

Zwalczanie bólu w przebiegu chorób nowotworowych: wczoraj dziś i jutro

Zbigniew Zylicz, MD, PhD
Specjalista Medycyny Paliatywnej (UK)
Palliativzentrum Hildegard, Basel, Szwajcaria
Ben.zylicz@pzhi.ch



Historia zwalczania bólu (i)

- Morfina (w postaci opium) znana od 3000 lat
- 1805 Fryderyk Serturmer w Einbeck (D) izoluje morfinę z opium
- W XIX wieku opium/morfinę używa się z wielu wskazań (ból głowy, depresja, biegunka, ale także w bólu nowotworowym)
- W XX wieku używa się morfiny najczęściej na polu bitwy
- Wojny przyspieszają odkrycia nowych leków: Oksykodon 1916, Metadon 1937, Petydyna 1939, fentanyl 1960, buprenorfina 1962

Historia zwalczania bólu (ii)

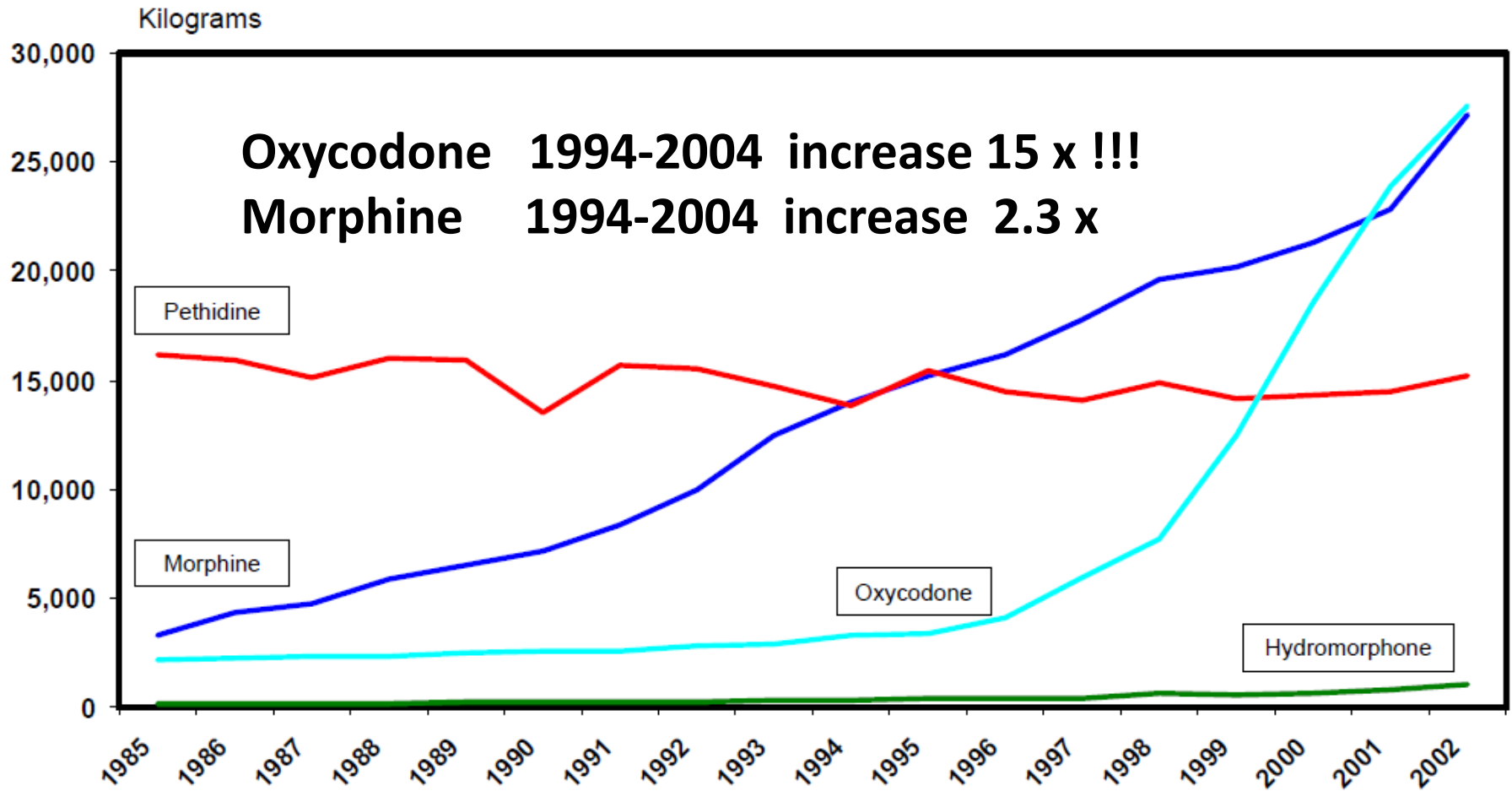
- W XX wieku rośnie problem uzależnienia od morfiny → restrykcje
- Morfinę używa się w bólu nowotworowym jako lek w ostateczności (zwykle IM, potem IV)
- 1967 Cicely Saunders buduje Hospicjum Sw. Krzysztofa w Sydenham pod Londynem (w hospicjum podaje się morfinę doustnie w dawkach co 4 godziny)



