

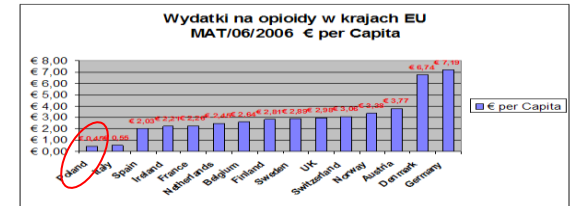
Kryzys bólowy - jak postępować?

Jan Dobrogowski

*IV Zjazd Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej
Wrocław 2014*

- 1. Opioidy - możliwości i ograniczenia**
- 2. Różnice farmakologiczne**
- 3. Różnice indywidualne**
- 4. Zamiana opioidu**
- 5. Miareczkowanie opioidów i PCA**
- 6. Kryzys bólowy**
- 7. Techniki interwencyjne**

Opioidy najczęściej stosowane i najbardziej skuteczne leki przeciwbólowe



Znaczące różnicowanie na działanie analgetyczne i objawy niepożądane

wrażliwy niewrażliwy



Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 1: clinical considerations. *J Pain Symptom Manage.* 2001;21: 144–50

Mercadante S. Managing difficult pain conditions in the cancer patient. *Curr Pain Headache Rep.* 2014



WHO - III stopień drabiny analgetycznej...

Morfina pozostaje nadal lekiem pierwszego wyboru ze względu na szeroką znajomość, dostępność i niższą cenę

Ale przewlekłe stosowanie podpajęczynówkowe tylko morfina !

King SJ, Reid C, Forbes K, Hanks G. A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. Palliat Med 2011 25: 454–70

Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. Palliat Med 2011; 25: 402–09.

Rekomendacje EACP do wyboru pierwszego silnego opioidu III stopień drabiny WHO

Nie ma wyraźnych różnic pomiędzy morfiną, oksykodonem i hydromorfonem

Przezskórny fentanyl i buprenorfina – alternatywa dla leków doustnych,
Szczególnie polecana u chorych, którzy nie mogą połykać

Metadon - złożona farmakokinetyka, może być zastosowany jako opioid pierwszego
wyboru przez doświadczonych lekarzy

Indywidualizacja doboru

Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. Palliat Med 2011; 25: 402–09.

Caraceni A et al.: Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012

Różnice farmakologiczne

Różnice farmakologiczne

Stan równowagi – $5 \times T_{1/2}$

- Farmakokinetyczne:

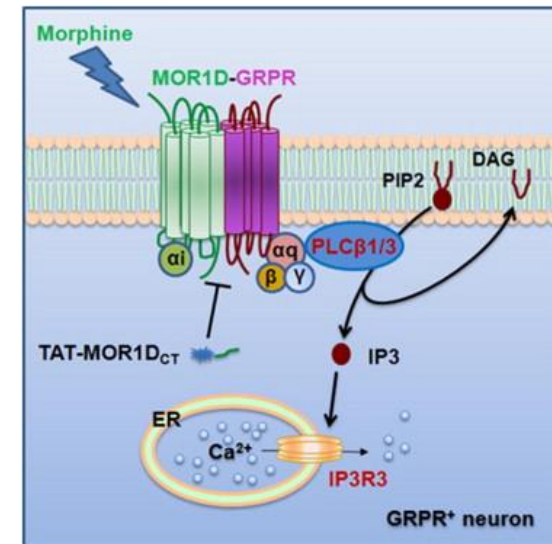
Absorbcja – pierwsze przejście przez wątrobę! (Fent, Bupren)

Dystrybucja – rola transporterów: P-gp, SCL (P-gp efflux, SCL influx)

Metabolizm - first pass, CYP 3A4, CYP 2D6 polimorfizmy

Wydalenie – uszkodzenie nerek aktywne metabolity

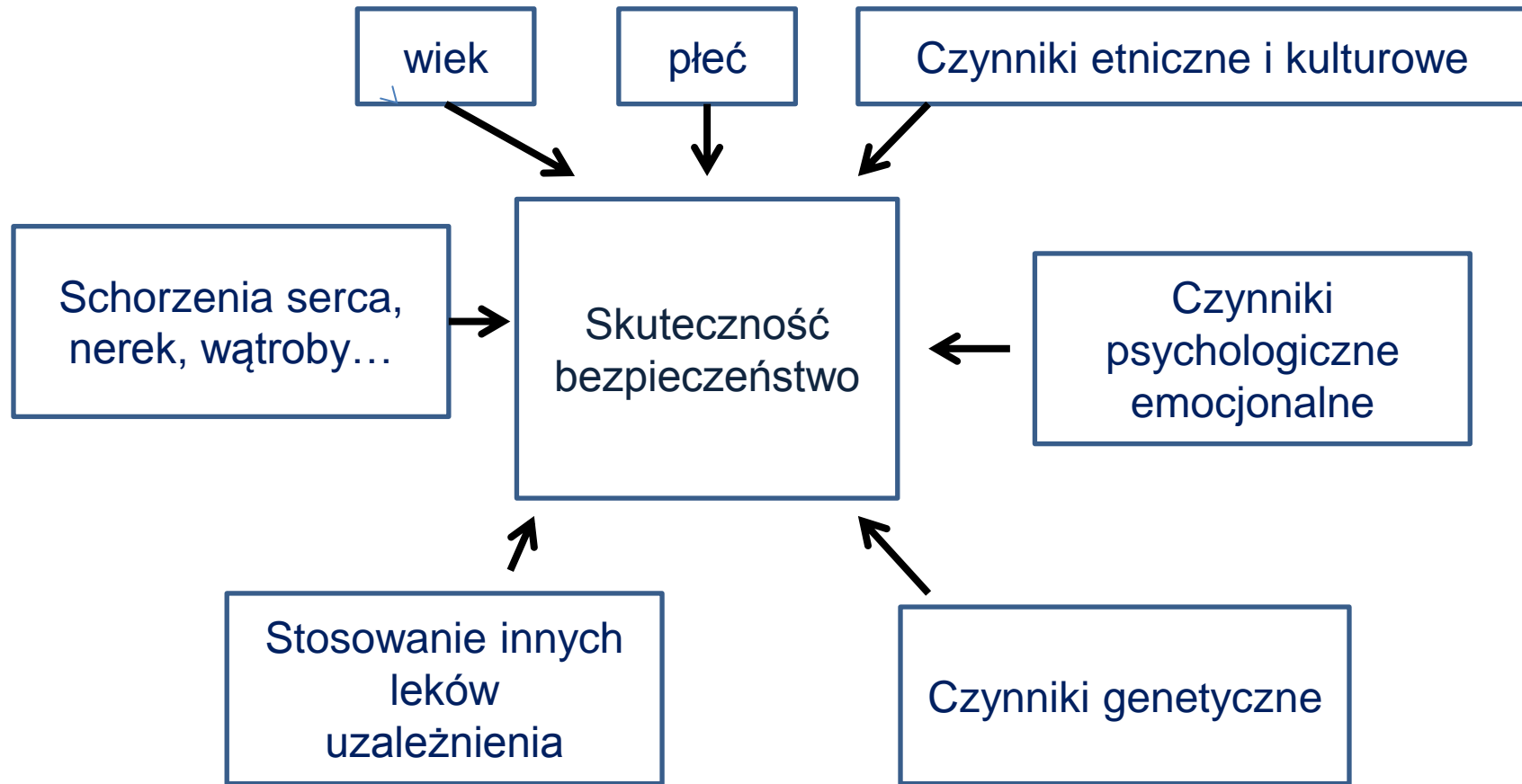
- Farmakodynamiczne
 - agonista
 - częściowy agonista
 - agonista/antagonista
 - antagonista



Różnice indywidualne

Czynniki wpływające na nasilenie bólu i reakcję na działanie analgetyczne opioidów

Różnice indywidualne



Czynniki wpływające na zwiększone nasilenie bólu w przebiegu choroby nowotworowej

Młodszy wiek

Ból neuropatyczny

Bóle związane z ruchem

Bóle przebijające

Czynniki psychologiczne

Nasilanie się bólu podstawowego

Silniejszy ból !

