

BÓL JAKO EFEKT UBOCZNY TERAPII FOTODYNAMICZNEJ I METODY JEGO LECZENIA

PAIN AS A SIDE EFFECT OF PHOTODYNAMIC THERAPY AND METHODS OF ITS TREATMENT

Dominika Nawrocka-Musiał^{1*}, Elżbieta Nawrocka², Małgorzata Latocha¹

¹ Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Zakład Biologii Komórki, 41-200 Sosnowiec, ul. Jedności 8

² Uniwersytet Centrum Medyczne Graniczna, Poradnia Leczenia Bólu, 40-008 Katowice, ul. Graniczna 44

*e-mail: dnawrocka@sum.edu.pl

STRESZCZENIE

Terapia fotodynamiczna postrzegana jest obecnie jako metoda przydatna w leczeniu wielu typów nowotworów w różnym stadium zaawansowania oraz chorób innego pochodzenia. Aktywacja fotouczulacza wybiórczo zgromadzonego w nieprawidłowych komórkach przez światło laserowe o odpowiedniej długości fali, nie dość, że pozwala na oszczędzenie zdrowych, niezaatakowanych procesem chorobowym obszarów, to jest także wysoce skuteczna i dobrze znoszona przez pacjentów. Jednakże często opisywanym przez nich dyskomfortem towarzyszącym leczeniu jest ból. Reakcja bólowa w PDT zależy w dużym stopniu od rodzaju, umiejscowienia i rozmiaru leczonej zmiany chorobowej. Nie bez znaczenia są także inne czynniki charakterystyczne dla PDT jak typ oraz stężenie fotouczulacza, fluencja, gęstość strumienia cząstek, promieniowanie, źródło światła, długość fali, frakcjonowanie naświetlania, wzrost temperatury, wiek i płeć pacjenta oraz fototyp i rodzaj skóry. Współczesna medycyna dysponuje skutecznymi narzędziami w walce z bólem pojawiającym się także w wyniku postępowania terapeutycznego, jak np. PDT. W niniejszej pracy dokonano przeglądu stosowanych dotychczas metod niwelowania i leczenia dolegliwości bólowych towarzyszących fototerapii.

Słowa kluczowe: ból, terapia fotodynamiczna PDT, leczenie bólu

ABSTRACT

Photodynamic therapy is perceived nowadays as useful method of treating many types of tumors of diverse severity, as well as other diseases. Firstly, the activation of photosensitizing agents selectively accumulated in tumor cells by laser light, suitable for the wavelength of the substance allows to spare healthy, not undergoing disease process regions. Secondly, this procedure is very effective and well tolerated by patients. However, the main side effect described by patients is pain. The pain reaction caused by PDT depends largely on the type, localization and extent of treated lesion. The other typical for PDT factors such as type and concentration of photosensitizing agent, fluence and irradiance, light source and wavelength, fractionated light, temperature increase, patient age and sex, skin phototypes are not insignificant. There are effective methods of controlling the pain occurring during treatment procedures, such as PDT. This article also provides a review of commonly used relieving procedures of pain caused by phototherapy.

Keywords: Barrett's esophagus, adenocarcinoma, photodynamic therapy, photosensitizer

1. Wstęp

Terapię fotodynamiczną wykorzystuje się obecnie w leczeniu wielu zmian nowotworowych w różnym stadium zaawansowania, w tym nowotworów skóry, przewodu pokarmowego, pęcherza moczowego, dróg oddechowych, narządów rodnych oraz chorób innego pochodzenia jak np. nienowotworowe zmiany skórne, zwyrodnienie płamki żółtej czy miażdżyca. Metoda ta pozwala na oszczędzenie miejsc niezmiennych chorobowo, odznacza się wysoką skutecznością i dobrą tolerancją leczenia przez pacjentów. Jednakże często towarzyszącym terapii fotodynamicznej działaniem niepożądanym jest ból. W pracy opisano wybrane przypadki jego występowania na skutek PDT.

Molekularne mechanizmy aktywacji reakcji bólowej nie zostały jak dotąd dokładnie sprecyzowane. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań można domniemywać kilka możliwych dróg takiego oddziaływania. Ból pojawiający się w trakcie zabiegów PDT zależy od typu, lokalizacji i rozmiaru leczonej zmiany chorobowej. Inne charakterystyczne dla PDT czynniki takie jak rodzaj oraz stężenie fotouczulacza, fluencja, gęstość strumienia cząstek, promieniowanie, źródło światła, długość fali, frakcjonowanie naświetlania, wzrost temperatury, wiek i płeć pacjenta oraz fototyp i rodzaj skóry, także mogą wpływać na modulację doświadczenia bólu w PDT.

Współczesna medycyna dysponuje skutecznymi narzędziami w walce z bólem pojawiającym się także w wyniku postępowania terapeutycznego, jak np. PDT. W niniejszej pracy dokonano przeglądu stosowanych dotychczas metod niwelowania i leczenia dolegliwości bólowych towarzyszących fototerapii.

2. Terapia fotodynamiczna

2.1. Istota terapii fotodynamicznej

Istotą terapii fotodynamicznej jest selektywne niszczenie wybranych komórek za pomocą światła w obecności substancji fotouwrażliwiającej. Substancja ta jest uaktywniana światłem o określonej długości fali – odpowiadającej maksimum absorpcji fotouczulacza. Może być stosowana bezpośrednio na skórę lub wprowadzana do organizmu inną drogą, np. iniekcji. Wykazano, że w wielu przypadkach selektywnie kumuluje się w komórkach nowotworowych, co wynika ze specyficznych właściwości tych komórek oraz zdolności fotouczulacza do wiązania się z lipoproteinami o niskiej gęstości (ang. *Low Density Lipoprotein*, LDL). Komórki intensywnie dzielące się, w tym komórki nowotworowe, potrzebują do budowy błon komórkowych dużych ilości cholesterolu dostarczanego do nich właśnie przez LDL. Transportowany przez nie fotouczulacz jest więc niejako „przy okazji” preferencyjnie dostarczany do tych komórek. Ponadto ubogi system naczyń limfatycznych spowalnia proces wydalania związków z tkanek zmienionych chorobowo [1, 2]. Nie bez znaczenia jest też różnica pH komórek nowotworowych [3].

Sam fotouczulacz oraz światło, w stosownych stężeniach i natężeniu, nie powodują uszkodzeń komórek. Dopiero ich łączne użycie zapoczątkowuje szereg reakcji prowadzących do destrukcji komórek. Zdolność komórek nowotworowych do wylapywania i gromadzenia fotouczulacza determinuje swoistość terapii i tłumaczy brak większych uszkodzeń w obrębie komórek prawidłowych [4]. Zdziałanie światłem o określonej długości (najczęściej wykorzystuje się tu światło lasera) na fotouczulacz w obecności tlenu powoduje wytworzenie dużej ilości reaktywnych form tlenu oraz wolnych rodników, których komórka nie jest w stanie „unieszkodliwić” i które nieodwracalnie utleniają podstawowe jej składniki. W efekcie komórka wchodzi na drogę śmierci programowej lub – gdy uszkodzenia są bardzo rozległe i proces destrukcji przebiega szybko – ulega nekrozie [2, 5]. Najbardziej narażonymi na utlenianie są cząsteczki zawierające wiązania podwójne. Zważywszy na to, że duże ilości takich cząsteczek znajduje się już na „pierwszej linii” działania światła i w miejscu przedostawania się fotouczulacza do wnętrza komórki – w błonach komórkowych, to one są w największym stopniu narażone na opisywane uszkodzenia. Przy dłuższych czasach działania czynników utleniających destrukcji mogą ulegać także białka oraz DNA [6]. Przy czym uszkodzenie DNA nie ma tu już większego znaczenia, bo gdy do niego dochodzi, to losy komórki są już od dawna przesądzone.