Historia zwalczania bólu (iii)

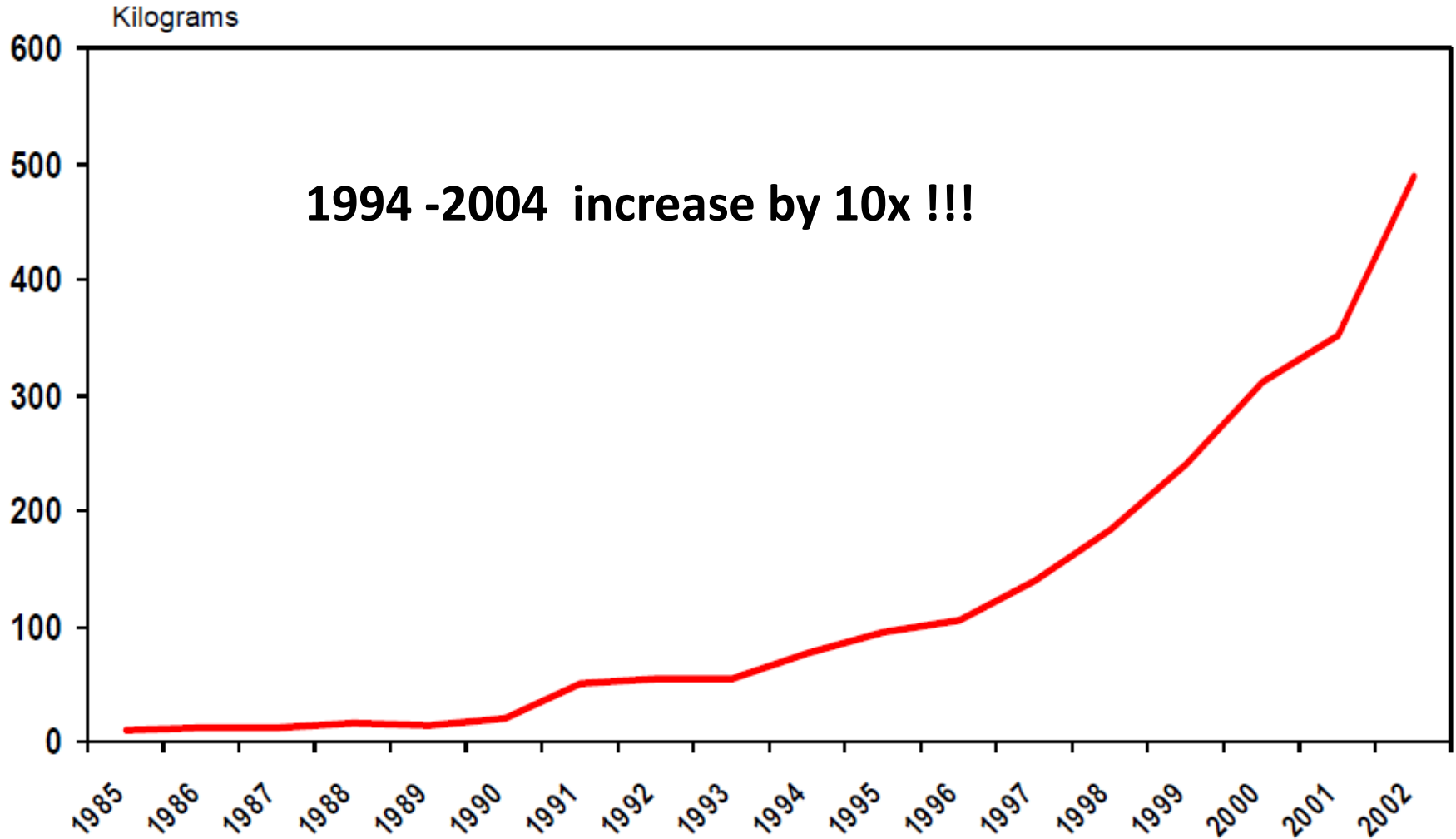
- 1970 Kilka leków opioidowych jest na rynku (Petydyna, Metadon, Morfina)
- 1980+ na rynek (w Anglii) wchodzi MS Continus
- 1990+ na rynek wchodzi fentanyl w plastrach
- 2006+ na rynek wchodzi buprenorfina w plastrach

