

Leczenie bólu nowotworowego u dzieci ze szczególnym uwzględnieniem silnie działających opioidów

Maciej P. Niedźwiecki

Pomorskie Hospicjum dla Dzieci w Gdańsku

Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii ACK/AMG w Gdańsku

Wstęp

Co roku w Polsce notuje się ok. 1200 nowych zachorowań na nowotwory złośliwe wśród pacjentów, którzy nie przekroczyli 18 r. ż. U tych dzieci ból jest nierozzerwalnie związany z rozwijającym się nowotworem oraz procedurami medycznymi związanymi z leczeniem. Może być spowodowany progresją lub wznową guza, a także działaniem jatrogennym (chirurgia, radioterapia, powikłania chemioterapii). Właściwa ocena bólu, a co za tym idzie odpowiednio dobrane leczenie są niezwykle ważne w odniesieniu do końcowego efektu terapeutycznego – wyleczenia bądź też tylko poprawy jakości życia.

Aktualnie zastosowanie analgetyków opioidowych samodzielnie, bądź w połączeniu z adjuwantami analgetycznymi, pozwala na opanowanie bólu u przeważającej części naszych pacjentów, niezależnie od etiologii tych dolegliwości [1] [2]. Spowodowane jest to ciągłym rozwojem medycyny, opracowywaniem nowych standardów postępowania przeciwbólowego u dzieci, pojawianiem się nowych preparatów farmakologicznych, w końcu wprowadzaniem leków, które jeszcze nie tak dawno nie były stosowane u pacjentów poniżej 18 roku życia [11].

Niestety, sporadycznie spotykamy także pacjentów, którzy nie reagują na zastosowane leczenie tak jak byśmy tego chcieli. Pomimo stosowania dużych dawek opioidów w połączeniu z koanalgetykami, wsparciem psychologicznym oraz inwazyjnymi metodami łagodzenia bólu dolegliwości są tak silne, że wśród niewielkiego odsetka pacjentów wywołują myśli o skróceniu cierpienia poprzez samobójstwo lub eutanazję [30].

Z tego powodu oczywistą sprawą jest rozwijanie oraz opracowanie nowych metod farmakologicznego i zabiegowego leczenia bólu spowodowanego przez nowotwory, a także schorzenia genetyczne, metaboliczne i neurologiczne u dzieci. Wśród dzieci z chorobą nowotworową na różnym etapie leczenia istnieje konieczność włączenia na krótki bądź dłuższy okres czasu silnego leku przeciwbólowego. W terminalnym okresie choroby leczenia przeciwbólowego nie należy przerywać nawet w chwili rozpoznania agonii dziecka. Podobnie należy pamiętać, że noworodki i dzieci do pierwszego roku życia odczuwają ból tak samo jak starsze dzieci i dorośli. Jeszcze nie tak dawno, bo w latach 60-tych sądzono, że najmłodsze dzieci w ogóle nie czują bólu. W związku z tym nie stosowano w tej grupie

dzieci żadnych leków przeciwbólowych. Trudno sobie wyobrazić jak ogromne cierpienie stało się udziałem dzieci, które jeszcze nie potrafiły o tym opowiedzieć.

Pracując na oddziale onkologii i hematologii dziecięcej wielokrotnie spotykałem się z dolegliwościami bólowymi spowodowanymi przez powikłania chemio- i radioterapii. Właściwe leczenie tych dolegliwości pomaga dziecku przejść przez najtrudniejszy okres terapii przeciwnowotworowej z towarzyszącym niezwykle silnym bólem różnych okolic ciała, a także skrócić okres przerwy pomiędzy kolejnymi protokołami terapeutycznymi. Przykładem może być ból wywołany przez zmienioną zapalnie śluzówkę jamy ustnej, który to uniemożliwia dziecku spożywanie nawet minimalnej ilości pokarmów [21] [22]. Kolejnym przykładem może być często spotykany w praktyce lekarza onkologa dziecięcego ból jamy brzusznej wywołany typhlitem, wgłobieniem lub zwykłą kolką. Po napromienianiu leczniczym lub terapeutycznym zwykle obserwujemy silne bóle głowy bądź też innych regionów poddanych zabiegowi. Bóle te wymagają krótko i silnie działających leków przeciwbólowych.

Nierzadko w przypadku rozpoznania choroby rozrostowej układu krwiotwórczego u dziecka spotykamy bóle kostne, często poprzedzające diagnozę. Pojawiają się one również w okresie intensywnego leczenia głębokiej neutropenii hematologicznymi czynnikami wzrostu, a także w przypadku złamania patologicznego w przebiegu osteoporozy posterydowej [22].

Rozpoczynając terapię przeciwbólową należy właściwie ocenić natężenie bólu, a także jego charakter i etiologię. Od tego uzależnimy dawkę oraz rodzaj leku przeciwbólowego, ewentualnie włączymy również lek wspomagający. Nie jest to proste u dziecka, które bardzo często nie potrafi nam opowiedzieć o swoich dolegliwościach [26]. W takich sytuacjach musimy kierować się swoją intuicją oraz doświadczeniem zawodowym. Naczelną zasadą powinno być leczenie bólu u każdego dziecka, które wymaga takiej terapii.

