

Pengelolaan Nyeri pada Kanker Stadium Lanjut

Muhammad Naharuddin Janie

*Laboratorium/UPF Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Rumah Sakit Dr Kariadi, Semarang*

Kanker stadium lanjut yang akan berakhir dengan kematian, merupakan kesulitan psikososial yang besar; kalau hal ini ditambah dengan nyeri akan menjadi beban yang tertanggungkan. Banyak pasien kanker stadium lanjut yang menanggung beban ini sampai akhir hayatnya.

Path pasien kanker yang diharapkan masih dapat hidup lama, misalnya path karsinoma prostat, usaha-usaha dilakukan untuk mengelola metastasis tulang yang terjadi. Sedangkan pada pasien-pasien yang hampir meninggal, usaha yang dilakukan lebih bersifat paliatif.

Path pasien kanker stadium lanjut, 70–90% mengalami nyeri yang bermakna. Path leukemia hanya 5% dengan nyeri, sedangkan pada tumor tulang 85% dengan nyeri. Badan kesehatan sedunia (WHO, 1986) memperkirakan 4 juta pasien di seluruh dunia meninggal karena kanker tiap tahun. Dari jumlah ini 3,5 juta orang menderita nyeri kanker terminal dengan atau tanpa pengobatan yang memuaskan. Analisis 2000 pasien di negara berkembang menunjukkan bahwa 50–80% pasien mendapat pengobatan nyeri kanker yang tidak adekuat yang disebabkan oleh penggunaan opioid lemah atau penggunaan opioid kuat namun digunakan hanya kalau perlu saja⁽¹⁾.

Sikap masyarakat terhadap kanker adalah takut bahkan kadang melebihi kematiannya sendiri. Mungkin hal ini berhubungan dengan penderitaan nyeri yang menyertai kanker stadium lanjut.

NYERI KANKER

Nyeri akut yang terjadi pasca bedah atau pasca cedera, sering bersifat self-terminating. Sebaliknya nyeri khronik, misalnya nyeri arthritik, bersifat tidak terminal, namun biasanya ada remisi. Path pasien kanker, disadari bahwa nyerinya tidak akan hilang, bahkan mungkin sekali menjadi semakin buruk, karena itu sering dibarengi rasa takut. Nyeri kanker stadium lanjut tidak mempunyai remisi, nyerinya meningkat jika proses patologik-

nya memburuk, membutuhkan supresi yang konstan tidak hanya sekedar perbaikan; sasaran obyektif dari supresinya ini adalah supaya kualitas hidupnya dapat diperbaiki.

Kurang lebih 80% nyeri kanker disebabkan oleh invasi langsung ke strukturpeka nyeri, 20% berhubungan dengan pengobatan kanker dan kurang dari 5% tak berhubungan dengan kankernya. Delapan puluh persen pasien kanker yang masuk Oxford Hospice mempunyai lebih dari satu jenis nyeri^(1,2).

Beratnya nyeri dinilai dari gangguan terhadap tidur, gangguan terhadap cara hidupnya atau jika semua proses pikir pasien terpusat pada nyerinya. Dari aspek temporalnya nyeri kanker dapat bersifat akut, subakut, khronik dan insidental. Lokasi nyerinya perlu dibedakan yang berasal internal atau eksternal. Jenis nyeri kanker, dapat berasal somatik, viseral atau merupakan nyeri deafferentasi.

Pasien dengan nyeri kanker yang khronis, yang kontinyu, yang telah mendapatkan regimen pengobatan yang memadai, bisa mengalami nyeri berat yang berhubungan dengan aktivitas tertentu; hal ini disebut nyeri insidental. Contoh : membalut ulkus yang nyeri, mandi dan perubahan posisi pasien. Pada keadaan ini analgesia yang adekuat harus ditumpangkan sebagai suplemen terhadap latar belakang regimen analgetik sebelumnya⁽³⁾.

Untuk perbaikan nyeri perlu dilakukan pendekatan multimodal : penjelasan kausa nyeri kepada pasien, modifikasi proses penyakit dengan radioterapi, khemoterapi, pembedahan dan terapi hormonal, meningkatkan ambang nyeri, modifikasi gaya hidup misalnya immobilisasi ekstremitas, dan pemberian analgesik. Sasaran pendekatan multimodal adalah tiga tingkat kontrol nyeri : bebas nyeri pada malam hari, bebas nyeri pada istirahat dan bebas nyeri pada gerakan.

PENGELOLAAN NYERI

Perlu dikenali komponen-komponen fisik, misalnya tipe

nyeri, aspek temporal dan sindrom nyeri spesifik. Juga perlu dikenali komponen psikologik misalnya tipe pasien. Data yang cukup ini kemudian dinilai untuk digunakan sebagai bahan merencanakan pendekatan yang komprehensif.

Penting dalam pengelolaan adalah pengembangan hubungan saling mempercayai antara pasien, keluarga dan dokter yang memperhatikan dan memberikan pengobatan terhadap nyeri dan penderitaan pasien. Dengan teknik pengelolaan saat ini lebih dari 90% nyerikanker dapat diobati dengan memuaskano).

Sasaran terapi adalah : perbaikan nyeri yang adekuat, memelihara integritas emosional dan fisik, pasien dapat mengontrol perawatannya sendiri, pasien dapat memilih untuk tetap tinggal di lingkungan yang dipilihnya sendiri misalnya di rumahnya sendiri, regimen terapi sederhana sehingga dapat dikelola oleh pasien sendiri. Perbaikan nyeri yang adekuat hendaknya memungkinkan pasien untuk berfungsi menurut pilihannya dan untuk meninggal dengan bebas nyeri secara relatif.

Pasien perlu mengetahui keuntungan potensial dan efek samping dari prosedur terapi yang akan dilakukan, sehingga ia dapat membuat keputusan yang rasional. Pada umumnya pasien lebih menginginkan kualitas hidup daripada kuantitas hidup.

Tanggungjawab pengobatan dalam pengelolaan nyeri kanker adalah pemberian obat non opioid, obat opioid dan obat ajuvan. Di samping pengobatan medikamentosa, pendekatan lain yang dapat digunakan adalah : tindakan anestesi, tindakan pembedahan dan terapi perilaku. Untuk hal ini pasien dapat dirujuk kepada ahlinya(4).

Konsep dasar pengelolaan nyeri kanker yang tepat dan sukses dengan pendekatan farmakologis adalah individualisasi terapi analgesik(4).

