

## Leczenie bólu nowotworowego w urologii

### *Management of cancer pain in urology*

**Jacek Wadełek**

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Solec w Warszawie

#### Streszczenie

Ból należy do najczęstszych objawów u pacjentów nowotworowych. Chociaż ból nowotworowy stanowi złożony problem leczniczy z różnych powodów, to należy zapewnić pacjenta, że cierpienie z powodu bólu nowotworowego nie jest nieuniknione oraz że uśmierzanie bólu jest możliwe. Sukces uśmierzania bólu, zależy od zdolności klinicysty oceny występujących problemów, określenia i oceny zespołu bólowego oraz sformułowania całościowego planu zapewniającego ciągłość leczenia, co wymaga znajomości dostępnych sposobów leczenia oraz opieki długoterminowej, która ulega zmianie zależnie od potrzeb pacjenta. Każda strategia terapeutyczna opracowana dla pacjentów odczuwających ból nowotworowy zależy od wyznaczonych celów terapeutycznych, które można pogrupować jako: 1. działania wydłużające życie pacjenta; 2. działania zapewniające komfort; i 3. działania poprawiające czynność organizmu. W zależności od priorytetu celu należy ukierunkować leczenie u konkretnego pacjenta. Połączone leczenie choroby podstawowej z leczeniem przeciwbólowym u większości pacjentów nowotworowych może osiągnąć złagodzenie bólu. W przypadkach, kiedy nie można złagodzić bólu wyżej wymienionymi sposobami, może być konieczne zastosowanie procedur inwazyjnych oraz zaproponowana sedacja u pacjentów z bólem w terminalnej fazie choroby nowotworowej. W artykule zostały omówione zasady leczenia przeciwbólowego, jak również praktyka podawania leków oraz działania niepożądane, a w razie potrzeby także zasady zamiany leków lub podanie łączne kilku leków. Koanalgetyki, które są lekami zalecanymi w celach innych niż uśmierzanie bólu, ale wzmacniają efekt przeciwbólowy analgetyków, zostały wymienione i omówione szczegółowo. Sformułowanie skutecznej strategii postępowania terapeutycznego uśmierzania bólu i objawów towarzyszących zależy od całościowej oceny pacjenta. Ocena ta powinna wyjaśnić charakter bólu, jego wpływ na dobrostan fizyczny i psychiczny pacjenta, rozpoznać zespół bólowy i mechanizm patofizjologiczny leżący u podłoża bólu. *Geriatrics 2015; 9: 50-60.*

*Słowa kluczowe: ból nowotworowy, leczenie, interwencje terapeutyczne, urologia*

#### Abstract

Pain is among the most prevalent symptoms experienced by patients with cancer. Although cancer pain can be a complex medical problem arising from multiple sources, patients should be assured that suffering is not inevitable and that relief is attainable. The success of cancer pain therapy, which depends on the ability of the clinician to assess the presenting problems, identify and evaluate pain syndromes, and formulate a plan for comprehensive continuing care, requires familiarity with a range of therapeutic options and an approach to long-term care that is responsive to the changing needs of the patient. Any therapeutic strategy developed for patients experiencing cancer pain depends on the goals of care, which can be broadly categorized as: 1. prolonging survival; 2. optimizing comfort; and 3. optimizing function. These goals for any individual should direct therapeutic decision-making. By combining primary treatments, systemic analgesic agents, and other techniques, most cancer patients can achieve satisfactory relief of pain. In cases where pain appears refractory to these interventions, invasive anaesthetic or neurosurgical manoeuvres may be necessary, and sedation may be offered to those with unrelieved pain at the end of life. This paper presents the principles of cancer analgesic therapy, as well as the practical issues involved in drug administration, when necessary, how to switch and/or combine therapies. Adjuvant analgesics, which are drugs indicated for purposes other than relief of pain but which may have analgesic effects, are also listed and discussed in some detail. The formulation of

an effective therapeutic strategy for the management of pain and other symptoms is predicated on a comprehensive assessment of the patient. Such an assessment should clarify the characteristics of the pain, including its impact on function and psychological well-being; identify the pain syndrome and the putative mechanisms that may underlie the pain. *Geriatrics* 2015; 9: 50-60.

*Keywords: cancer pain, management, treatment, therapeutic intervention, urology*

## Wstęp

Ból u pacjentów nowotworowych ma charakter złożony. Nie wszystkie rodzaje bólu u pacjentów nowotworowych są spowodowane nowotworem. Kluczowe znaczenie ma ciągła ocena bólu i skuteczności leczenia przeciwbólowego oraz jego działań niepożądanych. W 1979 roku J. Bonica podał definicję bólu nowotworowego. Według tej definicji, ból nowotworowy, to każdy ból spowodowany nowotworem, zastosowanym leczeniem przeciwnowotworowym lub obydwoma sytuacjami jednocześnie. Bonica dokonał w 1990 roku analizy występowania bólów nowotworowych. We wszystkich fazach choroby nowotworowej ból występował u 51% chorych, w zaawansowanej fazie choroby dotyczył 74% chorych, a w fazie terminalnej odsetek cierpiących z powodu bólu był znacznie większy [1]. Problem bólu w chorobie nowotworowej dotyczy rocznie bezpośrednio około 200 tysięcy chorych będących w trakcie leczenia. Jednak pośrednio problem ten dotyka także rodzinę, przyjaciół i całe otoczenie chorego. Szacuje się więc, że z bólem nowotworowym w naszym kraju styka się znacznie więcej osób.

Etiologię bólu nowotworowego z przykładami przedstawia (tabela I).