Pomocne we właściwej ocenie bólu u małych pacjentów mogą być różne rodzaje skali natężenia dolegliwości, włączając w to skale piktograficzne [25] [26].

Równocześnie należy pamiętać, że nieracjonalne stosowanie silnych opioidowych leków przeciwbólowych może wywołać uzależnienie psychofizyczne młodych pacjentów. Zdarza się, że po ustąpieniu silnego bólu do-

rastający pacjenci agrawują swoje dolegliwości w celu nakłonienia lekarza do podania np. Dolarganu. Inną grupą pacjentów są dzieci, u których komponenta psychiczna w odczuwanym bólu jest ogromna. W takim przypadku podanie soli fizjologicznej powoduje często ustąpienie dolegliwości bólowych i poprawę samopoczucia.¹

Pamiętajmy również o tym, że zastosowanie niewłaściwego leku, np. Dolarganu w leczeniu bólu przewlekłego może doprowadzić do uzależnienia oraz nagromadzenia toksycznych metabolitów uszkadzających tkankę nerwową [13].

Dobór odpowiedniego leku zastosowanego w leczeniu powinien przede wszystkim opierać się na zaleceniach WHO oraz drabinie analgetycznej.

Kiedy mamy do czynienia z bólami o słabym nasileniu, zgodnie z drabiną analgetyczną WHO, należy zastosować paracetamol i (lub) niesterydowy lek przeciwzapalny (np. ibuprofen, metamizol) w odpowiednich dawkach. Zwłaszcza na dawkę należy zwrócić szczególną uwagę, dostosować ją do masy ciała dziecka oraz ustalić co ile godzin lek ma być podawany. Należy także pamiętać o powikłaniach związanych ze stosowaniem niesterydowych leków przeciwzapalnych.

W przypadku bólu o średnio silnym natężeniu należy do leczenia włączyć słabo działające opioidy, ewentualnie lek wspomagający i (lub) paracetamol lub niesterydowy lek przeciwzapalny. Najczęściej stosowanymi lekami, zaliczonymi do słabych opioidów, są kodeina i tramadol. Niezwykle cennym dodatkowym efektem kodeiny, często przez nas wykorzystywanym w terapii onkologicznej, jest działanie przeciwkaszlowe oraz łagodzące duszność [3].

W sytuacji, kiedy mamy do czynienia z silnym bólem nowotworowym należy włączyć do terapii silny opioid, taki jak morfina, metadon, fentanyl, lub buprenorfina. Działanie opioidu można wspomóc lekami z pierwszej grupy terapeutycznej oraz lekami wspomagającymi. W chwili włączenia silnych opioidów do terapii należy pomyśleć o możliwych powikłaniach i od samego początku im zapobiegać. Poczynając od zastosowania leków przeczyszczających, przeciwświądowych, nie wspominając o takim zjawisku jak hiperalgezia opioidowa [5].

Skuteczność leczenia przeciwbólowego u dzieci zależy od wielu czynników. Podstawowym warunkiem jest postawienie prawidłowej diagnozy oraz włączenie odpowiednich analgetyków. Niezbędna jest również prawidłowa ocena stanu ogólnego dziecka oraz stopnia ewentualnego odwodnienia, mogącego mieć wpływ na wchłanianie leków przez skórę, a także dystrybucję leku w organizmie [9].

Wszystkie te czynniki mają ogromny wpływ na skuteczność niektórych preparatów, zwłaszcza tych, których skuteczność jest uzależniona od objętości dystrybucji i wchłaniania przezskórnego.

W wyborze właściwego analgetyku oraz drogi jego podania należy brać pod uwagę następujące czynniki:

- przewidywany czas terapii,

- rodzaj i intensywność bólu,
- rodzaj i ryzyko wystąpienia objawów ubocznych,
- choroby współistniejące, które utrudniają leczenie bólu i nasilają objawy uboczne stosowanej terapii,
- skuteczność i objawy ubocznymi wcześniej zastosowanej terapii przeciwbólowej.

Ocena bólu jakościowa i ilościowa u dzieci chorujących na choroby nowotworowe

W ocenie bólu u nieprzytomnego i małego dziecka, u którego kontakt słowno-logiczny może być utrudniony bądź niemożliwy, duże zastosowanie ma skala KUSS. W tym przypadku ocenia się łącznie wiele elementów, takich jak wyraz twarzy dziecka, ułożenie tułowia, ułożenie nóg, niepokój ruchowy oraz płacz dziecka. Zaobserwowane objawy odnosi do skali punktowej i na jej podstawie ocenia niemiłe odczucia oraz ból u pacjenta. U starszych dzieci (> 4 r. ż.) największą przydatność mają skale obrazkowa i numeryczna.

Po zebraniu ogólnego i specjalistycznego wywiadu bólowego podejmujemy decyzję o długotrwałym leczeniu przeciwbólowym odpowiednim analgetykiem. W czasie terapii prowadzonej u dziecka z silnymi bólami nowotworowymi należy pamiętać o kilku zasadach. Jedną z nich jest konieczność odstawienia leczenia w przypadku jego nieskuteczności, pomimo odpowiednio dobranej dawki, oraz zalecanej częstotliwości podaży. W takiej sytuacji należy lek zastąpić silniej działającym preparatem o możliwych do zaakceptowania objawach niepożądanych. Decyzję taką podejmujemy w oparciu o informacje uzyskane od dziecka i jego najbliższych na temat skuteczności dotychczasowego leczenia.