Global Consumption of Selected Opioid Analgesics 1985-2002



Source: International Narcotics Control Board

Global Consumption of Fentanyl 1985-2002



Jak często występuje ból w przebiegu choroby nowotworowej?

Grupa	Średnia	CI 95%
1- po wyleczeniu nowotworu	33%	21-46
2- w czasie leczenia onkologicznego	59%	44-73
3- w zaawansowanej lub terminalnej fazie choroby	64%	58-69
4- wszyscy chorzy	53%	43-63

W badaniu wzięto pod uwagę ponad 150 prac naukowych na przestrzeni 40 lat. Częstość występowania bólu nie zmieniła się w tym czasie....

Van den Beuken et al. 2007

Czyżby chorzy na nowotwory nadal byli zbyt rzadko leczeni z powodu bólu?

Całkowity brak postępu?

Jakie czynniki mogłyby na to wpłynąć?

- Ból może być cały czas nie(do)leczony
- Chorzy na nowotwory żyją dłużej
- Część bólów może być niewrażliwa na opioidy (ból neuropatyczny)
- Agresywne leczenie onkologiczne może powodować nowe postacie bólu
- Leki podane w celu kontrolowania bólu mogą powodować ból (Opioid Induced Hyperalgesia)

Czy priorytetem w tej
chwili powinien być
dalszy wzrost
konsumpcji opioidów?

Ból neuropatyczny

- Spowodowany przez uszkodzenie układu nerwowego i niekompletną jego regenerację
- Bol może być niezależny od nocycypcji
- 40-60% bólów w przebiegu choroby nowotworowej ma komponentę neuropatyczną
- Ból neuropatyczny jest tylko w części wrażliwy na opioidy
- Potrzebna jest lepsza diagnostyka
- Leczenie jest trudne, skomplikowane i wymaga specjalistycznego podejścia.