Pacjent cierpi na więcej niż jeden rodzaj bólu [2,3]. Ze względów praktycznych bóle spowodowane procesem nowotworowym dzieli się na: receptorowe (nocyceptywne), np. ból: somatyczny, kostny, trzewny oraz neuropatyczne, spowodowane uszkodzeniem struktur układu nerwowego. Ból może być spowodowany samym procesem nowotworowym (np. ucisk tkanki nowotworowej na nerwy bądź ich naciekanie), lub może być wywoływany wtórnym do naciekania nowotworowego skurczem mięśni. Również leczenie nowotworu może prowadzić do bólu np. naświetlanie okolicy splotu barkowego może powodować jego uszkodzenie, ból może nie być w ogóle związany z nowotworem np. zapalenie stawów. Wyróżnia się dwa rodzaje bólu nowotworowego, nocyceptywny i neuropatyczny. Do bólu nocyceptywnego zalicza się ból kostny i ból tkanek miękkich. Typowo taki ból jest opisywany jako ćmiący, dobrze zlokalizowany ból zwykle uśmierzany przez NLPZ-ty i opioidy. Ból neuropatyczny powstaje w wyniku uszkodzenie obwodowego lub ośrodkowego układu nerwowego. NLPZ i opioidy są mało skuteczne, zwykle opisywany jest jako ból ostry, piekący, kłujący. Symptomatologia bólów u pacjentów z nowotworami narządów miednicy małej

Tabela I. Etiologia bólu nowotworowego

Tabela I. Aetiology of cancer pain

<b>Ból spowodowany nowotworem</b>
– naciekanie tkanek przez guz;
– ucisk przez guz nowotworowy;
<b>Ból jako wynik leczenia choroby nowotworowej</b>
– ból pooperacyjny
– ból śluzówek i skóry w następstwie radioterapii;
– polineuropatie po chemioterapii;
<b>Ból związany z chorobą nowotworową</b>
– źródłem bólu są objawy towarzyszące wyniszczeniu, unieruchomieniu, infekcjom (np. przy odleżynach, zaparciach),
<b>Ból współistniejący</b>
– niezwiązane bezpośrednio z chorobą zasadniczą (np. bóle głowy, kręgosłupa, stawów), ale współistniejące z nowotworem u chorego;

jest bardzo złożona i obejmuje często zarówno komponent nocyceptywny, jak i neuropatyczny. Częstym objawem jest uporczywe, bolesne parcie na odbytnicę lub pęcherz moczowy. Ten rodzaj bólu ma charakter receptorowy, wynika z naciekania mięśnia dźwigacza odbytu, zwieracza odbytu, ścian odbytnicy lub pęcherza moczowego. Jest to często ból oporny na rutynowe leczenie opioidami. Pacjent z tego typu bólami ze strony odbytnicy może początkowo odczuwać wyłącznie dyskomfort w czasie siedzenia, może mieć uczucie pełności i obecności ciała obcego w obrębie odbytnicy, z czasem ból nasila się w stopniu uniemożliwiającym przyjęcie pozycji siedzącej, dominują napadowe bardzo bolesne „kurcze” odbytnicy. Pacjenci z uporczywymi bólami ze strony pęcherza moczowego podkreślają częstą potrzebę oddawania moczu; w czasie mikcji bóle przybierają największe nasilenie. Analgetyki adjuwantowe, takie, jak leki przeciwdepresyjne i leki przeciwdrgawkowe należy stosować w bólach neuropatycznych jako leki pierwszego rzutu. Nowotwory układu moczowo-płciowego często dają przerzuty do kości (np. do kości kręgosłupa, miednicy i czaszki). Przerzuty kostne mogą dawać objawy pod postacią złamań patologicznych, hiperkalcemii, ubytków neurologicznych, które mogą powodować ból i obniżać jakość życia. Głównym mechanizmem powstawania bólu jest uwalnianie substancji z tkanek pobudzających czuciowe zakończenia nerwowe, powstawanie mikrozłamań, powstawanie napięcia tkanek okostnej. Ból powodowany przez przerzuty nowotworowe do kości jest bólem nocyceptywnym, ale może również mieć związek z bólem neurogennym, jeśli nowotwór naciska lub uciska nerw, splot nerwowy, czy rdzeń przedłużony. U jednej trzeciej pacjentów z bólem nowotworowym występuje komponenta bólu neuropatycznego.

Skuteczność opioidów może być mniejsza w bólu neuropatycznym, co będzie wymagało zastosowania koanalgetyków.

### **Pomiar natężenia bólu**

W większości przypadków rozmowa z chorym oraz badanie przedmiotowe pozwala na określenie przyczyny i rodzaju bólu. Ocena bólu obejmuje: lokalizację i promieniowanie, wzorzec czasowy, jakość bólu, natężenie bólu, czynniki nasilające i łagodzące ból, wpływ bólu na sen oraz codzienne funkcjonowanie. Do oceny natężenia bólu służą skale.

### **Skale oceny natężenia bólu**

Najczęściej stosuje się skale wykorzystujące następujące kryteria:

- słowa, skale słowne;
- liczby, skale numeryczne;
- linia, skala wzrokowo-analogowa;
- obrazki, dla dzieci, skale określające na przykład wyraz twarzy.

Najczęściej stosuje się skalę numeryczną (NRS - Numerical Rating Scale), gdzie stopień nasilenia bólu określają liczby od 0 do 10. W porównaniu z innymi skalami jest ona bardziej zrozumiała i przystosowana również dla chorych z upośledzeniem widzenia. Należy poprosić chorego, aby określił, jak silny jest ból, wskazując na odpowiednią cyfrę, przy czym 0 oznacza „brak bólu”, a 10 - „najgorszy ból, jaki mogę sobie wyobrazić”. Skale te służą także do monitorowania skuteczności leczenia przeciwbólowego. Ból jest zjawiskiem wielowymiarowym i nie jest dobrze opisywany skalami jednowymiarowymi, chociaż podejmowano liczne próby zastosowania takich skal w celu metodycznego pomiaru jego natężenia. W celu właściwego leczenia bólu, konieczne jest ustalenie z chorym sposobu określania natężenia bólu. Powszechnie stosuje się skalę wizualno-analogową (VAS - Visual Analogue Scale). Ma ona postać odcinka długości 10 cm, gdzie 0 oznacza całkowity brak bólu, a 10 - najsilniejszy ból, jaki chory może sobie wyobrazić. Pacjent wyznacza punkt odpowiadający natężeniu odczuwanego bólu. Bóle w granicach 1-3 określane są jako słabe, 4-6 jako umiarkowane, 7-10 - bardzo silne. Skala ta pozwala w czasie wizyty kontrolnej ocenić skuteczność leczenia. Należy jednak pamiętać, że blisko 10% badanych ma problemy z określeniem natężenia bólu w ten sposób. Możemy w takiej sytuacji użyć skali słownej (VRS - Verbal Rating Scale), opisującej ból, na przykład pięciostopniowej skali Likkerta: brak bólu, ból słaby, umiarkowany, silny, nie do zniesienia. Oceniając natężenie bólu, należy uwzględnić sygnały werbalne, niewerbalne (mimika, artykulacja, pozycja ciała, gestykulacja i aktywność ruchowa) oraz stan psychiczny chorego.