Klasifikasi obat analgesik menurut intensitas nyeri yang menjadi sarannya, terbagi dalam tiga kelompok :

- 1) Analgesik ringan. Termasuk di sini adalah analgesik non opioid dan analgesik opioid lemah (misalnya : kodein, oksikodon dan propoksifen).
- 2) Analgesik opioid kuat. Misalnya : morphin.
- 3) Obat analgesik ajuvan, ialah yang meningkatkan efek analgesik opioid dan yang mempunyai aktivitas analgesik intrinsik. Misalnya : amitriptilin.

Analgesik ringan, indikasinya adalah untuk memperbaiki nyeri ringan sampai sedang. Dalam kelompok ini analgesik non opioid adalah obat pilihan pertama, misalnya : asetaminofen (parasetamol), aspirin dan AINS (anti inflamasi non steroid). Keefektifan analgesiknya dibatasi oleh adanya *ceiling effect*. Dalam istilah ceiling effect tercapai pengertian bahwa eskalasi dosis di atas tingkat tertentu (misalnya untuk aspirin 900–1300 mg per dosis) tak akan menghasilkan tambahan analgesia⁽⁴⁾.

Aspirin dan AINS mempunyai kerja analgesik, antipiretik dan anti inflamasi. Sedangkan asetaminofen mempunyai kerja analgesik dan antipiretik yang sama dengan aspirin, namun kerja anti inflamasinya lebih lemah daripada aspirin. Aspirin dan asetaminofen merupakan obat pilihan pertama dalam menanggulangi nyeri ringan sampai sedang, karena manfaatnya telah terbukti dan harganya murah, di samping itu umumnya

aman.

Asetaminofen mempunyai waktu paruh yang pendek, sehingga harus diberikan setidak-tidaknya tiap 4 jam supaya dapat memperbaiki nyeri yang adekuat. Keuntungan asetaminofen adalah : tak ada sensitivitas silang dengan alergi aspirin, tak mempunyai efek samping gastrointestinal, hematopoietik ataupun renal.

Aspirin, yang dapat dipandang sebagai obat induk untuk golongan AINS, telah digunakan paling lama. AINS mempunyai keefektifan analgesik yang sesuai atau lebih kuat dari aspirin. Efek samping AINS sesuai dengan aspirin; mengenai sistem gastrointestinal, hematopoietik, hepatic dan renal. Mekanisme kerja AINS adalah inhibisi produksi prostaglandin E₂, yaitu senyawa yang mensensitisasi reseptor perifer terhadap efek nosiseptif bahan kimia yang dilepas dalam respons peradangan, dengan demikian AINS menghambat aktivasi nosiseptor perifer.

Ada dua kelompok AINS, yaitu yang waktu paruhnya singkat dengan lama kerja sama dengan aspirin, misalnya : ibuprofen dan fenoprofen. Yang kedua adalah yang waktu paruhnya lebih panjang dengan lama kerja lebih panjang, misalnya : diflunisal dan naproksen. AINS, termasuk aspirin, khususnya berguna untuk nyeri dengan inflamasi dalam derajat yang bermakna, misalnya metastasis tulang, atau terlibatnya kapsul hati. Prostaglandin penting dalam efek osteolitik dan osteoklastik dari metastasis tulang. Aspirin menghambat pertumbuhan tumor dalam tumor tulang metastatik. Jika ada iritasi gaster, AINS dapat diberikan dalam bentuk tablet salut enterik atau supositoria.

Spektrum toksisitas berbagai obat AINS adalah serupa. Efek samping AINS yang paling umum adalah iritasi lambung. Efek samping lainnya adalah bronkhokonstriksi dan gagal ginjal. Aspirin adalah agen anti platelet yang poten, karena itu penggunaannya harus hati-hati, khususnya pada penyakit perdarahan.

Penggunaan bersamaan dua AINS yang berbeda tidak dianjurkan karena akan berkompetisi dalam pengikatan protein sehingga keefektifan analgesiknya berkurang.

Jika penggunaan analgesik non opioid hasilnya tidak efektif atau buruk toleransinya, maka digunakan analgesik opioid lemah misalnya : kodein, oksikodon dan propoksifen, sering dalam campuran tetap oral dengan analgesik non opioid. Ini merupakan langkah kedua dalam 'tangga analgesik' dari WHO.

Untuk perbaikan nyeri kanker, WHO mengusulkan tangga tiga tingkat. Pada tingkat pertama : nyeri diobati dengan obat non opioid dengan atau tanpa ajuvan. Pada tingkat kedua : nyeri yang menetap atau bahkan meningkat diobati dengan opioid lemah dengan atau tanpa non opioid dengan atau tanpa ajuvan. Pada tingkat ke tiga : nyeri yang masih tetap atau semakin meningkat diobati dengan opioid kuat dengan atau tanpa non opioid, dengan atau tanpa ajuvan@).

Cara pemberian analgesik paling praktis adalah per oral. Namun pasien yang memerlukan perbaikan nyeri segera, rute yang terpilih adalah par enteral : I.M. atau I.V. Pasien yang tak

dapat menerima obat per oral maupun per enteral, dapat diberikan obat per rektal. Rute alternatif lain : sublingual, subkutan kontinu, I.V kontinu, epidural kontinu dan infus intratekal.

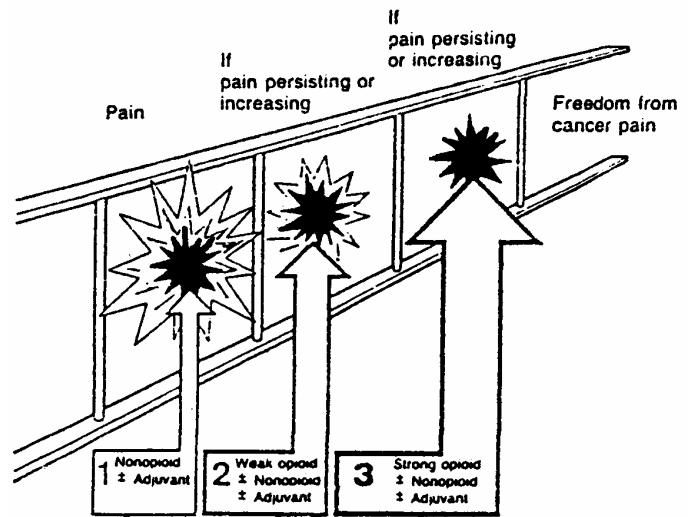
Dalam pengelolaan nyeri, kecenderungan saat ini adalah merawat pasien di rumah petawatan khusus (hospice type care), karena lebih ekonomis, lebih manusiawi dan memberikan lingkungan yang telah familiar kepada pasien.

Obat ajuvan dan kombinasi

Termasuk dalam obat analgesik ajuvan adalah obat-obat yang digunakan sebagai koanalgesik pada jenis nyeri yang spesifik atau obat yang digunakan untuk melawan efek samping analgesik opioid. Obat koanalgesik tidak mempunyai aktivitas anti nosiseptif spesifik, namun dalam kombinasi dengan analgesik akan meningkatkan sifat menyembuhkan nyeri dari analgesiknya⁽³⁾.

