

Joseph Pergolizzi¹, Rainer H. Böger², Keith Budd³, Albert Dahan⁴, Serdar Erdine⁵, Guy Hans⁶, Hans-Georg Kress⁷, Richard Langford⁸, Rudolf Likar⁹, Robert B. Raffa¹⁰, Paola Sacerdote¹¹

¹Johns Hopkins University, Baltimore, Stany Zjednoczone; ²Clinical Pharmacology Unit, Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Niemcy; ³Menston, Yorkshire, Wielka Brytania; ⁴Leiden University Medical Center, Division of Anesthesiology, Leiden, Holandia; ⁵Department of Algology, Medical Faculty of Istanbul, Istanbul University, Turcja; ⁶Multidisciplinary Pain Center, Antwerp University Hospital, Belgia; ⁷Department of Special Anesthesia and Pain Management, Medical University of Vienna, Austria; ⁸St Bartholomew's Hospital, London, Wielka Brytania; ⁹Pain Clinic, General Hospital Klagenfurt, Austria; ¹⁰School of Pharmacy and School of Medicine, Temple University, Philadelphia, Stany Zjednoczone; ¹¹Department of Pharmacology, University of Milan, Włochy

KONSENSUS

Opioidy i postępowanie w ciężkim bólu przewlekłym u osób starszych: konsensus międzynarodowego panelu ekspertów, ze szczególnym uwzględnieniem sześciu najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej opioidów z III stopnia drabiny analgetycznej według Światowej Organizacji Zdrowia (buprenorfina, fentanyl, hydromorfon, metadon, morfina, oksykodon)

CONSENSUS STATEMENT

Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone)

Przedrukowano za zgodą z: Pain Practice 2008; 8 (4): 287–313

Abstrakt

Streszczenie konsensusu

1. *Zastosowanie opioidów w bólu nowotworowym.* Kryteria wyboru analgetyków w leczeniu bólu u osób starszych obejmują głównie: ogólną skuteczność, ogólny profil działań niepożądanych, początek działania, interakcje lekowe, potencjał uzależniający i kwestie praktyczne, takie jak koszt i dostępność leku, podobnie jak natężenie i rodzaj bólu (nocyceptywny, ostry/przewlekły, itd.). Gradacja ważności kryterium wyboru w procesie podejmowania decyzji może ulec zmianie w dowolnym momencie.

W postanowieniach prezentowanego konsensusu uwzględniono piśmiennictwo zawierające dane oparte na faktach (nie zawarto rozszerzonych danych i nie omówiono opioidów o przedłużonym czasie uwalniania stosowanych w bólu przewlekłym). Istnieją różne czynniki decydujące o wyborze przepisywanego leku, obejmujące jego dostępność i koszt, które mogą w pewnym momencie stanowić najważniejszy czynnik decydujący.

Przeznaczony preparat buprenorfiny jest dostępny, z wyjątkiem Francji, w większości krajów Europy, a szczególnie w tych, gdzie stosowanie opioidów jest powszechne. Dostępność podjęzykowego preparatu buprenorfiny w Europie jest ograniczona do kilku krajów, w tym Niemiec i Belgii. W Stanach Zjednoczonych przepro-

Adres do korespondencji: Joseph Pergolizzi, MD, 4840 Sycamore Drive, Naples, FL 34119, USA, e-mail: jppmd@msn.com

Copyright © 2008 by Blackwell Publishing Ltd

Blackwell Publishing Ltd nie odpowiada za poprawność tłumaczenia

wadza się obecnie badania nad plastrami opioidowym, a ponieważ istnieją ograniczenia dotyczące dystrybucji preparatu podjęzykowego, jego zastosowanie nie jest rozpowszechnione.

Obecnie staje się oczywiste, że piramida wieku uległa odwróceniu. Na całym świecie jest starsza populacja, która w przyszłości będzie wymagała opieki. Tę starszą populację charakteryzują takie oczekiwania od życia, że emeryt nie będzie już osobą, która ogranicza swoją aktywność wynikającą ze stylu życia. Sześćdziesięcioletni i 70-letni przedstawiciele pokolenia *baby-boomers* (pokolenie, które wyrosło w latach 60. XX w. w okresie wyżu demograficznego i zdołało uzyskać sukces materialny — przyp. tłum.) stali się *baby-zoomers* (ang. *zoom* — „skoczyć”, przemieścić się bardzo szybko) i chcą prowadzić życie czynne i aktywne. Są gotowi dokonywać wyborów terapeutycznych ze świadomością, że mogą doświadczać bólu, pod warunkiem polepszenia jakości życia oraz funkcjonowania. Dlatego w przypadku leczenia bólu u osób starszych należy uwzględnić dolegliwości towarzyszące, w tym ból nowotworowy i nienowotworowy, chorobę zwyrodnieniową stawów, reumatoidalne zapalenie stawów i neuralgię popółpaścową oraz stopień samodzielności pacjenta.

Opioidy z III stopnia drabiny analgetycznej według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) są podstawą leczenia bólu u pacjentów z chorobą nowotworową, a morfina jest lekiem najczęściej stosowanym od wielu lat. Ogólnie rzecz biorąc, mimo że wiele badań obejmowało mało liczne grupy chorych, istnieją dane o wysokim poziomie wiarygodności (Ib lub IIb), które potwierdzają skuteczne działanie opioidów w chorobach nowotworowych. Na podstawie tych badań wszystkie opioidy uważa się za skuteczne w leczeniu bólu nowotworowego (choć składowe bólu nowotworowego są niewrażliwe lub tylko częściowo wrażliwe na opioidy), ale nie ma dobrze zaprojektowanych, ukierunkowanych badań przeprowadzonych w grupie starszych osób chorych na nowotwory. Spośród dwóch dostępnych leków podawanych przezskórnie — fentanylu i buprenorfiny — preparatem częściej badanym jest fentanyl, ale na podstawie opublikowanych danych oba wydają się skuteczne, charakteryzując się niską toksycznością i dobrym profilem tolerancji, szczególnie przy zastosowaniu małych dawek.

2. *Zastosowanie opioidów w bólu nienowotworowym.* Istnieje coraz więcej danych wskazujących na skuteczność leczenia opioidami bólu nienowotworowego (dane dotyczące leczenia — głównie poziom Ib lub IIb), ale konieczny jest indywidualny dobór dawki i rozważenie odpowiednich profili tolerancji. W tym przypadku również nie przeprowadzono żadnych specyficznych badań wśród osób starszych, ale można założyć, że opioidy okazały się skuteczne w leczeniu bólu nienowotworowego, który często jest objawem chorób typowych dla

starszej populacji. Gdy jest niejasne, które leki i które schematy leczenia są lepsze w zakresie utrzymywania skuteczności analgetycznej, powinno się wybrać odpowiedni lek, biorąc pod uwagę kwestie bezpieczeństwa i tolerancji. Medycyna oparta na faktach (EBM, *evidence-based medicine*), którą włączono do najlepszych wytycznych praktyki klinicznej, powinna być podstawą procesu podejmowania decyzji dotyczących opieki nad chorym; choć w praktyce medycyna jest sztuką, którą realizuje się wtedy, gdy indywidualizuje się opiekę nad pacjentem. Pozwala to na uzyskanie równowagi między EBM a doświadczeniem płynącym z pojedynczych przypadków. Podczas wprowadzania wytycznych do praktyki klinicznej wartość mają zarówno zalecenia oparte na faktach, jak i opinie ekspertów.

3. *Zastosowanie opioidów w bólu neuropatycznym.* W przeszłości rola opioidów w leczeniu bólu neuropatycznego była przedmiotem dyskusji, ale obecnie coraz szerzej akceptuje się ich zastosowanie. W bólu neuropatycznym często są jednak wymagane większe dawki opioidów niż w bólu nocycetywnym. Większość danych dotyczących leczenia ma poziom II lub III i sugeruje, że wcześniejsze dołączenie opioidów może być korzystne. Buprenorfina wykazuje wyjątkowo korzystne działanie w łagodzeniu objawów bólu neuropatycznego, co uważa się za wynik jej specyficznego profilu farmakologicznego.