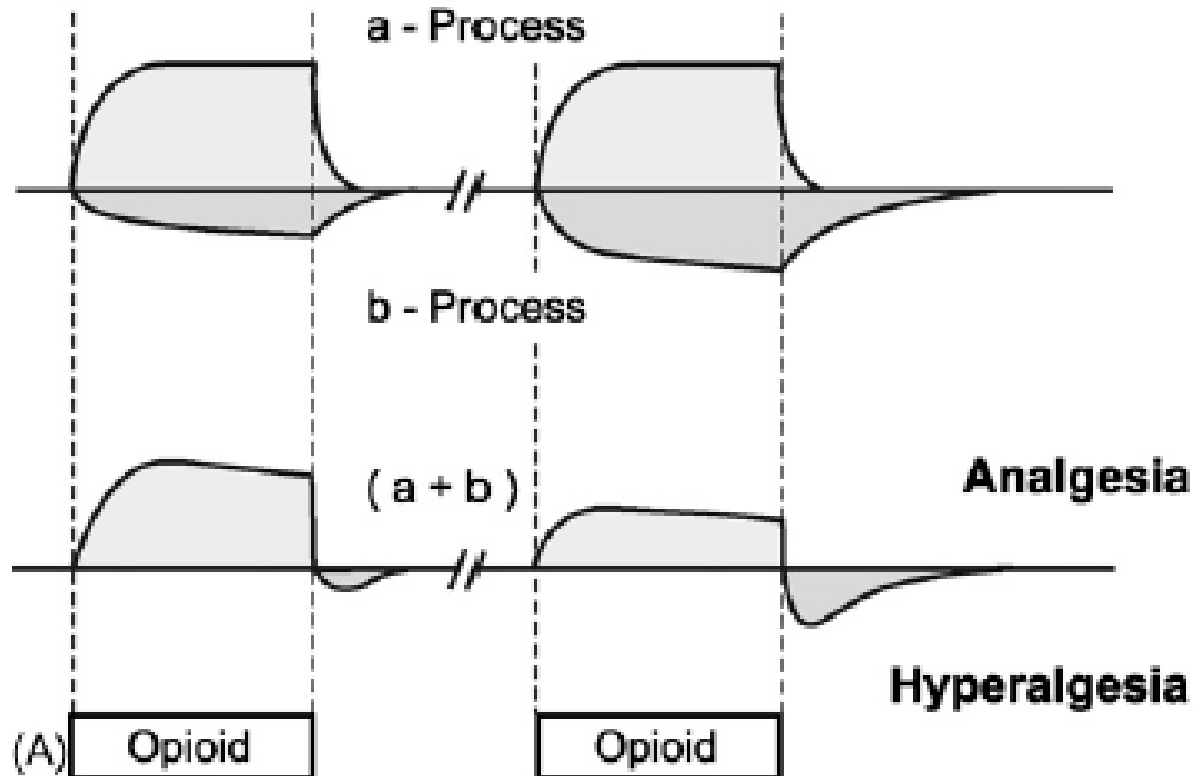
Ból neuropatyczny trzeba odróżnić od hiperalgezji opioidowej

- Generalised allodynia (touch evoked pain)
- Amplification of decrease of the original pain
- Accompanied by myoclonic jerks
- Segmental distribution after spinal opioid administration
- Escalating the dose may help for a while but later it aggravates the symptoms
- Cessation/reduction of opioid alleviates OIH
- OIH is described with different types of opioids

Opioidy powodują jednocześnie analgezję i hiperalgezję

a - Process: antinociceptive mechanisms

b - Process: pronociceptive mechanisms



Ból neuropatyczny trzeba odróżnić od hiperalgezji opioidowej (OIH)

Ból neuropatyczny

- Hiperalgezja w dyskretnym obszarze (nerw obwodowy, dermatom)
- Częściowo reaguje na opioidy
- Podwyższenie dawki opioidu powoduje zmniejszenie bólu

