazaniem jest prowadzona profilaktyka lub terapia przeciwzakrzepowa, która nie może zostać przerwana. Jako inne przeciwwskazania względne wymienia się: niski wskaźnik masy ciała (pacjent kachektyczny), dużego stopnia tolerancję na opioidy, brak zapewnionej opieki rodziny/opiekunów, trudny dostęp do placówki mogącej kontynuować leczenie w warunkach domowych [1, 2, 4].

## Leki stosowane w dokanałowym leczeniu bólu

### Morfina

W Polsce podstawowym lekiem podawanym dokanałowo jest morfina spinal (Morphini sulfas 0,1%). Morfina jako agonista receptora mu wiąże się z receptorami w istocie galaretowatej znajdującej się w rogach tylnych rdzenia. Receptory pre- i postsynaptyczne aktywowane przez morfinę tłumią wstępującą aktywność neuronów przewodzących bodźce bólowe.

### Leki znieczulenia miejscowego

Spośród LZM stosowane są preparaty długo działające – bupiwakaina i ropiwakaina w stężeniach 0,25–0,375%. Przy stężeniu 0,375% może pojawić się częściowa blokada motoryczna [3, 5].

### Baklofen

Baklofen działa na receptory GABA (*gamma-aminobutyric acid*, kwas gamma-aminomasłowy). W Polsce jest zarejestrowany do podawania jedynie w spastyczności wynikającej z porażenia mózgowego lub stwardnienia rozsianego [3, 4, 9].

### Ketamina

Ketamina jest niekompetycyjnym antagonistą receptorów NMDA (receptor N-metylo-D-asparaginy), pobudzanych przez L-glutaminian. Racemiczny roztwór ketaminy zawiera konserwanty chlorek benzetoniowy lub chlorobutanol – substancje, które są prawdopodobnie odpowiedzialne za neurotoksyczność leku. Postać ketaminy S(+) jest wolna od

**Tabela 1.** Przeliczenie dawek morfiny w zależności od drogi podania

Droga podania	Przelicznik względem dawki doustnej	Przykłady przeliczeń
zewnątrzoponowa	1 : 30	10 mg MF z.o. = 300 mg p.o.
podpajęczynówkowa	1 : 300	1 mg MF p.p. = 300 mg p.o.
dożylna	1 : 3	100 mg MF i.v. = 300 mg p.o.

z.o. – zewnątrzoponowo, p.p. – podpajęczynówkowo, i.v. – dożylnie, p.o. – doustnie, MF – morfina



konserwantów i wydaje się odpowiednia do podawania zewnątrzoponowego. Obecnie nie dysponujemy wystarczającymi dowodami, w tym badaniami histologicznymi, potwierdzającymi bezpieczeństwo tej formy. W dostępnych doniesieniach klinicznych pojedyncze i wielokrotne podania wydają się wolne od działań neurotoksycznych.

Dostępna w Polsce postać ketaminy (Ketalar) zawiera chlorek benzetonioowy i nie jest formą dostosowaną do podawania zewnątrzoponowego. Jeśli podejmuje się ryzyko, należy stosować ją z wielką ostrożnością i w szczególnych wskazaniach paliatywnych.

Forma racemiczna powoduje m.in. procesy wakuolizacji (zwyrodnienia wodniczki).

Kozek, Sator-Katzenschlager i Kress opisują zmiany degeneracyjne w obrębie układu nerwowego również po zastosowaniu formy S(+). W badaniu histopatologicznym opisywane są zjawiska kurczenia się nerwów, neurofagii i rozrostu gleju przy dawkach ketaminy 50 mg/dobę podawanych przez 28 dni.

Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) uznała ketaminę za lek do stosowania w leczeniu opornego bólu neuropatycznego w celu zmniejszenia dawki maksymalnej opioidów oraz w przypadkach tolerancji na opioidy.

Stosowana dawka dobową to najczęściej 22,5 mg/dobę. Przy dawce 67,2 mg/dobę obserwowano ostre epizody psychotyczne. Mogą pojawić się takie objawy uboczne, jak w przypadku stosowania ketaminy *i.v.* Mimo to należy uznać ketaminę za mocny wariant leczenia silnego bólu neuropatycznego opornego na konwencjonalną terapię [9–13].