Kolejną niezwykle istotną sprawą jest stosowanie swoistej „profilaktyki” bólowej i wyprzedzanie wystąpienia ostrego bólu odpowiednim działaniem. Należy także pamiętać, że ból z towarzyszącym mu lękiem wymaga stosowania znacznie wyższych dawek analgetyków opioidowych niż ból bez tego nieprzyjemnego doznania. Wcześniejsze zastosowanie leczenia może zapobiec temu niekorzystnemu zjawisku.

Jedną z naczelnych zasad naszej terapii powinno być zastosowanie najniższej skutecznej dawki ze względu na fakt, że możliwość wystąpienia objawów ubocznych jest zwykle ściśle związana z dawką preparatu opioidowego. Niektórych działań niepożądanych można uniknąć, inne należy leczyć i monitorować.

W czasie codziennej praktyki klinicznej często też obserwujemy słabnące działanie opioidu wraz z nasilaniem się objawów ubocznych i nie zawsze możemy ten fakt wytłumaczyć postępem choroby. Wtedy też poddajemy szczegółowej analizie naszą koncepcję leczenia i modyfikujemy ją w zależności od potrzeb.

Leki opioidowe

Nadal pozostają podstawowymi lekami przeciwbólowymi u dzieci z chorobą nowotworową o bardzo silnym działaniu nadrdzeniowym, rdzeniowym i obwodowym. Siła tego działania uzależniona jest od dawki i drogi podania leku.

1. Stosowanie placebo w bólu nowotworowym u dzieci jest uważane za nieetyczne (przypis redaktora –T. Dangel). Zobacz: http://www.compassionandchoices.org/documents/20010801_PainControl_165.pdf
http://prc.coh.org/pdf/ASPMN_statement_on_placebos.pdf
<http://www.aspmn.org/pdfs/Use%20of%20Placebos.pdf>

Efekt terapeutyczny osiągany jest przez agonistyczne wiązanie opioidu z receptorami [12] [33].

Pomimo ogromnej wiedzy na temat farmakokinetyki oraz działania opioidów, nadal nie wszystkie zagadnienia związane z ich zastosowaniem są dla nas jasne. Nie wiadomo np. w jaki sposób degeneracja pojedynczych włókien lub neuronalna reorganizacja wpływają na zmianę funkcji receptorów opioidowych. Wyjaśniając ten problem, być może udałoby się rozwiązać tajemnicę ludzi z brakiem wrażliwości na silnie działające opioidy.

Paradoksalnie, ogromną zaletą morfiny i innych leków z tej grupy terapeutycznej są jej dodatkowe działania uboczne. Do takich działań należą właściwości przeciwkaszlowe, przeciwbiegunkowe oraz łagodzące duszność. Ostatnia właściwość morfiny jest niezwykle ważna zwłaszcza u pacjentów ze zmianami metastatycznymi lub restrykcyjnymi w płucach.

Tak się dzieje w przypadku zachorowania na chłoniaka złośliwego zlokalizowanego w śródpiersiu, gdzie istnieje duże prawdopodobieństwo pojawienia się silnej duszności i niepokoju u dziecka. Może to być wywołane progresją choroby i uciskiem na tkankę płucną lub narastającym płynem w jamie opłucnowej. To właśnie opioidy łagodzące duszność i kaszel pozwalają pacjentom przetrwać najgorszy okres leczenia chemicznego, mającego na celu zmniejszenie masy guza, lub doczekać do interwencji torakochirurga, który założy drenaż opłucnowy ratujący życie dziecka.

Analizując możliwe objawy niepożądane podczas stosowanej kuracji należy pamiętać o tym, że objawy uboczne z CUN w mniejszym stopniu zależą od dawki opioidu niż od indywidualnego efektu przeciwbólowego. Powyższy fenomen polega na tym, że im lepsza analgezyja u cierpiącego dziecka, tym nasilenie objawów niepożądanych mniejsze. Powyższa obserwacja dotyczy przede wszystkim takich powikłań jak zmęczenie i zaburzenia koncentracji.

Wśród objawów ubocznych, których występowanie przypisuje się obwodowemu działaniu opioidów należą:

- zahamowanie perystaltyki jelit,
- wzrost napięcia zwieraczy w przewodzie pokarmowym,
- wzrost napięcia zwieracza i mięśni gładkich w pęcherzu moczowym,
- obniżenie napięcia mięśni gładkich naczyń krwionośnych,
- uwalnianie histaminy – świąd, skurcz oskrzeli.

W przypadku objawów niepożądanych związanych z obwodowym działaniem opioidów ich natężenie niewątpliwie związane jest z wysokością dawki.