Czynniki psychologiczne

(stres, depresja, katastrofizacja)

Silniejszy ból !

I występowanie bólów przebijających



Bezsensowność

Wzrastające dawki opioidów

Mechanizmy powstawania bólu

Stosowanie leków nieopiodowych

Lokalizacja bólu (lokalizacja przerzutów)

Uzależnienia

Knudsen AK, et al. Which variables are associated with pain intensity and treatment response in advanced cancer patients? Implications for a future classification system for cancer pain. Eur J Pain. 2011;15:320–7
Mercadante S. Managing difficult pain conditions in the cancer patient. Curr Pain Headache Rep. 2014

Zamiana opioidu

Rekomendacje:

Jeżeli nie ma reakcji analgetycznej lub nieakceptowalne objawy niepożądane

BJCP British Journal of Clinical
Pharmacology

Differences between opioids:
pharmacological,
experimental, clinical and
economical perspectives

Asbjørn M. Drewes,^{1,2} Rasmus D. Jensen,³ Leticia M. Nielsen,¹
Joanne Droney,⁴ Lona L. Christrup,⁵ Lars Arendt-Nielsen,² Julia Riley⁴
& Albert Dahan⁶

Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. Cancer Treat Rev 2006; 32: 304–15.

Mercadante S. et al.: Switching from oxycodone to methadone in advanced cancer patients. Support Care Cancer 2012; 20: 191–4.

Drews AM et al. Br J Clin Pharmacol 2013 / 75:1 / 60–78

Pierwszy silny opioid
(morfina)
Miareczkowanie do
uzyskania efektu
(analgeza lub objawy
niepożądane (ON))

Reaguje na morfinę
Dobry efekt. Nie ma
objawów
niepożądanych

Nie reaguje na morfinę
1. Dobry efekt analgetyczny
ale ON
2. Nie zadowalająca analgeza,
objawy niepożądane zależne
od dawki
3. Brak analgezji, pomimo
eskalacji dawek, nie ma ON

Rozważyć:
1. Ból oporny
na morfinę
2. Czy
stosowane
leki lub
czynniki
kliniczne
mogą
wpływać na
ON

Drugi silny opioid
Miareczkowanie do
uzyskania efektu
(analgeza lub ON)

**Zamiana
opioиду
na inny silny
opioidu**

Rozważyć:
1. Jaki opioidu ?
2. Od jakiej dawki
ekwiwalentnej
rozpocząć

Miareczkowanie skutecznej i bezpiecznej dawki opioidu

Doustnie:

1. morfina IR co 4 h 5 mg , SR 10 mg co 12 h
2. oksykodon 5 mg co 12 h

Klepstad P et al.: Immediate- or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial. *Pain* 2003

Formy o natychmiastowym uwalnianiu lepsze

3, 4. Przekskórny fentanyl, buprenorfina

Polecano miareczkowanie doustne morfiną i przeliczenie dawki na formę przekskórną

Rekomendacje EAPC:

miareczkowanie opioidem SR- małe dawki a w razie nasilenai bólu SR

Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. Palliat Med 2011; 25: 402–09.

Miareczkowanie skutecznej i bezpiecznej dawki opioidu

Droga dożylna:

<50 kg m.c. 2 mg

>50 kg m.c. 3 mg wstrzykiwane co 15 minut do uzyskania skutecznej analgezji i niewystąpienia poważnych objawów niepożądanych

Droga podskórna – podobnie – wstrzyknięcia co 30 minut

Harris JT, Suresh Kumar K, Rajagopal MR. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain. Palliat Med 2003;

Droga dożylna: szybkie i bezpieczne ustalenie dawki

Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. Palliat Med 2011; 25: 402–09.

Dożylny wlew opioidów wlew ciągły - bolusy



Dożylny wlew opioidów PCA

	Bolus	czas refrakcji
Tramadol	10-25 mg	5-10 minut
Morfina	0.5-2.5 mg	5-15 minut
Fentanyl	20-50 μ g	5-10minut
Sufentanyl	4 μ g	10 minut
Nalbufina	1-3 mg	6-10minut
Oxycodon	1-2 mg	5-10 minut

Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the science committee of the association for palliative medicine of Great Britain and Ireland. Eur J Pain. 2009;13:331–8.

Bóle przebijające

Zaostrzenia bólu

Rapid-onset opioids (ROOs),

Kryzys bólowy

Leppert W, Krajnik M, Wordliczek J. Delivery systems of opioid analgesics for pain relief: a review. Curr Pharm Des. 2013;19(41):7271-93.