4. *Zastosowanie opioidów u starszych pacjentów z upośledzoną funkcją wątroby i nerek.* U osób starszych często występuje upośledzenie funkcji narządów wydalniczych, a szczególnie nerek. U pacjentów starszych oraz z niewydolnością nerek w przypadku stosowania wszystkich opioidów (poza buprenorfiną) okres półtrwania aktywnej postaci leku oraz jego metabolitów jest wydłużony. Dlatego zaleca się, aby, z wyjątkiem buprenorfiny, zmniejszać dawki, wydłużać czas między dawkami i monitorować klirens kreatyniny. W związku z tym buprenorfina wydaje się lekiem z wyboru w przypadku leczenia opioidami u osób starszych.

5. *Opioidy i depresja oddechowa.* Depresja oddechowa jest istotnym zagrożeniem terapii opioidami u pacjentów z towarzyszącą chorobą płuc lub przyjmujących równocześnie leki działające na ośrodkowy układ nerwowy (CNS, *central nervous system*) związane z hipowentylacją. Nie wszystkie opioidy charakteryzują się takim samym depresyjnym wpływem na układ oddechowy. Buprenorfina jest jedynym opioidem wykazującym efekt pułapowy w przypadku depresji oddechowej podczas stosowania bez towarzyszących innych leków wpływających depresyjnie na CNS. W trakcie leczenia chorych obciążonych ryzykiem wystąpienia problemów oddechowych powinno się brać pod uwagę różne cechy opioidów w zakresie działania na układ oddechowy, dlatego należy zachować ostrożność przy dawkowaniu tych leków.

6. *Opioidy i immunosupresja.* Wiek wiąże się ze stopniowym pogorszeniem sprawności układu immunologicznego.

nego — immunostarzeniem, które powoduje zwiększoną zachorowalność i umieralność na choroby zakaźne, choroby autoimmunologiczne i nowotwory oraz obniżoną skuteczność immunoterapii, takiej jak szczepienia. Nie poznano do końca istotności klinicznej immunosupresyjnego wpływu opioidów u osób starszych, choć także sam ból może powodować immunosupresję.

Stosując w tym przypadku opioidy, można osiągnąć odpowiedni efekt przeciwbólowy bez znaczących działań niepożądanych. U osób starszych powinno się jednak stosować opioidy o minimalnym działaniu immunosupresyjnym. Immunosupresyjne działanie większości tych leków jest słabo opisane i stanowi to jedną z trudności przy ocenianiu rzeczywistego zakresu działania opioidów, ale istnieją przesłanki przemawiające za tym, że większe dawki opioidów korelują z silniejszym działaniem immunosupresyjnym. Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne, choć bardzo ograniczone, dane z prac przedklinicznych czy klinicznych, można zalecać stosowanie buprenorfiny, nie należy natomiast zalecać morfiny czy fentanylu.

7. Profil bezpieczeństwa i tolerancji opioidów. Profil działań niepożądanych poszczególnych opioidów jest różny. Ponieważ konsekwencje działań niepożądanych u osób starszych mogą być poważne, należy stosować środki o dobrym profilu tolerancji (szczególnie w odniesieniu do działania na CNS i układ pokarmowy) i takie, które są możliwie najbezpieczniejsze w przypadku przedawkowania, zwłaszcza w zakresie wpływu na układ oddechowy. Stopniowe ustalanie dawki pozwala na zmniejszenie częstości typowych działań niepożądanych pojawiających się na początku leczenia, takich jak nudności i wymioty. Stosowanie postaci leków o przedłużonym uwalnianiu, obejmujące preparaty przezskórne, powoduje poprawę stopnia przestrzegania zaleceń.

Słowa kluczowe: opioidy, ciężki ból przewlekły, osoby starsze, konsensus

Wstęp

Cel zebrania grupy ekspertów

Wielodyscyplinarna grupa ekspertów w dziedzinach farmakologii, toksykologii, leczenia bólu oraz anestezjologii spotkała się w Sofii w Bułgarii w maju 2005 roku podczas Międzynarodowego Forum Medycyny Bólu (*International Forum on Pain Medicine*). Celem zebrania było dokonanie przeglądu i krytycznej oceny opublikowanych danych dotyczących skuteczności i tolerancji u osób starszych sześciu, najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej, opioidów z III stopnia drabiny analgetycznej według WHO i stworzenie praktycznych zaleceń dla lekarzy, dotyczących optymalnego zastosowania tych leków w populacji docelowej (tj. starszych chorych z ciężkim bólem

przewlekłym wymagających silnych opioidów). Niniejsze zebranie konsensusu uzyskało wsparcie ze strony Grünenthal GmbH (Aachen, Niemcy).

Grupy osób, do których adresowane są zalecenia

Zalecenia są przeznaczone dla:

- lekarzy: przede wszystkim podstawowej opieki zdrowotnej i rodzinnych, ale także geriatrów, reumatologów, ortopedów, onkologów/lekarzy medycyny paliatywnej oraz lekarzy specjalizujących się w leczeniu bólu;
- pielęgniarek, w tym pielęgniarek specjalistycznych;
- terapeutów zajęciowych;
- farmaceutów;
- asystentów lekarzy;
- psychologów.

Opioidy ujęte w zaleceniach to te należące do III stopnia drabiny analgetycznej według WHO, które stosuje się najczęściej i w odniesieniu do których dostępne są odpowiednie informacje (tab. 1).

Skale klasyfikacji danych naukowych

Do oceny względnej siły danych naukowych stosuje się różne skale. Mimo różnych systemów numerowania są one bardzo podobne, dzieląc próby kliniczne na kategorie — od dużych badań randomizowanych, do indywidualnej opinii (tab. 2).

Populacja docelowa

Dane demograficzne dotyczące populacji osób starszych

Osoby starsze są zwykle definiowane jako te w wieku 65 lat lub starsze. Odsetek osób w wieku 60 lat i starszych zwiększa się w całej Europie (tab. 3) [6]. Przyczyniły się

Tabela 1. Opioidy ujęte w niniejszym przeglądzie danych

Table 1. Opioids considered in this review

| Środek czynny | Postacie |
|---------------|--|
| Morfina | <i>i.v.</i> , doustne, doodbytnicze |
| Oksykodon | Doustne |
| Hydromorfon | <i>i.v.</i> , doustne |
| Fentanyl | Przezskórne, <i>i.v.</i> , podśluzówkowe |
| Buprenorfina | Przezskórne, podjęzykowe, <i>i.v.</i> |
| Metadon | <i>i.v.</i> , doustne |

Tabela 2. Skale klasyfikacji stosowane do oceny siły danych naukowych [1–5]

Table 2. Rating scales used to assess strength of evidence [1–5]

| | |
|--------------------------------|---|
| I | Duża, randomizowana, kontrolowana próba kliniczna. Co najmniej 100 pacjentów w grupie |
| II | Przegląd systematyczny |
| III | Mała, randomizowana, kontrolowana próba kliniczna. Mniej niż 100 pacjentów w grupie |
| IV | Nierandomizowana, kontrolowana próba kliniczna lub opis przypadku |
| V | Opinia eksperta |
| Poziom danych naukowych | |
| Ia | Dane uzyskane z metaanalizy randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych |
| Ib | Dane uzyskane z co najmniej 1 randomizowanej, kontrolowanej próby klinicznej lub podsumowania charakterystyki odpowiedniego produktu |
| Ila | Dane uzyskane z co najmniej 1 dobrze zaplanowanego, kontrolowanego badania bez randomizacji |
| IIb | Dane uzyskane z co najmniej 1 innego rodzaju dobrze zaplanowanego <i>quasi</i> -eksperymentalnego badania |
| III | Dane uzyskane z dobrze zaplanowanych nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacji i opisy przypadków |
| IV | Dane uzyskane z raportów komisji ekspertów lub opinii, lub doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów |

Tabela 3. Odsetek osób powyżej 60. roku życia w populacji — obecny i przewidywany [6]

Table 3. Proportion of people over 60, actual and projected [6]

| Kraj | Odsetek w 2000 r. | Odsetek w 2020 r. |
|-------------------|-------------------|-------------------|
| Włochy | 24 | 31 |
| Niemcy | 23 | 29 |
| Hiszpania/Francja | 21 | 27 |
| Norwegia | 20 | 26 |
| Wielka Brytania | 21 | 26 |
| Szwajcaria | 21 | 32 |

do tego postępy w opiece zdrowotnej w zakresie prewencji i leczenia chorób, jednak równolegle z wydłużeniem życia zmieniły się schematy przebiegu chorób i wymagają one odpowiedniego leczenia.