Wśród najważniejszych przyczyn różnej skuteczności oraz nasilenia objawów ubocznych po zastosowaniu tego samego leku u poszczególnych pacjentów wymienia się indywidualną odpowiedź na leczenie. Jest ona uzależniona od:

- zróżnicowanego powinowactwa do różnych podtypów receptorów opioidowych i mechanizmu nieopiodowego działania leków,
- interakcji z zażywającymi przez dziecko lekami,
- drogi podania leku oraz jego lipofilności,

- stanu ogólnego dziecka, stopnia jego nawodnienia i odżywienia, a także wydolności nerek oraz układów krążenia i oddechowego.

Wskazania i przeciwwskazania do zastosowania silnych opioidów

Pomimo obserwowanych powikłań w czasie leczenia silnymi opioidami, nadal należą one do podstawowych leków stosowanych w terapii bólu nowotworowego u dziecka. Aktualne wskazania do zastosowania opioidów to silne bóle pochodzenia nowotworowego i nienowotworowego, bóle pourazowe i pooperacyjne. Nie należy również o nich zapominać w silnych bólach towarzyszących zawałowi mięśnia sercowego lub przewlekłym bólom nienowotworowym. W chwili obecnej należy zweryfikować poglądy o braku skuteczności leków opioidowych w bólu kostnowostawowym lub neuropatycznym. Przy zastosowaniu odpowiedniej dawki stanowią one niezwykle cenny lek przynoszący naszym małym pacjentom ulgę.

Najważniejszym przeciwwskazaniem do zastosowania tej grupy leków w terapii długotrwałej jest brak właściwej diagnozy co do przyczyny bólu u dziecka. W związku z tym przed rozpoczęciem terapii niezwykle ważne jest interdyscyplinarne podejście i wyjaśnienie, jaka jest przyczyna istniejących dolegliwości.

Podsumowując przeciwwskazania oraz objawy niepożądane obserwowane podczas terapii opioidami należy stwierdzić, że leczenie opioidami, mimo braku właściwych wskazań, może prowadzić do upośledzenia jakości życia pacjenta.

Rozpoczęcie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia silnym opioidem należy dokładnie wyjaśnić rodzicom i dziecku cel włączenia leku, jego możliwe objawy uboczne oraz nakreślić wstępny plan obejmujący stopniowe miareczkowanie dawki i zastosowanie leków wspomagających.

Postępowanie takie może w sposób znaczący obniżyć poziom lęku u dziecka i tym samym konieczność zastosowania większych dawek opioidów. Wiadomości dotyczące postępowania leczniczego należy oczywiście dostosować do wieku dziecka i jego możliwości percepcji.

W wyborze preparatu terapeutycznego powinniśmy kierować się własnym doświadczeniem i danymi z piśmiennictwa. Nie ma dotychczas naukowych podstaw wskazujących na wyższą skuteczność jednego leku nad innym. Podobnie analizując możliwość wystąpienia objawów ubocznych stwierdzamy tylko niewiele niższe ryzyko wystąpienia zapań w przypadku fentanylu.

W przypadku rozpoczynania leczenia szczególnie wartościowymi są preparaty retard o przedłużonym uwalnianiu. Badania wykazały, że z ich zastosowaniem znacznie rzadziej związane są przypadki nadużywania morfiny oraz uzależnienia.

Innym problemem w terapii opioidami są tak zwane bóle przebijające. Naczelną zasadą powinno być zastosowanie w tym przypadku silnie i krótko działającego leku. Niestety, w przypadku stosowania szybko działającego

preparatu szybkie przechodzenie przez barierę krew-mózg powoduje również silniejsze działanie psychotropowe i większą możliwość uzależnienia.²

Pomimo faktu, że to morfina pozostaje podstawowym silnym opioidem stosowanym w leczeniu bólu nowotworowego u dzieci, w chwili obecnej coraz większe znaczenie zyskują leki przeciwbólowe stosowane w postaci plastrów transdermalnych [8] [14]. Dzieje się tak z powodu wyjątkowej wygody ich stosowania oraz wysokiej skuteczności. Zamianę leku doustnego lub podawanego parenteralnie na plaster należy rozważyć zwłaszcza wtedy, kiedy odpowiedź na zastosowanie leczenia jest niedostateczna i nie mamy możliwości zwiększenia dawki lub objawy uboczne przewyższają korzyści z zastosowanego preparatu [8].

W wyborze drogi podania leku należy kierować się kilkoma zasadami. Pierwszą, o której należy pamiętać jest fakt, że również względnie bezpieczna podaż przezskórna jest obciążona charakterystycznymi dla opioidów powikłaniami. Pamiętajmy, że trudno jest zahamować działanie leku przezskórnego poprzez odklejenie plastra. Stężenie leku utrzymuje się nawet przez 48 godzin po usunięciu plastra. W związku z powyższym u każdego pacjenta należy brać pod uwagę możliwe powikłania i w miarę możliwości im zapobiegać.

Badania wykazały również, że ok.60% pacjentów leczonych plastrami otrzymywało również doustne preparaty morfiny. Wiązano to z utartymi stereotypami dotyczącymi skuteczności plastrów przezskórnych lub zbyt niską dawką zastosowanego leku.