### **Uśmierzanie bólu**

Na całość terapii składa się leczenie przyczynowe (leczenie operacyjne, chemioterapia i radioterapia), objawowe, leczenie bólu i objawów towarzyszących oraz objawów niepożądanych. Główne zasady polegają na: zindywidualizowaniu leczenia przeciwbólowego. W wielu przypadkach postępowanie chirurgiczne

takie jak drenaż, czy stentowanie może sprawić, że leczenie farmakologiczne nie jest potrzebne. Leczenie przeciwnowotworowe należy zastosować w pierwszej kolejności (np. leczenie operacyjne, chemio- i radioterapia). Następnie podać analgetyki zgodnie z drabiną analgetyczną WHO (Rycina 1). Leczeniu farmakologicznemu powinna towarzyszyć opieka psychologiczna.

#### • Podstawowe leczenie przeciwbólowe

Jeśli rozpoznanie wskazuje na to, że bezpośrednią przyczyną bólu jest obecność guza nowotworowego, to pozwala to planować możliwości leczenia przyczynowego, a paliatywną radioterapię w przypadku bólów spowodowanych przerzutami nowotworowymi do kości [4], guzem mózgu i rdzenia kręgowego, a także w bólach spowodowanych nowotworami tkanek miękkich, naciekaniem splotów krzyżowych przez nowotwory zlokalizowane w miednicy.

Wpływ chemioterapii na ból zależy od wrażliwości nowotworu na chemioterapię. Leczenie przeciwnowotworowe stosowane jest równolegle z podawaniem leków przeciwbólowych.

Leczenie operacyjne odgrywa rolę w leczeniu objawowym spowodowanym specyficznymi problemami takimi jak niedrożnością przewodu pokarmowego, niestabilnością struktury kości, uciskiem tkanki nerwowej. Zabiegi chirurgiczne pozwalające zmniejszyć objawy ucisku miejscowego, stosowane są w leczeniu złamań patologicznych kości długich i kręgosłupa. Zastosowanie antybiotyków może zmniejszać natężenie bólu spowodowanego infekcją (np. roponercze, ropień, zapalenie kości miednicy).

#### • Farmakoterapia

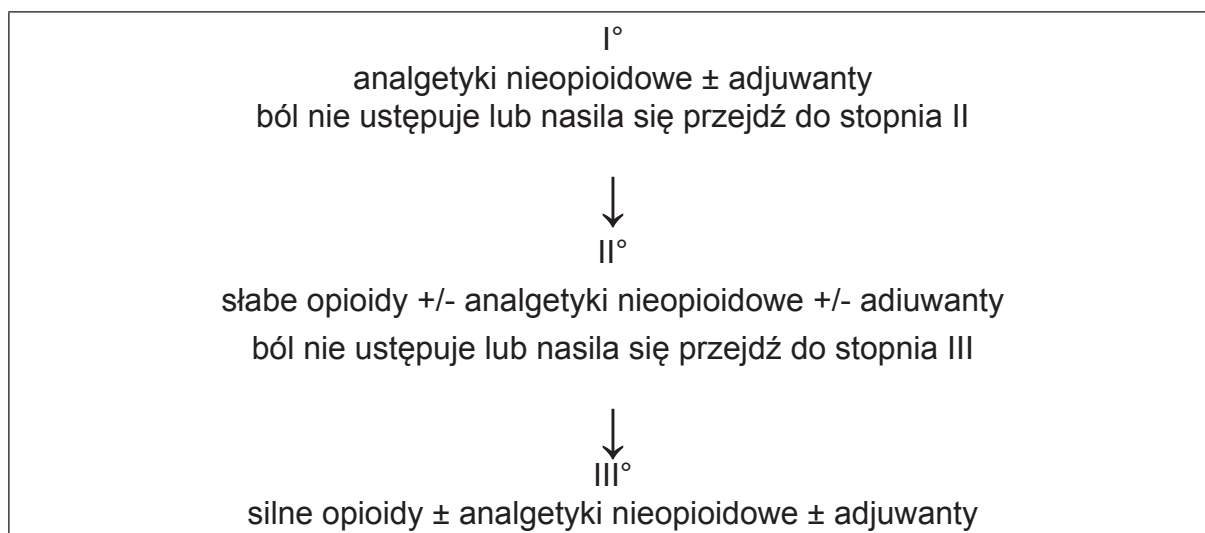
Według różnych szacunków, około 80-90% chorych z bólami nowotworowymi może być skutecznie leczonych farmakologicznie. Zasady leczenia zostały ogłoszone w 1986 roku przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w formie trójstopniowej drabiny analgetycznej. Leczenie to polega na równoległym stosowaniu leków przeciwbólowych, dobieranych w zależności od nasilenia bólu, według drabiny analgetycznej oraz stosowaniu leków adjuwantowych (uzupełniających). U części chorych nie można osiągnąć kontroli bólu metodami farmakologicznymi. W przypadku ich nieskuteczności powinni być kierowani do wyspecjalizowanych ośrodków leczenia bólu, jakimi są poradnie leczenia bólu i ośrodki opieki paliatywnej. Celem leczenia bólów nowotworowych jest doprowadzenie do

stanu, w którym chory jest wolny od bólu, nie jest senny i jest zdolny do aktywności fizycznej i umysłowej. Zaleca się, aby leki przeciwbólowe były: dostosowane do natężenia bólu według 3-stopniowej drabiny analgetycznej, podawane w regularnych odstępach czasu wynikających z właściwości leku (zwykle co 4 godz.), podawane w dawkach indywidualnie dobranych, podawane doustnie zawsze, gdy tylko to jest możliwe. Niedostateczny efekt przeciwbólowy po 1-dniowym prawidłowym podawaniu maksymalnych dawek leku stopnia niższego upoważnia do przejścia na lek stopnia wyższego drabiny analgetycznej. Zasady farmakoterapii bólu nowotworowego według Światowej Organizacji Zdrowia (1986-1996) obejmują: 1. podawanie z wyboru leków drogą doustną; 2. w regularnych odstępach czasu; 3. według trójstopniowej drabiny analgetycznej, w skojarzeniu z lekami wspomagającymi; 4. w dawkach dobranych indywidualnie; 5. z uważnym monitorowaniem efektu. Leki przeciwbólowe z wyjątkiem silnych opioidów stosuje się w określonym zakresie dawek. Jeżeli leczenie przy ich zastosowaniu nie przynosi oczekiwanego efektu, dokonuje się zamiany na środek z wyższego stopnia drabiny analgetycznej. Dawki skuteczne silnych opioidów wykazują znaczne zróżnicowanie. W przypadku braku skuteczności określonej dawki należy ją zwiększyć o ok. 30-50%. U większości chorych dawki opioidów nie przekraczają 200-300 mg/d w przeliczeniu na doustną morfinę.