Kombinasi obat analgesik dan obat ajuvan dapat memberikan tambahan analgesia, mengurangi efek samping dan mengurangi kecepatan eskalasi dosis opioid. Kombinasi dapat dilakukan juga antara opioid dengan non opioid (aspirin, asetaminofen, ibuprofen). Opioid juga dapat dikombinasikan dengan antihistamin (khususnya : hydroxyzine 100 mg), dan antara opioid dengan amfetamin (dexedrine 10 mg).

Kortikosteroid digunakan untuk nyeri kanker akut dan kronik, dapat menghasilkan keuntungan spesifik dan non spesifik. Kortikosteroid menimbulkan euphoria, nafsu makan meningkat dan dapat menambah berat badan, sehingga dengan demikian akan menambah sense of well being pada pasien kanker. Kortikosteroid juga mengurangi nyeri tulang yang berasal dari metastasis, dan bekerja sebagai agen onkolitik untuk tumor-tumor jenis tertentu. Pada pasien kanker stadium lanjut penggunaan kortikosteroid akan memperpanjang waktu survival dan kebutuhan dosis opioid dapat dikurangi.



Gambar 2. Tangga analgesik tiga tingkat, untuk pengelolaan nyeri kanker, menurut WHO.

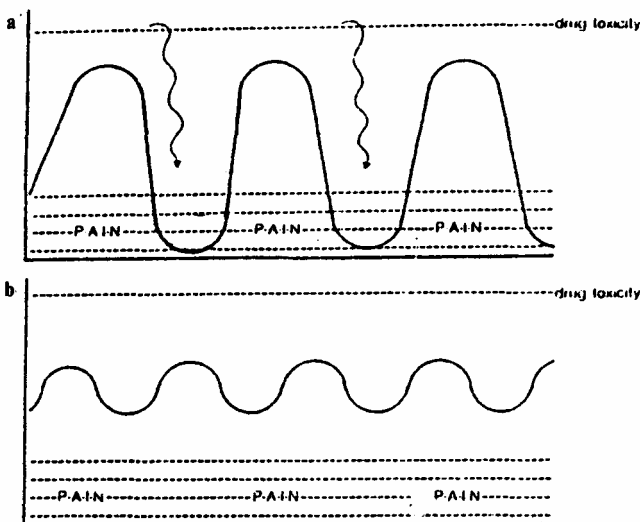
(Sumber : Foley K, Inturissi CE, 1989)

Kortikosteroid berperan memberikan analgesia yang sementara pada pasien dengan metastasis tulang yang tersebar luas atau pada pasien dengan infiltrasi tumor ke saraf perifer atau pleksus. Namun maintenance kortikosteroid tidak memberikan perbaikan nyeri dalam derajat yang kontinu.

Dosis kortikosteroid yang diberikan tergantung situasi klinisnya. Pada nyeri kepala berat dengan tekanan intrakranial yang tinggi, diberikan deksametason 16 mg/hari. Pada kompresi medulla spinalis epidural, diberikan pengobatan awal deksametason 100 mg iv, diikuti oleh jadwal tapering dan dosis maintenance 16 mg deksametason selama terapi radiasi; hal ini akan mengurangi nyeri secara bermakna. Pada infiltrasi tumor ke saraf perifer atau pleksus, diberikan deksametason 16 mg sebagai bolus initial, diikuti oleh jadwal tapering selama terapi radiasi, hal ini juga diikuti pengurangan nyeri yang jelas.

Pada pasien yang menerima kortikosteroid, AINS hendaknya dihindarkan, karena bersama AINS risiko efek samping gastrointestinal menjadi lebih besar, khususnya ulserasi dan perdarahan gastrointestinal.

Pada pasien dengan nyeri kanker yang berasal neuropatik, misalnya pleksopati brakhial, pleksopati lumbosakral dan neuralgia post herpetika, pemberian fenitoin dan karbamazepin paling berguna. Karbamazepin dapat digunakan pada pasien dengan nyeri phantom limb, sekundef terhadap neuroma traumatik, dan pada pasien dengan sindrom nyeri neuropatik pasca bedah. Mekanisme kerja fenitoin dan karbamazepin adalah supresi firing neuronal yang spontan, yang terjadi mengikuti cedera saraf. Penggunaan karbamazepin secara efektif adalah dalam dosis 100 mg per hari, yang dapat ditingkatkan sampai 800 mg/hari selama periode 7-10 hari. Dosis awal untuk fenitoin adalah 100 mg sampai 300 mg per hari. Pemakaian karbamazepin memerlukan pemantauan yang seksama, berupa hitung darah yaitu sebelum pemberian, 2 minggu setelah terapi dan pada



Gambar 1. (a) Pengendalian nyeri dengan cara pemberian analgesik '3 kali sehari' atau 'bila perlu'. (b) Pengendalian nyeri dengan pemberian analgesik tiap 4 Jam.

(Sumber : Lee E, Merriman A., 1988)

interval yang reguler, diamati apakah terjadi neutropeni. Neutropeni dapat merupakan efek idiosinkrasi. Risiko supresi sel darah putih lebih besar karena gangguan sumsum tulang akibat terapi kanker sebelumnya, atau adanya infiltrasi tumor ke sumsum tulang.

Menurut Fienmann, 1985, antidepresan cenderung mengurangi depresi, membuat tidur lebih baik dan menurunkan kebutuhan analgesiko). Anti depresan trisildik mempunyai sifat analgesik pada kondisi nyeri spesifik yang berasal neuropatik. Mekanisme kerjanya dimediasi oleh peningkatan kadar serotonin dalam sistetn saraf pusat, dan sebagian oleh efeknya terhadap modulasi nyeri norepinefrin. Amitriptilin efektif dalam mengendalikan nyeri neuropatik misalnya neuralgia post herpetika dan neuropati diabetika. Mekanisme yang mendasari nyeri neuropatik pada infiltrasi tumor ke pleksus brakhial atau lumbosakral, dipercayai serupa dengan neuralgia post herpetika dan neuropati diabetika. Dosis amitriptilin untuk analgesia bervariasi 10–75 mg. Dosis awal adalah 25 mg untuk pasien usia rata-rata, dan 10 mg untuk pasien usia lanjut. Kemudian dosis dititrasi dengan lambat sampai 50–75 mg per hari dengan menggunakan dosis tunggal waktu tidur. Anti depresan trisildik lain adalah imipramin, dapat meningkatkan analgesia morphin pada pasien kanker dengan nyeri.