Wydajność opisywanego procesu fotodynamicznego w dużej mierze zależy od dostępności tlenu. Z tym też związane są dwa podstawowe mechanizmy terapii fotodynamicznej. Mechanizm I – zacho-

dzący przy mniejszym dostępie do tlenu, gdzie dominującym czynnikiem uszkadzającym komórki są wolne rodniki. Mechanizm II – przy wysokim stężeniu tlenu, gdzie reakcje utleniania uruchamia, wytworzony w pierwszej kolejności, bardzo aktywny tlen sigletowy. Wydajność mechanizmu II jest zdecydowanie większa. Zwykle oba mechanizmy indukowane są jednocześnie, a który z nich jest dominujący zależy od rodzaju stosowanego fotouczulacza, stężenia substratu i przede wszystkim stężenia tlenu w środowisku reakcji [7].

Tak jak każda metoda lecznicza, PDT ma swoje ograniczenia. Determinuje je rozległość zmiany nowotworowej, jej lokalizacja i tempo wzrostu. Początkowo, ze względu na ograniczenia wnikania światła w głąb tkanek, PDT stosowano wyłącznie do usuwania zmian powierzchniowych. Kolejnym krokiem było wprowadzenie do terapii bardzo cienkich światłowodów, co umożliwiło naświetlanie głębiej zlokalizowanych zmian [8]. Obecnie podejmowane są próby aktywacji fotouczulacza bezpośrednio w komórkach. Wykorzystuje się tutaj sondy fluorescencyjne aktywowane przez specyficznymi cząsteczkami występujące w komórkach transformowanych lub cząsteczkami, których stężenie i ilość znacząco odbiega od poziomu komórek prawidłowych (np. w metodzie molekularnych „latarni” fotodynamicznych, ang. *photodynamic molecular beacons*, PDB). Ciągłe też poszukuje się metod polepszenia właściwości farmakokinetycznych, znanych i stosowanych w PDT fotouczulaczy. Stosunkowo niedawno udało się otrzymać fotouczulacze wzbudzone promieniowaniem z zakresu podczerwieni i promieniami X. Stało się to możliwe dzięki otrzymaniu koniugatów fotouczulacza z nanocząsteczkami scyntylacyjnymi. Ukierunkowanie fotouczulacza, zawężenie jego specyficzności w stosunku do ściśle zdefiniowanych komórek oraz możliwość jego aktywacji w głębokich warstwach tkanek otwiera ogromne możliwości terapii fotodynamicznej.

Dzięki wysokiej selektywności działania w przeciwieństwie do klasycznych metod, terapia fotodynamiczna jest bardzo obiecująca w leczeniu pacjentów onkologicznych. Jest ponadto najmniej inwazyjna i nie uszkadza zdrowych tkanek i narządów. Na chwilę obecną wykorzystywana jest przede wszystkim w medycynie paliatywnej i jako uzupełnienie postępowania chirurgicznego, radio- i chemioterapii nowotworów skóry, głowy i szyi, mózgu, dróg moczowych, oddechowych, przewodu pokarmowego i zmian neoplastycznych w obrębie układu rozrodczego. Ponadto PDT znalazła zastosowanie w okulistyce w leczeniu zwyrodnienia plamki żółtej oka. Podejmowane są próby wybiórczej destrukcji blaszki miazdżycowej przy pomocy metod fotodynamicznych. Uzyskano także obiecujące rezultaty przeciwbakteryjnego i grzybobójczego działania terapii fotodynamicznej na drobnoustroje wykazujące podwyższoną oporność na antybiotyki (szczególnie u pacjentów z upośledzoną czynnością układu immunologicznego). W stomatologii metoda ta jest skuteczna w leczeniu miejscowych infekcji bakteryjnych przyzębia [2]. Coraz częściej podkreśla się użyteczność PDT w chorobach skóry mających podłoże nienowotworowe, takich jak trądzik pospolicity, łuszczyca zwykła, liszaj płaski, infekcje wirusem brodawczaka ludzkiego, łysienie plackowate, twardzina ograniczona, hirsutyzm [9]. Bardzo często PDT stosuje się w połączeniu z PDD (ang. *photodynamic diagnosis*) wykorzystując zdolności fotouczulacza do fluorescencji po naświetleniu światłem niebiesko-fioletowym. PDD umożliwia wczesną diagnozę wielu zmian nowotworowych – w uzyskanym obrazie tkanka nowotworowa bardzo wyraźnie odróżnia się od tkanki prawidłowej.

2.2. Działania uboczne terapii fotodynamicznej

Ogólnie terapia fotodynamiczna jest dobrze tolerowaną metodą leczenia. Łączy w sobie stosunkowo dużą specyficzność działania, skuteczność terapeutyczną z dobrymi efektami kosmetycznymi, co jest szczególnie istotne np. w przypadku zmian umiejscowionych w widocznych, ale trudnych do operacji miejscach twarzy. Związki fotouwrażliwiające stosowane w terapii mogą jednak powodować uczulenie na światło, któremu towarzyszą objawy podobne, jak w porfiriach. Powikłania te można zminimalizować dobierając odpowiedni typ fotouczulacza.

Obserwowane skutki uboczne to zwykle pieczenie i palenie odczuwane podczas zabiegu, a także zwiększona wrażliwość na światło słoneczne [9]. Może pojawić się także wysypka skórna, rumień, strupienie i łuszczenie powłok skórnych w obrębie zmian poddanych PDT. W okolicy oczu w efekcie leczenia może rozwinąć się obrzęk. Proces terapeutyczny zwykle trwa 1–2 tygodnie, czasami zajmuje 6 tygodni. W wyniku PDT, szczególnie u pacjentów o fototypie skóry IV wg klasyfikacji Fitzpatricka, zaobserwowano także zjawisko hiperpigmentacji, która ustępowała zazwyczaj po kilku miesiącach.

Istnieje również ryzyko wystąpienia hipopigmentacji, szczególnie w przypadkach którym towarzyszy leczenie redukcyjne [10, 11]. Opisano uaktywnienie się łuszczycy u pacjenta po zabiegu zastosowanym w terapii licznych znamion dysplastycznych [9]. Problemem może być też ból pojawiający się podczas terapii, a także nierzadko kilka godzin po jej zakończeniu.

3. Ból

Według definicji Międzynarodowej Organizacji Badania Bólu (IASP), ból jest to nieprzyjemne doświadczenie czuciowe i emocjonalne, związane z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek lub opisywane jako takie uszkodzenie [12]. Doświadczenie bólu można opisać jako czuciową komponentę nocycepcji. Za psychiczną komponentę bólu odpowiedzialny jest twór siatkowaty w mózgu [13]. Bodziec bólowy zanim zostanie odczytany w ośrodkowym układzie nerwowym ma do pokonania długą drogę. Po zadziałaniu na zakończenia nerwowe, którymi są nocyceptory – zakończenia bólowe włókien A δ i włókien C, przechodzi włóknami nerwowymi do OUN. Stymulacja bólowa, która podrażnia nocyceptory jest jednym z rodzajów bólu – tzw. bólem receptorowym. Natomiast ból niereceptorowy – tzw. neuropatyczny powstaje w wyniku uszkodzenia struktur układu nerwowego. Jeszcze inną odmianą bólu jest tzw. ból psychogeny, który jest rodzajem bólu niereceptorowego [12].