Poza lekami stosowanymi regularnie, należy ustalić postępowanie w razie zaostrzenia bólu. Rodzaj leku, dawka oraz droga podawania zależą od rodzaju i natężenia bólu. Dawki dodatkowe (interwencyjne) opioidu podaje się zwykle tą samą drogą, co leczenie regularne. Dawki dodatkowe opioidu mieszczą się w granicach 10-20% dawki dobowej wymagają wymiareczkowania. Z reguły zaleca się choremu przyjmowanie dodatkowo takiej samej dawki, jaką otrzymuje co 4 godziny.

#### Analgetyki nieopiodowe

Do analgetyków nieopiodowych należą niesteroïdowe leki przeciwzapalne (NLPZ), metamizol i paracetamol [5]. Korzystny obwodowy efekt terapeutyczny NLPZ wynika w głównej mierze (ale prawdopodobnie nie wyłącznie) ze zdolności do hamowania cyklooksygenazy 2 (COX-2), silnie indukowanej przez uszkodzenie tkanek i procesy zapalne. Powszechnie znane działania niepożądane tej grupy leków występują natomiast w następstwie inhibicji COX-1 (prostaglandyny syntetyzowane za jej pośrednictwem zaangażowane są w zachowanie



Rycina 1. Trójstopniowa drabina analgetyczna wg WHO (1986)

Figure I. Analgesic ladder according to WHO (1986)

Stopień I – analgetyki nieopiodowe: paracetamol, ketoprofen, ibuprofen, naproksen, diklofenak, metamizol.

Stopień II – słabe opioidy: kodeina, dihydrokodeina, tramadol.

Stopień III – silne opioidy: morfina, fentanyl, metadon, buprenorfina.

Adjuwanty – leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, imipramina, mianseryna); leki przeciwdrgawkowe (karbamazepina, kwas walproinowy, klonazepam, gabapentyna); glikokortykoidy (deksametazon), leki sedatywne (midazolam); ketamina, neuroleptyki i inne.

wanie funkcji fizjologicznych). Dotąd znane NLPZ wykazują różny stopień selektywności w stosunku do izomerów COX. Z dostępnych w kraju najczęściej stosuje się: diklofenak w postaci preparatów o przedłużonym działaniu po 100 mg (Majamil prol.; Voltaren SR; Olfen CR, Dicloratio Retard), rzadziej ibuprofen (Ibuprofen draż. 0,2 i ketoprofen (Profenid prol., Ketonal) dostępny również w postaci do iniekcji dożylnych. Wysoką selektywnością wobec COX-2 cechuje się meloxicam (Movalis tabl. 0,0075), lek nowy, stosowany w dawkach od 7,5 do 15 mg/d. Metamizol (Pyralginum tabl. 0,5, amp.1,0/2 ml i 2,5/5 ml, czopki 0,75 – Polfa), skuteczny w bólach przebijających i kolkach (właściwości rozkurczowe porównywalne do pochodnych hioscyny). W leczeniu przewlekłym stosowany w dawkach do 1g 4x dziennie. Aspiryna ze względu na powszechną dostępność uznana została przez WHO za lek podstawowy na I szczeblu drabiny analgetycznej. Z uwagi na efekt pułapowy oraz objawy uboczne NLPZ stosowane są w monoterapii bólu słabego do umiarkowanego oraz jako koanalgetyki w leczeniu skojarzonym z opioidem (efekt addycyjny) w bólach somatycznych, zwłaszcza kostnych, gdzie wyrzut prostaglandyn uwrażliwiających zakończenia

receptorów bólowych stanowi ważne ogniwo w patomechanizmie bólu. Paracetamol – mechanizm działania leku tłumaczy się inhibicją cyklooksygenazy w mózgu (wywiera tylko nikły wpływ na ten enzym w innych obszarach organizmu, stąd brak działania przeciwzapalnego w dawkach terapeutycznych) lub inhibicją syntazy tlenku azotu odpowiedzialnej za powstawanie tlenku azotu, neuroprzekaźnika biorącego udział w procesie sensytyzacji i hyperalgezji. Po 2 godzinach od podania doustnego poziom paracetamolu w płynie mózgowo-rdzeniowym jest zbliżony do poziomu w surowicy. W dawkach zalecanych od 0,3 do 0,6 co 4 godziny jest praktycznie pozbawiony działań ubocznych. Z obawy o działanie hepatotoksyczne powodowane przez N-acetyloparabenzochinon – metabolit paracetamolu – nie należy przekraczać dawki 4 g/d. Małe ilości tego metabolitu powstające po podaniu dawek terapeutycznych ulegają wiązaniu z glutationem i wydalaniu z organizmu. Nadmiar wolnego metabolitu po podaniu zbyt dużych dawek wiąże się z białkami wątroby i powoduje jej martwicę. Szczególną ostrożność zaleca się u chorych, u których stwierdza się zaburzenia czynności wątroby i nerek, u alkoholików i u pacjentów wyniszczonych.



## Analgetyki opioidowe

Z farmakologicznego punktu widzenia opioidy można podzielić według ich powinowactwa do receptora oraz możliwości jego pobudzenia [6-8]. Wszystkie opioidy wykazują duże powinowactwo w stosunku do receptora opioidowego, różnią się natomiast w możliwości jego pobudzania. Stąd podział na: agonistów, antagonistów, częściowych agonistów, agonistów-antagonistów. Agonista - lek/substancja wykazuje powinowactwo do receptora powodując jego odpowiedź (pobudzenie). Antagonista - lek/substancja wykazuje powinowactwo do receptora bez jego odpowiedzi (nie pobudza go). Częściowy agonista - lek/substancja wykazuje powinowactwo do receptora, ale nie daje jego odpowiedzi (pobudzenia) w 100%, - istnieje dawka, po której nie ma większej odpowiedzi (porównaj: efekt pułapowy). Agonista-antagonista - lek/substancja wykazuje powinowactwo do receptora. W małych dawkach pobudza go, w większych nie (w tych przypadkach wyższe dawki, blokując miejsca receptorowe, antagonizują efekt pobudzający). Do niedawna opioidy dzielono na „słabe” i „silne”. Z leków stosowanych w Polsce do słabych zaliczano kodeinę i tramadol. Praktycznie podział taki jest umowny i sztuczny, gdyż w leczeniu chodzi o dawki ekwianalgetyczne, czyli takie, które wykazują identyczne działanie przeciwbólne. WHO zaleca obecnie podział opioidów na te, które stosowane są w umiarkowanym i silnym bólu oraz na opioidy stosowane w bólu silnym i bardzo silnym. Odpowiada to II i III stopniowi drabiny analgetycznej [9].