Częstość bólu u osób starszych

Ból jest jednym z najczęstszych odczuć u osób starszych [6]. Ocenia się, że każdego roku przewlekły ból odczuwa około 68 milionów ludzi w Stanach Zjednoczonych, z których 25% (17,5 mln) to osoby starsze, przy czym każdego roku 15–20% populacji Stanów Zjednoczonych cierpi z powodu bólu ostrego [7, 8]. Teno i wsp. [8] donoszą, że ponad 40% rezydentów domów opieki, u których odnotowano ból oceniony za pomocą *Minimum*

Data Set, doświadczało albo umiarkowanego codziennego bólu, albo okazjonalnego dokuczliwego bólu. Częstość uporczywego bólu różniła się między stanami i wynosiła 38–50%. W sumie 1 na 7 rezydentów (14%) doświadczał uporczywego, ciężkiego bólu.

W Wielkiej Brytanii co najmniej 50% osób w wieku 65 lat i starszych zgłasza ból lub dyskomfort; odsetek wzrasta do 60% u osób powyżej 75. roku życia [9]. Duże i szczegółowe badanie dotyczące bólu przewlekłego przeprowadzone w Wielkiej Brytanii sugeruje, że częstość bólu u osób powyżej 60. roku życia jest nawet większa i wynosi 60% [10].

Ponadto wiadomo, że często chorzy, zwłaszcza osoby starsze, nie zgłaszają bólu i w konsekwencji lekarze niedostatecznie leczą ból w tej grupie, szczególnie ból z przyczyn nienowotworowych, takich jak choroba zwyrodnieniowa stawów (OA, *osteoarthritis*) i bóle ścięgien, ale także ból nowotworowy [6].

Wyzwania w leczeniu bólu u osób starszych

Odczuwanie bólu

Panel konsensusu podjął pierwszą znaną, rozległą próbę oceny informacji dotyczących stosowania opioidów u osób starszych, ponieważ dotychczas opublikowano niewiele danych na temat stosowania leków w tej grupie wiekowej. Wyniki badań sugerują, że istnieją związane z wiekiem różnice w odczuwaniu i reakcji na ból [11]. Odpowiedź na łagodny ból jest obniżona u wielu osób, jednak oso-

by starsze mogą być bardziej wrażliwe na ciężki ból. Podniesienie progu odczuwania bólu może prowadzić do opóźnień w jego rozpoznaniu i powolnego powrotu do zdrowia, a obniżona tolerancja bólu ciężkiego prowadzi do trudności w leczeniu. Dodatkowo, do złego leczenia bólu przyczynia się niedostatecznie częste przepisywanie opioidów osobom starszym [12].

Przyczyny zmian w bólu związanych z wiekiem pozostają niejasne [13]. Z wiekiem dochodzi do zmian strukturalnych, biochemicznych i funkcjonalnych w obwodowym układzie nerwowym, z obniżeniem gęstości zmielinizowanych i niezmielinizowanych włókien, łącznie z podwyższonym uszkodzeniem neuronalnym i pogorszeniem funkcji. Dochodzi także do zmniejszenia stężenia i obrotu neuroprekaźników, o których wiadomo, że uczestniczą w nocyciepcji [14, 15]. Zwolnienie szybkości przewodnictwa w nerwach obwodowych może być przyczyną zmiany wrażliwości na ból. Podobne zmiany obserwowano również w CNS [15].

W badaniach porównujących skuteczność i tolerancję opioidów, takich jak fentanyl w plastrach [16], morfina [17] oraz podjęzykowa buprenorfina [18] u osób starszych i w innych populacjach, wykazano, że osoby te odpowiadają na leczenie opioidami równie dobrze lub nawet lepiej niż młodsze. Rzeczywiście w niedawnym badaniu Likar i wsp., przeprowadzonym w grupie pacjentów z umiarkowanym i ciężkim bólem, wykazano, że pacjenci w wieku 65 lat i starsi odnosili korzyści z przyjmowania przezskórnej buprenorfiny w porównywalnym lub większym stopniu niż młodsza grupa wiekowa [19], co potwierdza potrzebę zajęcia się problemem zbyt rzadkiego przepisywania tych leków w tej grupie wiekowej [12].

Upośledzenie zdolności poznawczych i przestrzeganie zaleceń

Wielu chorych w starszym wieku cierpi z powodu upośledzenia zdolności poznawczych, splątania i utraty pamięci — wywołanych chorobami oraz lekami — powikłanych pogorszeniem wzroku i słuchu. Może to prowadzić do trudności z przestrzeganiem zaleceń przez pacjenta oraz w dokładnym zgłaszaniu i opisywaniu bólu i objawów niepożądanych ([20], co z kolei może powodować nadmierne lub niedostateczne leczenie chorego, wystąpienie zwiększonej liczby objawów niepożądanych lub może rozwinąć się u niego tolerancja na lek). Odczuwanie bólu nie ulega zmianie u osób starszych, ale zdolność do jego wyrażania pogarsza się wraz z postępującym otępieniem. Otępienie i upośledzenie zdolności poznawczych często prowadzą do atypowych zachowań i reakcji na ból [21]. Proces starzenia powoduje podwyższenie stężenia leków w okolicy receptorowej, często wzmoczone przez opóźnioną eliminację, a u osób starszych często dochodzi do rozwinięcia się nietypowych objawów niepożądanych indukowanych lekami.

U pacjentów, u których przestrzeganie zaleceń może stanowić problem, preferuje się preparaty o przedłużonym uwalnianiu, ponieważ można w ten sposób zmniejszyć częstość podawania kolejnych dawek. Podawanie przezskórne analgetyków powoduje poprawę w przestrzeganiu zaleceń przez chorych [22, 23] i są one wskazane u pacjentów z trudnościami w polykaniu oraz zaburzoną funkcją przewodu pokarmowego.

Zmiany fizjologiczne i zmieniona farmakologia

W leczeniu bólu u osób starszych istnieją specyficzne trudności [24]. Fizjologiczne pogorszenie funkcji narządów (np. wątroby lub nerek) może wpływać na farmakologię leków przeciwbólowych, w tym na: początek działania, szybkość eliminacji oraz ich okres półtrwania. Choroby towarzyszące oraz polifarmakoterapia zwiększają możliwość wystąpienia interakcji lekowych i działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy i depresja oddechowa. Mogą one mieć poważne konsekwencje u pacjenta, który niezależnie od terapii jest narażony na upadki i złamania. Łączny wpływ prowadzi do zwężenia okna terapeutycznego i podwyższenia trudności w balansowaniu między ryzykiem działań niepożądanych i potrzebą skutecznego leczenia przeciwbólowego [25].