Obat ajuvan lain adalah major tranquilizer; jika diharapkan sedasi maka obat ini bisa efektif khususnya khlorpromazin. Pendapat lain menyebutkan bahwa khlorpromazin tidak mempunyai efek analgesik dan dapat menimbulkan sedasi yang berlebihan. Prokhlorperazin dan metoklopramid (*phenothiazine like drug*) umumnya digunakan sebagai antiemetik untuk mengatasi efek samping opioid. Obat ini termasuk paling sering dikombinasi dengan opioid, dan bisa dihentikan setelah dosis opioid stabil dan telah terjadi toleransi terhadap efek emetik. Metoklopramid juga meningkatkan gastric emptying time yang umumnya diperlambat oleh opioid. Haloperidol merupakan *first line drug* bagi pasien kanker dengan psikosis dan delirium, dosis 1–3 mg, 1–2 kali per hari. Methotrimeprazin dari golongan fenotiazin, adalah satu-satunya major tranquilizer yang mempunyai efektivitas analgesik yang bermakna. 15 mg methotrimeprazin IM sebanding dengan 10 mg morphin IM. Obat ini berguna untuk pasien yang toleran terhadap opioid, karena efek analgesianya tidak melalui reseptor opioid. Berbeda dengan opioid, methotrimeprazin tidak menyebabkan konstipasi dan tidak menyebabkan depresi pemapasan, di samping itu mempunyai manfaat anti emetik dan anti anxietas. Obat ini direkomendasikan untuk pengelolaan pasien kanker dengan obstruksi abdominal akut dimana opioid akan menambah problem obstruksi⁽⁴⁾.

Benzodiazepin digunakan pada pasien dengan anxietas, atau jika ada sindrom myofascial, atau pada spasme otot. Klonazepam bisa berguna untuk pengelolaan pasien dengan nyeri deafferentasi, dosisnya dimulai dengan 2–4 mg, dapat memberi perbaikan nyeri.

Ajuvan lain adalah kokain. Dalam suatu studi terkontrol, 10 mg kokain dikombinasi dengan morfin, ternyata tidak memberi potensiasi efek analgesik morfin, namun meningkatkan *mood*

effects secara sementara.

Analgesik opioid

Jika dosis analgesik non opioid cukup adekuat dan telah diberikan secara reguler, namun perbaikan nyerinya minimal; atau pasien yang mengalami efek samping berlebihan, maka pendekatan pengobatan yang terpilih adalah kombinasi obat opioid lemah dengan obat non opioid. Pada pasien dengan nyeri moderat sampai berat, pengobatan dimulai dengan opioid lemah, kemudian jika perbaikan nyeri tidak adekuat, lakukan titrasi ke opioid kuat, sesuai dengan tangga analgesik dari WHO. Jadi analgesik opioid dimulai jika analgesik non opioid (analgesik sederhana) gagal walaupun telah dikombinasi dengan obat ajuvan.

Adanya mitos bahwa opioid hendaknya dihindarkan sampai nyerinya menjadi berat, menyebabkan banyak pasien kanker mengalami penderitaan yang tak perlu. Jika nyerinya dikontrol secara awal dalam proses penyakit dengan penyesuaian dosis opioid yang memadai untuk tiap pasien maka tak akan terjadi toleransi akut yang ditakuti dan eskalasi dosis yang cepat. Analgesik narkotik atau opioid merupakan tulang punggung pengobatan nyeri kanker, perbaikan nyeri dicapai pada lebih dari 95% pasien, namun penggunaannya harus dipertimbangkan dengan efek sampingnya.

Obat opioid menurut interaksinya dengan reseptor opioid di sistim saraf pusat yang multipel, digolongkan sebagai :

1. Obat opioid agonis, yang morphine like
2. Obat opioid antagonis
3. Obat campuran opioid agonis - antagonis.

Opioid agonis yang *morphine like*, membentuk ikatan dengan reseptor opiat yang diskret, sehingga menghasilkan analgesia. Opioid antagonis juga membentuk ikatan dengan reseptor opioid, tapi memblokir efek agonis morphine-like, sehingga tidak mempunyai sifat analgesik dari dirinya sendiri. Opioid campuran agonis-antagonis, tergantung lingkungannya dapat bersifat agonis atau antagonis.

Analgesik opioid sanggup menghasilkan analgesia dalam rentangan dosis yang lebar. Pada opioid tak ada efek ceiling, kalau dosis ditingkatkan dalam skala logaritmik, akan terjadi peningkatan analgesia yang linear, sampai titik hilangnya kesadaran⁽⁴⁾.

Potensi analgesik relatif adalah rasio dari dosis dua analgesik yang diperlukan untuk menghasilkan efek analgesik yang sama. Potensi yang tinggi tidak selalu berarti keuntungan yang selektif karena potensi yang makin tinggi dapat diikuti peningkatan kemampuan menghasilkan efek samping yang tak diinginkan⁽⁴⁾.

Efficacy (kemanjuran) analgesik adalah derajat analgesia yang dapat dicapai dengan meningkatkan dosis obat sampai titik efek samping yang terbatas⁽⁴⁾.

Potensi relatif dapat digunakan untuk menghitung dosis equianalgesik, yang menjadi basis rasional dalam penyesuaian dosis pada waktu : 1) mengubah rule pemberian obat opioid yang sama, 2) mengubah obat opioid satu ke yang lain. Dosis equianalgesik adalah dosis permulaan (starting) yang direkomen-

dasikan. Dosis optimal untuk tiap pasien ditentukan dengan penyesuaian dosis. Sangat direkomendasikan : tiap dosis harus dititrasi menurut kebutuhan individual pasien karena ada variasi yang lebar dalam kuantitas nyeri dari pasien dan profil farmakokinetik tiap oba[@].

Opioid yang diberikan per oral mempunyai awitan kerja (*onset of action*) yang lebih lambat dan durasi efek (*duration of effect*) yang lebih lama. Sebaliknya opioid yang diberikan parenteral mempunyai awitan kerja yang cepat namun durasi efeknya lebih pendek.

Waktu paruh analgesik opioid sangat bervariasi dan tidak berhubungan langsung dengan *analgesic time course*. Methadon dan levorphanol menghasilkan analgesia selama 4-6 jam, tapi dengan pemberian yang berulang terjadi akumulasi sehingga dapat menimbulkan efek samping sedasi dan depresi pernafasan. Pada gangguan faal hati dan ginjal, waktu paruh dapat berubah, maka perlu individualisasi penyesuaian dosis dan interval dosis untuk memperoleh efek analgesik yang maksimal. Pada usia lanjut tidak diberikan dosis awal yang penuh, hendaknya diberikan setengah dari dosis awal yang direkomendasikan karena efek usia lanjut pada klirens obat⁽⁴⁾.