Zapobieganie i leczenie objawów ubocznych

Istotnym problemem podczas stosowania silnych leków opioidowych, również przezskórnych są powikłania. W przypadku systemów transdermalnych obserwujemy je rzadziej. Niemniej znamienna w tym przypadku jest opinia największych autorytetów polskich i światowych w dziedzinie leczenia bólu – „zlecając silnie działające transdermalne opioidy jedną ręką, drugą należy włączyć szybko działającą morfinę oraz leki łagodzące objawy uboczne”. Wśród leków wspomagających w leczeniu powikłań należy wymienić leki przeczyszczające, łagodzące uczucie suchości w jamie ustnej, świąd, przeciwwymiotne oraz przeciwobrzękowe [35].

Najważniejszymi objawami ubocznymi z punktu widzenia lekarza praktyka są objawy z CUN – zmęczenie, nadmierna sedacja, zaburzenia koncentracji i snu. W okresie kuracji często zmuszają lekarza do odstawienia leku. Jedynym postępowaniem w leczeniu tych dolegliwości jest zmniejszenie dawki lub odstawienie analgetyku.

W przypadku wystąpienia objawów z układu pokarmowego nasz „arsenał farmakologiczny” jest już znacznie bogatszy. Nudności i wymioty wymagają zastosowania leków łagodzących dolegliwości wg przyjętych standardów leczenia. Lek przeczyszczający należy wprowadzić

równocześnie z opioidem, nie czekając na wystąpienie zaparcia.

Rzadziej występujące powikłania, takie jak świąd, można próbować załagodzić poprzez zmianę opioidu lub zastosowanie neuroleptyku.³

Morfina

Morfinę u dzieci można podawać drogą doustną, podskórną oraz dożylną. Właśnie od drogi podania zależy szybkość oraz długość działania leku. W jej przypadku obserwujemy bardzo silny efekt pierwszego przejścia, kiedy to aż 55-60% leku jest metabolizowana w wątrobie. Najszybciej zadziała lek podany dożylnie, ale też indeks terapeutyczny jest najmniejszy w tym przypadku. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów odwodnionych oraz z niewydolnością nerek. Na skutek kumulacji jednego z aktywnych metabolitów wydalanych przez nerki może dojść do neurotoksycznego działania 3-glukuronianu morfiny [4] [6].

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie morfiną należy rozważyć włączenie dodatkowych dawek tego leku w postaci szybko i krótko działającej na bóle przebijające lub zwiększyć dawki leku o 50-100%. Jeśli i to nie przynosi pożądanego efektu włączamy leki wspomagające lub w wybranych przypadkach łączymy morfinę z innym silnie działającym opioidem [9] [10]. Jeszcze nie tak dawno sądzono, że nie należy łączyć dwóch leków z tego samego piętra drabiny analgetycznej. Teraz wiadomo, że różne leki mogą działać na inne podtypy receptorów opioidowych i dzięki temu można ograniczyć dawki poszczególnych leków. Jest to niezwykle ważne zwłaszcza u dzieci, u których obserwujemy znaczne nasilenie działań niepożądanych.

Fentanyl

Pierwszym lekiem opioidowym zastosowanym w systemie transdermalnym był fentanyl, czysty agonista opioidowy z powinowactwem do receptora mu₁₀₀-krotnie silniejszy od morfiny i działający głównie na substancję białą wzgórza. Dzięki swoim parametrom farmakokinetycznym (metabolizowany w wątrobie i wydalany przez nerki w postaci niezmienionej tylko w 10%) jest dobrze tolerowany nawet przy wysokich dawkach. W czasie stosowania tego leku, podobnie jak w przypadku morfiny, nie obserwujemy efektu pułapowego [8]. W związku z tym, „nie istnieje” górna granica dawki, jest ona wyznaczona przez skuteczność i ewentualne objawy uboczne. Wśród nich na pierwszy plan wysuwają się objawy neurologiczne, takie jak splątanie, bóle głowy, majaczenie, a także nudności, wymioty i zaparcia [27] [34]. Kolejnym, niezbyt częstym i mniej istotnym jest uczulenie miejscowe na plaster lub klej zastosowany w plastrach.

Podstawowym wskazaniem do zastosowania fentanylu przezskórnego są kłopoty z podażą doustną leków. Również w przypadku stałego zapotrzebowania na lek opioidowy u dziecka z niedomogą nerek, bądź poważnymi powikłaniami po morfinie należy wybrać ten preparat. Do-

2. W czasie analgezji opioidowej w bólu nowotworowym dochodzi do uzależnienia fizycznego (a nie psychicznego), które nie stanowi istotnego problemu klinicznego. W celu uniknięcia zespołu odstawienia analgetyk opioidowy należy odstawiać stopniowo (przypis redaktora – T. Dangel).

3. Skutecznym lekiem jest paroksetyna (przypis redaktora – T. Dangel).

datkowym argumentem przemawiającym na jego korzyść jest wygoda stosowania.

