

Zbigniew Żylicz

Comprehensive Cancer Centre, Nijmegen, Holandia; Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Hiperalghezja wywołana opioidami leczona małymi dawkami naloksonu

Opioid induced hyperalgesia and effects of low doses of naloxone

Streszczenie

Opioidy stosuje się w celu łagodzenia bólu — analgezji. U niektórych chorych pod wpływem opioidów dochodzi do odwrotnego zjawiska — hiperalghezji, która jest przyczyną powstania tolerancji na te leki. W prezentowanym przypadku rozwoju tolerancji na fentanyl, z towarzyszącymi objawami delirium zastosowano bardzo małe dawki naloksonu (0,2 mg/dobę), prowadzące do zahamowania receptorów opioidowych będących w stanie pobudzenia. Spowodowało to bardzo szybkie zmniejszenie dolegliwości bólowych, a także poprawę czynności poznawczych. Omówiono prawdopodobny mechanizm działania małych dawek naloksonu i jego możliwe znaczenie kliniczne.

Słowa kluczowe: ból, hiperalghezja wywołana opioidami, nalokson

Abstract

Opioids are used for their pain relieving, analgesic effect. However in some patients the same drugs are able to act in opposite way and to induce hyperalgesia. This opioid induced hyperalgesia is responsible for development of tolerance to opioids. In the case report presented here, we observed development of tolerance to fentanyl, accompanied by marked delirium. Ultra low doses of naloxone (0.20 mg/24 hours) are known to inhibit opioid receptors being in excitatory mode. This treatment resulted in rapid improvement of both analgesia and of cognitive functions. The meaning of this observation and explanation of this phenomenon are discussed in detail.

Key words: pain, opioid induced hyperalgesia, naloxone

Wstęp

Od stuleci opioidy stosuje się w celu łagodzenia bólu, czyli analgezji. U wielu chorych, którym podaje się opioidy, obserwuje się liniową zależność pomiędzy dawką a działaniem przeciwbólowym. Jednak również u wielu pacjentów z czasem rozwija się tolerancja na ten lek. Zjawisko to definiuje się jako konieczność podawania coraz większych dawek, aby uzyskać ten sam efekt farmakologiczny [1]. Dla chorych w stanach terminalnych, którzy przyjmują opioidy przez krótki czas, nie ma to większego znaczenia. Uważano też, że postęp choroby

powoduje narastanie bólu, co powinno w dużej mierze tłumaczyć konieczność zwiększania dawek. Poza rozwojem „cichej” tolerancji na opioidy z czasem obserwuje się narastanie zaburzeń czynności poznawczych [2]. Są to ważne czynniki pogarszające jakość życia u chorych w stanach terminalnych.

W ostatnich latach powstała nowa koncepcja na temat tolerancji na opioidy. Opiera się ona na zjawisku bimodalności receptorów opioidowych, które nie tylko tłumaczy mechanizm powstawania wielu działań niepożądanych i utraty wrażliwości na opioidy, ale także wskazuje na bardzo proste sposoby kontrolowania tych zjawisk.

Adres do korespondencji: dr med. Zbigniew Żylicz, prof. nadzw. AM Comprehensive Cancer Centre, Nijmegen, Holandia
e-mail: z.zylicz@chello.nl



Polska Medycyna Paliatywna 2004, 3, 1, 67–69
Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1644–115X

Opis przypadku

U pacjenta w wieku 40 lat (żonaty, dwójka małych dzieci) 2 lata wcześniej rozpoznano ostrą białaczkę limfocytarną typu pre-B-ALL. Zastosowanie chemioterapii pierwszego rzutu spowodowało kilkumiesięczną całkowitą remisję choroby. Po intensywnej chemioterapii ablacyjnej choremu podano autologiczne komórki macierzyste szpiku. Jednak to intensywne leczenie nie przyniosło skutku — doszło do nawrotu choroby i pacjenta dalej leczono za pomocą chemioterapii. Leczenie to było powikłane ostrą niewydolnością wątroby, zakrzepicą żył ramienia i długotrwałą gorączką, która doprowadziła do wyczerpania chorego. W tej sytuacji zaniechano dalszej chemioterapii i pacjent wrócił do domu. Następnie w szpiku stwierdzono obecność 25% blastów. W domu chory odczuwał znaczne dolegliwości bólowe, głównie w okolicy lędźwiowo-krzyżowej. Ból był silny, nie promieniował, nie było też zaburzeń czucia na skórze.