Perlu pengetahuan tentang dosis equianalgesik. Kekeliruan dapat menyebabkan *undermedication* atau *overmedication*. Pasien yang pernah mendapat satu analgesik opioid untuk jangka lama, kemudian untuk mendapatkan analgesia yang lebih baik, pengobatan diubah ke analgesik opioid lain. Dalam hal ini hendaknya pasien diberi setengah dosis equianalgesik dari obat baru sebagai dosis *initial*. Ini disebabkan : 1) *cross tolerance* yang tidak komplit, 2) potensi relatif analgesik opioid bisa berubah setelah pemberian dosis yang repetitif⁽⁴⁾.

Pengobatan harus diberikan secara reguler, termasuk : membangunkan pasien dari tidurnya. Tujuannya adalah mempertahankan nyeri pada tingkat yang *tolerable*. Setelah mencapai *steady state level*, jumlah obat yang diperlukan dapat lebih kecil dari semula. Rasional farmakologiknya adalah : mempertahankan *level* plasma obat di atas konsentrasi efektif minimal untuk perbaikan nyeri. Interval antara dosis didasarkan durasi efek obat. Waktu yang diperlukan untuk mencapai *steady state level* tergantung dari waktu paruh obat, contoh : *steady state level* morfin dicapai dengan 5-6 dosis dalam 24 jam, sedangkan methadon memerlukan waktu 5-7 hari.

Toleransi adalah kebutuhan untuk meningkatkan dosis obat untuk mencapai efek analgesik yang diinginkan. Perkembangan toleransi biasanya pertama-tama menjadi tampak dengan berkurangnya durasi efek narkotik⁽²⁾. Toleransi jarang terjadi; kalau terjadi, berhubungan dengan dosis yang insufisien untuk waktu yang panjang. Kalau peningkatan nyeri disebabkan oleh proses patologis, diperlukan peningkatan potensi atau dosis obat.

Untuk menanggulangi toleransi, frekuensi pemberian obat ditingkatkan atau jumlah obat tiap dosis ditambah. Toleransi terjadi pada semua pasien yang menggunakan opioid secara kronis. Toleransi, baik untuk efek yang diinginkan maupun untuk efek yang tak diinginkan, terjadi dengan kecepatan yang berbeda. Misalnya : toleransi terhadap efek depresi pernafasan terjadinya cepat, sedangkan toleransi terhadap efek konstipasi

berkembangnya sangat lambat.

Tak ada limit toleransi. Eskalasi dosis obat sering memerlukan hampir dua kali dosis semula untuk mencapai efek analgesia yang lebih baik. Pasien dapat dan terus kontinu mencapai analgesia dengan meningkatkan dosis obat. Dosis dari opioid, dalam hal toleransi ini, hendaknya tidak menjadi perhatian utama dokter.

Pola penggunaan opioid pada pasien nyeri kanker dilaporkan sebagai berikut : 47% meningkatkan kebutuhan opioidnya sejak dosis awal sampai kematiannya, 33% mempertahankan dosis yang stabil selama perjalanan nyeri kankernya, 20% mengurangi kebutuhan opioidnya⁽⁴⁾.

Pada pemberian intravena, toleransi berkembang cepat, pasien memerlukan eskalasi dosis obat begitu sering sampai tiap 12-24 jam. Perkembangan toleransi berhubungan dengan multifaktor : 1) berhubungan dengan obatnya sendiri, 2) berhubungan dengan faktor-faktor lain (non obat) misalnya progresi penyakit, keadaan psikologis pasien dan penggunaan opioid terdahulu.

Toleransi silang di antara opioid adalah inkomplit. Karenanya, sate opioid (yang sudah toleransi) dapat diganti ke opioid lain untuk memperbaiki efek analgesik dan kontrol nyeri yang lebih adekuat bagi pasien dengan efek samping yang lebih sedikit. Cara penggantian opioid tersebut : mulai dengan separuh dosis equianalgesik, titrasi sampai tercapai pengendalian nyeri yang efektif. Tergantung respons pasien, selanjutnya dosis dapat dieskalasi atau direduksi.

Cara lain untuk mengatasi toleransi adalah pemberian obat analgesik ajuvan untuk menambah analgesianya. Pada nyeri setempat di bokong atau di ekstremitas inferior, dapat diberikan infus epidural kontinu dengan anestetik lokal, sehingga dosis opioid dapat direduksi. Pada keadaan ini dapatjuga terjadi toleransi terhadap obat anestetiknya.

Ketergantungan fisik (*physical dependence*) disifatkan sebagai keadaan pada mana penghentian mendadak analgesik opioid, menghasilkan tanda dan gejala *withdrawal* (abstinensi) yang berupa : agitasi, tremor, insomnia, anxietas, ketakutan, hipereksitabilitas sistem saraf otonom misalnya berkeringat, nausea, vomitus, menggigil dan eksaserbasi nyeri⁽⁴⁾.

Pemberian pentazosin, suatu campuran agonis-antagonis kepada pasien yang kronis menggunakan obat agonis narkotika akan mencetuskan simtom *withdrawal*. Campuran agonis-antagonis tidak mempunyai peranan yang besar dalam pengelolaan kanker stadium lanjut. Campuran agonis-antagonis tidak terpilih karena : 1) problem ketergantungan yang bermakna, 2) adanya *plateau* perbaikan nyeri yang efektif, 3) sulit diubah ke agonis murni.

Untuk mencegah simtom dan tanda *withdrawal* dilakukan penghentian secara lambat (*slow tapering*) dosis opioid. Timbulnya simtom abstinensi pada waktu *withdrawal* obat berhubungan dengan kurva eliminasi waktu paruh untuk obat yang bersangkutan. Tipe simtom abstinensi bervariasi menurut jenis obat yang diminum. Pada morfm, simtom *withdrawal* terjadi dalam 6-12 jam setelah penghentian obat. Pemberian kembali morfin dalam dosis kurang lebih 25% dari dosis harian semula, akan menekan simtom tersebut.

Overdosis obat opioid dapat terjadi secara sengaja atau secara tidak disengaja. *Overdosis* yang disengaja terjadi pada percobaan bunuh diri, ini jarang. *Overdosis* yang tak disengaja terjadi pada dosis yang direkomendasikan, sehingga menyebabkan sedasi berlebihan dan depresi pernafasan. Kedua keadaan ini dapat diobati secara efektif dengan pemberian naloxone. Pada pasien kanker yang mula-mula telah stabil, kemudian mengalami overdosis, perlu dicari faktor penyebabnya : 1) masukan obat, ini jarang, 2) pemburukan medis disertai ensefalopati metabolik yang menumpangi, ini lebih sering. Pada pasien ini perlu dilakukan reduksi dosis opioid, di samping penilaian yang saksama mengenai status metabolik pasien. Cari kausa lain dari sedasi berlebihan, *confusion* dan depresi pernafasan.