Nocyceptory są aktywowane przez bodźce uszkodzające tkanki. Sygnały przekazywane są przez włókna nerwowe do rogu tylnego rdzenia kręgowego, a następnie przez wstępującą drogę rdzeniowo-siatkowatą po obu stronach rdzenia kręgowego do głównej stacji przekaźnikowej jaką jest wzgórze. Ze wzgórza sygnał przechodzi do struktur podkorowych, w skład których wchodzi zwoje podstawy i układ limbiczny, który jest odpowiedzialny za emocjonalny afektywny składnik czucia bólu. W polu podwzgórzowym generowana jest neuroendokrynną odpowiedź na stres, czego rezultatem jest wegetatywna reakcja na ból pod postacią wymiotów, przyspieszonego oddechu, nadciśnienia i tachykardii. Te sygnały są projektowane do pól korowych, które są odpowiedzialne za świadomy czuciowy przejrysty komponent bólu [13].

3.1. Ból ostry i przewlekły

Podział bólu zależy od czasu trwania, historii choroby i przypadkowego mechanizmu. Ból jest postrzegany jako ostry lub przewlekły w zależności od czasu trwania bólu. Jeżeli ból trwa dłużej niż 3 miesiące to jest klasyfikowany jako ból przewlekły. Ostry ból ma zidentyfikowaną przyczynę i jest możliwość prognozowania. Dla kontrastu ból przewlekły ma niejasne pochodzenie i trudniejsze jest w tym przypadku prognozowanie. Uśmierzanie i złagodzenie bólu ostrego jest osiągalne przy użyciu analgetyku. W bólu przewlekłym często konieczne jest multidyscyplinarne postępowanie [13].

3.2. Ból nocyceptywny, neuropatyczny i nieznanego pochodzenia

Ból nocyceptywny pojawia się w bezpośrednim lub pozostającym uszkodzeniu tkanek i jest spowodowany aktywacją receptorów bólu tzw. nocyceptorów. Śledząc powstanie i odczuwanie bólu trzeba zwrócić uwagę na receptory bólu, które zapoczątkowują przebieg reakcji bólowej. W skórze znajdują się dwa rodzaje receptorów, jedno wrażliwe na bodźce mechaniczne oraz drugie wielofunkcyjne receptory bólowe. Receptory pobudzone mechanicznie połączone są z włóknami nerwowymi typu A δ , natomiast receptory bólowe z włóknami C. Włókna nerwowe A δ to włókna zmielinizowane, przewodzące z prędkością około 5–30 m/s, natomiast włókna C są niezmielinizowane i przewodzą z prędkością 0,5–2 m/s. Ból trwający krótko jest przewodzony włóknami A δ , które mają wyższy próg pobudliwości niż włókna A $\alpha\beta$ przewodzące informacje nie związane z bólem a posiadające większą średnicę i szybszą prędkość przewodzenia [14]. Nocyceptory włókien C stanowią około 70% włókien, natomiast A δ 30% wszystkich receptorów bólowych [15].

Włókna nerwowe C są wrażliwe na ból parzący i tępy, natomiast włókna A δ na ból kłujący. Nocyceptory włókien C są pobudzone bodźcami mechanicznymi, termicznymi i chemicznymi. Neuroprzekaźnikami w tych nocyceptorach są: substancja P i CGRP (ang. *Calcitonin Gene Related Peptide*). Receptory te powodują ekspresję receptorów TrkA, agonisty o wysokim powinowactwie do czynnika wzrostowego nerwów (ang. *Nerve Growth Factor*, NGF). One dotyczą włókien C przewodzących ból

trzewny. Rozróżnia się tu jeszcze receptory purynergiczne P2X3 (ATP receptor), aktywowane przez protony i receptory VR1 wrażliwe na bodźce termiczne (TRPV1) oraz chemiczne. Nocyceptory włókien A δ reagują głównie na bodźce mechaniczne. Natomiast mechanoreceptory pobudzone bodźcami podprogowymi takimi jak dotyk czy drżenie również przekazują tę informację do OUN za pomocą włókien A δ i β [12].

Zakończenia włókien czuciowych takie jak komórki Merkla (wrażliwe na trwałe ucisk), ciała Meissnera (wrażliwe na nakłucie), kolbki Ruffiniego, czy ciała Paciniego (wrażliwe na brzęczenie i kołatanie), które w normalnych warunkach nie są wrażliwe na bodźce bólowe, mogą reagować jak nocyceptory. Są one zlokalizowane w zakończeniach włókien A α i β . W ostatnich latach odkryto nowe receptory, które są kanałami jonowymi dla kationów i wykazują wrażliwość na bodźce termiczne o charakterze „zimna”. Są to CMR1 i TRPM8, jak również ANKTM1 [16]. Wszystkie nocyceptory znajdują się w skórze, tkance podskórnej, okostnej, stawach, więzadłach, organach wewnętrznych, błonach surowiczych, ścianach naczyń. Unerwienie czuciowe przewodu pokarmowego biegnie razem z włóknami układu autonomicznego [17].

Ból neuropatyczny pojawia się w wyniku patologicznej stymulacji nerwowej po uszkodzeniu nerwu lub w wyniku niedokrwienia. Może być centralny lub obwodowy w zależności od pochodzenia. W wyniku uszkodzenia i zapalenia powtarzające się „strzały” włókien C prowadzą do aktywacji receptorów NMDA glutaminergicznych i zjawiska samonapędzania się (wind up) oraz szybkiego powiększenia się następnego impulsu.

Istnieje też ból niejasnego pochodzenia opisywany jako ból psychogeny. Czynniki psychiczne odgrywają dużą rolę w bólu przewlekłym. Istnieje również pojęcie bólu nowotworowego, który również wymaga multidyscyplinarnego leczenia [13].

3.3. Metody oceny bólu

Skala wzrokowo analogowa VAS (ang. *visual analog scale*) to chyba najczęściej stosowana w praktyce skala oceny bólu. Jest to prosta metoda służąca do oceny natężenia bólu w czasie jego trwania. Posługiwanie się skalą VAS jest proste: wystarczy ku temu linijka z podziałką od 1 do 10, gdzie „0” oznacza całkowity brak bólu, natomiast „10” najsilniejszy ból, jaki chory może sobie wyobrazić. Zaletą skali VAS jest możliwość umiejscowienia opisu bólu w każdym jej punkcie, a więc obserwacja nawet bardzo dyskretnych różnic w nasileniu bólu [18].

W Stanach Zjednoczonych w 1920 roku była używana skala GRS (ang. *graphic rating scale*). Sędziowie za pomocą tej skali oceniali świadomość u skazanych. Skala ta pojawia się często w literaturze od 1960 r. Jest ona podobna do skali numerycznej, przy czym ma charakter graficzny. Chory zaznacza stopień nasilenia bólu na linii długości 10 cm. Wynik uzyskuje się w centymetrach i milimetrach. Jeżeli wzdłuż przebiegu linii umieszczone są dodatkowo określenia słowne stopnia natężenia bólu, nazywamy ją graficzną skalą opisową [13].

Skala numeryczna NRS (ang. *numerical rating scale*) do oceny natężenia bólu wykorzystuje liczby, najczęściej w zakresie od 0–10, ale także od 0–100 czy 0–20. Wartość „0” to brak bólu, a „10” to najgorszy ból jaki można sobie wyobrazić. Skala jest zrozumiała dla pacjentów i łatwa w zastosowaniu.