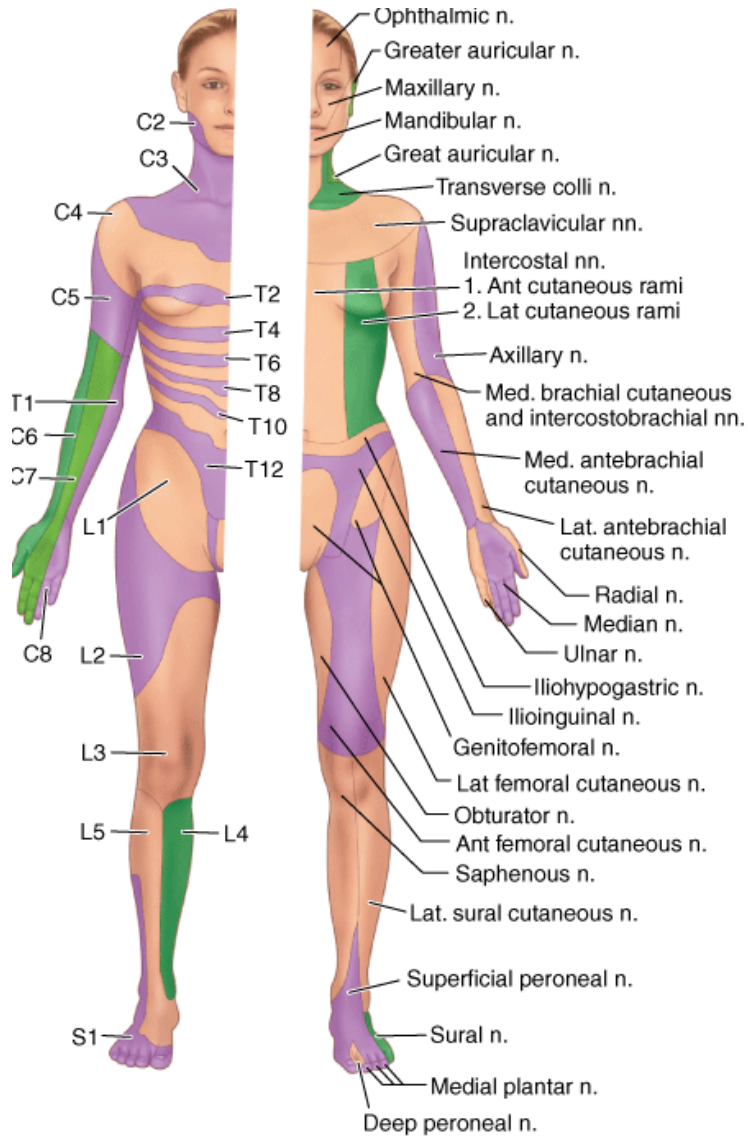
Ból w przebiegu OIH

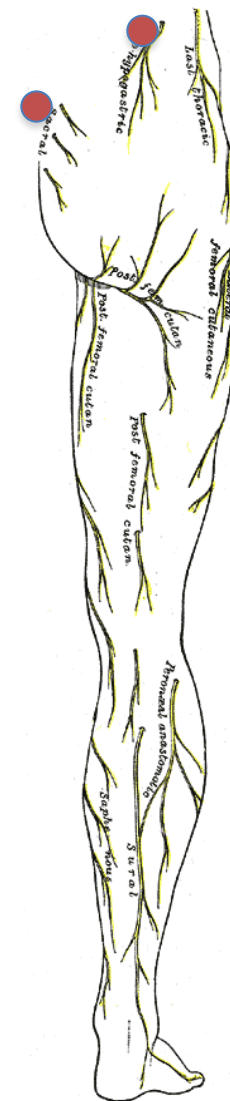
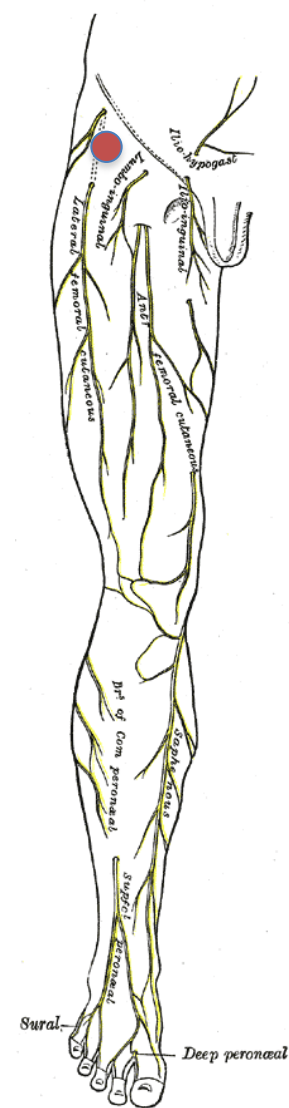
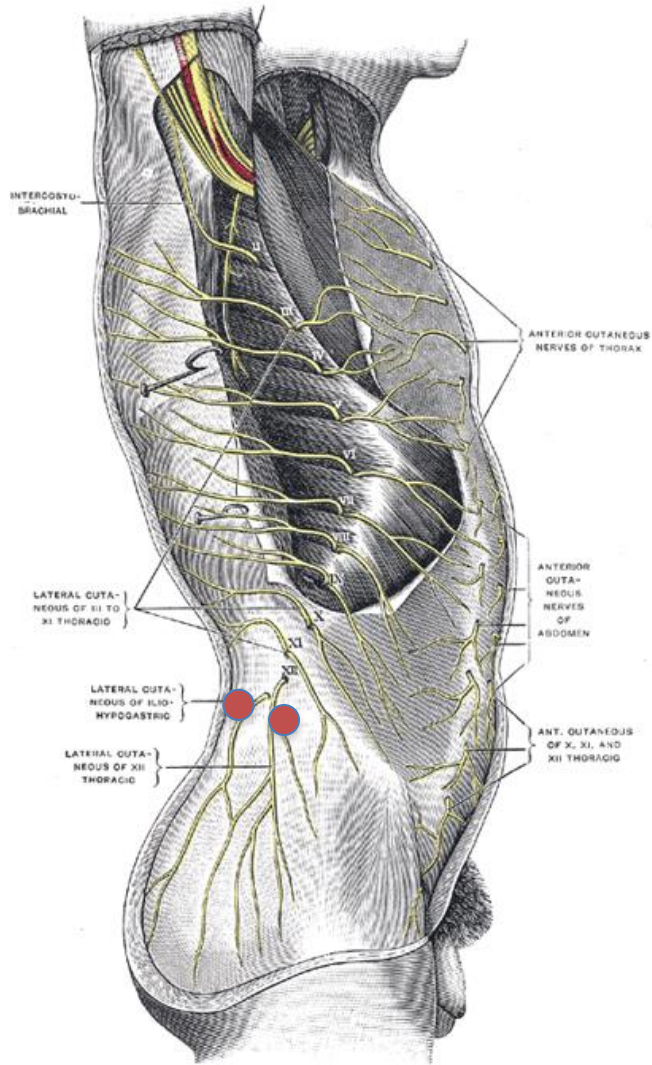
- Hiperalgezja rozlana, niezależna od granic unerwienia
- Nie-reaguje na opioidy lub efekt tylko pierwszego dnia
- Podwyższenie dawki opioidu powoduje zwiększenie bólu

Bóle spowodowane uciskiem na nerw

- Szczególnie u chorych wyniszczonych
- Dotyczy najczęściej cienkich nerwów obwodowych
- Na dolnej/bocznej części ciała
- Uwięźnienie nerwu w okolicy krawędzi kości, więzadeł, ścięgien.
- Ból najczęściej nie reaguje na opioidy
- Ból może być uświadomiony dopiero w ruchu lub po uciśnięciu
- Leczenie: nastrzyknięcie lekami miejscowego znieczulania i kortykosterydami.