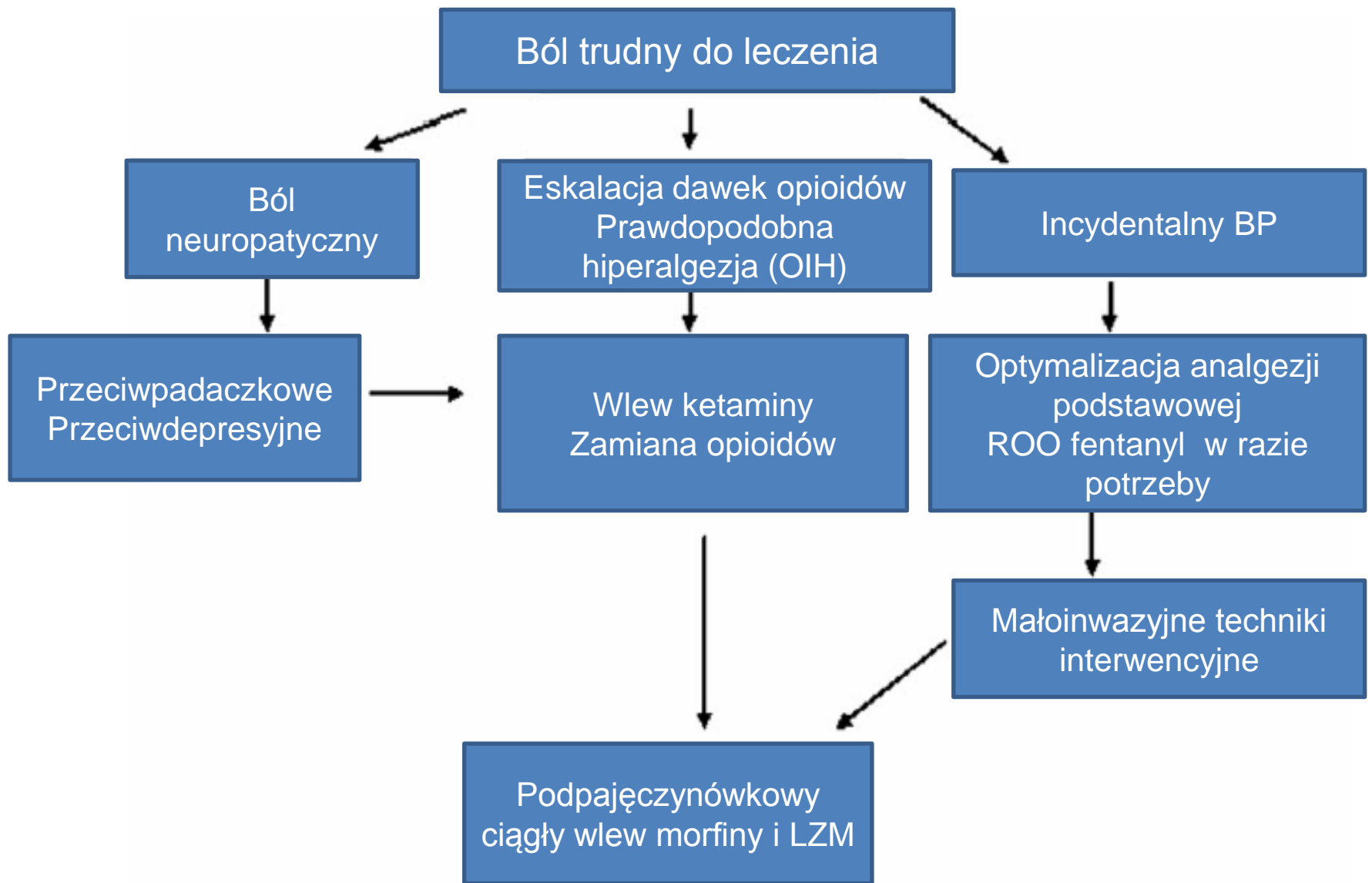


Fig. 1 Flow chart of possible interventions for difficult pain in cancer patients

Mercadante S. Managing difficult pain conditions in the cancer patient.. *Curr Pain Headache Rep.* 2014

Eisenberg E. et al: **Opioid-Induced Hyperalgesia (OIH): A Real Clinical Problem or Just an Experimental Phenomenon?** *J Pain Symptom Manage.* 2014 Aug

Abstract

SIMON SM 2014

Pain management in patients with cancer remains suboptimal. Breakthrough pain (BTP) is characterized by abrupt onset of severe pain in a background of otherwise stable managed pain and presents a substantial burden to patients, as it disrupts activities and quality of life. Rapid-onset opioids (ROOs), with an appropriate onset and duration of effect, provide new options for effective and well-tolerated management of BTP. All currently available ROOs are various formulations of transmucosal immediate-release fentanyl (TIRF) and, although they were originally developed and approved for use in children before painful procedures, are only approved for use in opioid-tolerant adult patients with cancer and BTP. The formulation options include oral lozenge, buccal tablet, buccal film, sublingual tablet, nasal spray, and a sublingual spray; each has practical considerations that vary with the product and route of administration. All have the common advantage of rapid entry into the systemic circulation via transmucosal absorption, avoiding hepatic and intestinal first-pass metabolism and allowing a rapid onset of action that rivals intravenous injections. Rapid onset and short duration of action allow good patient control of analgesia. The pharmacokinetic and analgesic properties of ROOs may allow reduction of the total opioid burden and associated adverse effects, while still providing effective pain relief. The shared TIRF risk evaluation and mitigation strategy program implemented in March 2012 has simplified enrollment and administration of these products to help mitigate the risks of abuse and misuse and to help ensure

Simon SM, Schwartzberg LS. A review of rapid-onset **opioids** for breakthrough pain in patients with **cancer**. *J Opioid Manag.* 2014 May-Jun;

Table 1 Comparison of available rapid-onset fentanyl formulations

Product	Formulation	Site of absorption	Onset of analgesia*
Oral transmucosal fentanyl citrate ^{13,20,30}	Lozenge	Buccal mucosa	15 minutes
Fentanyl citrate sublingual tablet ^{13,21,26}	Orally disintegrating tablet	Sublingual mucosa	10 minutes
Fentanyl citrate buccal tablet ^{13,18,22}	Tablet	Buccal mucosa	15 minutes
Fentanyl citrate buccal soluble film ^{13,23,27}	Soluble film	Buccal mucosa	30 minutes
Fentanyl pectin nasal spray ^{13,24,28}	Intranasal spray	Nasal mucosa	10 minutes
Fentanyl sublingual spray ^{25,29}	Sublingual spray	Sublingual mucosa	5 minutes

Note: *Onset of analgesia was defined as the earliest time point at which a statistically significant difference in the pain intensity difference score was measured.

Taylor DR. Single-dose fentanyl sublingual spray for breakthrough cancer pain. Clin Pharmacol. 2013 Jul 24;5:131-41

Rauck R, et al.: Patient Satisfaction with Fentanyl Sublingual Spray in Opioid-Tolerant Patients with Breakthrough Cancer Pain. Pain Pract. 2014

Ból wszechogarniający, bardzo silny

Kryzys bólowy

Bóle przebijające

Ból receptorowy (bóle trzewne, bóle kostne)

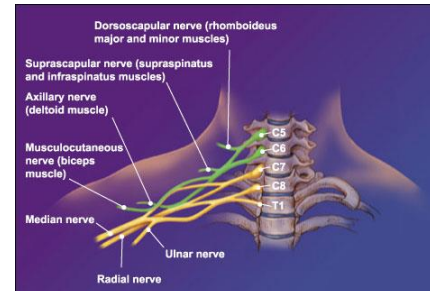
Bóle głowy (stan migrenowy, ból Hortona)

Bóle neuropatyczne (neuralgia trójdzielną, stan neuralgiczny, pleksopatia, CRPS - kaulgalgia)

Erytromelalgia

Pierwotna

Wtórna (choroba układowa)



Metody postępowania:

Dożylnie podawanie opioidów i innych leków

Metody interwencyjne (blokady, neurolizy, termolezje)



A



B

Pacjentka lat 67 z wyściółczakiem w odcinku szyjnym rdzenia kręgowego

Ból jak rażenie prądem w zakresie wewnętrznej części ramienia i przedramienia NRS 10

Stosowana Gabapentyna 1200 mg/d TDF 300 mcg/godz
Morfina SR 240 mg/dobę i Morfina IR
Zmniejszenie bólu do 8,
ból jednak nadal uniemożliwiał zaśnięcie

Cewnik zewnątrzoponowy w odcinku szyjnym

Po wstrzyknięciu pierwszej dawki bupiwakainy wystąpiły zaburzenia poznawcze, kontakt z chorą pogarszał się. Podano nalokson – skuteczny. Usunięto plastry TDF

Co 4 godziny 4 ml 0,25% bupiwakainy.

Ulga w bólu NRS 3

Morfina SR 160 mg/ dobę

Zmiana cewnika po 4 tygodniach

Techniki interwencyjne

Podpajęczynówkowe ciągłe zastosowanie opioidów

Ból którego nie można uśmierzyć po zastosowaniu schematu WHO

NRS > 5 pomimo stosowania MF >200 mg/d

Wystąpienie poważnych objawów niepożądanych po systemowym stosowaniu leków

Kryzys bólowy

Ból neuropatyczny oporny na leczenie: pleksopatia, CRPS

Poważne działania niepożądane związane z zastosowaniem opioidów

Depresja oddechowa

Przedawkowanie związane ze sprzętem

Nadmierna sedacja

Zaburzenia ze strony OUN (euforia, halucynacje, surrealistyczne sny)

Świąd

Zaparcia

Nudności i wymioty

Niezbędny właściwy nadzór !