Pomimo dużej skuteczności leku okresowo spotykamy pacjentów, u których z niewiadomych przyczyn siła działania leku jest niewystarczająca. W takiej sytuacji należy rozważyć, czy dawka fentanylu jest odpowiednio dobrana do masy ciała i czy nie występują u dziecka bóle przebijające, wymagające podaży szybko działających preparatów morfiny. Kolejnym czynnikiem mającym duże znaczenie i przyspieszającym wchłanianie leku może być podwyższona temperatura ciała dziecka. U takiego pacjenta należy rozważyć zmianę plastra co 48 godzin, a nie co 72 godziny zgodnie z zaleceniami producenta [34]. Z koniecznością wymiany plastra co 48 godziny spotykamy się również u części pacjentów, u których trudno znaleźć wytłumaczenie tego zjawiska. Decyzję taką podejmujemy na podstawie własnej obserwacji klinicznej dolegliwości bólowych. Nasilenie się bólu w 3 dobie po przyklejeniu powinno skłonić nas do zastanowienia, co jest przyczyną takich objawów i przy braku wytłumaczenia tego zjawiska do zmiany plastra. Kolejnymi przyczynami różnej skuteczności może być stopień wykształcenia tkanki tłuszczowej, a także nieprawidłowe przyklejenie plastra lub jego samoistne odklejenie.

Do niedawna dobór odpowiedniej dawki leku mógł sprawiać problem u dzieci o małej masie ciała. Niemniej od momentu pojawienia się plastrów o małej zawartości leku, które dodatkowo można podzielić na mniejsze dawki, nie jest to już problemem.

Kolejnym ważnym aspektem leczenia bólu u dzieci plastrami transdermalnymi jest moment rozpoczęcia działania leku. Zwykle w ciągu 12 godzin stopniowo wzrasta siła działania, a co za tym idzie dolegliwości bólowe powinny się zmniejszać. Przez ten okres należy zabezpieczyć działanie analgetyczne poprzez kontynuowanie podaży tramadolu lub włączenie morfiny krótko działającej w odpowiednio dobranej dawce i w odstępach czasu dostosowanych do farmakokinetyki leku [14] [18] [19]. Podobnie po odstawieniu plastra, stężenie leku stopniowo będzie się zmniejszać, aż osiągnie 50% stężenia wyjściowego po 16 godzinach [8] [34].

W przypadku pojawienia się sporadycznych bólów przebijających należy zaopatrzyć rodzinę dziecka w morfinę doustną szybko działającą lub roztwór morfiny, który umożliwi miareczkowanie i odpowiedni dobór dawki. Dodatkową zaletą jest łatwość podaży leku w tej formie, natomiast problemem kłopoty z połknięciem przez wymiotujących i nieprzytomnych pacjentów. W tej grupie należy zastosować morfinę drogą podskórną lub dożylną. Sporadycznie podaje się chorym dorosłym fentanyl z ampułki pod język lub dopoliczkowo niezwykle drogi preparat fentanylu. Podsumowując, poza nielicznymi przypadkami, fentanyl przezskórny jest bardzo dobrym lekiem stosowanym w przypadku dzieci z silnymi bólami nowotworowymi.

Buprenorfina

Kolejnym lekiem stosowanym drogą doustną i przezskórną, który pojawił się stosunkowo niedawno jest bupre-

nofina. Jest ok. 60-krotnie silniejsza od morfiny, posiada jednak efekt pułapowy. Efekt ten występuje jednak przy stosunkowo wysokiej dawce [11]. Podobnie jak fentanyl jest lekiem lipofilnym w związku z czym dobrze się wchłania po podaży podjęzykowej i przezskórnej. W przypadku preparatu podjęzykowego na efekt terapeutyczny możemy oczekiwać po 30 minutach; będzie on trwał ok. 6 godzin. Inaczej jest w przypadku plastra, analgeza rozpoczyna się po 12-24 godzinach i trwa 72 godziny. W przypadku buprenorfiny należy także pamiętać o lekach łagodzących objawy uboczne. W przypadku dzieci z niewielkim uszkodzeniem nerek i wątroby dawka nie musi być korygowana [27] [29].

Metadon

Początkowo stosowany wyłącznie u osób uzależnionych, natomiast w chwili obecnej obserwuje się jego znaczną skuteczność w przypadku bólów opornych na morfinę. Na uwagę zasługuje szczególnie jego skuteczność w bólach neuropatycznych.

Lek zwykle jest zalecany w przypadku znacznej lub całkowitej oporności na morfinę, narastającej na nią tolerancji lub ciężkich objawów ubocznych. Charakteryzuje się długim okresem półtrwania, co prowadzi do kumulacji leku. Stan równowagi dynamicznej uzyskuje się po kilku dniach. W tym okresie obserwacja pacjenta oraz skuteczności leczenia powinna być prowadzona w warunkach szpitalnych [12] [35].⁴

Leczenie wspomagające silnie działające opioidy

W przypadku bólów neuropatycznych zwykle niezbędnym staje się dodatkowe zastosowanie leków przeciwdrgawkowych, natomiast w bólach kostnych, spowodowanych przerzutami (u dorosłych⁵), skuteczne są niesterydowe leki przeciwzapalne oraz bifosfoniany [16]. Pomocna będzie również teleradioterapia oraz w wybranych przypadkach konsultacja ortopedyczna wyznaczająca właściwe postępowanie lecznicze i rehabilitacyjne. Bóle spowodowane wzmożonym ciśnieniem śródczaszkowym wymagają terapii przeciwobrzękowej (deksametazon, mannitol), sporadycznie interwencji neurochirurgicznej.