Ucisk na korzeń a ucisk na nerw obwodowy





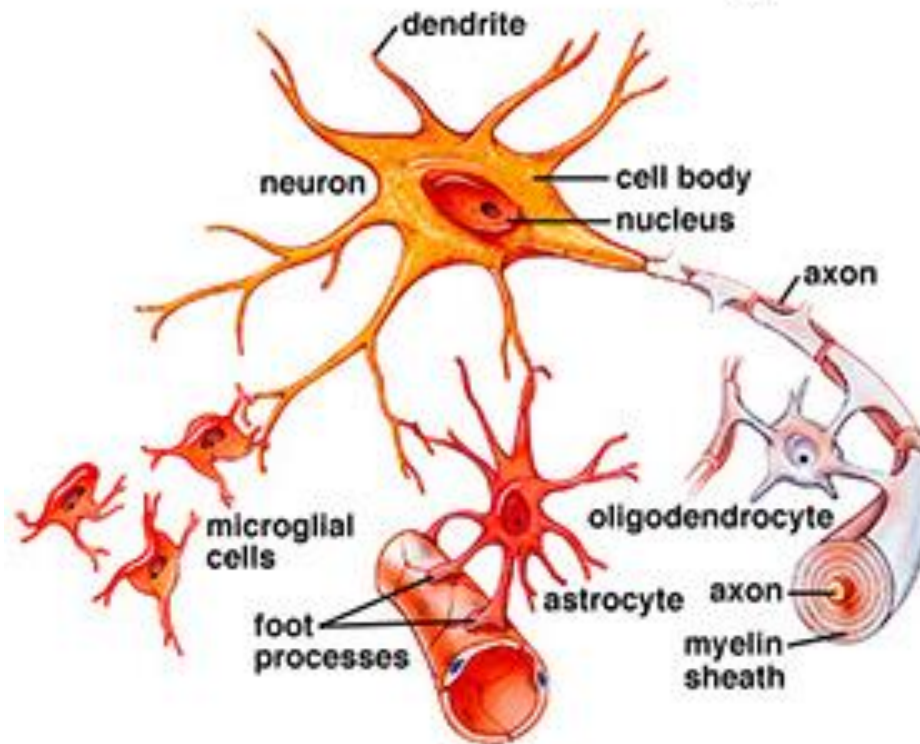
Najczęstsze zespoły uciśnięcia nerwów
skórnych (Znane od ponad 100 lat!)

Czynniki powodujące sensytyzację CUN

- Zależne od choroby (zapalenie, cytokiny, zmiany w receptorach)
- Długotrwały, nieleczoney ból może doprowadzić do sensytyzacji CUN (np. Ból neuropatyczny)
- Leki stosowane do leczenia bólu mogą mieć efekt syntetyzujący. (np. Opioidy, OIH)
- Niedobory witamin I pierwiastków śladowych w diecie (np. Ca, Mg, Zn, Witamina D3)
- Zmiany hormonalne (np. Hipogonadyzm po-opioidowy)