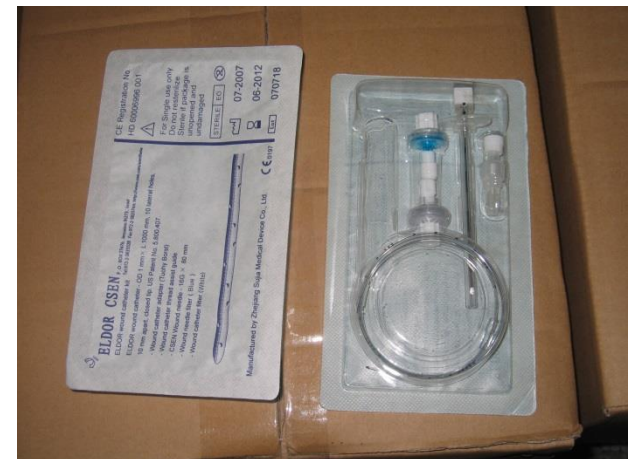
Podpajęczynówkowe ciągle zastosowanie opioidów

Tunelizowany cewnik, filtr antybakteryjny

Może być stosowany przez wiele tygodni

(cewnik nie przyszywany wewnętrznie)

Pompa automatyczna (również bolus)



Długoterminowe, dokanałowe ciągłe stosowanie opioidów

Powikłania

Problemy z cewnikiem! 3 - 5% pacjentów

powikłanie	%
zaparcia	50
Zatrzymanie moczu	42,7
Nudności wymioty	24,4-36,6
Impotencja, zmniejszone libido	26,8
Koszmary nocne	23,3
świąd	13,3
Osłabienie	7,2 -8,5

Brogan SE: Cancer Pain. interventional Pain Therapies.In: Bonica's Management of Pain. 2010

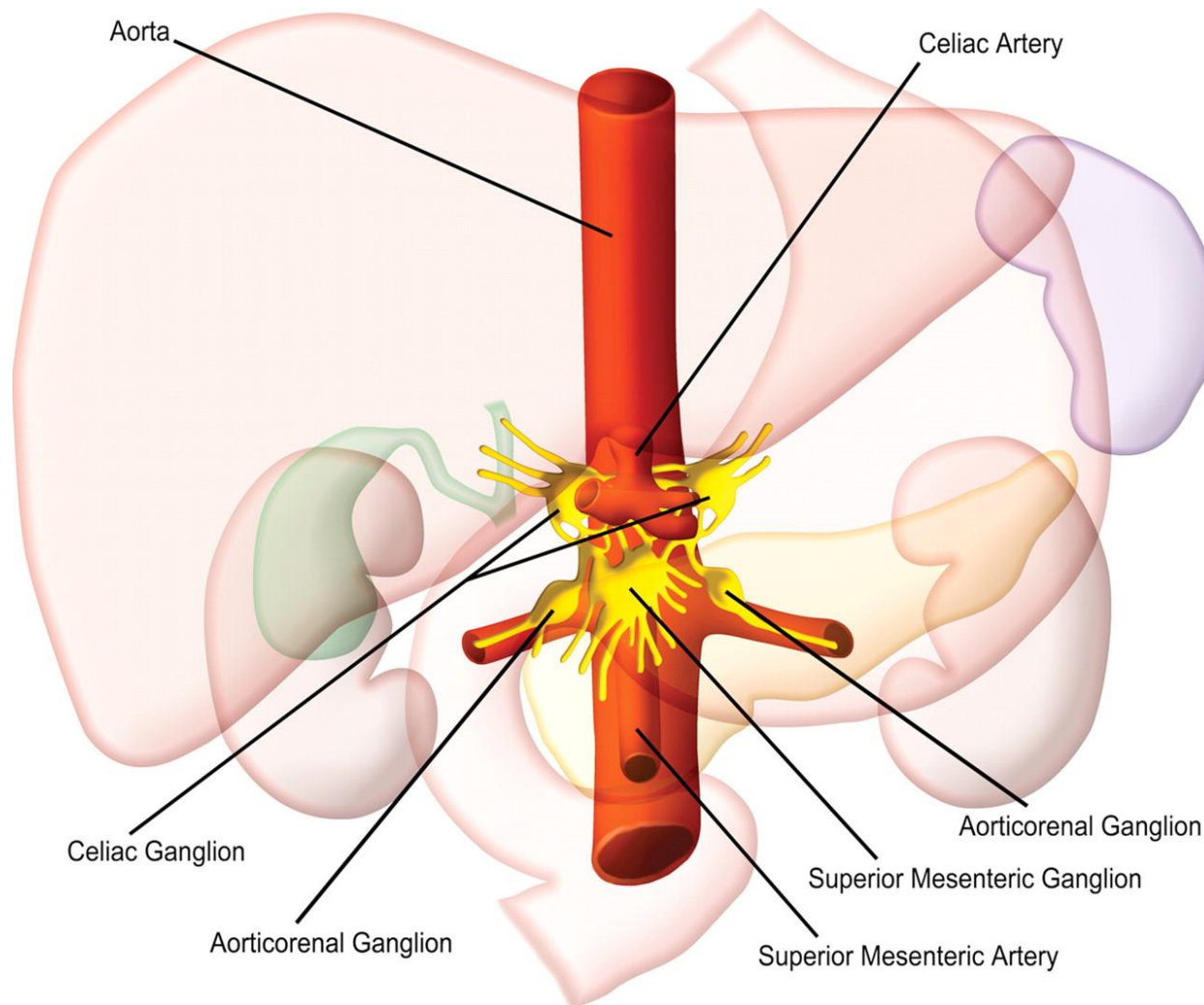
*Complications in Regional Anesthesia & Pain Medicine.
J.M. Neal, J.P. Rathmell. Saunders ELSEVIER. 2007.*

Guidelines

 **Comprehensive Consensus Based Guidelines
on Intrathecal Drug Delivery Systems in the
Treatment of Pain Caused by Cancer Pain**

Timothy R. Deer, MD¹; Howard S. Smith, MD²; Allen W. Burton, MD³; Jason E. Pope, MD¹;
Daniel M. Doleys, PhD⁴; Robert M. Levy, MD, PhD⁵; Peter S. Staats, MD⁶; Mark Wallace, MD⁷;
Lynn R. Webster, MD⁸; Richard Rauck, MD⁹; and Michael Cousins, MD¹⁰

Conclusions: These consensus guidelines are intended to assist clinicians in identifying the candidacy of patients with cancer-related pain and end of life diseases causing pain that may benefit from intrathecal drug delivery. With careful consideration of the patient's medical comorbidities and prior therapies, communication with the oncologist, proper psychological evaluation, and appropriate trialing technique, clinicians can effectively optimize the use of IT therapy for cancer pain. The panel advocates for a much wider application of IT therapy to provide meaningful analgesia for patients with cancer pain, including those at the end of life from a variety of causes.



Splot trzewny – 1 – 5 zwojów wokół aorty na poziomie L1
doogonowo od tętnicy trzewnej