## Leki

**Kodeina** - jest metylową pochodną morfiny, łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego, jest metabolizowana w wątrobie [10]. Około 10% kodeiny ulega przemianie do morfiny i prawdopodobnie tylko ta część jest odpowiedzialna za działanie analgetyczne leku. Po podaniu doustnym stężenie maksymalne leku w surowicy krwi następuje po 45 minutach, okres półtrwania wynosi 3-4 godziny. Z taką więc częstotliwością powinna być przyjmowana kodeina w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego. Dawka dobową nie powinna przekraczać 500 mg na dobę (6 x 60 mg plus dawki interwencyjne). Leczenie rozpoczyna się dawkami 30 mg, które zwykle łączy się z 500 mg paracetamolu. W razie potrzeby kolejne dawki zwiększa się o 10 mg kodeiny na dawkę. Kodeina daje objawy niepożądane, do których należą: nudności, wymioty, bóle nadbrzusza i stany skurczowe dróg żółciowych.

Zaparcia występują u wszystkich chorych leczonych większymi dawkami kodeiny i powinny być zwalczane od samego początku. Praktycznie lek ten nie jest szeroko stosowany w Polsce. Wynika to ze zbyt niskich, („przeciwkaszlowych”) dawek w tabletkach oraz braku preparatu o działaniu dłuższym niż 4 godziny. Obecnie jest dostępny w Polsce lek będący syntetyczną pochodną kodeiny - dihydrokodeina. **Dihydrokodeina** wykazuje mniej działań ubocznych niż kodeina, a zwłaszcza zaparc. Występuje ona w postaci o kontrolowanym, 12-godzinnym uwalnianiu. Siła działania przeciwbólowego dihydrokodeiny jest dwa razy większa od kodeiny. Dodatkowe silne działanie przeciwkaszlowe czyni ją bardzo przydatną w leczeniu chorych, u których uporczywy kaszel jest częstym objawem. Oba te leki (kodeina i dihydrokodeina) jako „słabe” opioidy znajdują się na drugim szczeblu drabiny analgetycznej WHO. **Tramadol** - lek ten jest lekiem opioidowym [11,12]. Oprócz aktywacji receptorów opioidowych wywiera działanie analgetyczne poprzez zahamowanie wychwytywania zwrotnego serotoniny i noradrenaliny w synapsach zstępującego układu kontroli bólu rdzenia kręgowego, co czyni go szczególnie przydatnym w leczeniu bólu z komponentem neuropatycznym. Tramadol, w zależności od formy preparatu uzyskuje maksymalne stężenie w surowicy po 1,1-1,9 godziny, okres półtrwania wynosi 4,5 godziny. W leczeniu bólów nowotworowych należy go podawać co 4 godz. Maksymalna dawka dobową z reguły nie powinna przekraczać 600 mg (6 x 100 mg). Podwójny, synergistyczny mechanizm działania sprawia, że przy porównywalnym efekcie analgetycznym częstotliwość powodowania zaparc jest znacznie niższa (ok. 40%) niż ma to miejsce podczas leczenia kodeiną. W Polsce dostępny jest w postaci tabletek, kropli, czopków i roztworów do iniekcji, a także w postaci tabletek o przedłużonym, kontrolowanym uwalnianiu (czas działania 12 godzin, dawki 100, 150, 200 mg). Objawy uboczne występujące na początku leczenia tramadolem mogą być dokuczliwe, ale zazwyczaj ustępują samoistnie po 2 - 3 dniach leczenia. Są to poty, nudności i wymioty, czasami lekkie splątanie. Ważne jest, aby poinformować o tym chorego, gdyż w przeciwnym przypadku może go to zniechęcić do przyjmowania leku. Jak wspomniano, tramadol jako „słaby” opioid znajduje się na drugim szczeblu drabiny analgetycznej WHO. **Morfina** pozostaje nadal podstawowym przedstawicielem grupy „silnych opioidów”, a jej zastosowanie pozwala na zniesienie bólu u 80 - 90% chorych z bólami nowotwo-

rowymi [13,14]. W pozostałych 10-20% przypadków może być również stosowana jako lek dodatkowy - wspomagający. Zgodnie z wytycznymi WHO morfina powinna być stosowana wtedy, gdy leczenie lekiem z grupy „słabych opioidów” przestaje być skuteczne. Typowe wskazanie do podania morfiny to sytuacja, kiedy ból utrzymuje się lub narasta u chorego, który otrzymuje pułapowe dawki kodeiny lub tramadolu.

### Określenie prawidłowej dawki morfiny

Nie istnieje pojęcie standardowej dawki morfiny. Za dawkę właściwą należy uznać taką, która powoduje zniesienie bólu na czas właściwy dla zastosowanego preparatu morfiny (np. 4 godziny dla doustnie podanych preparatów o natychmiastowym uwalnianiu i 12 godzin, wyjątkowo 8 godzin, dla preparatów o kontrolowanym uwalnianiu substancji czynnej). Powyższe stwierdzenie oznacza, iż dawka leku dobierana jest indywidualnie dla każdego chorego. Zazwyczaj, u chorych, którzy uprzednio otrzymywali opioidy, ustalanie dawki rozpoczyna się od podania doustnie 10 miligramów morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (tabletki lub roztwór wodny). Dawkę taką powtarza się co 4 godziny. Po 24 godzinach obserwacji, koniecznej dla ustalenia się stałego stężenia morfiny w surowicy, możliwe jest dokonanie oceny. Jeśli efekt analgetyczny jest niewystarczający: niecałkowite ustąpienie bólu, zniesienie bólu na okres krótszy niż 4 godziny, kolejna dawka powinna być o 50% wyższa. Po ustaleniu dobowego zapotrzebowania na morfinę, leczenie podtrzymujące może być skutecznie kontynuowane zarówno podawaniem preparatów o natychmiastowym uwalnianiu stosowanym co 4 godziny, jak i tabletek o kontrolowanym uwalnianiu substancji czynnej podawanych co 12 godzin. Całkowite dawki dobowe są takie same. Np. chory wymagający podania 60 mg morfiny na dobę może otrzymać 10 mg co 4 godziny w tabletkach lub roztworze wodnym albo 2 razy dziennie 30 mg tabletkę morfiny o kontrolowanym uwalnianiu [7].