Skala słowna VRS (ang. *verbal rating scale*) to skala oceniająca ból w sposób opisowy. Jest to skala porządkowa, zawierająca szereg kolejno ustawionych cyfr z przypisanymi do nich określeniami stopnia natężenia bólu. Przykładowa skala pięciostopniowa: 0 – brak bólu, 1 – ból lekki, 2 – ból umiarkowany, 3 – ból silny, 4 – ból nie do zniesienia. Wadą tej skali jest to, że określenia są różnie interpretowane i nie zawsze odpowiadają tym, za których pomocą pacjent opisuje swój ból [19].

Zebrane indywidualne wywiady pozwalają na wysnucie prognoz dotyczących wrażliwości pacjenta na ból pojawiający się podczas zabiegu terapii fotodynamicznej [20].

4. Ból towarzyszący terapii fotodynamicznej

Występowanie bólu w terapii fotodynamicznej zależy w dużej mierze od lokalizacji leczonej powierzchni, jej rozmiaru i rodzaju choroby [21]. W zmianach typu rogowacenia słonecznego ulokowanych na czole i skórze głowy (pole kancerogenne) pacjent doświadcza ostrego bólu w trakcie terapii. Pacjent opisuje go jako parzący, piekący ból nie do wytrzymania. Naświetlanie trwa 8–10 minut. Ból pojawia

się na początku zabiegu, potem rośnie jego natężenie, a następnie stopniowo maleje. Przez następne parę godzin ból uspokaja się, ale są przypadki, że może utrzymywać się do 24 godzin [22].

Mechanizm bólu towarzyszącemu terapii fotodynamicznej nie jest do końca poznany. Istnieje kilka teorii genezy bólu:

- Stymulacja lub uszkodzenie nocycceptorów w zakończeniach nerwowych przez hipoksję lub reaktywny tlen produkowany w trakcie naświetlania.
- Stymulacja nerwów obwodowych, która może mieć związek ze wspomnianym wcześniej udziałem receptorów GABA w transporcie ALA do zakończeń nerwowych [23].
- Mimo, że MAL nie jest doprowadzany do zakończeń nerwowych, reaktywne formy tlenu produkowane podczas PDT prowadzą do zniszczenia komórki i/lub degranulacji mastocytów z uwolnieniem mediatorów zapalnych, takich jak histamina; produkty degranulacji komórek tucznych, jak również jony potasu mogą aktywować włókna A δ i C w skórze; histamina jest bezpośrednio zaangażowana w szybką odpowiedź bólową na PDT, a bradykinina, serotonina i prostaglandyny za stan zapalny pojawiający się w późniejszym czasie [24].
- Obecność mediatorów odczynu zapalnego, takich jak trójfosforan adenozy (ATP) działający na receptory purynergiczne (ATP-receptor) aktywowane przez protony i bradykininy.
- Stymulacja receptora VR1 wrażliwego na bodźce termiczne (TRPV1) i chemiczne. Receptor ten popularnie nazywany jest receptorem „kapsaicynowym” lub „waniloidowym”. Stymulacja tego receptora obniża próg odczuwania temperatury indukując parzący i piekący ból na skórze, która ma normalną temperaturę [25].
- Stymulacja poprzez receptor zaangażowany w odczucie bólu i jego uśmierzanie działaniem zimna – termowrażliwy kanał kationowy TRPM8 należący do rodziny białek TRPM (ang. *Transient Receptor Potential Channels, subfamily M*). TRPM8 są także nazywane receptorami mentolowymi [26].

4.1. Czynniki związane z wystąpieniem bólu podczas terapii fotodynamicznej

Odczucie bólu podczas PDT ma u różnych pacjentów inny stopień nasilenia. Celem wyodrębnienia pacjentów o większej predyspozycji do wystąpienia bólu zaproponowano kilka czynników zwiększających prawdopodobieństwo jego pojawienia się podczas PDT. Należą do nich umiejscowienie, rodzaj i nasilenie zmian chorobowych, typ oraz stężenie fotouczulacza, fluencja, gęstość strumienia cząstek, promieniowanie, źródło światła, długość fali, frakcjonowanie naświetlania, wzrost temperatury, wiek i płeć pacjenta oraz fototyp i rodzaj skóry [27].

4.1.1. Umiejscowienie, rodzaj i nasilenie zmian chorobowych

Terapia w miejscach bogato unerwionych, takich jak powierzchnia twarzy, rąk, okolice perineum, wiąże się z silniejszym doświadczeniem bólu przez pacjentów. To samo tyczy się stopnia nasilenia i rozległości zmiany chorobowej. Biorąc pod uwagę rodzaj zmiany, wykazano, że terapia fotodynamiczna rogowacenia słonecznego jest bardziej bolesna niż zmian charakterystycznych dla choroby Bowena czy raka podstawnkomórkowego [22]. Może to wynikać z różnego poziomu keratynizacji, a co za tym idzie odmiennego wzoru akumulacji protoporfiryny IX w poszczególnym rodzaju zmian [28]. Największe nasilenie odczucia bólu odnotowano w terapii wykwitów łuszczycy. Leczenie zmian trądzikowych generowało obfity ból zarówno przy zastosowaniu ALA-PDT jak i MAL-PDT, osiągał on wyższy stopień nasilenia niż przy użyciu samej fototerapii [27]. Ponadto niektóre doniesienia podają, że mężczyźni silniej odczuwają ból podczas PDT niż kobiety [22].

4.1.2. Rodzaj fotouczulacza

Spośród fotouczulaczy stosowanych w praktyce klinicznej, pod kątem generowania bólu, najszerzej przebadane zostały substancje fotouczulające o charakterze porfiryńowym, takie jak ALA – kwas 5-aminolewulinowy, MAL – metylowany kwas aminolewulinowy. ALA i MAL są prekursorami hemu, protoporfiryny IX, odpowiedzialnej za właściwe fotouczulenie tkanek. Do niewątpliwych zalet ALA należy szybkie usuwanie z ustroju oraz wysoka selektywność. Z kolei do jednej z najważniejszych wad

zalicza się ból związany z leczeniem [29]. W terapii fotodynamicznej z powodzeniem wykorzystuje się również estry ALA, np. ester metylowy MAL, którego użycie według wielu autorów wiąże się z mniejszym odczuciem bólu przez pacjentów. Transport ALA odbywa się innymi drogami niż jego estrów. Większość badanych estrów ALA penetruje do komórek na zasadzie dyfuzji biernej, transport ALA jest zależny od jonów Na^+ , Cl^- oraz wymaga nakładu energii [30]. Powyższe dane oraz fakt, iż ALA, tak jak GABA, obniża ciśnienie krwi, wskazują na udział receptorów GABA w transporcie ALA do komórek [23]. Obecność transporterów GABA wykryto w neuronach obwodowych, więc wychwytywanie ALA, a nie MAL, może tłumaczyć wystąpienie większych sensacji bólowych podczas ALA-PDT w porównaniu do MAL-PDT. Boda i wsp. [31] oraz Rojkiewicz i wsp. [32] wykazali, że po zastosowaniu w eksperymentalnej terapii fotodynamicznej nowego fotouczulacza porfiryнового TSPP – tetrakis(4-sulfonofenylo)porfiryny w leczeniu zmian o charakterze rogowacenia słonecznego efekt uboczny w postaci bólu jest znacznie obniżony w porównaniu do ALA-PDT.