Dostępy, techniki

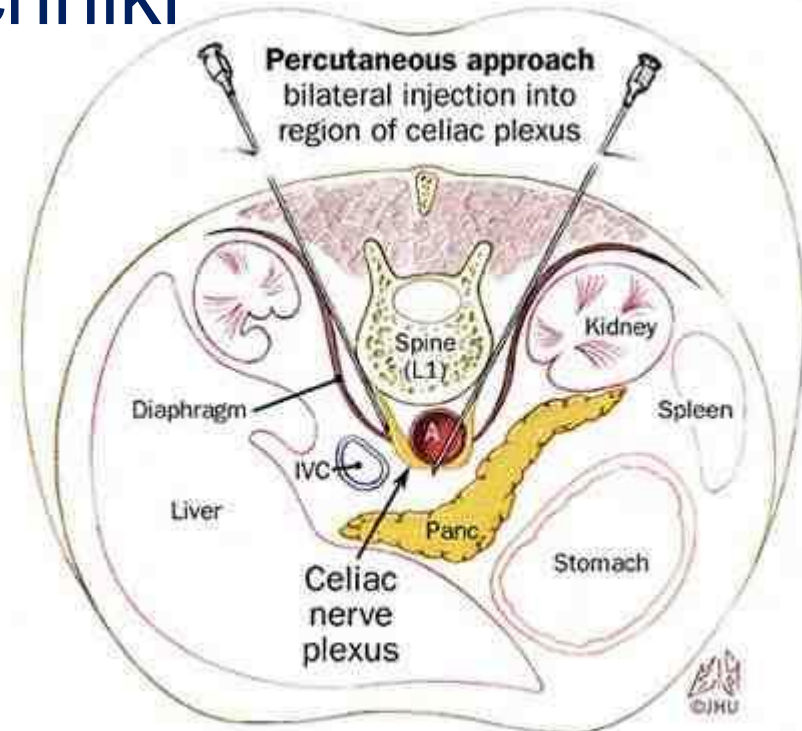
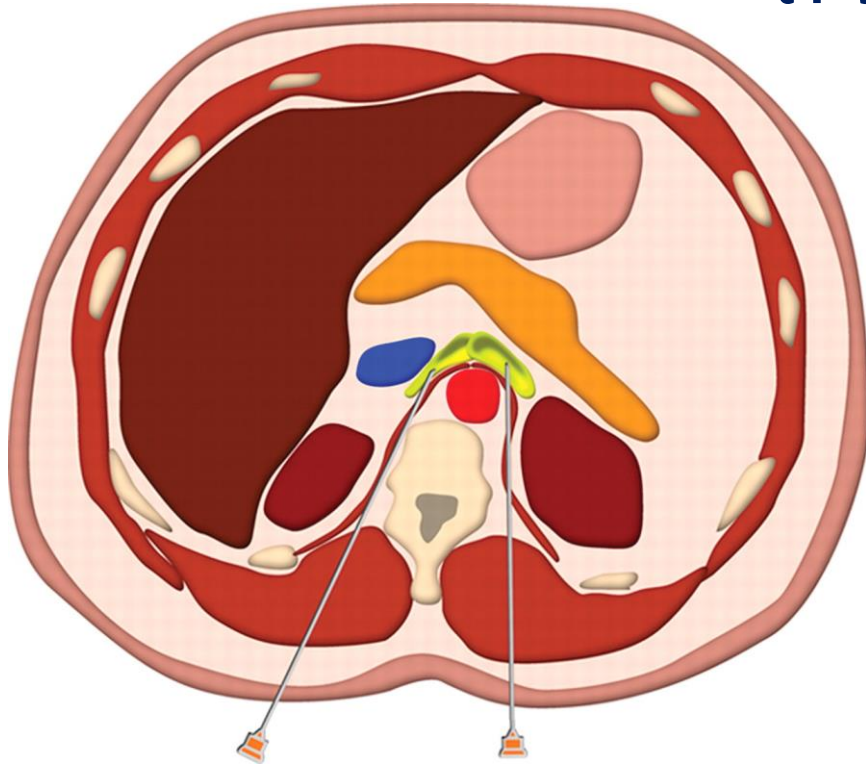


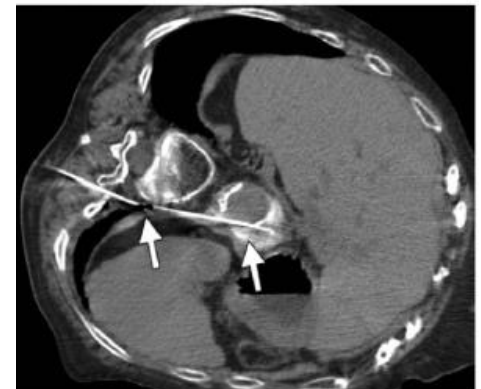
Figure 25A - Percutaneous celiac plexus nerve block

Dostęp tylny: retrocrural, przezaortalny (na poziomie L1)
nerwy trzewne (na poziomie TH 12)

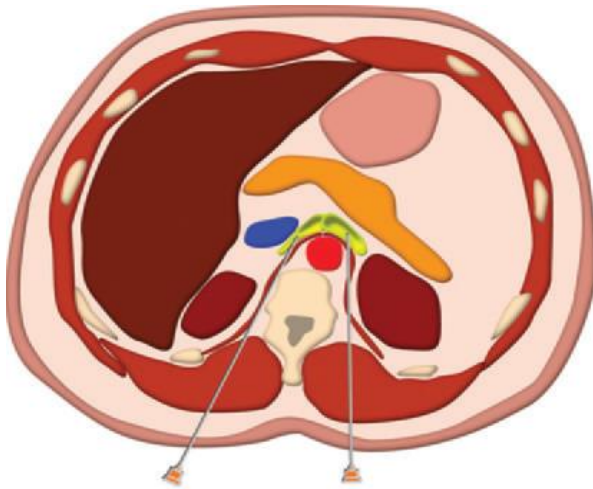
Dostęp przedni

Śródoperacyjny (T. Cieniawa)

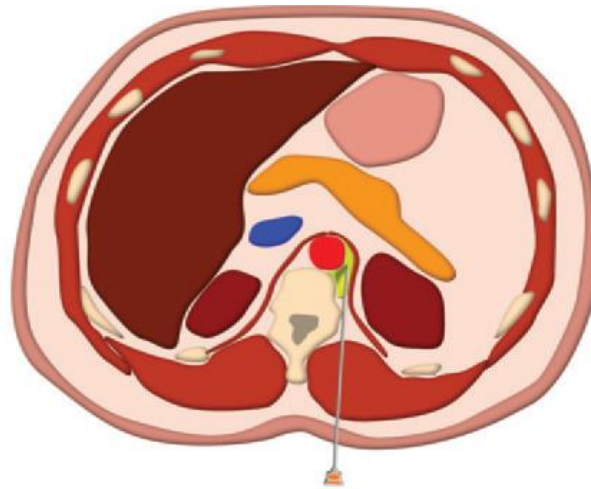
endoskopowy



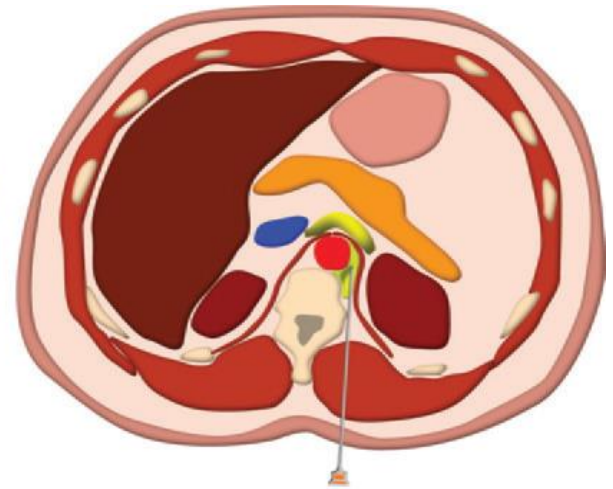
Kambadakone A et al.. **CT-guided Celiac Plexus Neurolysis: A Review of Anatomy, Indications, Technique, and Tips for Successful Treatment**¹.
VASCULAR/INTERVENTIONAL RADIOLOGY 2011



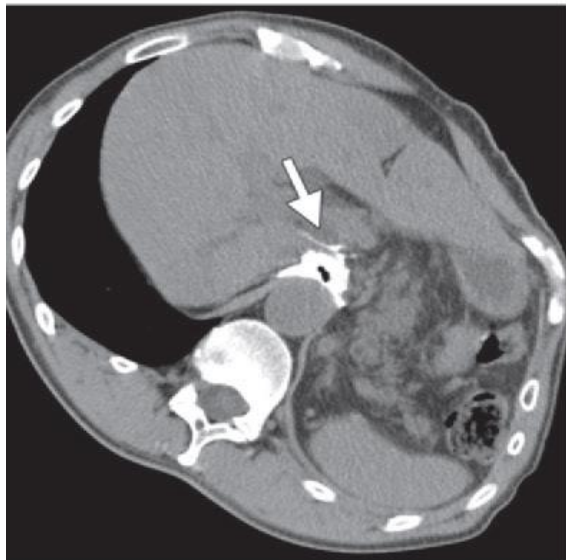
a.