Objętość dystrybucji. Zaawansowany wiek wiąże się ze zwiększeniem ilości tkanki tłuszczowej w organizmie oraz zmniejszeniem objętości całkowitej wody w ustroju, natomiast połączony efekt tych zmian prowadzi do zwiększenia objętości dystrybucji leków lipofilnych. Opóźnia to początek działania i obniża szybkość eliminacji, nie wpływając na stężenie leku w osoczu. I odwrotnie: objętość dystrybucji leków hydrofilnych ulega zmniejszeniu, co może podwyższać ich stężenia w osoczu. Mniejsze objętości dystrybucji zwiększają wyjściowe szczytowe stężenia morfiny w osoczu, co może wpływać na odpowiedź na leczenie, zwłaszcza na profil objawów niepożądanych [26].

Upośledzona funkcja wątroby. Indeks sercowy wykazuje tendencję do obniżania się z prędkością 1% na rok po 50. roku życia, co stanowi następstwo zmniejszenia elastyczności naczyń, wzrostu skurczowego ciśnienia tętniczego oraz zmniejszenia rezerwy sercowej. Prowadzi to do pogorszenia funkcji wątroby oraz nerek, powodując wydłużenie czasu krążenia, wychwytu i dystrybucji leku. Dodatkowo, zmniejszona masa wątroby i przepływ krwi, łącznie z obniżonymi stężeniami monoooksygenaz oraz cytochromów (CYP) (szczególnie reakcje fazy 1 metabolizowane przez P450), ale ze względny zachowaniem koniugaz, powodują 30–40-procentową redukcję eliminacji środków metabolizowanych przez wątrobę. W konsekwencji zwiększeniu ulega biodostępność leków, które w dużym stopniu są eliminowane na drodze efektu pierwszego przejścia [27]. Aby zapobiec kumulacji leku

Tabela 4. Wpływ upośledzonej funkcji wątroby na farmakokinetykę opioidów [28]

Table 4. Effect of reduced hepatic function on pharmacokinetics of opioids [28]

| Opioid | T _{1/2} | Stężenie metabolitów w osoczu | Uwagi | Zalecenia | Poziom wiarygodności danych |
|-----------------|------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------|-----------------------------|
| Morfina | ↑ | ↓ | M6G ↓ | ↓ dawki | IIb |
| Oksykodon | ↑ | ↑ | | ↓ dawki | IIb |
| Hydromorfon | ? | ? | Brak dostępnych danych | ↓ dawki | IV |
| Fentanyl TD | ↑ | ? | | ↓ dawki | III |
| Buprenorfina TD | ↑ | ↓ | Metabolity o małej aktywności | ↓ dawki | IIb |
| Metadon [29] | ↑ | ? | Brak dostępnych danych | Bez zmiany dawki | IIb |

T_{1/2} — okres półtrwania; M6G — 6-β-glukuronian morfiny (aktywny metabolit morfiny); ? — niezany; TD (*transdermal*) — przeskórny

u starszych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby konieczne jest zmniejszenie dawek lub wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami (tab. 4).

Upośledzona funkcja nerek. Funkcja nerek pogarsza się równoległe z wiekiem, ale u starszych pacjentów upośledzenie funkcji nerek może być niewykryte na podstawie pomiarów stężenia kreatyniny w osoczu ze względu na równoczesny ubytek masy mięśniowej. Obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej może wydłużać okres półtrwania leków, które są eliminowane przede wszystkim przez nerki. Akumulacja leku bądź jego aktywnych metabolitów zwiększa ryzyko toksyczności i ciężkości działań niepożądanych związanych z jego stosowaniem [30]. Możliwe efekty kliniczne podawania opioidów chorym z upośledzoną funkcją nerek podsumowano w tabeli 5.

Leczenie bólu u osób starszych

Jedynymi dostępnymi międzynarodowymi wytycznymi są zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Geriatrycznego (*American Geriatric Society*), ostatnie z 2002 roku [32], w których zawarto kilka ważnych wskazówek:

- należy stosować najmniej inwazyjną drogę podania leku;
- gdy jest to możliwe, należy wybierać preparaty o przedłużonym uwalnianiu;
- należy włączać po jednym leku w małej dawce, którą następnie trzeba powoli zwiększać;
- należy pozostawić dostatecznie długie przerwy między włączeniem kolejnych leków, żeby umożliwić ocenę ich działania;
- leczenie powinno być stale monitorowane i modyfikowane w zależności od potrzeb, tak by poprawić skuteczność i ograniczyć działania niepożądane;
- konieczna może być rotacja opioidów^a.

Uwagi: ^aPodczas gdy tolerancja farmakologiczna może rozwinąć się na stosowany opioid, tolerancja w stosunku do innych opioidów może nie być aż tak wyraźna. „Niepełna tolerancja krzyżowa” jest prawdopodobnie wynikiem subtelnych różnic w strukturze molekularnej każdego z opioidów lub sposobie, w jaki każdy z nich reaguje z receptorami opioidowymi chorego. W konsekwencji podczas rotacji opioidów mogą istnieć różnice między opublikowanymi równoważnymi dawkami przeciwbólowymi i wskaźnikiem efektywności u konkretnego chorego. Bez względu na to, czy konieczność rotacji opioidów jest spowodowana indukowaną nimi niecofającą się sedacją lub zmęczeniem, które obniżają jakość życia, czy tolerancją na zwiększane w celu zapewnienia optymalnej kontroli bólu dawki, należy rozpocząć od podawania 50–75% obliczonej równoważnej dawki przeciwbólowej nowego opioidu, by zbilansować niepełną krzyżową tolerancję i zmienność osobniczą, szczególnie jeśli ból jest dobrze kontrolowany u chorego.

Niestety, w tym opracowaniu nie ujęto wszystkich zalecanych przez WHO opioidów III stopnia drabiny analgetycznej.

Brakuje europejskich wytycznych dotyczących długodziałających leków przeciwbólowych w leczeniu bólu przewlekłego u osób starszych. Jednak w niektórych z niedawnych przeglądów sugeruje się zastosowanie długodziałających leków przeciwbólowych oraz opioidów jako podstawy w leczeniu bólu przewlekłego ze względu na ich stabilne cechy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, a także większą łatwość przestrzegania zaleceń [33–36]; brakuje jednak prawdziwego dowodu naukowego popierającego szersze zastosowanie długodziałających leków przeciwbólowych w stosunku do krótkodziałających leków przeciwbólowych. Chorym powinno się również przepisywać krótkodziałające leki przeciwbólne w leczeniu bólów przebiegających.

Tabela 5. Kliniczne efekty zastosowania opioidów u chorych z upośledzoną funkcją nerek [31]

Table 5. Clinical outcomes of the use of opioids in patients with impaired renal function [31]

| Opioid | T _{1/2} | T _{1/2} metabolitów | Efekty kliniczne upośledzonej funkcji nerek | Zalecenia | Poziom wiarygodności danych |
|-----------------|------------------|---------------------------------|--|------------|-----------------------------------|
| Morfina | ↑ | ↑↑ | Podwyższone stężenia aktywnych metabolitów M3G oraz M6G mogą prowadzić do długotrwałej depresji oddechowej | ↓ dawki | Ila |
| Oksykodon | ↑ | ↑ | Wyraźnie obniżony klirens leku i metabolitów | ↓ dawki | Ilb |
| Hydromorfon | ↑ | ↑↑ | Opisano akumulację metabolitów | ↓ dawki | Ilb |
| Fentanyl TD | ↑ | ↑ | Obniżony klirens nerkowy u osób starszych | ↓ dawki | Ilb |
| Buprenorfina TD | = | = | Brak klinicznie istotnych zmian | Dostosuj ± | Ila |
| Metadon | ↑ | ↑ | Nie był szeroko oceniany u chorych z upośledzoną funkcją nerek. Należy zachować ostrożność | ↓ dawki | IV |

T_{1/2} — okres półtrwania; M3G — 3-glukuronian morfiny; M6G — 6-glukuronian morfiny; TD (*transdermal*) — przezskórny

Rola opioidowych leków przeciwbólowych w leczeniu bólu

Opioidowe leki przeciwbólne są ważną składową terapii bólu umiarkowanego do ciężkiego; kryteria wyboru leku przeciwbólowego u osób starszych zależą od różnych czynników omówionych wcześniej.