4.1.3. Energetyczne parametry promieniowania

Dawkę energii aplikowanej pacjentowi określa się w J/cm^2 , przy czym energia dawki (wyrażona w J [dżulach]) to iloczyn mocy promieniowania (wyrażonej w watach [W]) i czasu trwania naświetlania (w sekundach [s]). Powierzchniowa gęstość mocy to W/cm^2 . Większość badań wykazała, że im większa jest stosowana dawka promieniowania, tym poziom odczuwanego bólu jest odpowiednio wyższy [27]. Istnieją dane donoszące o tym, iż zastosowanie niższej gęstości strumienia cząstek wiąże się z mniejszym odczuciem bólu przez pacjentów nie mając wpływu na efekt terapeutyczny [33].

4.1.4. Długość fali, źródło światła, frakcjonowanie naświetlania

W wyborze długości fali dla zastosowania w PDT zmian powierzchniowych powinno się uwzględnić grubość leczonej zmiany i charakterystykę właściwości absorpcyjnych tanki przeznaczonej do zniszczenia. U pacjentów z rozpoznaniem licznych, rozsianych ognisk rogowacenia słonecznego zastosowanie zielonego światła (543–548 nm) okazało się być tak samo skuteczne, a mniej bolesne niż światła czerwonego w przypadku ALA-PDT. Również aplikacja pełnozakresowego światła widzialnego w wysokich dawkach w leczeniu tej samej jednostki chorobowej przy pomocy ALA-PDT zaowocowała efektem terapeutycznym [34]. Tendencja do uzyskania mniejszej bolesności przy aplikacji światła zielonego w porównaniu do czerwonego została utrzymana w terapii PDT choroby Bowena, jednakże PDT z udziałem światła zielonego wykazywała tu zredukowaną skuteczność [35]. W badaniach Palm i wsp. dotyczących zastosowania MAL-PDT w leczeniu rogowacenia słonecznego światłem czerwonym w porównaniu do światła niebieskiego nie zaobserwowano żadnych różnic w efektywności czy też w doświadczeniu bólu przez pacjentów [36]. W przypadku czerniaka melanotycznego uzyskano pozytywne efekty po zastosowaniu kombinowanej PDT światłem fioletowym, a w następnej kolejności światłem czerwonym. Światło fioletowe zostało użyte celem depigmentacji melaniny zlokalizowanej na powierzchni guza przed włączeniem PDT światłem czerwonym [37].

Idealne dobrane źródło światła stosowane w PDT powinno emitować światło o wysokiej absorpcji przez substancję fotouczulającą, wysokiej przenikalności w głąb tkanek, właściwej fluencji. Ważne jest także zapewnienie odpowiedniego czasu trwania naświetlania, zminimalizowanie doświadczeń bólowych u pacjentów i zagwarantowanie dobrych efektów kosmetycznych [27]. W 2007 roku w badaniach Babilas i wsp. porównano wykorzystanie do MAL-PDT światła pulsacyjnego w technologii VPL (ang. *Variable Pulsed Light*, zmienne światło pulsacyjne) ze światłem pochodzącym z diod emitujących LED (ang. *Light Emitting Diode*). Wyniki tych doświadczeń wskazują na mniejszą bolesność zabiegu MAL-PDT z wykorzystaniem światła pulsacyjnego w porównaniu z technologią LED, mimo że wiązało się to z zastosowaniem większej gęstości energii (całkowitej fluencji) [38].

Także badania dotyczące frakcjonowanego naświetlania wykazały korzystną odpowiedź kliniczną. Zaobserwowano o 97% wyższą wydajność ALA-PDT po naświetlaniu zmiany typu raka podstawnokomórkowego skóry dwoma frakcjami światła o wartości odpowiednio 20 i 80 J/cm^2 z dwugodzinną przerwą w porównaniu do naświetlania jednorazowego [39]. W 2007 roku Lindeburg stosował terapię fotodynamiczną światłem frakcjonowanym z użyciem preparatu Metvix u pacjentów z rogowacieniem słonecznym i rakiem podstawnokomórkowym poddając ich dwukrotnej ekspozycji świetlnej. W drugiej

sesji ujawniły się reakcje bólowe o silnym natężeniu stając się czynnikiem ograniczającym zastosowanie tej procedury [35].

4.1.5. Wzrost temperatury

Podczas ekspozycji na działanie promieni świetlnych wzrasta temperatura skóry, co ma wpływ na odczuwany dyskomfort. Jako że jednym z charakterystycznych uczuć, jakie podają pacjenci oceniając towarzyszący im ból, jest pieczenie, wywnioskowano, że zaabsorbowana energia dostarczona podczas fototerapii prowadzi do miejscowego wzrostu temperatury tkanki. Guzy nowotworowe wykazują większą wrażliwość na wzrost temperatury powyżej 41 °C niż prawidłowa, sąsiadująca ze zmianami chorobowymi tkanka. W badaniach Warloe i wsp. wykazano wzrost temperatury powierzchni skóry do 40 °C wystawionej na światło o długości fali 630 nm przy strumieniu cząstek pomiędzy 100–150 mW/cm² [40]. W praktyce klinicznej w fototerapii wartość strumienia cząstek powyżej 75 mW/cm² jest stosowana rzadko, więc efekt termiczny nie może stanowić głównego czynnika wywołującego ból podczas PDT.

4.1.6. Wiek i płeć pacjenta

Niektóre wyniki badań podają, że pacjenci płci męskiej doświadczają więcej wrażeń bólowych podczas ALA-PDT niż kobiety [41]. Istnieją jednakże doniesienia mówiące o tym, iż nie ma różnic międzypłciowych w odniesieniu do zjawiska sensacji bólowych podczas terapii fotodynamicznej [42]. Z kolei dane literaturowe są zgodne, że wiek pacjenta nie ma istotnego wpływu na poziom doświadczanego w PDT bólu [41, 42].

4.1.7. Fototyp i rodzaj skóry

W 2010 roku Artis i wsp. przeprowadzili analizę statystyczną czynników prognostycznych bólu w ALA-PDT i MAL-PDT wśród 100 pacjentów. Wyniki tego badania wykazały, że wśród cierpiących na chorobę Bowena i rogowacenie słoneczne, pacjenci o fototypie skóry I oraz II zaznaczali po przebytej PDT większe wartości na skali oceny bólu niż pacjenci posiadający fototyp skóry III [43]. W innym badaniu przeprowadzonym u 60 pacjentów, u których zdiagnozowano raka podstawnokomórkowego skóry, chorobę Bowena i rogowacenie słoneczne, nie zaobserwowano korelacji pomiędzy intensywnością bólu a rodzajem skóry [22].

5. Metody leczenia bólu w terapii fotodynamicznej

5.1. Woda termalna

Badanie sponsorowane przez właściciela marki Eau Thermale Avène wykazało, że użycie niskozmineralizowanej wody termalnej pochodzącej z uzdrowiska o tej samej nazwie zredukowało czas występowania bólu po PDT o połowę (z 6 do 3 dni). Wodę zastosowano 4 godziny po każdej sesji naświetlania. Wodzie termalnej przypisuje się rolę inhibitora degranulacji mastocytów, jak również posiada ona właściwości przeciwzapalne *in vitro*, co mogłoby tłumaczyć jej wpływ na uśmierzanie bólu [44]. Spryskiwanie leczonej powierzchni zimną wodą z przerwami pomiędzy kolejnymi aplikacjami jest powszechnie stosowaną metodą łagodzenia bólu. Z piśmiennictwa wynika, że woda podana w sprayu, a także zimne okłady w niewielkim stopniu zmniejszyły uczucie bólu, jednakże zastosowane z trzyminutowymi przerwami wpłynęły na znaczną redukcję bolesności w miejscu poddanym terapii fotodynamicznej [45].