### Klonidyna

Klonidyna podana dokanałowo ma złożony mechanizm działania – presynaptycznie hamuje uwalnianie neuroprzekaźników, postsynaptycznie zwiększa hiperpolaryzację błony. Działa przeciwbólowo jako selektywny częściowy agonista receptorów  $\alpha$ -2-adrenergicznych, aktywując postsynaptyczne receptory  $\alpha$ -2 w istocie galaretowatej rdzenia. Klonidyna jest szczególnie skuteczna w bólu neuropatycznym. Nie działa na receptory opioidowe, wyka-

zuje działanie synergistyczne z opioidami. Zwiększa również wydzielanie acetylocholino (ACh) w rdzeniu kręgowym. Jej działanie jest blokowane przez johimbina (bloker receptorów alfa-2-adrenergicznych) i antagonistów receptorów cholinergicznych.

Klonidyna w małych dawkach, 15–30  $\mu$ g, znacząco przedłuża blokadę sensoryczną. Zalecany przedział dawek w leczeniu bólu wynosi 75–450  $\mu$ g. Sedacja może wystąpić przy dawkach 150–450  $\mu$ g. Spadki ciśnienia obserwuje się już przy dawkach 75  $\mu$ g, jeśli jest podawana łącznie z morfiną. Podawana jako jedyny analgetyk jest bezpieczna hemodynamicznie do dawki 150  $\mu$ g. Nie jest zarejestrowana w Polsce do podawania dokanałowego [9, 14–16].

### Zikonotyna

Wskazaniem do stosowania zikonotyny jest silny przewlekły ból u dorosłych, u których stosuje się znieczulenie dokanałowe. Lek ten jest syntetycznym peptydem, odpowiednikiem naturalnej substancji zwanej omega-kono-peptydem, konotoksyny ( $\omega$ -MVIIA) zawartej w jadzie ślimaka *Conus magus*. Jest silnym selektywnym blokerem kanałów wapniowych typu N występujących jedynie w neuronach i kontrolujących neurotransmisję. Zikonotyna działa na poziomie rdzenia kręgowego. Ponieważ nie przenika przez barierę krew–mózg, może być podawana jedynie dokanałowo. Zdecydowanie skuteczniej działa w bólu nocycyptywnym.

Dawka początkowa wynosi zazwyczaj 2,4  $\mu$ g/dobę i może być zwiększana stopniowo o średnio 2,0  $\mu$ g/dobę do dawki maksymalnej 21,6  $\mu$ g/dobę. Minimalny odstęp między kolejnymi zwiększeniami dawek wynosi 24 godziny, jednak zalecane jest podawanie leku nie częściej niż co 48 godzin. W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych dawkę należy zmniejszyć.

Średnia skuteczna dawka to ok. 9,6  $\mu$ g/dobę podawanych we wlewie ciągłym.

W porównaniu z podawaną dokanałowo morfiną zikonotyna: nie powoduje niewydolności oddechowej, nie rozwija tolerancji, nie wywołuje zespołu odstawienia, nie powoduje formowania ziarniników na zakończeniu cewnika [3, 9, 17, 18].

**Tabela 2.** Porównanie objawów niepożądanych opioidów i zikonotyny

Objaw	Opioid	Zikonotyna
objawy farmakologiczne	nudności, świąd skóry, zaparcia, retencja moczu	objawy głównie neurologiczne
supresja hormonalna	retencja płynów, zaburzenia funkcji seksualnych	brak danych
formowanie ziarniników	możliwe	brak danych
działanie odwracalne po podaniu antagonisty	nie	tak
działanie odwracalne po zakończeniu podawania	tak	tak

## Leki steroidowe

Mechanizm działania sterydów: zahamowanie fosfolipazy A2, enzymu wiążącego się z błonami lipidowymi komórek i biorącego udział w procesach zapalnych, zahamowanie transmisji w neuronach i włóknach nocycyptywnych C oraz zmniejszenie przepuszczalności kapilarnej i w konsekwencji zmniejszenie miejscowego obrzęku.

Kliniczna wartość stosowania dokanałowego kortykosteroidów opiera się na opiniach ekspertów i opisach przypadków. Nie dysponujemy badaniami, które spełniałyby kryteria *evidence-based medicine* (EBM). Według deklaracji amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) skuteczność i bezpieczeństwo podawania zewnątrzoponowego kortykosteroidów nie zostały ustalone. W ostrzeżeniach publikowanych przez FDA wymieniane są groźne, aczkolwiek niezmiernie rzadkie powikłania neurologiczne, takie jak utrata wzroku, udar, niedowład i zgon. Agencja klasyfikuje dokanałowe stosowanie sterydów jako metodę *off-label*, choć powołano grupy ekspertów pracujące nad standaryzacją tej procedury.