Należy również pamiętać, że w wybranych przypadkach silnych bólów jamy brzusznej jedynie interwencja chirurgiczna może przynieść znaczącą poprawę. Dzieje się tak w przypadku wgłobienia lub niedrożności mechanicznej. W takiej sytuacji podanie silnie i długo działających opioidów może opóźnić postawienie prawidłowej diagnozy, a tym samym podjęcie prawidłowego leczenia [25] [31]. Powyższa sytuacja nie dotyczy oczywiście pacjentów w stanie terminalnym⁶.

4. W Warszawskim Hospicjum dla Dzieci metadon jest stosowany w warunkach domowych; nie obserwowano poważnych powikłań (przypis redaktora - T. Dangel)
5. U dzieci z bólem spowodowanym nowotworami kości obserwujemy dużą skuteczność metadonu (przypis redaktora - T. Dangel).
6. U pacjentów hospicjum istnieje możliwość odstąpienia od operacji i zastosowania farmakoterapii (buskolidyna, metamizol, somatostatyna); zobacz: http://www.czytelniamedyczna.pl/nm_bo11.php (przypis redaktora - T. Dangel).

Wraz z wiekiem dziecka coraz większe znaczenie ma psychoterapia oraz wsparcie udzielone przez osoby duchowne, zwłaszcza w rodzinach głęboko wierzących. U większości dorastających pacjentów poprawa nastroju poprzez podaż leków przeciwdepresyjnych pozwala na zmniejszenie dawki leków przeciwbólowych [22] [25].

Zależność między bólem i nastrojem jest przez lekarzy wielokrotnie obserwowana w praktyce klinicznej. Wiemy, że emocje negatywne powodują wzrost wrażliwości somatycznej i same w sobie mogą być przyczyną niektórych rodzajów bólu. Dzieje się tak dlatego, ponieważ ból i emocje negatywne mają podobne biologiczne uwarunkowania. Z tego też powodu sfera psychiczna jest niezwykle ważna na wszystkich etapach terapii przeciwbólowej [22].

Kolejnym problemem wymagającym indywidualnego podejścia do pacjenta jest ból mięśniowy. W bólach mięśniowych, zwłaszcza o mechanizmie spastycznym, pomocne będą baklofen oraz benzodwiazepiny, a także fizjoterapia, która ma na celu rozluźnienie tkanki mięśniowej w określonym rejonie ciała.

Pomimo ogromnych postępów w leczeniu bólu, nadal istnieje grupa pacjentów, u których efekt naszej terapii jest niezadowolający. Najtrudniejszym doświadczeniem każdego lekarza jest bezsilność i niemożność pomocy cierpiącemu dziecku. Grupę takich chorych można zredukować poprzez wyeliminowanie błędów terapeutycznych. Mimo to nadal u około 2% pacjentów istnieje swoista oporność na opioidy i u tych dzieci należy zastosować specjalne metody terapeutyczne z uwzględnieniem leczenia inwazyjnego, podaży ketaminy lub małych dawek naloksonu w wybranych przypadkach hiperalgezji po zastosowaniu opioidów [13][15][17].