### Wybór drogi podawania morfiny

W leczeniu bólów spowodowanych zaawansowaną chorobą nowotworową, zawsze kiedy to możliwe, należy wybierać doustną drogę podawania morfiny. Jest to sposób naturalny, chętnie akceptowany przez chorych, nie stwarza konieczności pomocy osób trzecich, nie jest związany z żadnymi dodatkowymi kłopotami technicznymi. Samodzielne przyjmowanie leków daje choremu poczucie samodzielności i możliwości

decydowania o samym sobie. Wybór innej niż doustna droga podawania morfiny wynikać może z niemożności wykorzystania przewodu pokarmowego jako drogi podawania leku z powodu zaburzeń połykania, istnienia przetok przewodu pokarmowego, uporczywych i trudnych do wyeliminowania wymiotów. Leczenie morfiną zawsze związane jest z powodowaniem zapać, a u ok. 20% chorych, nudności lub wymiotów. Regułą powinna być profilaktyka zapać - zalecenia dietetyczne, stosowanie środków rozluźniających stolec, metoclopramidu oraz leków przeczyszczających. **Fentanyl** określany jest jako czysty agonista receptora  $\mu$ , 75-100 silniejszy od morfiny [15,16]. Od początku lat 60. stosowany był w anestezjologii jako analgetyk podawany śródoperacyjnie oraz w zwalczaniu bólów pooperacyjnych. Nie był stosowany w leczeniu bólów przewlekłych z uwagi na konieczność podawania dożylnego lub domięśniowego, a przede wszystkim z powodu krótkiego czasu działania pojedynczej dawki (0,5 do 1 godziny). Dopiero wprowadzenie przezskórnych systemów powolnego uwalniania i wchłaniania leku umożliwiło zastosowanie fentanylu w leczeniu przewlekłym. Niska masa cząsteczkowa i dobra rozpuszczalność w tłuszczach umożliwiają podawanie leku w postaci przezskórnej. Preparat TTS fentanyl ma postać plastra zawierającego zbiornik leku oddzielony od skóry błoną o stałej szybkości przenikania. Zróżnicowanie szybkości uwalniania leku możliwe jest dzięki zwiększaniu rozmiarów plastra - zwiększeniu powierzchni błony przylegającej do skóry. Stosowane są plastry o 4 różnych szybkościach uwalniania leku (wymiarach): 25, 50, 75 i 100 mikrograma/godzinę. Dla celów praktycznych można przyjąć, że stężenie terapeutyczne fentanylu uzyskiwane jest w czasie 12 godzin od chwili naklejenia pierwszego plastra. Efektu analgetycznego oczekiwać można dopiero po tym czasie. Oznacza to konieczność podawania innego analgetyku aż do chwili uzyskania działania fentanylu. W przypadku stosowania morfiny oznacza to podanie 3 kolejnych dawek morfiny o natychmiastowym działaniu lub 1 tabletki morfiny o przedłużonym działaniu.

Stały poziom fentanylu w surowicy osiągany jest po upływie 36-48 godzin, a do tego czasu chory powinien mieć możliwość przyjmowania dowolnej liczby dodatkowych dawek morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (tzw. dawki ratujące). Znajomość sposobu wchłaniania się leku jest również ważna w razie konieczności zaprzestania leczenia lub zmniejszenia dawek z uwagi na objawy przedawkowania. Odklejenie

plastra nie oznacza zakończenia podawania fentanylu. Ciągle jeszcze w tkance podskórnej znajduje się depozyt fentanylu, który będzie się wchłaniał przez okres co najmniej 24 godzin. **Buprenorfina**, częściowy agonista receptora mi, jest dostępna w postaci tabletek podjęzykowych po 0,2 mg i 0,4 mg. Wygodna forma podawania i stosunkowo długi (8 godzin) czas działania to zalety, które mogą być wykorzystane w leczeniu bólów o średnim i dużym nasileniu [17-19]. Ponieważ buprenorfina jest częściowym agonistą (oznacza to, że tylko znaczna część leku łączy się w sposób aktywny z receptorami mi), powinna wykazywać efekt pułapowy, ale w praktyce klinicznej jest to nieistotne. Nie wykazano efektu pułapowego dla analgezji u ludzi (w stosowanym zakresie dawek w leczeniu bólu). Buprenorfina nie powinna być kojarzona z morfiną lub fentanylem, gdyż podczas stosowania wyższych dawek dochodzi może do antagonizmu tych środków. Równoważna dawka buprenorfiny (dawka ekwianalgetyczna) jest 60-100 razy niższa niż morfiny i jest bardzo podobna do fentanylu. Taki przelicznik należy stosować w przypadku konieczności zmiany jednego leku na drugi. W Polsce jest już zarejestrowana postać przezskórna buprenorfiny - preparat TTS. Są to plastry, w których lek zawarty jest w matrycy polimerowej. Dzięki temu plastry są elastyczne i bardzo dobrze przylegają do skóry. Plastry można dzielić w celu osiągnięcia dawki pośredniej. Przezskórna forma leku działa przez 96 godzin (4 doby) i jest dostępna w trzech dawkach: 35 µg/h; 52,5 µg/h; 70 µg/h. Pierwsza ocena skuteczności przeciwbólowej powinna nastąpić po 12 godzinach (dawka 70 µg/h) lub 24 godzinach (dawka 35 µg/h).

## Koanalgetyki

Koanalgetyki są to leki, które pierwotnie nie są zarejestrowane jako leki przeciwbólowe, ale w pewnych rodzajach bólu wykazują swoją własną aktywność analgetyczną lub wspomagają działanie analgetyków [20,21]. Koanalgetykami pierwszego wyboru są leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, kwas walproinowy, gabapentyna, pregabalina, lamotrygina) i przeciwdepresyjne (przede wszystkim trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, np. amitryptylina, rzadziej selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, np. paroksetyna, wybiórcze inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny, np. wenlafaksyna lub duloksetyna). Ponadto do koanalgetyków należą leki rozluźniające mięśnie (baklofen), antagoniści NMDA (ketamina, dekstro-