Komórki neurogleju odgrywają kluczową rolę w sensytyzacji CUN

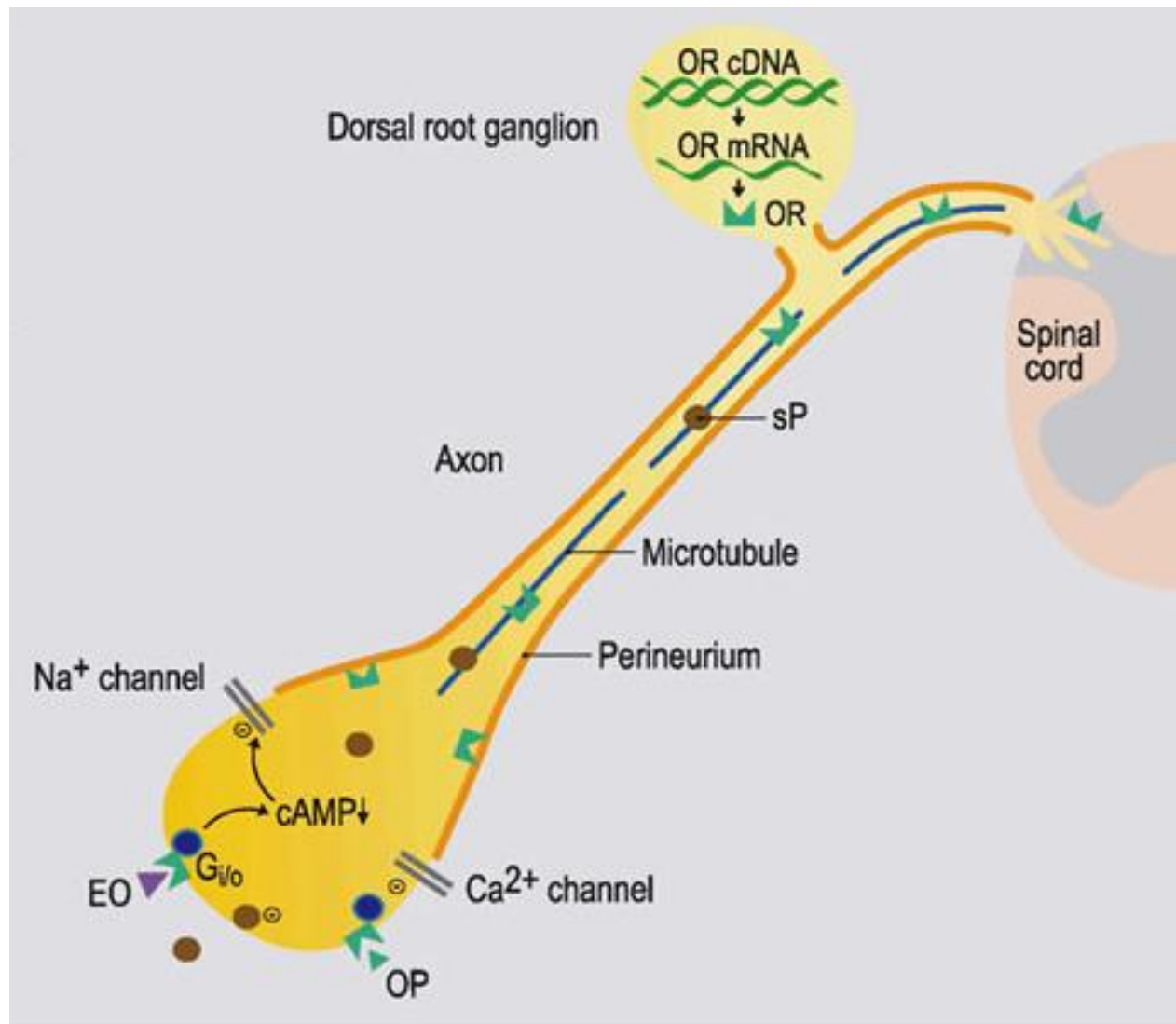
Neurons and neuroglia



Zmiany oczekiwane w przyszłości (i)

- Mniej NLPZów w leczeniu bólu
- Leki zapobiegające sensytyzacji CUN (m.in. Pregabalina)
- Rozpoznanie czynników genetycznych odpowiedzialnych za sensytyzację CUN
- Różnicowanie mechanizmów bólowych i specyficzne leczenie
- Opioidy działające topikalnie?

Duża część działania analgetycznego opioidów zależna jest od receptorów obwodowych



Zmiany oczekiwane w przyszłości (ii)

- Kombinacje opioidów (opiod-opioid, opiod-leki zapobiegające sensytyzacji CUN)
- Droga do nowych opioidów jest bardzo daleka!
- Nowe leki : n.p. antagoniści NGF
- Eliminacja placebo w badaniach nad analgetykami (grupy równoległe nie eliminują placebo!)
- Lepsze wykorzystanie nefarmakologicznych metod zwalczania bólu.

Wnioski na dzisiaj?

- Lepsza diagnostyka bólu i bardziej zróżnicowane leczenie
- Leczenie bardziej skomplikowane?
- Wprowadzenie na rynek nowych leków?
- Więcej leków specyficznie leczących bóle neuropatyczne.
- Strategie unikania rozwoju tolerancji i hiperalgezji opioidowej



paliatywna.info

Forum opieki paliatywnej