5.2. Zimne powietrze

W praktyce lekarskiej coraz bardziej popularne są urządzenia z systemem chłodzenia skóry i mogą okazać się także przydatne w leczeniu bólu wywołanym PDT. Zimne powietrze redukuje metabolizm, a co za tym idzie zmniejsza efekt uszkodzenia tkanek. Stymuluje ono także włókna nerwowe A δ , co aktywuje mechanizm kontroli bólu i podnosi w rezultacie pobudzenia próg bólu. Receptory zimna

i receptory TRPM8 są odpowiedzialne za zniesienie bólu we wczesnym stadium zapalenia i stanowią pierwsze ogniwo mechanizmu redukcji bólu przez zimne powietrze [46].

Badając grupę 26 pacjentów z niemelanocytycznym rakiem skóry, u których zastosowano zimne powietrze w terapii PDT, nie odnotowano wznowy choroby przez następne 6 miesięcy. W innym badaniu w przypadku PDT rogowacenia słonecznego odnotowano obniżony skutek terapii w grupie pacjentów, u których stosowano analgezję zimnym powietrzem w sprayu [47]. Ponadto w ostatnio przeprowadzonych retrospektywnych, kontrolowanych badaniach Tyrrell i in. wykazali mniejsze nasilenie zjawiska fotowycielania PpIX, a w konsekwencji redukcję skuteczności PDT połączonej ze znieczuleniem zimnym powietrzem w porównaniu do grupy kontrolnej [48].

Krioterapia zatem jest skuteczna w analgezji do zabiegów PDT, ale musi być stosowana z umiarem. Podczas naświetlania bowiem fotouczulacz ulega utlenieniu, a skóra odbarwieniu. Proces ten zależy od obecności molekularnego tlenu. Jeżeli używamy zimnego powietrza, redukujemy przepływ krwi w skórze i spada poziom tego niezbędnego w PDT pierwiastka, co zmniejsza wydajność terapii fotodynamicznej [27].

5.3. Znieczulenie powierzchniowe

Skuteczność znieczulenia powierzchniowego w walce z bólem spowodowanym PDT nie została udokumentowana. Randomizowane badania z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo wykazały, że leki znieczulające takie jak np. 3% lidokaina czy 0,3% żel z morfiną lub 4% żel z tetrakainą nie są przydatne w eliminacji bólu w terapii fotodynamicznej powierzchniowego raka podstawno-komórkowego skóry, choroby Bowena czy rogowacenia słonecznego [49]. Prawdopodobnym wytłumaczeniem tego zjawiska jest fakt, iż większość środków znieczulających ma odczyn kwaśny, a substancje fotouczulające ALA lub MAL alkaliczny, co powoduje ich niekompatybilność w łącznym zastosowaniu. Ostrzykiwanie miejsc bolesnych lekami znieczulenia miejscowego LIA (ang. *Local Infiltration Anaesthesia*) to metoda, która może być przydatna w przypadku PDT-MAL i w zabiegach z niedużym uszkodzeniem tkanek [50].

5.4. Blokady nerwów obwodowych w terapii PDT

Znieczulenie (blokada) nerwów obwodowych polega na podaniu leku miejscowo znieczulającego w bezpośrednie sąsiedztwo nerwów, pni i splotów nerwowych. Blokady nerwów obwodowych z zastosowaniem lidokainy, mepiwakainy, ropiwakainy skutecznie uśmierzają ból w terapii fotodynamicznej prowadząc do uzyskania lepszego poziomu satysfakcji pacjenta [51]. Blokady nerwów obwodowych z użyciem mepiwakainy i adrenaliny w przypadku zmian typu rogowacenia słonecznego na twarzy zmniejszyła ból w trakcie terapii PDT z 7 do 3 w skali VAS. Opisany jest także przypadek znieczulenia w terapii PDT schorzenia *actinic cheilitis*, czyli zapalenia warg ustnych z użyciem mepiwakainy. Blokady nerwów obwodowych dotyczyła nerwu nadoczodołowego i nadbłoczkowego. Terapii PDT dokonano przy użyciu lampy CL128 LED. Substancją fotouczulającą był kwas 5-aminolewulinowy i jego metylowy ester MAL (ang. *methyl aminolaevulinate*) podany miejscowo na zmianę na twarzy, aby wzbudzić fotoaktywną substancję protoporfirynę IX znajdującą się w skórze. W ocenie bólu w skali VAS u 15 pacjentów zanotowano 3 punktowe obniżenia bólu po użyciu blokad nerwów obwodowych [52]. W badaniu Serra-Guillen i in. porównano skuteczność przeciwbólowego działania krioterapii i blokady nerwu nadoczodołowego i nadbłoczkowego w leczeniu rogowacenia słonecznego okolicy czołowo-skroniowej. Wykazano, że w tym przypadku blokady nerwu okazała się bardziej skuteczna w kontroli dyskomfortu bólowego podczas PDT [53].

5.5. Przekórna elektrostymulacja nerwów

Jest to alternatywna metoda zwalczania bólu oparta na teorii bramki kontrolnej. Neuromodulacyjna technika jest stosowana najczęściej ze względu na prostotę jej wykonania i wysoką skuteczność (u 40–60% pacjentów) zwłaszcza w leczeniu przewlekłych zespołów bólowych jak również i ostrych [12]. Mechanizm działania TENS polega na stymulacji skórnych, zmielinizowanych, szybko przewodzących włókien doprowadzających A β w nerwach obwodowych, co powoduje zamknięcie „wrót bólu” i zahamowanie przepływu informacji nocycyptywnej na poziomie rogu tylnego danego

segmentu rdzenia kręgowego. Pobudzony w ten sposób zstępujący układ antynocyceptywny wydziela monoaminy i endogenne opioidy. W TENS używa się dwukierunkowych prądów zmiennych [13]. TENS jest niezwykle istotnym rodzajem postępowania terapeutycznego w przebiegu kompleksowego leczenia przewlekłych zespołów bólowych mogącym również znaleźć zastosowanie w przypadku terapii bólu [10].

5.6. Znieczulenie ogólne i dokanałowe

W niektórych przypadkach, takich jak np. PDT w zespole Pageta, który dotyczy wrażliwszych powierzchni jak genitalia wymagane jest znieczulenie dokanałowe. W innych, w których PDT stosowana jest jednorazowo na większej powierzchni tak jak w przypadku zespołu Gorlina, w którym istnieje genetycznie uwarunkowana skłonność do powstawania raków podstawnokomórkowych skóry, stosuje się znieczulenie ogólne. Zajęte miejsca można poddać wtedy symultanicznemu leczeniu i w efekcie zwiększyć komfort pacjenta poprzez jednorazowy okres gojenia [11, 54].

6. Podsumowanie

W onkologii terapia fotodynamiczna jest obecnie stosowana jako metoda alternatywna w stosunku do leczenia chirurgicznego. Podejmuje się próby stosowania jej zamiennie do innych standardowych metod, jak naświetlanie czy chemioterapia, nierzadko ze względu na ich częstą immunosupresję czy też destrukcyjny wpływ na cały organizm. Metoda fotodynamiczna nie dość, że działa selektywnie na komórki nowotworowe, nie powoduje także okaleczenia, zbliznowaceń i pozwala na maksymalne oszczędzenie zaatakowanych procesem chorobowym narządów. PDT stosuje się na szeroką skalę również w leczeniu wielu schorzeń nieonkologicznych.