Chorego leczono od początku opioidami z powodu przebytej niewydolności wątroby (przeciwwskazanie do użycia paracetamolu) i małej liczby płytek krwi (przeciwwskazanie do użycia niesteroidowych leków przeciwzapalnych). Terapię rozpoczęto od przyklejenia plastra fentanylowego w dawce 25 $\mu\text{g}/\text{h}$. Plaster zmieniano raz na 3 dni. Na początku chory odczuwał zmniejszenie dolegliwości. Jednak po pewnym czasie ból się nasilił i dawkę fentanylu stopniowo zwiększono do 150 $\mu\text{g}/\text{h}$. Przy tej dawce chory zaczął być niespokojny, zwłaszcza wieczorem, występowały u niego halucynacje wzrokowe. Nie był w stanie prowadzić normalnej rozmowy, czasem zasypiał w pół zadania, zapominając, o czym mówił. Sytuacja spowodowała bardzo napiętą atmosferę w domu, szczególnie żona chorego, po kilku nieprzespanych nocach, była wyczerpana. Podawany wcześniej haloperidol w dawkach do 5 mg/dobę nie zadziałał.

Chorego przyjęto do hospicjum, gdzie stwierdzono, że natężenie bólu odpowiada 9 punktom w 10-stopniowej skali NRS (*Numeric Rating Scale*). Rozpoznano zespół tolerancji na fentanyl, któremu towarzyszyło delirium. Zastosowano leczenie naloksonem w dawce 0,2 mg/dobę. Lek podawano podskórnie w sposób ciągły. Już po 4 godzinach chory obudził się i stwierdził, że ból zmniejszył się do 6 pkt na 10, a 8 godzin później do 2 pkt na 10. Chory bardzo się zmienił — był w dobrym stanie psychicznym, jego świadomość była niezaburzona, mógł prowadzić długą rozmowę. Mówił nieprzerwanie przez pierwsze 2,5 godziny! Ponieważ zbliżały się Święta Bożego Narodzenia, pacjenta wypisano do domu. Dalsze le-

czenie prowadzono w trybie konsultacyjnym. Po kilku dniach ból wystąpił ponownie, choć według chorego miał teraz charakter bólu promieniującego. W okolicy lędźwiowej pojawiła się także przeczulica skóry. Natężenie bólu znowu wzrosło do 6–8 pkt w 10-stopniowej skali. Do leczenia włączono gabapentynę, najpierw 300 mg dziennie, potem dawkę zwiększono do 900 i 1800 mg dziennie. Dawkę fentanylu utrzymano. To postępowanie spowodowało ponowne obniżenie natężenia bólu do 1 pkt na 10.

Po 10 dniach spędzonych w domu stan chorego się pogorszył. Znowu wystąpiła gorączka, doszło do zaburzeń neurologicznych (niedowład obydwu kończyn dolnych). W ostatnich dobach życia, kiedy chory nie mógł już nic połykać, zamiast gabapentyny podawano mu krople klonazepamu w celu złagodzenia bólu, a zarazem sedacji (3 razy dziennie 1,25 mg). Chory zmarł spokojnie. Po jego śmierci żona powiedziała, że stan, w jakim był mąż w okresie Świąt Bożego Narodzenia, był najwspanialszym prezentem choinkowym dla całej rodziny. Dopiero wówczas pacjent był w stanie mówić o swoich uczuciach, obawach i lękach.

Dyskusja

Receptory opioidowe (zarówno mi, kappa, jak i delta) mogą występować w dwóch stanach konformacyjnych [3]. Zmiana konformacji białka receptorowego zależy od obecności gangliozydu GM1. Przy nieobecności tego białka receptor łączy się z białkiem Gi i/lub Go i funkcjonuje jako receptor hamujący [4]. Pobudzony opioidami receptor odpowiedzialny jest za takie zjawiska hamowania, jak zmniejszenie przewodnictwa bólowego — analgezję, zahamowanie centralnego ośrodka oddechowego, suchość w jamie ustnej, zaparcie i świąd. Obecność gangliozydu GM1 powoduje połączenie się białka receptorowego z białkiem Gs i zmianę konformacji. W tej konformacji receptory odpowiedzialne są za: narastanie objawów bólowych, czyli hiperalgezję wywołaną opioidami, pobudzenie ośrodka oddechowego, pobudzenie i zaburzenia czynności ośrodków odpowiedzialnych za funkcje poznawcze (niepokój, splątanie, delirium), nudności i wymioty, drżenie mięśniowe — mioklonie.