Tendencja do przepisywania opioidów w tej grupie chorych jest różna w poszczególnych krajach i możliwe, że stosuje się je niedostatecznie często, zwłaszcza w chorobach przewlekłych, takich jak zwyrodnieniowa choroba stawów. Niewielka liczba wytycznych dotyczących zastosowania opioidów u osób starszych odzwierciedla brak badań nad zastosowaniem tych leków u osób starszych. Istniała więc potrzeba przeglądu danych naukowych i sformułowania zaleceń dotyczących zastosowania opioidów w populacji osób starszych.

Przegląd skuteczności opioidów u osób starszych

Ból nowotworowy — ocena opcji terapeutycznych

Istnieje niewiele danych wysokiego stopnia wiarygodności dotyczących zastosowania opioidów, szczególnie u starszych chorych z nowotworami; większość zaleceń i praktyka kliniczna opierają się na opinii ekspertów.

Na podstawie dostępnych badań przeprowadzonych w zakresie bólu nowotworowego (głównie poziom Ib lub IIb; tab. 6, 7) można wyciągnąć wnioski o różnym stopniu pewności, dotyczące skuteczności opioidów w leczeniu bólu nowotworowego.

Morfina. Morfinę stosuje się w leczeniu bólu nowotworowego od wielu lat i, jak wykazano w wielu badaniach klinicznych, jest niewątpliwie skuteczna w porównaniu z oksykodonom [39], hydromorfonem [40], fentanylem [142] lub metadonem [41]. Jednak wiele z tych badań obejmowało raczej niewielką liczbę chorych, dlatego wiarygodność danych jest względnie niewielka. Nie przeprowadzono żadnych badań, aby ocenić skuteczność stosowania morfiny u starszych pacjentów z chorobą nowotworową. Ponadto, obecnie dostępne są nowsze leki o korzystniejszym profilu tolerancji i w postaciach, które mogą zapewnić łagodniejsze i bardziej długotrwałe działanie przeciwbólne.

Morfina jest metabolizowana (> 90%) głównie w wątrobie do morfino-3-glukuronianu (M3G) i w mniejszych ilościach do morfino-6-glukuronianu (M6G) oraz normorfiny. Wszystkie 3 metabolity są aktywne. Uważa się, że M6G w pewien sposób przyczynia się do przeciwbólowego działania morfiny, ale M3G ma właściwości neuropobudzające (powoduje drgawki). Po podaniu pozajelitowym normorfina jest zwykle obecna jedynie w niewielkich ilościach, ale po podaniu doustnym powstają duże ilości tego neurotoksycznego metabolitu.

Tabela 6. Dane naukowe będące podstawą ogólnych zasad zastosowania opioidów w bólu nowotworowym [37, 38]

Table 6. Evidence for general principles of opioid use in cancer pain [37, 38]

Istnieją SILNE (randomizowane, kontrolowane próby kliniczne) dane naukowe popierające następujące stwierdzenia:

- morfina o natychmiastowym uwalnianiu (IR, *immediate release*) w ustalaniu dawki
- opioidy o kontrolowanym uwalnianiu powinny być stosowane w leczeniu długoterminowym
- opioidy podawane do kanału kręgowego są skuteczne
- przezskórny fentanyl jest skuteczny w bólu stabilnym

Istnieją ŚREDNIEJ mocy (opisy przypadków) dane naukowe popierające następujące stwierdzenia:

- należy zapewnić ciągłe działanie przeciwbólowe
- należy przestrzegać drabiny analgetycznej według WHO
- silne opioidy są skuteczne w bólu umiarkowanym do ciężkiego
- preparaty przezskórne często stanowią skuteczną alternatywę w bólu stabilnym
- należy dokonać rotacji opioidów, gdy działania niepożądane są trudne do zniesienia
- uzależnienie jest mało prawdopodobne

Istnieją SŁABE (opinia ekspertów) dane naukowe popierające następujące stwierdzenia:

- preferowana jest droga doustna
- należy rozpocząć leczenie od morfiny IR
- dawki ratunkowe są niezbędne w bólach przebijających
- w toksycznym działaniu na CNS — zmniejszenie dawki, nawodnienie i leki [??]
- współczynnik 1:2 lub 1:3 dla morfiny stosowanej doustnie:pozajelitowo

WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia; CNS (*central nervous system*) — ośrodkowy układ nerwowy; ? — niezany

Krażenie jelitowo-wątrobowe M3G i M6G prowadzi do ciągłej obecności metabolitów w kale i moczu kilka dni od momentu przyjęcia ostatniej dawki, nawet u osób zdrowych. Eliminacja metabolitów morfiny jest znacznie wolniejsza u chorych z niewydolnością nerek — do tego stopnia, że mogą u nich wystąpić reakcje toksyczne w wyniku nagromadzenia metabolitów. U osób starszych może dochodzić do nagromadzenia M6G z powodu, związanego z wiekiem, pogorszenia funkcji nerek lub względnego odwodnienia. Potwierdza się to szczególnie wówczas, gdy morfina jest przyjmowana regularnie.

Oksykodon. W kilku randomizowanych badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, porównujących oksykodon z morfiną [39, 42, 81] lub porównujących postacię oksykodonu o różnym uwalnianiu [91, 92] wykazano, że lek ten jest równie skuteczny jak morfina i ogólnie dobrze tolerowany w leczeniu bólu nowotworowego. Nie ma żadnych dostępnych danych na temat zastosowania tego leku u osób starszych.

Hydromorfon. Przeprowadzono 5 randomizowanych badań metodą podwójnie ślepej próby dotyczących zastosowania hydromorfonu u chorych z nowotworem. W części z nich porównywano różne metody podania hydromorfonu [96, 97], w innych wykazano podobną skuteczność w porównaniu z morfiną [40, 98] lub innymi opioidami [99]. Nie ma jednak specyficznych danych na temat zastosowania hydromorfonu u osób starszych.

Fentanyl. Fentanyl był często badany lekiem, jednak głównie w badaniach otwartych, w których wykazano jego skuteczność i dobrą tolerancję. Jest tylko jedno randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie, w którym wykazano skuteczność fentanylu podanego przezskórnie u 95 pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym w dawce 50–75 µg/h w porównaniu z placebo [106]. Przezskórny fentanyl zapewnił skuteczne działanie przeciwbólowe i był dobrze tolerowany, z małą częstością zaparć, senności lub nudności. Jednak, ze względu na niespodziewanie silną odpowiedź na placebo w tej grupie pacjentów z wysoką zmiennością międzyosobniczą, przezskórny fentanyl statystycznie nie był lepszy niż placebo. W jednym otwartym wieloośrodkowym badaniu z Chin [143] oceniono leczenie umiarkowanego do ciężkiego bólu nowotworowego u 1664 starszych pacjentów, w wieku 65–90 lat, za pomocą fentanylu podanego przezskórnie w dawce początkowo 25–150 µg/h do 25–200 µg/h w 15. i 30. dniu terapii. Przezskórny fentanyl okazał się skuteczny w zmniejszaniu bólu u ponad 97% pacjentów i poprawianiu wskaźnika jakości życia z 25% do ponad 71%.