Metoda ta uważana jest za bezpieczną, mało inwazyjną, jednakże często na skutek wykonania zabiegu PDT pojawiają się pewne działania niepożądane, spośród których najbardziej niekomfortowym dla pacjenta jest doświadczenie bólu. Z roku na rok rośnie wiedza dotycząca molekularnych mechanizmów aktywacji reakcji bólowej w PDT, co sprzyja doborowi adekwatnych metod minimalizowania bądź całkowitego eliminowania bólu w występującego w omawianej procedurze. Obecnie przeprowadzono próby uśmierzenia bólu w PDT z zastosowaniem przeciwbólowego działania wody termalnej, zimnego powietrza, znieczulenia powierzchniowego, blokad nerwów obwodowych, przezskórnej elektrostymulacji nerwów oraz znieczulenia ogólnego i dokanałowego.

LITERATURA

- [1] M. R. Hamblin, P. Mróz: *Advances in photodynamic therapy: Basic, translational, and clinical*, Artech House, Boston 2008.
- [2] A. Choromańska, J. Kulbacka, J. Saczko: *Terapia fotodynamiczna – założenia, mechanizm, aplikacje kliniczne*, Nowa Medycyna, vol. 1, 2013, s. 26–30.
- [3] I. Mitrus, S. Szala: *Chemioterapia- główne przyczyny niepowodzeń*, Nowotwory, vol. 59(5), 2009, s. 368–376.
- [4] C.A. Robertson, D.H. Evans, H. Abrahamse: *Photodynamic therapy (PDT): a short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT*, Journal of Photochemistry and Photobiology B, vol. 96(1), 2009, s. 1–8.
- [5] A.P. Castano, T.N. Demidova, M.R. Hamblin: *Mechanisms in photodynamic therapy: part two-cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death*, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, vol. 2(1), 2005, s. 1–23.
- [6] D. Ścibior-Bentkowska, H. Czeczot: *Cancer cells and oxidative stress*, Acta Biochimica Polonica, vol. 63, 2009, s. 58–72.
- [7] A. Nowak-Stepniowska, P. Pergoń, A. Padzik-Graczyk: *Metoda fotodynamiczna diagnostyki i leczenia nowotworów mechanizmy i zastosowania*, Postępy Biochemii, vol. 59, 2013, s. 53–63.
- [8] D.E. Maziak, B.R. Markman, J.A. MacKay, W.K. Evans: *Photodynamic therapy in nonsmall cell lung cancer: a systematic review*, The Annals of Thoracic Surgery, vol. 77(4), 2004, s. 1484–1491.
- [9] A. Kawczyk-Krupka, A. Ledwon, J. Karpe, M. Simon-Sieroń, A. Sieroń: *Terapia fotodynamiczna (PDT) w chorobach skóry - co nowego?*, JEcolHealth, vol. 15(1), 2011, s. 28–34.
- [10] C.B. Halldin, J. Paoli, C. Sandberg, M.B. Ericson, A.M. Wennberg: *Transcutaneous electrical nerve stimulation for pain relief during photodynamic therapy of actinic keratosis*, Acta Dermato-Venereologica, vol. 88(3), 2008, s. 311–313.
- [11] C. B. Halldin, M. Gillstedt, J. Paoli, A.-M. Wennberg, H. Gonzalez: *Predictors of Pain Associated with Photodynamic*

- Therapy: A Retrospective Study of 658 Treatments*, Acta Dermato-Venereologica, vol. 91, 2011, s. 545–551.
- [12] J. Dobrogowski, M. Kuś, K. Sedlak, J. Wordliczek, (red.): *Ból i jego leczenie*, Springer PWN, Warszawa 1996.
- [13] J. Wordliczek, J. Dobrogowski: *Leczenie Bólu*, PZWL, Warszawa 2011.
- [14] L. Hu, M.M. Cai, P. Xiao, F. Luo, G.D. Iannetti: *Human brain responses to concomitant stimulation of Aδ and C nociceptors*, Journal of Neuroscience, vol. 34(34), 2014, s. 11439–1151.
- [15] C.G. Parsons: *NMDA receptors as targets for drug action in neuropathic pain*, European Journal of Pharmacology, vol. 429(1–3), 2001, s. 71–78.
- [16] B. Marciniak: *Rozwój leczenia bólu za pomocą blokad układu nerwowego*, Ból, vol. 120, 2004, s. 5–33.
- [17] Z.J. Nowak, B.J. Zawilska: *Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału*, PWN, Warszawa 2004.
- [18] L.L. Johnson, A. Pittsley, R. Becker, A.D. Young: *A Novel Quantitative Pain Assessment Instrument That Provides Means of Comparing Patient's Pain Magnitude With a Measurement of Their Pain Tolerance*, Journal of Clinical Medicine Research, vol. 7(10), 2015, s. 781–790.
- [19] A.K. Ismail, M.A. Abdul Ghafar, N.S. Shamsuddin, N.A. Roslan, H. Kaharuddin, N.A. Nik Muhamad: *The Assessment of Acute Pain in Pre-Hospital Care Using Verbal Numerical Rating and Visual Analogue Scales*, The Journal of Emergency Medicine, vol. 49(3), 2015, s. 287–293.
- [20] A-M. Wennberg: *Pain, pain relief and other practical issues in photodynamic therapy*, Australasian Journal of Dermatology, vol. 46, 2005, s. S3–S4.
- [21] A.P. Castano, P. Mroz, M.R. Hamblin: *Photodynamic therapy and anti-tumour immunity*, vol. 6(7), 2006, s. 535–545.
- [22] S. Grapengiesser, M. Ericson, F. Gudmundsson, O. Larkö, A. Rosén, A.M. Wennberg: *Pain caused by photodynamic therapy of skin cancer*, Clinical and Experimental Dermatology, vol. 27(6), 2002, s. 493–497.
- [23] T. Emanuelli, F.W. Pagel, L.B. Alves, A. Regner, D.O. Souza: *5-Aminolevulinic acid inhibits [3H]muscimol binding to human and rat brain synaptic membranes*, Neurochemical Research, vol. 26(2), 2001, s. 101–105.
- [24] R.C.C. Brooke, A. Sinha, M.K. Sidhu, R.E.B. Watson, M.K. Church, P.S. Friedmann, G.F. Clough, L.E. Rhodes: *Histamine Is Released following Aminolevulinic Acid-Photodynamic Therapy of Human Skin and Mediates an Aminolevulinic Acid Dose-Related Immediate Inflammatory Response*, Journal of Investigative Dermatology, vol. 126, 2006, s. 2296–2301.
- [25] E. Aneiros, L. Cao, M. Papakosta, E.B. Stevens, S. Phillips, C. Grimm: *The biophysical and molecular basis of TRPV1 proton gating*, The EMBO Journal, vol. 30(6), 2011, s. 994–1002.
- [26] J.D. Brederson, P.R. Kym, A. Szallasi: *Targeting TRP channels for pain relief*, European Journal of Pharmacology, vol. 716(1–3), 2013, s. 61–76.
- [27] Y. N. Chaves, L. A. Torezan, A. B. M. Niwa, J.A. Sanches Junior, C. F. Neto: *Pain in photodynamic therapy: mechanism of action and management strategies*, Anais Brasileiros de Dermatologia, vol. 87, 2012, s. 521–526.
- [28] M.M. Kleinpenning, E.W. Wolberink, T. Smits, W.A. Blokk, P.C. van De Kerkhof, P.E. van Erp, R.M. Gerritsen: *Fluorescence diagnosis in actinic keratosis and squamous cell carcinoma*, Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine, vol. 26(6), 2010, s. 297–302.
- [29] M. Wachowska, A. Muchowicz, M. Firczuk, M. Gabrysiak, M. Winiarska, M. Wańczyk, K. Bojarczuk, J. Golab: *Aminolevulinic acid (ALA) as a prodrug in photodynamic therapy of cancer*, Molecules, vol. 16, 2011, s. 4140–4164.
- [30] P. Mikolajewska, V. Iani, A. Juzeniene, J. Moan: *Topical aminolevulinic acid- and aminolevulinic acid methyl ester-based photodynamic therapy with red and violet light: influence of wavelength on pain and erythema*, British Journal of Dermatology, vol. 161(5), 2009, s. 1173–1179.
- [31] D. Boda, M. Neagu, C. Constantin: *New Photosensitizers Versus Aminolevulinic Acid (ALA) in Experimental Photodynamic Therapy of Actinic Keratosis – A Case Report*, Analele Stiintifice ale Universitatii Alexandru Ioan Cuza Din Iasi (Serie Noua), Genetica si Biologie Moleculara, vol. 3, 2009, s. 61–69.
- [32] M. Rojkiewicz, P. Kuś, P. Kozub, M. Kempa: *The synthesis of new potential photosensitizers [1]. Part 2. Tetrakis-(hydroxyphenyl)porphyrins with long alkyl chain in the molecule*, Dyes and Pigments, vol. 99, 2013, s. 627–635.
- [33] Z. Apalla, E. Sotiriou, D. Panagiotidou, I. Lefaki, C. Goussi, D. Ioannides: *The impact of different fluence rates on pain and clinical outcome in patients with actinic keratoses treated with photodynamic therapy*, Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine, vol. 27(4), 2011, s.181–185.
- [34] R. Fink-Puches, A. Hofer, J. Smolle, H. Kerl, P. Wolf: *Primary clinical response and long-term follow-up of solar keratoses treated with topically applied 5-aminolevulinic acid and irradiation by different wave bands of light*, Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, vol. 41(1–2), 1997, s. 145–151.
- [35] K.E. Lindeburg, H.M. Brogaard, G.B. Jemec: *Pain and photodynamic therapy*, Dermatology, vol. 215(3), 2007, s. 206–208.
- [36] M.D. Palm, M.P. Goldman: *Safety and efficacy comparison of blue versus red light sources for photodynamic therapy using methyl aminolevulinic acid in photodamaged skin*, Journal of drugs in dermatology, vol. 10(1), 2011, s. 53–60.
- [37] L.W. Ma, K.P. Nielsen, V. Iani, J. Moan: *A new method for photodynamic therapy of melanotic melanoma – effects of depigmentation with violet light photodynamic therapy*, Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology, vol. 26(3), 2007, s. 165–172.
- [38] P. Babilas, R. Knobler, S. Hummel, C. Gottschaller, T. Maisch, M. Koller, M. Landthaler, R.M. Szeimies: *Variable pulsed light is less painful than light-emitting diodes for topical photodynamic therapy of actinic keratosis: a prospective randomized controlled trial*, British Journal of Dermatology, vol. 157(1), 2007, s. 111–117.
- [39] E.R. de Haas, B. Kruijt, H.J. Sterenborg, H.A. Martino Neumann, D.J. Robinson: *Fractionated illumination significantly improves the response of superficial basal cell carcinoma to aminolevulinic acid photodynamic therapy*, Journal of