Receptory opioidowe znajdujące się w dwóch postaciach konformacyjnych reagują w bardzo różny sposób na zahamowanie pod wpływem działania naloksonu. Receptor w postaci pobudzonej jest 1000-krotnie bardziej czuły na zahamowanie pod wpływem działania naloksonu niż receptor w postaci hamującej [5]. Narastanie hiperalgezji tłumaczy fakt rozwoju tolerancji na opioidy. Hiperalgezja równoważy

działanie analgetyczne opioidów. Za to pobudzenie centralnego ośrodka oddechowego powoduje, że przewlekłe dawki opioidów tylko w pierwszych godzinach czy dniach leczenia stwarzają niebezpieczeństwo depresji oddechowej. Po kilku dniach proces depresji jest zrównoważony procesem pobudzenia tego samego środka. Tylko dla zaparcia nie znaleziono równoważnika pobudzeniowego np. biegunki. Prawdopodobnie dlatego zaparcia spowodowane opioidami nie podlegają rozwojowi tolerancji, dlatego przez cały okres leczenia opioidami należy podawać leki rozwalniające. Zagadnienia świądu, nudności i wymiotów są prawdopodobnie bardziej skomplikowane i dotychczas nie w pełni wyjaśnione.

W przeprowadzonych kilka lat temu badaniach klinicznych [6] stwierdzono, że małe dawki naloksonu* podane 60 pacjentkom po histerektomii w ciągu 24 godzin po zabiegu powodowały istotną redukcję zapotrzebowania na opioidy po operacji. Ponadto zaobserwowano znaczne ograniczenie objawów ubocznych, głównie nudności i wymiotów. Niedawno ukazała się praca Cepedy i wsp. [7] przedstawiająca badanie, w którym 136 pacjentom po operacji podawano ultramałe dawki naloksonu wraz z morfiną w pompie PCA (*patient controlled analgesia*). Grupę kontrolną stanowili chorzy otrzymujący po operacji tylko morfinę. Dawki naloksonu używane w tym badaniu były zmienne (w stałej proporcji do morfiny) i o wiele mniejsze od stosowanych w powyżej opisanym przypadku. Zatem brak pozytywnego wpływu naloksonu na analgezję (dawka morfiny potrzebna do złagodzenia bólu pooperacyjnego była taka sama w obu grupach badanych) nie świadczy jeszcze o braku działania naloksonu. Precyzyjne zdefiniowanie tego, co powinno uważać się za ultramałe dawki naloksonu, znacznie ułatwiłoby dyskusję.

Wnioski

Zastosowanie bardzo małych dawek naloksonu powoduje zablokowanie wrażliwych receptorów będących w stanie pobudzenia. Klinicznie objawia się to poprawą świadomości chorego i zmniejszeniem objawów bólowych. Obserwowane w opisanym przypadku zmiany budzą nadzieję na rozwiązanie jednego z najważniejszych problemów klinicznych, związanych z leczeniem przeciwbólowym. Prosta terapia polegająca na podawaniu bardzo małych dawek antagonistów opioidowych na pewno już wkrótce zostanie przeanalizowana w badaniach klinicznych obejmujących liczne grupy chorych.

Piśmiennictwo

1. Ballantyne J.C. Chronic pain following treatment for cancer: the role of opioids. *Oncologist* 2003; 8: 567–575.
2. Bruera E., Macmillan K., Hanson J., MacDonald R.N. The cognitive effects of the administration of narcotic analgesics in patients with cancer pain. *Pain* 1989; 39: 13–16.
3. Crain S.M., Shen K.F. Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability. *Pain* 2000; 84: 121–131.
4. North R.A. Receptors on individual neurones. *Neuroscience* 1986; 17: 899–907.
5. Suarez-Roca H., Maixner W. Activation of kappa opioid receptors by U50488H and morphine enhances the release of substance P from rat trigeminal nucleus slices. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993; 264: 648–653.
6. Gan T.J., Ginsberg B., Glass P.S., Fortney J., Jhaveri R., Perno R. Opioid-sparing effects of a low-dose infusion of naloxone in patient-administered morphine sulfate. *Anesthesiology* 1997; 87: 1075–1081.
7. Cepeda M.S., Alvarez H., Morales O., Carr D.B. Addition of ultralow dose naloxone to postoperative morphine PCA: unchanged analgesia and opioid requirement but decreased incidence of opioid side effects. *Pain* 2004; 107: 41–46.

*W badaniu Gana i wsp. używano dawki 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, co przy 70 kg jest odpowiednikiem 0,4 mg/dobę. Opierając się na tym dawkowaniu, wobec małej masy ciała (52 kg) i wyniszczenia pacjenta w omawianym przypadku, zdecydowano się na leczenie za pomocą mniejszej dawki naloksonu — 0,2 mg/dobę, czyli około 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$.