Buprenorfina. Dostępne są cztery randomizowane, kontrolowane placebo, próby kliniczne [124–127]. Ostatnia z nich była poświęcona bólowi nowotworowemu, a pozostałe 3 dotyczyły różnych wskazań. Pierwsze badanie objęło 151 pacjentów z ciężkim do bardzo ciężkiego

Tabela 7. Opublikowane dane dotyczące zastosowania opioidów w leczeniu bólu nowotworowego

Table 7. Published data on the use of opioids in the management of cancer pain

| Substancja | Badania dotyczące bólu nowotworowego | Poziom wiarygodności danych | Pozycja piśmiennictwa |
|--------------|---|-----------------------------|-----------------------|
| Morfina | 42 randomizowane, kontrolowane próby kliniczne (RCT, <i>randomized controlled trial</i>) | Ib | [39–80] |
| | 6 badań otwartych | IIb | [81–86] |
| | 4 analizy retrospektywne | III | [87–90] |
| Oksykodon | 8 RCT | Ib | [39, 42, 81, 91–95] |
| Hydromorfon | 7 RCT | Ib | [40, 96–101] |
| | 2 otwarte badania | IIb | [101, 102] |
| | 3 badania retrospektywne | III | [103–105] |
| Fentanyl | 1 analiza zebranych badań | Ib | [14] |
| | 1 RCT | III | [106] |
| | 4 otwarte badania pilotażowe | IIb | [107–110] |
| | 11 otwartych badań prospektywnych | II/III | [108, 111–120] |
| | 2 badania z ponawianą obserwacją | III | [121, 122] |
| | 1 badanie jakości życia | III | [123] |
| Buprenorfina | 4 RCT | Ib | [124–127] |
| | 1 otwarte rozszerzenie badania | IIb | [128] |
| | 1 badanie retrospektywne | III | [129] |
| | 1 duże postmarketingowe badanie nadzorujące (obejmujące 28% chorych z nowotworem) | III | [130] |
| Metadon | 9 RCT | Ib | [41, 54, 74, 131–136] |
| | 6 badań otwartych | IIb | [82, 137–141] |
| | 1 badanie retrospektywne | III | [89] |

przewlekłym bólem nowotworowym/nienowotworowym, którzy uzyskali „co najmniej satysfakcjonujące złagodzenie bólu” po zastosowaniu podjęzykowej buprenorfiny w dawce 0,8–1,2 mg/d. w trakcie otwartej 5-dniowej fazy wprowadzającej [124]. Chorych przydzielono losowo do grupy, w której podano przeskórną buprenorfinę w dawce 35 μ g/h, 52,5 μ g/h lub 70 μ g/h, lub placebo i otrzymali oni kolejno dwa plastry, każdy nakładany na 72 godziny. Pacjenci leczeni buprenorfiną w postaci przeskórnej odnieśli znaczącą korzyść w zakresie zmniejszenia intensywności bólu, złagodzenia bólu oraz długości snu w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo.

Drugie badanie przeprowadzono w 30 ośrodkach w 6 krajach (Francja, Belgia, Holandia, Austria, Chorwacja i Polska) [125] — 289 chorych z ciężkim bólem nowotworowym skutecznie leczono buprenorfiną w postaci przeskórnej w dawce 70 μ g/h w trakcie 14-dniowego okresu wprowadzającego, następnie 188 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej buprenorfinę w postaci przeskórnej w dawce 70 μ g/h albo placebo,

w plastrach nakładanych na 72 godziny przez 14 dni. Buprenorfina w postaci przeskórnej w dawce 70 μ g/h była statystycznie znacząco bardziej skuteczna niż placebo, powodując zmniejszenie intensywności bólu i częstość stosowania leków ratunkowych (zużycie tabletek podjęzykowych) oraz odznaczając się porównywalnie dobrym wskaźnikiem działań niepożądanych.

Trzecie badanie było randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniem, którym objęto 154 pacjentów z przewlekłym, ciężkim bólem związanym z nowotworem lub inną chorobą i niewystarczająco leczonym za pomocą słabych opioidów [126]. Pacjenci zostali przydzieleni losowo do grup otrzymujących buprenorfinę w postaci przeskórnej w dawce 35 μ g/h, 52,5 μ g/h lub 70 μ g/h, lub plaster placebo nakładany na 72 godziny przez okres do 15 dni. Wykazano, że przeskórna buprenorfina jest skutecznym analgetykiem w przewlekłym, ciężkim bólu w badanej grupie, zaobserwowano także wydłużony czas trwania snu i zmniejszenie konieczności stosowania dodatkowych doustnych leków przeciwbólowych.

Czwarte wieloośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie w grupach równoległych objęło 137 chorych z bólem nowotworowym lub nienowotworowym (NCP, *non-cancer related pain*) [127]. Po 6-dniowej otwartej fazie wprowadzającej z użyciem buprenorfiny w postaci podjęzykowej w dawce 0,8–1,6 mg/d. w zależności od potrzeby pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących 3 kolejne nakładane na 72 godziny plastry z buprenorfiną w dawce 35 µg/h albo z placebo. W tym badaniu buprenorfina w postaci przezskórnej zapewniała odpowiednie złagodzenie bólu i poprawę w zakresie intensywności bólu i długości snu wolnego od bólu.

We wszystkich badaniach wykazano, że buprenorfina jest skuteczna i dobrze tolerowana, ale po raz kolejny nie przeprowadzono specyficznych badań w grupie osób starszych. Jednak w postmarketingowym badaniu nadzorującym 13 179 pacjentów (średnia wieku i mediana 68 lat) [130], z których 1/3 cierpiała z powodu bólu nowotworowego, wykazano, że buprenorfina w postaci przezskórnej zapewnia skuteczne, trwałe i zależne od dawki działanie przeciwbólowe, niezależnie od wieku.

Metadon. Znaleziono 9 randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych z zastosowaniem metadonu w bólu nowotworowym (tab. 7), głównie porównujących metadon z morfiną. Nie ma jednak danych dotyczących w sposób szczególny osób starszych.

Zalecenia dotyczące zastosowania opioidów w bólu nowotworowym. Opioidy z III stopnia drabiny analgetycznej według WHO stanowią podstawę w leczeniu bólu u pacjentów z chorobą nowotworową, jednak od wielu lat najczęściej stosowano morfinę. Istnieją dane naukowe o wysokim poziomie wiarygodności (Ib lub IIb), chociaż większość badań obejmowała tylko nieliczne grupy chorych. Na podstawie tych badań wszystkie opioidy uważa się za skuteczne w leczeniu bólu nowotworowego, ale nie istnieją żadne dostępne, dobrze zaprojektowane badania, przeprowadzone szczególnie w grupie starszych pacjentów z chorobą nowotworową. Spośród dwóch opioidów, które są dostępne w postaci przezskórnej — fentanylu i buprenorfiny — fentanyl przebadano najlepiej, jednak na podstawie opublikowanych danych obydwa leki wydają się skuteczne, wykazują niską toksyczność i dobry profil tolerancji, szczególnie w małych dawkach.

Ból nienowotworowy

Częste przyczyny NCP obejmują *osteoarthritis*, reumatoidalne zapalenie stawów oraz pólpaśec. W Stanach Zjednoczonych każdego roku odnotowuje się ponad milion nowych przypadków pólpaśca [144], z których u około 10–15% pacjentów rozwija się neuralgia popólpaścowa (PHN *postherpetic neuralgia*).

Wśród chorych na pólpaśca znajduje się spora liczba osób starszych — prawie połowa starszych pacjentów powyżej 60. roku życia z pólpaścem cierpi z powodu przetrwałego bólu neuropatycznego [144–146]. Neuralgia popólpaścowa zwykle jest oporna na typowe leczenie przeciwbólowe, a leczenie farmakologiczne obejmuje szeroki zakres leków i dróg podawania [147, 148]. Najczęściej stosowanymi środkami są leki doustne. Obecnie standardowe leczenie PHN obejmuje różne trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylinę, dezypraminę i klomipraminę) w monoterapii albo w połączeniu z innymi lekami, takimi jak karbamazepina czy opioidy.