Ketergantungan psikologik, dulu disebut adiksi, dibedakan dari toleransi dan ketergantungan fisik. Ini adalah pola perilaku yang bersamaan dari penyalahgunaan obat yang disifatkan oleh 1) mengidam (mencandu) obat untuk hal lain selain perbaikan nyeri, dan 2) keterlibatan yang besar sekali dalam usaha memperoleh obat⁽⁴⁾. Pada ketergantungan psikologik, obat dicari oleh pasien untuk efek lain daripada analgesik sehingga menyebabkan perilaku menyimpang dalam perolehan dan penggunaan obat.

Ketergantungan psikologik berlainan dengan toleransi dan ketergantungan fisik yang merupakan respons terhadap efek farmakologik opioid jangka panjang. Karena takut menimbulkan ketergantungan psikologik, dokter segan menulis analgesik opioid, terutama pada pasien kanker stadium awal.

Dari pengalaman klinis diperoleh bukti-bukti yang mengesankan : pasien kanker dengan nyeri dapat menggunakan analgesik opioid untuk jangka waktu yang lama, dan dapat menghentikan obat tersebut kalau perbaikan nyeri yang adekuat telah dicapai dengan pendekatan lain. Suatu studi prospektif pada 12.000 pasien dengan paling sedikit 1 preparat opioid kuat, ternyata hanya 4 kasus yang mengalami adiksi sejati (WHO, 1986)⁽⁴⁾. Pasien kanker stadium lanjut yang nyerinya diperbaiki dengan blok saraf, dapat menarik diri dari analgesik opioidnya dengan komplit. Pasien yang nyerinya tidak disupresi secara komplit, atau pasien yang nyerinya muncul ke permukaan sebelum dosis berikutnya, tentu akan mencari dosis berikutnya.

Pada hampir semua contoh : eskalasi yang dramatis dalam penggunaan obat opioid berhubungan dengan progresi penyakit kankernya dan berikutnya kematian. Jelas bahwa prosentasenya sangat kecil bagi pasien dengan nyeri kanker untuk bisa mengalami ketergantungan psikologik terhadap opioid yang digunakannya, sehingga ia berpartisipasi dalam perilaku menyimpang mencari obat dan penggunaan obat gelap.

Perlu evaluasi yang seksama terhadap pasien yang mungkin mempunyai risiko mengembangkan komplikasi ketergantungan psikologik. Namun meskipun demikian janganlah hal ini menjadi alasan untuk tidak memberikan opioid pada pasien dengan nyeri kanker yang berat.

Hal penting lain dari penggunaan analgesik opioid adalah : waktu pemberian obat. Analgesik narkotik harus diberikan sesuai waktu paruh dan kebutuhan individual, misalnya tiap 4 jam atau 6 kali per hari. Pemakaian agen narkotik harus pada interval

yang reguler sepanjang dua puluh empat jam.

Opioid lemah

Pasien kanker dengan nyeri ringan sampai sedang, yang tidak memberi respons terhadap analgesik non opioid, atau tidak dapat mentolerir analgesik non opioid, maka pilihan pertama adalah analgesik opioid lemah per oral, misalnya kodein atau oksikodon, dengan dosis yang adekuat dalam pemberian yang reguler.

Kodein paling baik untuk nyeri ringan sampai sedang. Ia dikonversi menjadi morfin sehingga mempunyai efek terapeutik. Dosis 30 mg kodein sebanding kekuatannya dengan 650 mg aspirin. Kodein harus diberikan tiap 4-6 jam untuk mencapai perbaikan nyeri yang terus menerus. Komplikasi utamanya adalah konstipasi.

Dekstropropoksifen merupakan alternatif dari kodein. Biasanya digunakan dalam kombinasi dengan parasetamol. Di Inggris (1978) obat ini ditarik dari peredaran karena bahaya penyalahgunaan obat dan *overdosis*. Sebagian pasien menyukainya karena bermanfaat. Waktu paruhnya lebih panjang. Jika diberikan tiap 4 jam menyebabkan akumulasi.

Alternatif lain adalah dihidrokodein. Obat ini pada dosis equianalgesik bersifat lebih konstipatif daripada kodein. Obat lain adalah pentazosin, suatu campuran agonis-antagonis, merupakan analgesik lemah. Pentazosin cenderung menyebabkan efek psikotomimetik, saat ini tidak direkomendasikan lagi. Empat preparat analgesik narkotik yang terpenting di Asia Tenggara : kodein, morfin, buprenorfin dan methadon⁽¹⁾. Yang tidak direkomendasikan pada nyeri kanker stadium lanjut adalah : dihidrokodein, dekstropropoksifen, pentazosin dan pethidin⁽¹⁾.

Jika opioid lemah tidak berhasil, dapat diberikan kombinasi dengan obat non opioid, misalnya parasetamol, atau dikombinasi dengan ajuvan misalnya antidepresan dan fenotiazin. Keuntungan pokok kombinasi obat opioid lemah dengan analgesik non opioid adalah meningkatkan dan menambah analgesia. Obat opioid bekerja pada reseptor opiat di sistem saraf pusat, sedangkan analgesik non opioid menghambat biosintesis prostaglandin pada reseptor perifer.

Aspirin atau parasetamol yang digunakan dalam kombinasi hendaknya diberikan dalam dosis penuh : 650 mg. Direkomendasikan agar tiap komponen diberikan terpisah, misalnya opioid tersendiri dan AINS juga tersendiri. Pada kombinasi terpisah itu, opioid kalau perlu bisa ditingkatkan sendiri⁽⁹⁾.

Opioid kuat

Jika opioid lemah tidak efektif, langkah berikutnya adalah morfin oral. Untuk nyeri berat akut, obat pilihan adalah morfin per enteral. Morfin, yang telah digunakan sejak 4000 tahun yang lalu, saat ini masih merupakan obat pilihan pada nyeri kanker stadium lanjut. Di samping morfin, obat pilihan lain adalah metadon.

Morfin oral merupakan obat pilihan garis pertama pada pengelolaan pasien dengan nyeri kanker stadium lanjut karena beberapa alasan; waktu paruh morfin singkat, farmakokinetiknya tetap linear pada pemberian yang berulang. Morfin juga

terpakai secara luas. Pengalaman klinis dengan morfin banyak untuk pemakaian khronis di *hospice* di Inggris dan Amerika.