- Investigative Dermatology, vol. 126(12), 2006, s. 2679–2686.
- [40] T. Warloe, Q. Peng, J. Moan, H.L. Qvist, K.E. Giercksky: *Photochemotherapy of multiple basal cell carcinoma with endogenous porphyrins induced by topical application of 5-aminolevulinic acid: Photodynamic Therapy and Biomedical Lasers*, Elsevier Science Publishers, 1992.
- [41] P. Gholam, K. Denk, T. Sehr, A. Enk, M. Hartmann: *Factors influencing pain intensity during topical photodynamic therapy of complete cosmetic units for actinic keratosis*, Journal of the American Academy of Dermatology, vol. 63(2), 2010, s. 213–218.
- [42] M.A. Corti, C. Mainetti: *Methylaminolevulinic acid-based photodynamic therapy: the patient's view*, Photomedicine and Laser Surgery, vol. 28(5), 2010, s. 697–702.
- [43] A. H. Artis, M.M. van de Weert, P.J. Nelemans, N.W. Kelleners-Smeets: *Pain during topical photodynamic therapy: uncomfortable and unpredictable*, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, vol. 4(12), 2010, s. 1452–1457.
- [44] M.P. Goldman, C. Merial-Kieny, T. Nocera, S. Mery: *Comparative benefit of two thermal spring waters after photodynamic therapy procedure*, Journal of Cosmetic Dermatology, vol. 6(1), 2007, s. 31–35.
- [45] S.R. Wiegell, M. Haedersdal, H.C. Wulf: *Cold water and pauses in illumination reduces pain during photodynamic therapy: a randomized clinical study*, Acta Dermato-Venereologica, vol. 89(2), 2009, s. 145–149.
- [46] C. Borelli, T. Herzinger, K. Merk, C. Berking, C. Kunte, G. Plewig, K. Degitz: *Effect of subcutaneous infiltration anesthesia on pain in photodynamic therapy: a controlled open pilot trial*, Dermatologic Surgery, vol. 33(3), 2007, s. 314–318.
- [47] J. Pagliaro, T. Elliott, M. Bulsara: *Cold air analgesia in photodynamic therapy of basal cell carcinomas and Bowen's disease: An effective addition to treatment: A pilot study*, Dermatologic Surgery, vol. 30, 2004, s. 63–66.
- [48] J. Tyrrell, S.M. Campbell, A. Curnow: *The effect of air cooling pain relief on protoporphyrin IX photobleaching and clinical efficacy during dermatological photodynamic therapy*, Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, vol. 103(1), 2011, s. 1–7.
- [49] S.M. Langan, P. Collins: *Randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study of the efficacy of topical anaesthesia with a eutetic mixture of lignocaine 2.5% and prilocaine 2.5% for topical 5-aminolevulinic acid-photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratoses*, British Journal of Dermatology, vol. 154(1), 2006, s. 146–149.
- [50] M.V. Holmes, R.S. Dawe, J. Ferguson, S.H. Ibbotson: *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of tetracaine gel (Ametop) for pain relief during topical photodynamic therapy*, British Journal of Dermatology, vol. 150(2), 2004, s. 337–340.
- [51] O. Kirvela, H. Antila: *Thoracic paravertebral block in chronic postoperative*, Regional Anesthesia and Pain Medicine, vol. 17, 1992, s. 348–350.
- [52] J. Paoli, C. Halldin, M.B. Ericson, A.M. Wennberg: *Nerve blocks provide effective pain relief during topical photodynamic therapy for extensive facial actinic keratoses*, Clinical and Experimental Dermatology, vol. 33(5), 2008, s. 559–64.
- [53] C. Serra-Guillen, L. Hueso, E. Nagore, M. Vila, B. Llombart, C. Requena Caballero, R. Botella-Estrada, O. Sanmartin, A. Alfaro-Rubio, C. Guillen: *Comparative study between cold air analgesia and supraorbital and supratrochlear nerve block for the management of pain during photodynamic therapy for actinic keratoses of the frontotemporal zone*, British Journal of Dermatology, vol. 161(2), 2009, s. 353–356.
- [54] H.H. Tuz, O. Baslarli, S. Adiloglu, T. Gokturk, S.E. Meral: *Comparison of local and general anaesthesia for arthrocentesis of the temporomandibular joint*, British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.06.026>

otrzymano / submitted: 09.04.2016
 poprawiono / revised: 13.04.2016
 zaakceptowano / accepted: 02.02.2017