Preparaty występujące w postaci zawiesiny mogą indukować agregację krwinek czerwonych, a w konsekwencji blokować przepływ w naczyniach. Według *Multisociety Pain Workgroup* (MPW) w odcinku szyjnym i piersiowym powinny być stosowane jedynie preparaty w postaci roztworów do wstrzyknięć, tzw. sterydy pozbawione cząstek stałych. Na temat dopuszczenia do podawania preparatów potencjalnie mogących zawierać cząstki stałe, np. Depo-Medrolu, trwa dyskusja. Część ekspertów dopuszcza wariant podania metyloprednizolonu w sytuacji, kiedy podanie sterydu pozbawionego cząstek stałych, np. deksametazonu, przy pierwszej blokadzie nie dało efektu. Warto pamiętać, że Depo-Medrol nie jest zarejestrowany do podawania drogą zewnątrzoponową.

Kortykosteroidy „cząstkowe” są związkami słabo rozpuszczalnymi w wodzie, mogącymi ulegać precypitacji i krystalizować w hydrofilowym środowisku. Przechowywane są jako liofilizaty w postaci proszku lub zawiesiny do iniekcji. Większość czą-

stek ma wymiar 0,5–100  $\mu\text{m}$ . Do tej grupy zalicza się: triamcynolon, metyloprednizolon, betametazon i prednizolon.

Kortykosteroidy, które nie tworzą cząsteczek, są dobrze rozpuszczalne w wodzie. Zaliczamy do tej grupy deksametazon oraz betametazon, który ma budowę mieszaną [2, 9, 19–21].

## NIEPOWODZENIA ZNIECZULENIA

Co do stopnia skuteczności analgezji dokanałowej zdania są rozbieżne. Zwolennicy wskazują na znieczulenie dokanałowe jako metodę o wysokiej skuteczności w przypadkach leczenia bólu opornego na terapię konwencjonalne. W opublikowanym przeglądzie systematycznym Cochrane skuteczność tej metody zastosowanej u pacjentów z bólem nowotworowym opornym na leczenie oceniono na 62%.

Morfina stosowana łącznie ze środkami znieczulenia miejscowego wykazuje działanie synergistyczne, umożliwiając zmniejszenie całkowitej dawki morfiny.

Przyznano, że zastosowanie dokanałowe opioidów zmniejsza ich toksyczność w porównaniu z innymi drogami podania. Przeciwnicy metody dowodzą, że kontrola bólu morfiną podawaną metodą stałej infuzji *s.c.* wraz ze stosowaniem spersonalizowanej terapii przynosi podobne efekty (porównano jedynie morfinę podawaną zewnątrzoponowo *versus s.c./i.v.*).

Czynnikami prognostycznymi niepowodzenia metody są: neuropatyczny charakter bólu, ból przebijający, owrzodzenia błon śluzowych, czynniki psychologiczne bólu.

Analgezja dokanałowa powinna być częścią kompleksowego leczenia bólu nowotworowego [2, 3, 5].

## PODSUMOWANIE

Wytyczne postępowania terapeutycznego w analgezji dokanałowej są ustalane w czasie organizowanej co kilka lat konferencji ekspertów „Konsensus w polianalgezji” (*Polyanalgesic Consensus Conference*

**Tabela 3.** Algorytm postępowania w terapii dokanałowej w bólu neuropatycznym wg *Polyanalgesic Consensus Conference* (PACC) 2012

Poziom zaleceń		Nazwa leku	
leki I linii	morfina	zikonotyna	morfina + bupiwakaina
leki II linii	hydromorfon	hydromorfon + bupiwakaina	morfina + klonidyna
leki III linii	klonidyna	zikonotyna + opioid	fentanyl z/bez bupiwakainy fentanyl + klonidyna
leki IV linii	opiod + klonidyna + bupiwakaina	klonidyna + bupiwakaina	
leki V linii	baklofen		

**Tabela 4.** Algorytm postępowania w terapii dokałowej w bólu nocyceptywnym wg *Polyanalgesic Consensus Conference (PACC) 2012*

Poziom zaleceń		Nazwa leku	
leki I linii	morfina, hydromorfon	zikonotyna	fentanyl
leki II linii	morfina + bupiwakaina hydromorfon + bupiwakaina	zikonotyna + opioid	fentanyl + bupiwakaina
leki III linii	opiooid + klonidyna		
leki IV linii	opiooid + klonidyna + bupiwakaina	sufentanyl + bupiwakaina lub klonidyna	
Leki V linii	sufentanyl + bupiwakaina + klonidyna		

Leki nierekomendowane ze względu na potencjalną neurotoksyczność to: metadon, tramadol, ketamina, midazolam i metyloprednizolon.