Direkomendasikan penggunaan morfifil oral yang lebih awal karena *interval dosingnya* lebih *predictable*. Dalam 20 tahun terakhir ini Inggris (Hospice Movement) mengajukan konsep bahwa analgesik opioid (morfin) per oral cukup untuk mengontrol nyeri pada mayoritas pasien. Di Jepang hal itu terbukti : 87% dengan perbaikan komplit, 9% perbaikan yang *acceptable* dan 4% dengan perbaikan parsial^o.

Pada sebagian besar pasien nyeri kanker stadium lanjut, morfin dapat diberikan per oral. Secara teoritis dosis per oral = 5 kali dosis par enteral, namun secara praktis dosis per oral = 2–3 kali dosis par enteral. Morfin oral diberikan tiap 4 jam, namun sesuai kebutuhan kadang-kadang diberikan tiap 3 jam. Efek samping pada awal pemberian adalah *drowsiness*, akan menghilang dalam beberapa hari. Dosis morfin dapat dinaikkan perlahan-pelan sesuai kebutuhan pasien, dapat memberikan perbaikan komplit dengan kesadaran baik sampai hari kematian pasien.

Dosis permulaan morfin biasanya 10 mg tiap 4 jam setelah menggantikan narkotik lemah. Dosis ini dinaikkan jika nyeri tidak terkontrol setelah pemberian dosis pertama, atau perbaikan nyeri tidak 90% setelah 24 jam. Pada malam hari dapat diberikan dosis ganda, untuk mencapai durasi 6–8 jam, sehingga dapat memberi kesempatan tidur malam yang baik.

Formulasi morfin :

1) *Cocktails* : tidak direkomendasikan lagi. Cocktail Hoyl adalah mixtura morfin dan kokain dalam air sirup. Cocktail Brompton adalah mixtura morfin dan kokain dalam air alkohol. Cocktail Brumyen adalah mixtura morfin dan kokain dalam air khloroform. Formula ini tidak lebih unggul daripada morfin oral tablet dan lebih membuat mual.

2) Morfin oral dalam air khloroform. Formula ini direkomendasikan. Di Asia Tenggara tersedia dalam solutio 5 mg/5 ml, sehingga untuk mendapat dosis besar memerlukan volume yang besar pula, ini merupakan kendala. Kebanyakan nyeri dikontrol pada dosis kurang dari 60 mg per 4 jam. Kadang perlu dosis sampai 1200 mg.

3) Tablet morfin lepas lambat (*slow release*), digunakan untuk pasien yang mobil dan masih bekerja karena dosisnya hanya 2 kali per hari. Harus diminum dengan air dalam volume yang besar, sehingga tak enak bagi pasien yang sangat lemah. Harganya lebih mahal daripada solutio morfin. Tersedia dalam kemasan 10, 30, 60 dan 100 mg.'

4) Supositoria morfin. Bermanfaat bagi pasien yang muntah dan disfagia, memungkinkan untuk tetap di rumah, tidak perlu masuk RS, dan equipoten dengan morfin oral.

5) Morfin par enteral. Biasanya diberikan IM, digunakan secara temporer pada episode vomitus; dosis par enteral = 1/3 dosis oral. Ada mitos bahwa morfin injeksi lebih efektif daripada morfin oral.

Dosis permulaan yang lebih tinggi diperlukan jika morfin menggantikan buprenorfin, suatu partial agonist. Morfin jangan digunakan bersama buprenorfin, karena buprenorfin adalah antagonis morfin, khususnya pada rentang dosis yang lebih tinggi.

Alternatif morfin adalah methadon. Obat ini sama efektifnya dengan morfin, 5 mg methadon sebanding dengan 7,5 mg morfin. Waktu paruh lebih lama, sehingga dosis diberikan tiap 6–8 jam.

Methadon merupakan alternatif yang berguna untuk morfin, namun untuk penggunaan klinis memerlukan kecanggihan yang lebih besar. Methadon paling berguna untuk pasien yang telah mengembangkan toleransi terhadap morfin, atau yang telah mempunyai pengalaman opioid sebelumnya. Methadon merupakan analgesik opioid garis kedua pada pengelolaan nyeri kanker. Walaupun waktu paruhnya panjang tapi durasi analgesianya hanya 4–8 jam. Dosis repetitif dapat menimbulkan akumulasi obat, **khususnya** pada gagal hati atau ginjal. Pada pasien tanpa opioid dosis awal harus dititrasi secara seksama, dan tidak dalam regimen yang tetap (*fixed*). Methadon tidak direkomendasikan pada usia lanjut dan keadaan lemah. Pada orang yang tak terlalu lemah, penggunaan methadon diawasi atau diubah ke morfin. Selain morfin dan methadon, alternatif lain adalah hidromorfon dan levorfanol.

Efek samping

Efek samping yang paling sering dari opioid adalah : depresi pernafasan, nausea, vomitus, sedasi, konstipasi, retensio urinae dan mioklonus multifokal. Efek samping yang lebih jarang adalah : *confusion*, halusinasi, mimpi buruk, *dizziness* dan disforia. Efek samping ini dapat terjadi baik pada penggunaan opioid secara akut maupun secara khronis.

Depresi pemapasan, secara potensial merupakan efek samping paling serius. Dosis terapeutik morfin bisa mendepresi aktivitas pernafasan pada semua fase (kecepatan, *minute volume* dan *tidal exchange*). Namun setelah CO₂ berakumulasi akan menstimulasi pusat pernafasan, menyebabkan peningkatan pernafasan yang kompensatorik; hal ini akan menutupi (*masking*) derajat depresi pernafasannya⁽⁴⁾.

Pada dosis equianalgesik obat agonis *morphine like* menghasilkan depresi pemapasan dalam derajat yang ekuivalen. Pasien dengan gangguan fungsi pemapasan atau asthma bronkhiale mempunyai risiko yang lebih besar untuk mengalami depresi pernafasan pada dosis umum obat agonis opioid. Faktanya : nyeri adalah antagonis fisiologik bagi depresi pernafasan (Hanks, 1985)⁽¹⁾.

Depresi pernafasan biasanya terjadi pada pasien *opioid-naive* pasca pemberian opioid secara akut. Gejala penyerta berhubungan dengan simtom depresi sistim saraf pusat lain : sedasi dan *mental clouding*. Dengan pemberian obat yang berulang, terjadi toleransi efek depresi pemapasan ini dengan cepat (dalam penggunaan khronik).

Pengobatan depresi pernafasan ini adalah dengan pemberian antagonis opioid spesifik, yaitu naloxon. Naloxon diencerkan 1/10 dan dititrasi dengan seksama. Hal ini perlu untuk menghindari tercetusnya simtom *withdrawal* berat. Jika pasien komatous, pasang pipa endotrakheal. Pada pasien yang mendapat meperidine secara khronik, naloxon bisa mencetuskan kejang; ini karena blokade kerja antidepresan meperidine dan mengijinkan aktivitas dari metabolit aktif normeperidin.