Niestety, w próbach klinicznych tylko około 50% pacjentów leczonych z powodu PHN trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi doświadcza złagodzenia bólu przy nieobecności niemożliwych do tolerowania działań niepożądanych. Istnieją różne opcje terapeutyczne dla tych pacjentów, ale zwykle główną rolę w wyborze leku przeciwbólowego odgrywają działania niepożądane. Szczególnie rozpatruje się względną toksyczność u osób starszych, np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAIDs, *nonsteroidal antiinflammatory drugs*) względem przewodu pokarmowego lub inhibitorów COX-2, NSAIDs w stosunku do układu sercowo-naczyniowego. Ze względu na te działania toksyczne często włącza się leki, kierując się bardziej tradycyjnym podejściem do drabiny analgetycznej. W tego typu sytuacjach bardziej uzasadnione staje się zastosowanie opioidów w małych dawkach jako leków pierwszego rzutu [149–151].

Umiarkowany do ciężkiego NCP jest wynikiem choroby mięśniowo-szkieletowej (MSD, *musculoskeletal disease*), takiej jak osteoporoza, kompresyjne złamanie kręgow, polimialgia i choroba Pageta, jak również choroby naczyń obwodowych i inne (cukrzyca, udar, bóle pleców). Ponieważ całkowite wyleczenie często jest niemożliwe, cel leczenia zwykle ma charakter paliatywny.

Dotychczas ostatecznie nie wyjaśniono kwestii mechanizmów bólu w MSD, ale mikrozłamania wokół zmienionych zwyrodnieniowo stawów mogą powodować podwyższenie stężenia prostaglandyn, zwiększając komponentę zapalną. Może się rozwinąć znaczna hiperalgeza, powodując bolesną allodynię podczas chodzenia. Poranna sztywność jest również typowa dla zapalenia stawów, dlatego lek przeciwbólowy musi charakteryzować albo szybki początek, albo działanie przedłużone od przyjęcia leku wieczorem.

Poza kilkoma badaniami o poziomie wiarygodności danych naukowych Ib lub IIb piśmiennictwo dotyczące leczenia opioidami w NCP składa się z „badań kwestionariuszowych” lub serii przypadków nieobjętych badaniami kontrolowanymi (tab. 8). Mimo to dostępne dane sugerują, że chorzy z NCP mogą uzyskać skuteczny efekt przeciwbólowy, stosując stałą dawkę opioidu w postaci

Tabela 8. Opublikowane dane dotyczące leczenia opioidami bólu nienowotworowego

Table 8. Published data on management of non-cancer-related pain with opioids

| Badanie | Poziom wiarygodności danych | Pozycja piśmiennictwa |
|---|-----------------------------|-----------------------|
| Morfina o przedłużonym uwalnianiu (SR <i>sustained release</i>), ból nienowotworowy | Ila | [152] |
| Oksykodon w bólu pleców: o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu z SR | Ib | [153] |
| Oksykodon w chorobie zwyrodnieniowej stawów (OA, <i>osteoarthritis</i>): SR w dwóch dawkach w porównaniu z placebo | Ib | [166] |
| Hydromorfon SR: mieszany ból przewlekły. Brak badań w OA, osteoporozie | IIb | [102] |
| Fentanyl w postaci przeskórnej (TDF, <i>transdermal fentanyl</i>) w porównaniu z oksykodonom z acetaminofenem, ból okolicy krzyżowo-lędźwiowej | IIb | [155] |
| TDF, ból kręgosłupa z powodu osteoporozy | III | [156] |
| TDF w porównaniu z morfiną SR: ból nowotworowy i nienowotworowy | Ia/IIb | [157] |
| TDF w porównaniu z oksykodonom SR: przewlekły ból nienowotworowy | III | [158] |
| TDF w porównaniu z oksykodonom z acetaminofenem, ból okolicy krzyżowo-lędźwiowej, neuropsychologiczne skutki długotrwałego stosowania opioidów | IIb | [159] |
| TDF w porównaniu z morfiną SR: przewlekły ból nienowotworowy | Ib | [160] |
| TDF w porównaniu z oksykodonom z acetaminofenem, ból okolicy krzyżowo-lędźwiowej, zmiany w zakresie snu i senności | IIb | [161] |
| TDF w porównaniu z morfiną SR: ból mieszany, analiza zebranych danych | Ib | [14] |
| Buprenorfina w postaci przeskórnej (TDB, <i>transdermal buprenorphine</i>): przewlekły ból nienowotworowy | Ib | [124] |
| TDB: ból mieszany | Ib | [126] |
| TDB: ból mieszany | Ib | [127] |
| Metadon. Brak badań | – | |

doustnego preparatu o powolnym uwalnianiu lub przezskórnego plastra (najwygodniejszy sposób podania) [162]. Opioidy są skuteczne, ale wymagają ostrożnego indywidualnego doboru dawki ze względu na częste działania niepożądane. Zastosowanie opioidów jest ograniczone obawami pacjentów i negatywnym wpływem na równowagę i funkcje motoryczne. Przyczyną częstych wizyt osób starszych na oddziałach ratunkowych są upadki, dlatego ważne jest, aby leczenie przeciwbólne nie przyczyniało się do zaburzeń równowagi lub zawrotów głowy [163].

Zwiększa się liczba opcji w leczeniu NCP. Dostępnych jest kilka preparatów o przedłużonym uwalnianiu w formie doustnej lub plastrów. Istotną korzyścią przedłużonego uwalniania lub podawania ze stałą prędkością w porównaniu z przerywanym dawkowaniem opioidu (lub innego leku) jest utrzymanie stężenia leku w osoczu w zakresie terapeutycznym, to znaczy bez szczytów i spadków stężeń charakterystycznych dla przerywanego dawkowania, które może prowadzić albo do nieodpowied-

niego łagodzenia bólu, albo do wystąpienia nadmiernie nasilonych działań niepożądanych. Jeżeli możliwe jest osiągnięcie odpowiedniego przestrzegania zaleceń przy dawkowaniu przerywanym, wówczas oczekuje się równoważnego efektu terapeutycznego i odnotowuje się go. Jednak z różnych przyczyn nieściśle przestrzeganie zaleceń przez osoby starsze występuje dość często, zwłaszcza w przypadku opioidów. Obawa, że stała ekspozycja receptorów opioidowych na agonistę może powodować zwiększoną tolerancję i zależność nie znalazła potwierdzenia w badaniach dotyczących plastrów przezskórnych [157].

Morfina. Opisano leczenie umiarkowaną dawką do 195 mg/d. morfiny lub jej równoważnikiem przez okres do 6 lat [164] i nawet do 360 mg i 2 g/d. [165]. U chorych przyjmujących ustalone, umiarkowane dawki funkcje poznawcze są względnie niezmienione, ale mogą być upośledzone przez okres do 7 dni po zwiększeniu dawki leku [166]. Najistotniejszym czynnikiem związanym z wiekiem jest obniżenie klirensu nerkowego. Dlatego

wielu pacjentów w podeszłym wieku charakteryzuje wolne wydalanie leków i wrażliwość na środki nefrotoksyczne. Choroba o ostrym przebiegu może prowadzić do gwałtownego obniżenia klirensu nerkowego, szczególnie jeżeli towarzyszy jej odwodnienie. Dawkowanie powinno być zwykle znacznie niższe niż u młodszych pacjentów i często rozpoczyna się leczenie od 50% dawki przewidzianej dla osoby dorosłej. Powinno się stosować proste schematy leczenia i nie przepisywać leków bez ewidentnych wskazań i, jeżeli jest to tylko możliwe, zalecać przyjmowanie raz lub dwa razy dziennie.