– PACC). W jej trakcie potwierdzane są aktualne poziomy dowodów i stopni zaleceń dotyczących terapii dokałowej. Opracowano algorytmy kolejności wyboru leków dla leczenia bólu nocyceptywnego i neuropatycznego u pacjentów chorych na nowotwory w okresie leczenia przyczynowego i paliatywnego oraz w bólu nienowotworowym [18].

*Autor deklaruje brak konfliktu interesów.*

## PIŚMIENNICTWO

- Reddy A, Hui D, Bruera E. A successful palliative care intervention for cancer pain refractory to intrathecal analgesia. *Pain Symptom Manage* 2012; 44. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2011.07.010.
- Buenaventura RM, Datta S, Abdi S, Smith HS. Systematic review of therapeutic lumbar transforaminal epidural steroid injections. *Pain Physician* 2009; 12: 233-251.
- Newsome S, Frawley BK, Argoff CE. Intrathecal analgesia for refractory cancer pain. *Current Science Inc* 2008; 12: 249-256.
- Shah N, Padalia D. Intrathecal Delivery System. Updated 2020 Feb 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538237/>
- Sloan PA. Neuraxial pain relief for intractable cancer pain. *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11: 283-289.
- Al-Khawaja D, Seex K, Eslick GD. Spinal epidural lipomatosis – a brief review. *J Clin Neurosci* 2008; 15: 1323-1326.
- Ruppen W, Derry S, McQuay H, Moore RA. Incidence of epidural hematoma, infection, and neurologic injury in obstetric patients with epidural analgesia/anesthesia. *Anesthesiology* 2006; 105: 394-399.
- Thefenne L, Dubecq C, Zing E i wsp. A rare case of paraplegia complicating a lumbar epidural infiltration. *Ann Phys Rehabil Med* 2010; 53: 575-583.
- Mille-Loera JE, Ramirez-Guerrero A, Aréchiga-Ornelas G. Fármacos adyuvantes por vía neuroaxial. *Anestesia Regional* 2010; 33 Suppl 1: S22-S25.
- Loveday BA, Sindt J. Ketamine protocol for palliative care in cancer patients with refractory pain. *J Adv Pract Oncol* 2015; 6: 555-561.
- Vranken JH, van der Vegt MH, Kal JE, Kruijs MR. Treatment of neuropathic cancer pain with continuous intrathecal administration of S(+)-ketamine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 249-252.
- Vranken JH, Troost D, Wegerner JT i wsp. Neuropathological findings after continuous intrathecal administration of S(+)-ketamine for the management of neuropathic cancer pain. *Pain* 2005; 117: 231-235.
- Benrath J, Scharbert G, Gustorff B i wsp. Long-term intrathecal S(+)-ketamine in a patient with cancer-related neuropathic pain. *Br J Anaesth* 2005; 95: 247-249.
- Whizar-Lugo VM, Flores-Carrillo JC, Preciado-Ramirez S. Clonidina intratecal como adyuvante en la anestesia espinal. ¿Hay alguna dosis mágica? *Anestesia en Mexico* 2014; 26 (Suppl 1): 28-42.
- Guevara-Lopez U, Aldrete JA, Covarrubias-Gomez A i wsp. Absence of histological changes after the administration of a continuous intrathecal clonidine in Wistar rats. *Pain Pract* 2009; 9: 122-129.
- Wei ZY, Karim F, Roerig SC. Spinal morphine/clonidine antinociceptive synergism: involvement of G proteins and N-type voltage-dependent calcium channels. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278: 1392-1407.
- Deer TR, Pope JE, Hanes MC i wsp. Intrathecal therapy for chronic pain: a review of morphine and ziconotide as firstline options. *Pain Med* 2019; 20: 784-798.
- Deer TR, Pope J, Hayek S i wsp. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC). Recommendations on intrathecal drug infusion systems best practices and guidelines. *Neuromodulation* 2017; 20: 96-132.
- Van Boxem K, Rijdsdijk M, Hans G I wsp. Safe use of epidural corticosteroid injections: recommendations of the WIP Benelux Work Group. *Pain Practice* 2019; 19: 61-92.
- Manchikanti L, Falco FJ, Benyamin RM i wsp. Epidural steroid injections safety recommendations by the Multi-Society Pain Workgroup (MPW): more regulations without evidence or clarification. *Pain Phys* 2014; 17: E575-588.
- Collighan N, Gupta S. Epidural Steroids. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2010; 10: 1-5.