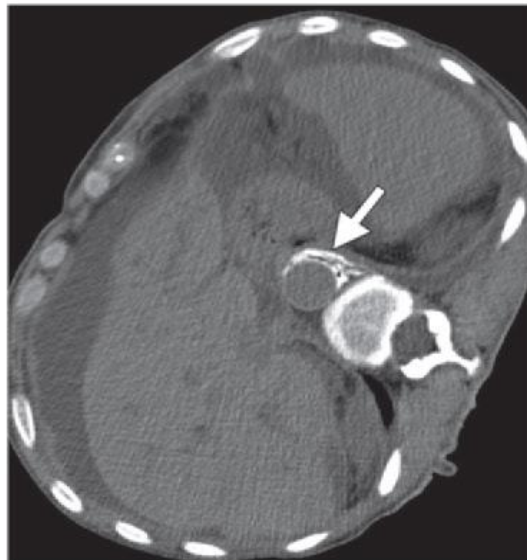
c.



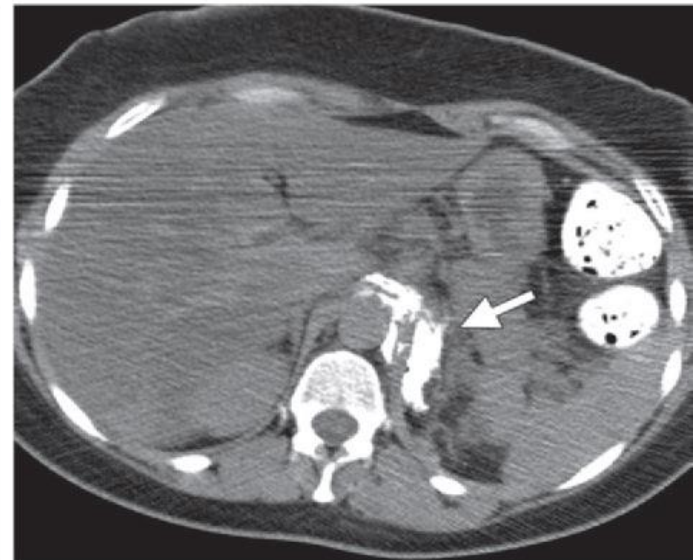
e.



b.



d.



f.

WJG 20th Anniversary Special Issues (13): Gastrointestinal endoscopy

Celiac plexus neurolysis in the management of unresectable pancreatic cancer: When and how?

Jonathan M Wyse, Yen-I Chen, Anand V Sahai

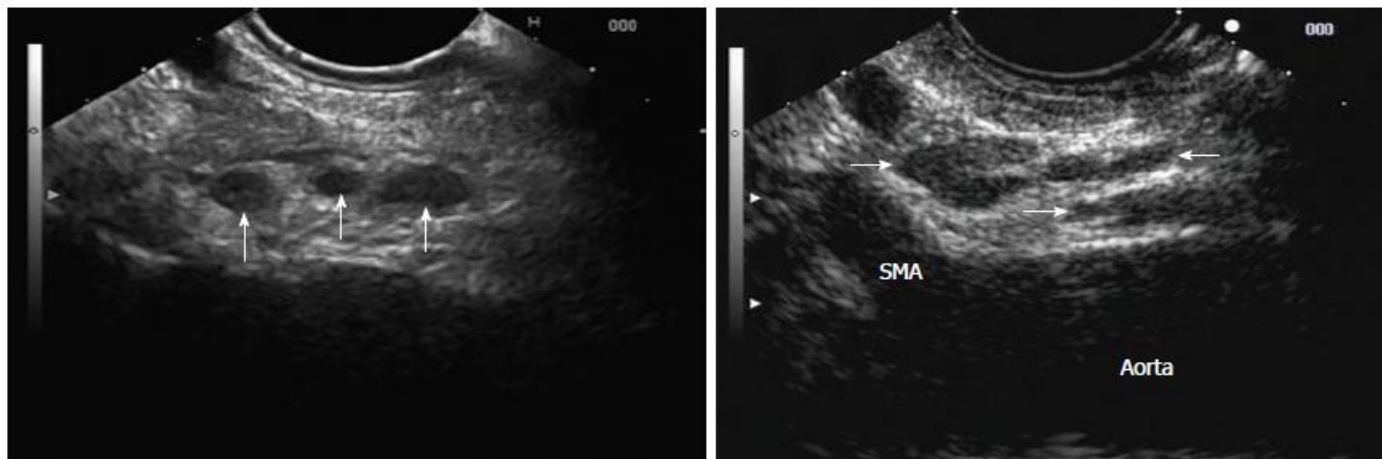


Figure 1 Three celiac ganglia are demonstrated in each image (arrows). SMA: Superior mesenteric artery.

Splot trzewny – skuteczność 70%

Splot trzewny – powikłania

- paraplegia
- toksyczność LA
- wstrzyknięcie spinal/epidural
- Nakłucie aorty lub żyły próżnej
- Krwawienie zaotrzewnowe
- Uszkodzenie narządów jamy brzusznej visceral organ injury
- pneumothorax

Erdek MA et al..Assessment of celiac plexus block and neurolysis outcomes and technique in the management of refractory visceral cancer pain. Pain Med. 2010 Jan;11(1):92-100

Kiedy wykonać neurolizę ?

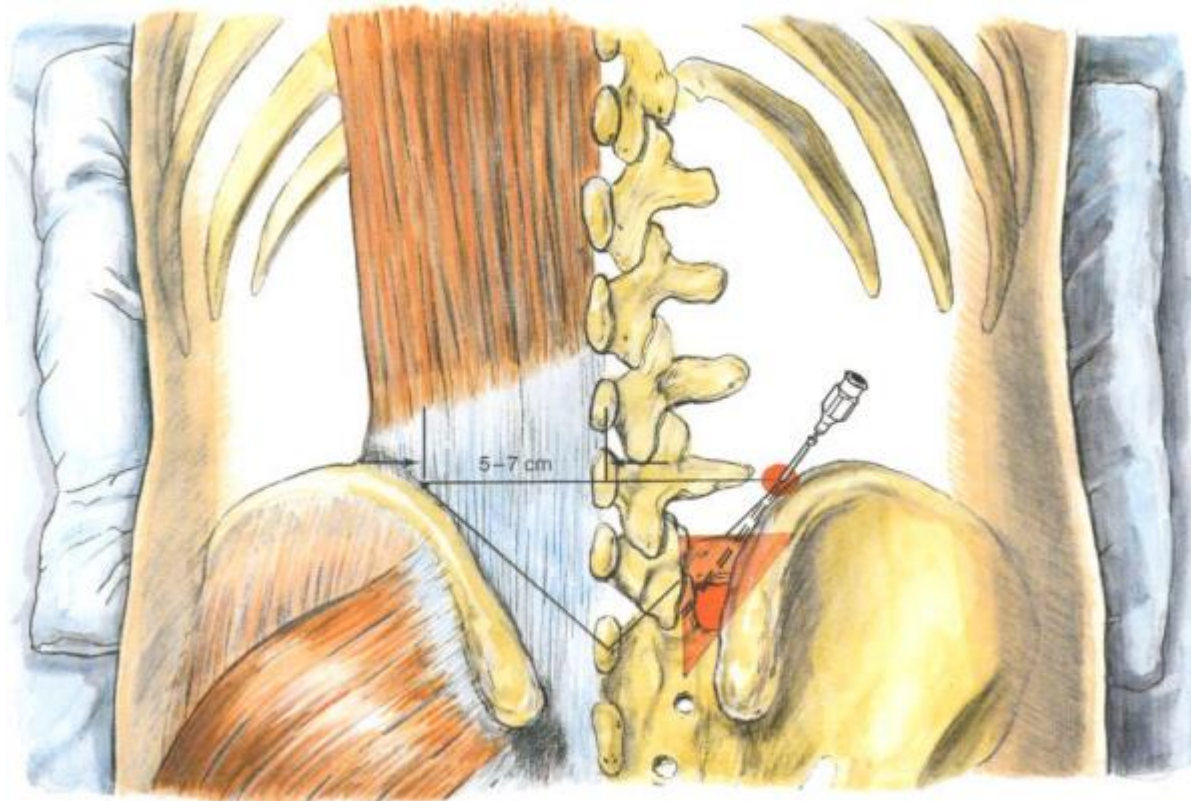
Poglądy..