metorfan, magnez), leki antyarytmiczne (lidokaina, meksyletyna), bisfosfoniany, α<sub>2</sub>-agoniści (klonidyna), glikokortykosteroidy, leki stosowane miejscowo (lidokaina, kapsaicyna), inne (kalcytonina, blokery kanału wapniowego, lewomepromazyna). Leki przeciwpadaczkowe są główną grupą stosowaną w leczeniu bólu neuropatycznego. Działają one za pośrednictwem kanałów sodowych, wapniowych, receptorów NMDA i receptorów GABA-ergicznymi. Najdłużej stosowanym lekiem jest karbamazepina, strukturalnie podobna do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Leczenie należy zaczynać od dawki 200 mg na dobę i stopniowo podnosić do dawki maksymalnej 1600 mg. Okskarbazepina jest analogiem karbamazepiny. Jest wiele dowodów klinicznej skuteczności okskarbazepiny w leczeniu bólu neuropatycznego, także w polineuropatii cukrzycowej. Dawki leku powinny być wyższe niż karbamazepiny. Gabapentyna jest uznanym na świecie skutecznym lekiem w leczeniu bólu neuropatycznego. Jest lekiem dobrze tolerowanym [22]. Dawka początkowa to zwykle 300 mg/dobę. Stopniowo zwiększa się ją do dawki maksymalnej 3600 mg/dobę. U osób starszych należy obniżyć dawkę do mniej więcej 1/3. Główne działania niepożądane to senność i zaburzenia koordynacji. Kolejną grupą leków są leki przeciwdepresyjne. Wiadomo, że działanie leków przeciwdepresyjnych opiera się głównie na stymulacji układów noradrenergicznego i adrenergicznego, cholinergicznego i serotonergicznego. Są to również układy odpowiedzialne za antynocycję. Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne działają dodatkowo również słabo na układ opioidowy. Uważa się, że do najskuteczniejszych, ale zarazem obdarzonych największym ryzykiem powikłań należą trójcykliczne leki przeciwdepresyjne. Do grupy tej należą: amitryptylina, doksepina, klomipramina, dibenzepina i dezypramina. Największe doświadczenia dotyczą stosowania amitryptyliny. Leczenie należy zaczynać od małych dawek, tj. 30 mg/dobę i stopniowo zwiększać do 150 mg/dobę. Pacjent powinien być poinformowany o objawach ubocznych, takich jak suchość w jamie ustnej, zaparcia czy zatrzymanie moczu. Leczenie powinno trwać około dwóch miesięcy by ocenić jego skuteczność. Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny lub noradrenaliny, albo obu tych neurotransmiterów są również skuteczne w leczeniu bólu neuropatycznego. Ich zaletą jest to, że wykazują mniej działań niepożądanych niż leki trójpierścieniowe. Stosowane dawki są podobne do tych, które stosuje się w leczeniu depresji [23,24].



## Postępowanie przeciwbólowe w nowotworach w urologii

Ból może być bezpośrednio związany z naciekiem nowotworowym w trzech obszarach: kości, nerwu i narządu trzewnego. Postępowanie lecznicze zawiera leczenie operacyjne, radiochemioterapię oraz farmakoterapię.

### • Rak gruczołu krokowego

Ból może występować zarówno w okresie początkowym jak i w postaci zaawansowanej raka prostaty. Może być spowodowany bezpośrednio przez raka (77%), związany z leczeniem choroby nowotworowej (19%) oraz może być niezwiązany z wymienionymi powyżej (3%). Występowanie bólu przewlekłego u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego określa się na ok. 30-50%, ale w okresie terminalnym choroby częstość jego występowania wzrasta nawet do 90%. Postępowanie operacyjne może skutecznie udzielić przeszkodę podpęcherzową (TURP). Leczenie hormonalne i radioterapia są skuteczne w uśmierzaniu bólu, którego przyczyną są przerzuty kostne.

### • Rak z komórek przejściowych

W nowotworze pęcherza moczowego ból może występować w początkowym stadium jako ból o charakterze piekącym w połączeniu z objawami podrażnienia, natomiast w późnej fazie choroby jego przyczyną może być miejscowe naciekanie otaczających tkanek, bądź przerzuty do narządów otaczających. W raku z komórek przejściowych ból jest początkowym objawem w 30% wszystkich przypadków. Leczenie endoskopowe (TURBT, nefrostomia) oraz operacje sposobem klasycznym na otwarty (cystektomia, nefroureterektomia, częściowa resekcja jelita grubego) są skuteczne w wielu przypadkach, a radioterapia odgrywa ważną rolę w leczeniu paliatywnym w przypadkach z progresją do miednicy i przerzutami kostnymi.

### • Rak z komórek nerki

Rak z komórek nerki jest zwykle zdiagnozowany przypadkowo. Ból zwykle nie występuje do momentu nacieku guza otaczających tkanek, bądź utrudnienia odpływu moczu prowadzącego do krwawienia z dróg moczowych z następowym tworzeniem skrzepów krwi.

Leczenie chirurgiczne jest jedynym postępowaniem w tego typu guza nowotworowego, zarówno jeśli chodzi o kontrolę źródła krwawienia, jak i bólu (nawet

z powodu przerzutów do kości) oraz zespołów paraneoplastycznych. W przerzutach do kości radioterapia strontem <sup>89</sup>SR uzyskuje dobre wyniki w uśmierzaniu bólu [25]. Skojarzone leczenie immuno- i chemioterapii (IL-2+IFa+5FU) jest wysoce skuteczne w leczeniu przerzutów do tkanek miękkich [26,27].

### • Nowotwory nadnerczy

Należą do rzadkich nowotworów. Przerzuty nowotworowe mają rokowanie niepomyślne (średni czas przeżycia ok. 4 miesięcy), dlatego nie ma literatury co do chemio- czy radioterapii i leczenia bólu. Ból powstały w tkankach miękkich oraz przerzuty do kości spowodowane guzem komórek chromochłonnych może być leczony radioaktywnym jodem <sup>131</sup>I – MIBG, jeśli guz go przyswaja. Naświetlanie może znaleźć zastosowanie w nowotworach korowo rdzeniowych [28].

### • Nowotwór jądra

Ból nie występuje proporcjonalnie do rozległości miejscowego nacieku guza i zwykle nie jest dominującym objawem. Może powstać zarówno w początkowym jak i w zaawansowanym stadium nowotworu jądra, z powodu miejscowego ucisku masy guza, lub nacieku narządu trzewnego i z powodu obrzęku limfatycznego moszny i kończy dolnych.

W początkowym okresie ostry ból może powstać jako wynik upośledzenia oddawania moczu (podpęcherzowa przeszkoda w odpływie moczu). W okresie zaawansowanej choroby, zwykle jest spowodowany przerzutami lub zajęciem okolicznych węzłów chłonnych. W takiej sytuacji klinicznej leczenie polega na połączonym zastosowaniu leczenia operacyjnego i chemioterapii, bądź radioterapii.