PIŚMIENNICTWO

- Ziółkowski J. Ból jatrogenny u dzieci – zapobieganie i zwalczanie. *Klin Pediatr* 2003; 11, 1: 55-60.
- Hilgier M. Bóle nowotworowe i ich leczenie. W: Dobrogowski J, Wordliczek J (red.). *Ból przewlekły*. MCKP UJ, Kraków 2002, 187-209.
- Morton NS. Zapobieganie i leczenie bólu u dzieci – cz. I. *Medycyna Praktyczna – Padiatria* 200; 4: 56-61.
- Leczenie bólu nowotworowego i opieka paliatywna nad dziećmi. *Warszawskie Hospicjum dla Dzieci*. Media Rodzina. Warszawa 2001.
- Leczenie bólu w chorobach nowotworowych. Światowa Organizacja Zdrowia, Genewa 1986. Tłum. Z. Żylicz. Fundacja Pomoc Krakowskiemu Hospicjum, Kraków 1993.
- Kotlińska-Lemieszek A., Łuczak J., Bączyk E., Bączyk M.: Morfina i inne opioidy w leczeniu bólu nowotworowego. Czym należy kierować się przy wyborze leczenia u pacjentów z bólem trudnym do uśmierzania. *Nowa Medycyna* 2002, 6 (119): 24-34
- Twycross R., Wilcock A., Thorp S.: *Analgesics*. W: *Palliative Care Formulary*, Radcliffe Medical Press, 2002, 129-202
- Łuczak J. i in: Ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania TTS fentanylu bezpośrednio po tramadolu, u pacjentów z bólem pochodzenia nowotworowego (na podst. bad. FEN-POL 2). *Nowotwory* 2002,52:216-220
- Jarosz J. Hilgier M. Zasady diagnostyki i leczenia bólu. W: *Podstawy opieki paliatywnej*. de Walden-Galuszko K (red.). Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2005; s. 20-49.
- Foley K.: Pain Assessment and cancer pain syndromes. In: Doyle D., Hanks W.C., MacDonald N.(eds.): *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford University Press 1993: 148-165
- Budd K.: Buprenorphine: a review. *Evidence Based Medicine in Practice* (April 2002) Hayward Medical Communications, Newmarket.
- Krajnik M., Żylicz Z.: Metadon w leczeniu bólu nowotworowego. *Polska Medycyna Paliatywna*. 2002; Nr1 Tom 1: 15-22
- Jarosz J., Hilgier M.: *Leczenie bólów nowotworowych*. Czelej Lublin 1997
- Leczenie bólu w chorobach nowotworowych i opieka paliatywna. *Sprawozdanie Komisji Ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia*. WHO 1990. Tłum. J. Kujawska -Tenner. Fundacja Pomoc Krakowskiemu Hospicjum, Kraków 1994
- Lukaszewska A. i wsp.: Standardy leczenia bólów nowotworowych. *Nowa Medycyna* 2002,5,118:31-35
- The essential adjuvant analgesics for neuropathic pain. *Cancer Pain Release*. 2002 Vol.15 No2: 1-4
- Kotlińska-Lemieszek A., Łuczak J., Bączyk E.: Kiedy leczyć ketaminą? Miejsce ketaminy w leczeniu bólu nowotworowego- na podstawie poznańskich doświadczeń. *Polska Medycyna Paliatywna* 2003; 2, 1, 61-70
- Dangel T.: Ankieta przeprowadzona wśród uczestników kursu CMKP. *Leczenie bólu i opieka paliatywna u dzieci*, Marzec 1996, Dane nie publikowane.
- Dangel T.: *Leczenie bólu nowotworowego u dzieci*. W: *Leczenie bólu i opieka paliatywna u dzieci*. Instytut Matki i Dziecka & Warszawskie Hospicjum dla Dzieci 1997.
- Royal College of Paediatrics and Child Health: *Prevention and control of pain in children. A manual for health care professionals*. BMJ Publishing Group, London 1997.
- Modarski S, Piechocki J, Maksymowicz K. Analgezyja kontrolowana przez pacjenta u dzieci z chorobą nowotworową. *Onkol Pol* 2005; 8: 3170- 3.
- Kowalczyk RJ, Samardakiewicz M. *Dziecko z chorobą nowotworową*. BP. Wyd. Lekarskie PZWL Warszawa 1997.
- Matysiak M. Zasady leczenia przeciwbólowego u pacjentów onkologicznych. *Klin Pediatr* 2005; 13: 304-7.
- Domżał TM. Definicja bólu i terminologia. W: *Ból*. Podstawowy objaw w medycynie. Warszawa Wyd. Lek. PZWL 1996; s. 16.
- Domżał T. Reakcja na ból. W: *Ból*. Podstawowy objaw w medycynie. Wyd. Lek. PZWL. Warszawa 1996; s. 29-38.
- Pyszkowska J. Ból przewlekły u dzieci. *Lekarz Rodzinny. Świat Medycyny i Farmacji*. kwiecień/maj 2002; 28-32.
- Bruzda-Zwiech A. Ból i metody jego pomiaru u dzieci i młodzieży – aspekt stomatologiczny. *Przegląd Stomatologii Wieku Dziecięcego* 2001; 3/4: 11-5.
- Hilgier M, Jarosz J. Bóle w chorobie nowotworowej. *Medipress Onkologia* 2004; 3: 4-16.
- Kobylarz K, Szlachta-Jeziuro I. Ból przewlekły u dzieci. W: Dobrogowski J, Wordliczek J (red.). *Ból przewlekły*. MCKP UJ, Kraków 2002; s. 155-171.
- Saint-Maurice C, Muller A, Meynadier J. *Ból*. Diagnostyka, leczenie, prewencja. Gebethner i S-ka, Warszawa 1998.
- Ziółkowski J. Reakcje bólowe i ocena bólu u dzieci. W: Dangel T. (red.). *IV kurs CMKP dla lekarzy. Leczenie bólu i opieka paliatywna u dzieci*. Instytut Matki i Dziecka oraz Warszawskie Hospicjum dla Dzieci, Warszawa 1998.
- Uścińciewicz M, Karczmarski M. Bóle brzucha u dziecka, ocena kliniczna z wykorzystaniem skal nasilenia bólu. *Przegl Pediatr* 2003; 33: 303-8.
- Kujawska-Tenner J., Łuczak J., Okupny M., Kotlińska A., Dangel T.: *Zwalczanie bólów nowotworowych*. Wyd.2. MZiOS Warszawa 1994;
- Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care, Hanks GW, de Conno F, Cherny N, Mc Quay HJ, Mercadante S, Twycross RG, Ventafridda et al. *Br J Cancer* 2001; 84 (5): 587-593
- Zastosowanie morfiny i alternatywnych opioidów w leczeniu bólu nowotworowego. Expert Working Group of the Research Network of the European Association of Palliative Care, Hanks GW i in. *Medycyna Praktyczna* 12/2001: 165-176
- Foley K.M.: Pain syndromes in patients with cancer. In: Bonica J.J., Ventafridda V.(eds); *Advances in Pain Research and Therapy*, vol.2, Raven Press, New York, 1979: 59-75