1. Wykonaj neurolizę nawet gdy ból ma jeszcze niewielkie nasilenie
2. Rozpocznij leczenie farmakologiczne, jeżeli mało skuteczne wykonaj neurolizę, kontynuuj leczenie farmakologiczne

Amr YM, Makharita MY. Comparative study between 2 protocols for management of severe pain in patients with unresectable pancreatic cancer: one-year follow-up. Clin J Pain. 2013 Sep;29(9):807-13

Zhong W, Yu Z, Zeng JX Celiac Plexus Block for Treatment of Pain Associated with Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. Pain Pract. 2013 May 20.

Splot podbrzuszny górny



Mishra S, Bhatnagar S, Rana SP, Khurana D, Thulkar S Efficacy of the anterior ultrasound-guided superior hypogastric plexus neurolysis in pelvic cancer pain in advanced gynecological cancer patients. Pain Med. 2013 Jun;14(6):837-42

Kroll CE, Schartz B et al.. Factors Associated With Outcome after Superior Hypogastric Plexus Neurolysis in Cancer Patients. Clin J Pain. 2013 Feb 26



Splot podbrzuszny górny - anatomia

Położony zaotrzewnowo

Obustronnie na wysokości dolnej 1/3 L 1
i górnej części trzonu S 1

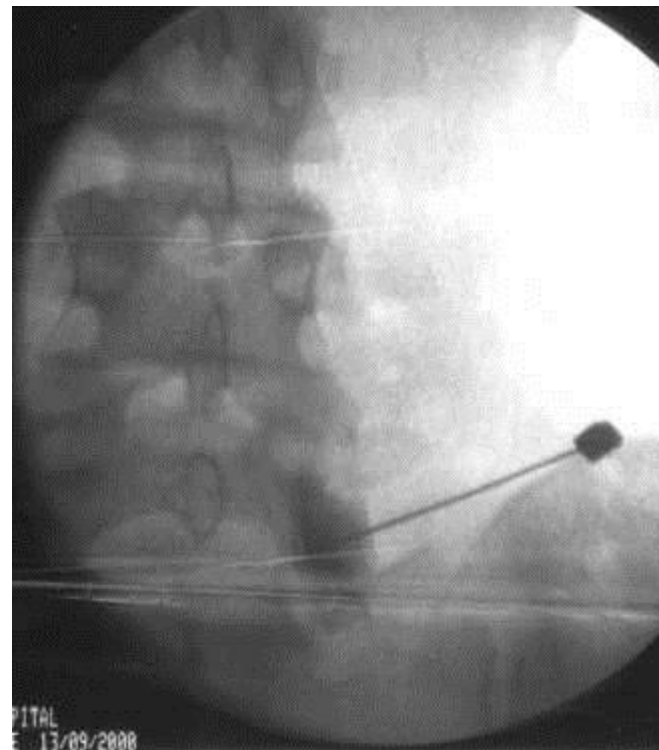
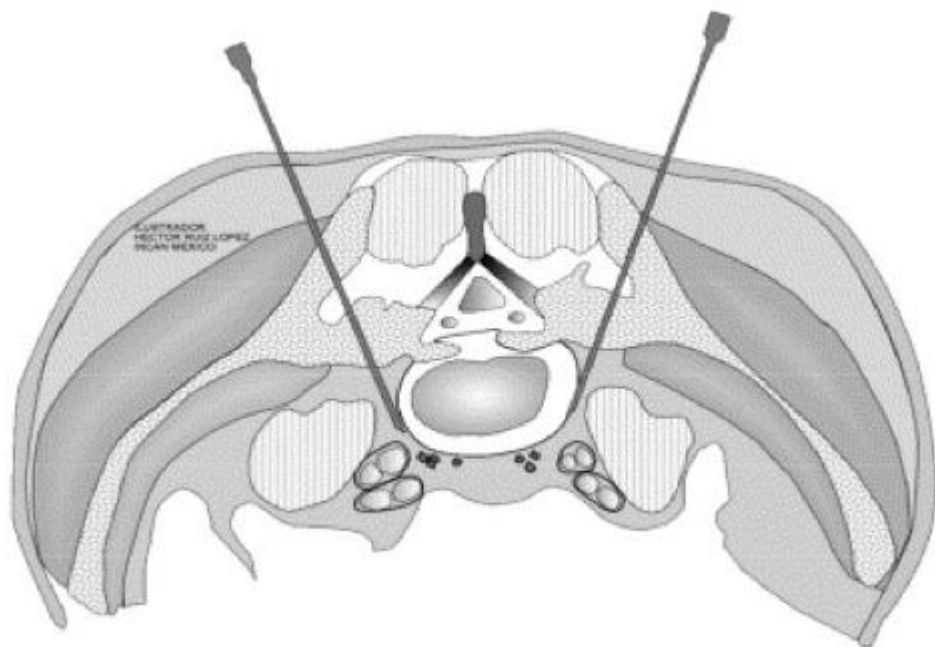
Wskazania do neurolizy:

Ból w zaawansowanych stadiach
nowotworów miednicy:

szyjki macicy,
pęcherza,
prostaty,
colorectal

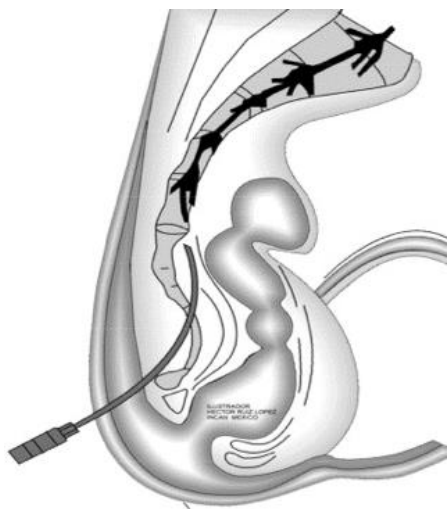
Splot podbrzuszny górny

Dostęp tylny - boczny

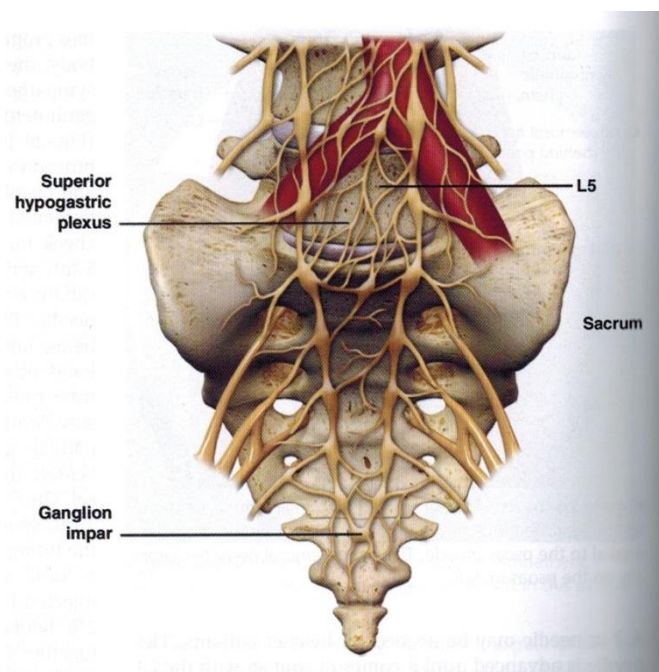


Opisywany również dostęp przedni pod kontrolą USG

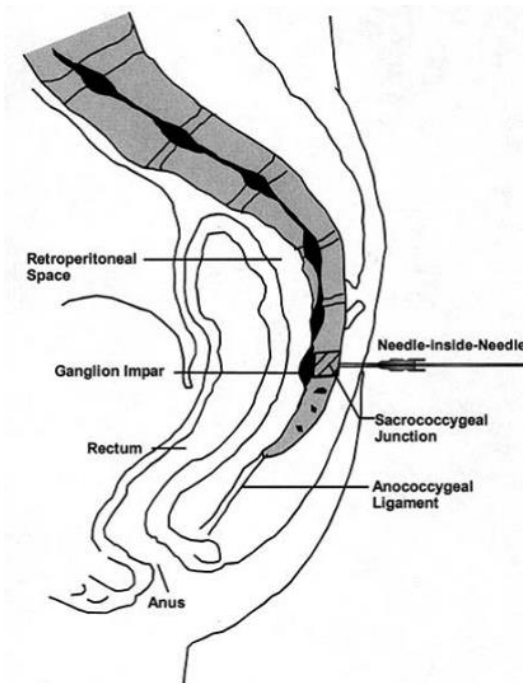
Mishra S, Bhatnagar S, Rana SP, Khurana D, Thulkar S Efficacy of the anterior ultrasound-guided superior hypogastric plexus neurolysis in pelvic cancer pain in advanced gynecological cancer patients. Pain Med. 2013 Jun;14(6):837-42



Dostęp 1



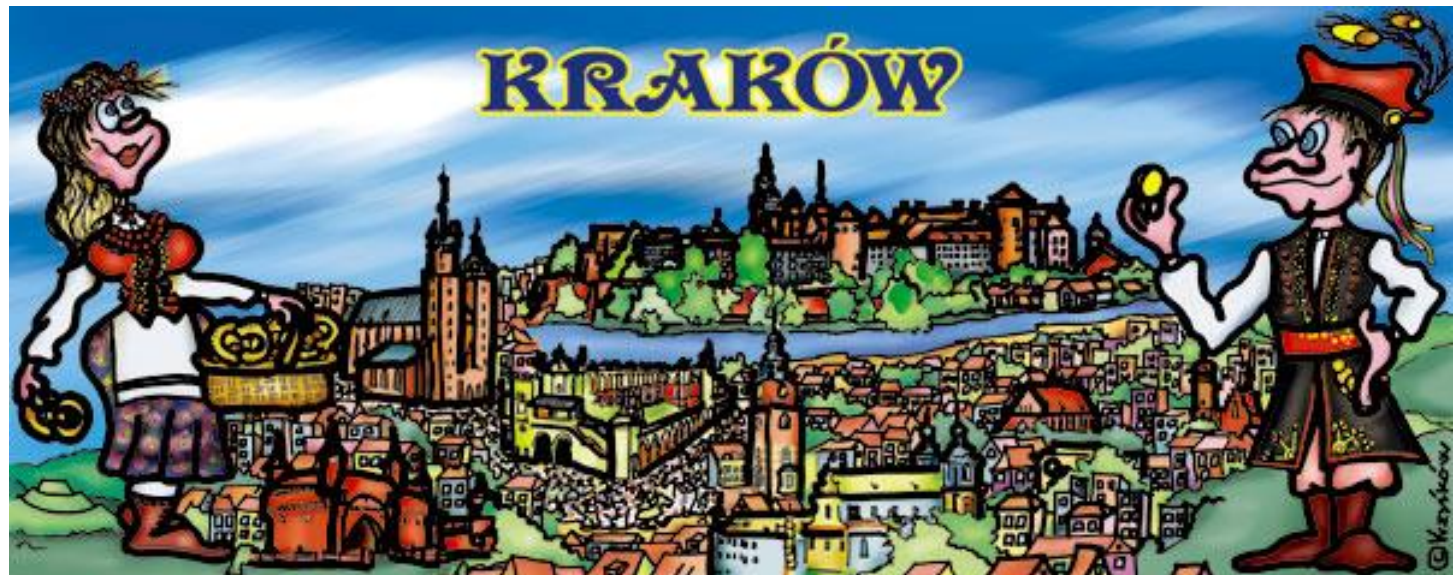
J.D. Hoppenfeld Fundamentals of Pain Medicine 2014



Dostęp 2

Zwój nieparzysty bóle krocza, odbytu, kokcykodynia

Dziękuję za uwagę



Pacjent lat 83 z kolejnym nawrotem jednostronnego bólu twarzy po stronie lewej w zakresie II i III gałęzi n. V

Ból ma charakter parkosyzmów jak rażenie prądem trwających kilkadziesiąt sekund, po czym następuje kilkusekundowa przerwa

Natężenie bólu – 10 w skali NRS



Stan neuralgiczny

Jedzenie, mówienie praktycznie niemożliwe. Twarz nieogolona z jednej strony

Krzyczy z bólu !

Utrudniony kontakt z pacjentem w wyniku zaburzeń świadomości - działań niepożądanych stosowanych w zbyt wysokich dawkach leków: Amizepin 1200 mg/ d + Baclofen 30 mg/d + Lamitrin 50 mg/d

Postępowanie:

Dożylna podaż płynów

Kroplówka z lidokainą 2,5 mg/kg w ciągu 30 minut

Blokady nn. podoczodołowego i bródkowego (po 2,5 ml mieszaniny bupiwakainy i lidokainy)

Ulga w bólu na 2 godziny potem nawrót dolegliwości

Blokada zwoju skrzydłowo podniebiennego

Przygotowanie chorego do termolezji zwoju Gassera

Po zabiegu ulga w dolegliwościach

Zażywa Amizepin 2 x 100 mg/d

Zapalenie splotu ramiennego – ostra radikulopatia

Brachial plexus neuritis - Parsonage-Turner Syndrome

60 letnia pacjentka, obudził ją nad ranem niezwykle silny ból karku, okolicy pod-potylicznej promieniujący do dłoni prawej wzdłuż korzeni C6 i C 7, C8

Osłabienie siły mięśniowej mm. dwugłowego i trójgłowego ramienia, osłabienie odruchów ścięgniastych

Zakres ruchów w stawie barkowym – niebolesny

Silna tkliwość uciskowa okolicy żebrów łopatkowej

Ból parzący, mrowiący, obudził pacjentkę nad ranem NRS – 10/10

Pozycja powalająca zmniejszyć cierpienie – uniesienie kończyny i dłoni za głowę

RTG klatki piersiowej bez zmian, TK kręgosłupa szyjnego – przepuklina jądra miażdżystego uciskająca na korzeń nerwu