### • Nowotwór jąder

Około 20% pacjentów po orchidektomii odczuwa ból w okolicy moszny i pachwiny.

Tylko 11% z nich skarży się na ból pleców. Przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych mogą powodować wodonercze. Ból z tym związany można łagodzić przez stentowanie moczowodu lub wykonanie nefrostomii. Pierwotny zaawansowany guz z bólem z powodu przerzutów do kości jest niezwykle rzadki, a częstość jego występowania określa się na 3%. Leczony jest chemioterapią i lekami przeciwbólowymi [29-31].

## Wnioski

Skuteczne uśmierzanie bólu powinno polegać na postępowaniu całościowym i interdyscyplinarnym. Podstawą leczenia musi być odpowiednia wiedza o wszystkich metodach leczenia bólu nowotworowego, wiedza o patomechanizmach powstawania bólu, a także wiedza farmakologiczna dostarczająca wystarczających podstaw do wybrania określonego uśmierzenia bólu na podstawie ustalonego rozpoznania. Działania niepożądane niewłaściwego leczenia przeciwnowotworowego mogą być bardzo poważne, w związku z tym we wszystkich przypadkach należy rozważyć korzyści wynikające z leczenia radykalnego w stosunku do postępowania paliatywnego. Zaleca się, aby leki przeciwbólowe były: dostosowane do natężenia bólu według 3-stopniowej drabiny analgetycznej. Leczenie silnymi opioidami nie powoduje wyniszcze-

nia i nie przyspiesza zgonu. Uwalniając chorego od bólu może znacznie poprawić jakość życia. Farmakologiczne leczenie bólu nowotworowego opiera się na łączeniu leków przeciwbólowych oraz leków adjuwantowych.

## Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Jacek Wadełek

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Solec w Warszawie

ul. Solec 93; 02-382 Warszawa

☎ (+48 22) 250 62 06

✉ WAD\_jack@poczta.fm

## Piśmiennictwo

1. World Health Organisation. Cancer Pain Relief and Palliative Care. World Health Organisation, Geneva 1996.
2. Zalecenia European Association for Palliative Care: Zastosowanie morfiny i alternatywnych opioidów w leczeniu bólu nowotworowego. *Med Prakt* 2001;12:165-79.
3. Mercadante S. Malignant-bone pain. Pathophysiology and treatment. *Pain* 1997; 69:1-18.
4. Bates T. A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:217-22.
5. Brooks PM, Wood AJJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs - differences and similarities. *N Engl J Med* 1991;324:1716-25.
6. Holdcroft A, Power I. Management of pain. Recent developments. *BMJ* 2003;326:635-9.
7. Lucas LK, Lipman AG. Recent advances in pharmacotherapy for cancer pain management. *Cancer Pract* 2002;10 Suppl 1: S14-20.
8. Jarosz J, Hilgier M, Kaczmarek Z, et al. Leczenie bólów nowotworowych. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2009 r. Część I. Krzakowski M, Herman K, Jassem J, Jedrzejczak W, Kowalczyk JR, Podolak-Dawidziak M, Reinfuss M. Gdańsk: Via Medica; 2009;473-85.
9. Dobrogowski J, Przeklasa-Muszyńska A, Woroń J, et al. Zasady kojarzenia leków w terapii bólu. *Med Paliat Prakt* 2007;1:6-15.
10. Lötsch J, Skarke C, Schmidt H, et al. Evidence for morphine-independent central nervous opioid effects after administration of codeine: contribution of other codeine metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:35-48.
11. Leppert W, Łuczak J. Rola tramadolu w leczeniu bólu nowotworowego. *Pol Med Paliat* 2002;1:93-105.
12. Leppert W, Majkowicz M. Ocena analgezji i objawów niepożądanych tramadolu i dihydrokodeiny o kontrolowanym uwalnianiu u chorych z bólem nowotworowym – na podstawie zmodyfikowanej skali ESAS. *Współcz Onkol* 2008;12:246-54.
13. Gretton S, Riley J. Morphine metabolites: a review of their clinical effects. *Eur J Palliat Care* 2008;15:110-14.
14. Donnelly S, Davis MP, Walsh D, et al. Morphine in cancer pain management: a practical guide. *Support Care Cancer* 2002;10:13-25.
15. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy and quality of life. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:254-61.
16. Davies MP. Oxycodone. W: Opioids in cancer pain. Davies M, Glare P, Hardy J (red.). Oxford: Oxford University Press; 2005. p. 129-53.
17. Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2009;13:219-30.
18. Davis MP. Buprenorphine in cancer pain. *Supp Care Cancer* 2005;13:878-87.
19. Żylicz Z, Krajnik M. Buprenorfina w leczeniu bólu. *Med Paliat Prakt* 2007;1:30-4.
20. Gordon DB. Nonopioid and adjuvant analgesics in chronic pain management: strategies for effective use. *Nurs Clin North Am* 2003;38(3):447-64.

21. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 2004;9:571-91.
22. Caraceni A, et al. Gabapentin as adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:441-5.
23. Hilgier M, Jarosz J. Ból nowotworowy – problem dla anestezjologów. *Terapia* 1996;4:10-20.
24. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273-81.
25. Kloeber R, Molnar CP, Barnes M. Sr-89 therapy for metastatic bone disease: scintigraphic and radiographic follow-up. *Radiology* 1987;163(3):719-23.
26. Figlin RA. Renal cell carcinoma: management of advanced disease. *J Urol* 1999;161:381-6.
27. Kankuri M, Pelliniemi TT, Pyrhonen S, et al. Feasibility of prolonged use of interferon-alpha in metastatic kidney carcinoma: a phase II study. *Cancer* 2001;92(4):761-7.
28. Kopf D, Goretzki PE, Lehnert H. Clinical management of malignant adrenal tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:143-55.
29. Hitchins RN, Philip PA, Wignall B, et al. Bone disease in testicular and extragonadal germ cell tumours. *Br J Cancer* 1988;58:793-6.
30. Gomółka W, Meszaros J, et al. Współczesne metody zwalczania bólu. Ośrodek informacji naukowej POLFA, seria Biblioteka Lekarza Praktyka 2000; 27-69; 137-54; 178-80.
31. Clezardin P, Gligorov J, Delmas P. Mechanisms of action of bisphosphonates on tumor cell and prospects for use in the treatment of malignant osteolysis. *Joint Bone Spine* 2000;67(1):22-9.