Sedasi dan *drowsiness* dapat terjadi karena pemberian ber-

bagai jenis dan berbagai dosis opioid, dapat terjadi baik setelah pemberian dosis tunggal atau berulang. Pada pasien ambulatori efek sedasi ini tidak dikehendaki. Untuk menanggulangi sedasi, dosis dikurangi atau diberikan lebih sering, atau mengganti dengan opioid yang waktu paruhnya lebih pendek. Dapat pula dikombinasi dengan amfetamin dan metilfenidat. Semua obat yang mengeksaserbasi efek sedasi hendaknya dihentikan, misalnya simetidin, barbiturat dan anxiolitik lain.

Insidens efek samping nausea dan vomitus meningkat pada pasien ambulatori. Toleransi terjadi pada pemberian yang berulang; ditanggulangi dengan menggantinya dengan opioid lain, atau kombinasi dengan anti emetik, misalnya proklorperazin atau metoklopramid.

Opioid bekerja pada tempat yang multipel di traktus gastrointestinal dan di medulla spinalis, menyebabkan penurunan sekresi dan peristalsis intestinal, menghasilkan *dry stool* dan konstipasi. Pada awal pemberian opioid harus diberikan regimen untuk regulasi termasuk : katektik dan *stool softener*. Toleransi dapat berkembang tapi lambat.

Mioklonus dan bangkitan multifokal dilaporkan pada pasien yang memakai meperidin. Pada dosis toksik semua golongan opioid akan terjadi gejala dan tanda iritabilitas sistem saraf pusat. Hal ini disebabkan oleh berakumulasinya metabolit aktif dari meperidin yakni normeperidin. Untuk menanggulangi mioklonus dan kejangnya, hentikan meperidin, berikan diazepam IV; untuk nyerinya ganti meperidin dengan morfin. Karena waktu paruh normeperidin 16 jam, maka perlu 2-3 hari untuk hilangnya tanda-tanda hiperiritabilitas sistem saraf pusat. Meperidin dikontraindikasikan pada penyakit ginjal kronik.

Pemberian narkotik secara kronik dilaporkan bisa menyebabkan *inappropriate ADH secretion*⁽⁴⁾.

PENDEKATAN LAIN

Jika opioid kuat maupun kombinasinya gagal mengatasi nyeri pada penderita kanker stadium lanjut, maka perlu dilakukan pendekatan lain, misalnya pemberian opioid epidural. Ada reseptor opioid spesifik di medulla spinalis. Cara kerja opioid di medulla spinalis adalah dalam model non segmental, berbeda dengan anestetik lokal. Analgesia ini tidak mengganggu fungsi otonom, sensorik dan motorik, jadi fungsi-fungsi tersebut tetap baik⁽³⁾.

Opioid epidural direkomendasikan path stadium lanjut penyakit kanker, bila perbaikan nyeri tidak memadai dengan opioid oral, atau perbaikan nyeri memadai namun disertai efek samping yang tidak menyenangkan. Opioid epidural bukan merupakan tindakan terapeutik pertama untuk nyeri kanker stadium lanjut⁽³⁾.

Rasional pemberian opioid epidural adalah dosis opioid lebih sedikit, perbaikan nyeri lebih baik, efek samping lebih

sedikit - berupa pruritus, retensio urinae, depresi pernafasan yang lambat. Di samping itu teknik pemberian opioid epidural cukup sederhana untuk *longterm epidural access*.

Suatu jenis nyeri kanker, misalnya nyeri viseral intermiten, tidak memberi respons sebaik nyeri somatik (misalnya jenis nyeri tulang) terhadap morfin epidural. Mungkin ada agen (adrenergik atau serotoninergik) yang bekerja spinal, yang lebih superior daripada opioid untuk nyeri viseral intermiten ini⁽³⁾.

Untuk opioid epidural ini obat pilihan adalah morfin. Morfin bersifat paling hidrofilik, sehingga tinggal di LCS lebih lama dan durasi kerjanya lebih lama (8-12 jam). Agen lipofilik, misalnya fentanyl, pethidin dan methadon, durasi kerjanya lebih pendek : 2-4 jam⁽³⁾

Jika opioid oral dan epidural gagal, digunakan teknik lain untuk pengelolaan nyeri pada kanker stadium lanjut. Dapat digunakan prosedur neurodestruktif, misalnya : blok neuroolitik sub arakhnoid, cordotomi per kutaneus, ablasi hipofisis per kutaneus dan blok pleksus coeliaca.

Beberapa prosedur neurodestruktif keuntungannya lebih bersifat teoritis dan kurang praktis. Pada kemoterapi dan radioterapi pasien tidak menyukai efek samping yang terjadi, misalnya nausea dan lain-lain.

PENUTUP

Perbaikan nyeri pada pasien kanker stadium lanjut dilakukan dengan beberapa pendekatan : 1) Diagnosis dan pengobatan nyerinya sendiri, dengan penggunaan analgesik non opioid, opioid lemah dan kuat, dan obat ajuvan, biasanya dapat mengontrol nyeri sampai 97%. 2) Kalau perlu dilakukan penilaian dan pengobatan psikologik, dengan *counselling* pasien dan keluarganya. Depresi yang terjadi pada 25% pasien, dan anxietas, perlu mendapat pengobatan. 3) Kontrol simtom, atau pencegahan simtom yang merupakan efek samping obat analgesik, misalnya konstipasi, nausea dan vomitus. 4) Mendukung dan memberi keberanian, sehingga pasien dapat hidup seaktif mungkin dalam menghadapi kematian yang mengancam. 5) Pendekatan holistik untuk mendukung pasien kanker stadium lanjut di rumahnya sendiri, di *hospice*, atau di rumah sakit. Perlu komunikasi antar tim-tim yang terkait.

KEPUSTAKAAN

1. Lee E, Merriman A. Management of pain in the terminal cancer patient. *Med Progr* 1988; 15(5): 16-23.
2. Adams RD, Martin JB. Acute and chronic pain : pathophysiology and management. In : RG Petersdorf et al (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York; McGraw Hill, 1983 :14.
3. Cherry DA, Gourlay GK. Pain relief in terminal care. *Med Progr* 1986; 13(9): 29-36.
4. Foley KM, Inturissi CE. Pharmacologic approaches to cancer pain. In : KM Foley, RM Payne (eds.). *Current Therapy of Pain*. Toronto : BC Decker Inc, 1989 : 303-31.