Zalecenia dotyczące leku i jego zastosowania powinny być podane w sposób jasny — należy zapytać pacjenta nie tylko o to, czy je rozumie, ale także poprosić o powtórzenie. Pisemne instrukcje również powinny być przejrzyste i czytelne dla kogoś ze słabym wzrokiem. Morfinę podaje się w postaci tabletek doustnych o zwykłym uwalnianiu, tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, roztworu, zawiesiny lub kapsułek. Ponieważ profile farmakokinetyczne preparatów o zmodyfikowanym uwalnianiu różnią się, najlepiej, by konkretni chorzy otrzymywali cały czas lek tej samej firmy. Większość preparatów stosuje się dwa razy dziennie, a niektóre raz dziennie [167–169].

Czas osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu jest znacznie krótszy w przypadku użycia roztworów wodnych morfiny niż w przypadku doustnej tabletki (0,5 h: 1,5 h), dlatego w nagłych sytuacjach lepiej zastosować roztwory morfiny niż tabletki.

Początkową dawkę morfiny należy obliczyć tak, aby zapewnić lepszy efekt przeciwbólowy niż w przypadku każdego wcześniej stosowanego leku. Jeżeli pacjent jest wrażliwy i/lub starszy, to mała dawka (np. 5 mg co 4 h) pomoże zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia senności, splątania lub zaburzeń równowagi. Jeżeli chory otrzymywał wcześniej regularnie słaby opioid, to 10 mg co 4 godziny jest rozsądną dawką początkową lub zamiennie 20–30 mg preparatu o zmodyfikowanym uwalnianiu co 12 godzin. Następnie należy stopniowo zwiększać dawkę, aż do osiągnięcia odpowiedniego efektu przeciwbólowego, zakładając, że nie wystąpiły działania niepożądane, które mogłyby w tym przeszkodzić. „Odpowiedni” efekt przeciwbólowy to taki, który pacjent uważa za satysfakcjonujący, ponieważ analgezja całkowita nie zawsze jest ostatecznym celem.

Stopnie zwiększania dawki to zwykle 33–50% oraz 65% u chorych, którzy nigdy nie wymagali więcej niż 30 mg co 4 godziny (100 mg co 12 h w przypadku preparatów o zmodyfikowanym uwalnianiu). Pozostali będą wymagali do 200 mg co 4 godziny (600 mg co 12 h w przypadku preparatów o zmodyfikowanym uwalnianiu), czasami więcej. Jeżeli całkowita dawka dobową osiągnie 3 g bez spowodowania odpowiedniego efektu przeciwbólowego, należy podejrzewać ból oporny na opioidy i rozważyć włączenie dodatkowych leków przeciwbó-

wych innego rodzaju lub metod interwencyjnych. Jeżeli chory zgłasza się z ciężkim, niekontrolowanym bólem, metodą z wyboru jest ustalanie dawki dożylnego leku. Nie podaje się tego leku drogą domięśniową w tej ani innych sytuacjach.

Oksykodon. W dwóch krótkich badaniach dotyczących oksykodonu w dawkach do 40 mg/d. wykazano skuteczne działanie przeciwbólowe z typowymi dla opioidów działaniami niepożądanymi. Drugie badanie [154] było przedłużone o okres 6 miesięcy (z leczeniem przez dodatkowych 12 miesięcy do wyboru) i nie wykazano w nim tolerancji.

Hydromorfon. Pojedyncze badanie nad hydromorfonem [102] dostarczyło danych niższego poziomu, ale wykazano w nim odpowiednią skuteczność i tolerancję w mieszanej grupie pacjentów z nowotworem i bez nowotworu.

Fentanyl. Istnieje znaczna liczba potwierdzonych danych w odniesieniu do przezskórnego fentanylu [14, 156–161], ale mniej badań dotyczyło NCP niż bólu nowotworowego. W randomizowanym, otwartym dwuramiennym badaniu w układzie naprzemiennym [161] w obu grupach odnotowano korzyść z leczenia. Jednak pacjenci zmieniający oksykodon/acetaminofen na fentanyl w 3. miesiącu w momencie przejścia doświadczyli większego złagodzenia bólu, zaś osoby „przechodzące” z leczenia fentanylem na oksykodon/acetaminofen — nie. Zebrano wyniki 8 badań dotyczących bólu nowotworowego i nienowotworowego [14] i wykazano, że punktacja w skalach bólu była znacząco obniżona po zastosowaniu fentanylu, a działania niepożądane były częste w grupie leczonej oraz przyjmującej placebo. Wiele z nich niekoniecznie wiązało się z leczeniem, a zaprzestanie terapii było rzadsze w grupie przyjmującej fentanyl niż w grupie leczonej morfiną. W analizie pacjentów powyżej 65. roku życia z bazy danych *California Medicare* [158] oksykodon 7 razy częściej powodował zaporcia niż fentanyl. Z kolei Jamison i wsp. oceniali efekty psychomotoryczne długoterminowego zastosowania oksykodonu z acetaminofenem lub fentanylu w formie przezskórnej u 144 pacjentów z bólem okolicy krzyżowo-łędźwiowej [159]. Wszyscy badani otrzymali do rozwiązania dwa testy neuropsychologiczne (*Digit Symbol* i *Trail Making Test-B*) przed podaniem przeciwbólowego opioidu oraz po 90 i 180 dniach. Wyniki testów neuropsychologicznych poprawiły się znacząco, co sugeruje, że długoterminowe stosowanie oksykodonu z acetaminofenem lub fentanylu w postaci przezskórnej nie upośledza znacząco zdolności poznawczych ani funkcji psychomotorycznych.

Podobne korzyści odnotowano w trwającym 6 miesięcy, otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym, dwuramiennym badaniu w układzie naprzemiennym nad fentanylem w postaci przezskórnej lub oksykodonom [161].

W badaniu porównywano uwarunkowaną zdrowiem jakość życia mierzoną za pomocą kwestionariusza *Treatment Outcomes in Pain Survey* (obejmującego składową *short-form-36* oraz składową specyficzną dla bólu) u 229 pacjentów z przewlekłym bólem okolicy krzyżowo-lędźwiowej. Pacjenci otrzymujący fentanyl w formie przezskórnej wykazali znaczącą poprawę w zakresie skali funkcjonowania psychicznego kwestionariusza SF-36, bólu, postrzeganej niepełnosprawności oraz w skalach bólu totalnego podczas 3- do 6-miesięcznego okresu próby klinicznej.

Buprenorfina. W trzech kontrolowanych placebo badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby dotyczących buprenorfiny w postaci przezskórnej oceniono jej skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z bólem różnego pochodzenia, w znacznej części z bólem nienowotworowym [124, 126, 127]. Badania te dostarczyły ważnych danych naukowych, wykazując dobrą progresję dawek oraz odpowiedź, a także możliwość kontrolowania występowania działań niepożądanych za pomocą odpowiedniego doboru dawki (*patrz* także poprzedni rozdział dotyczący bólu nowotworowego).

Metadon. Nie znaleziono żadnych odpowiednich badań poświęconych zastosowaniu metadonu w NCP.

Zalecenia dotyczące zastosowania opioidów w NCP. Stale wzrasta liczba danych naukowych potwierdzających wysoką skuteczność opioidów w bólu nienowotworowym (zwiększająca się liczba danych na temat leczenia poziomu Ib lub IIb) oraz konieczność indywidualnego doboru dawki i uwzględnienia odpowiednich profili tolerancji. Nie przeprowadzono jednak badań dotyczących szczególnie osób starszych, ale można przyjąć, że opioidy wykazały skuteczność w bólu nienowotworowym, który często stanowi następstwo chorób typowych dla starszej populacji. Odpowiedni lek należy wybrać po rozważeniu kwestii bezpieczeństwa i tolerancji.

Ból neuropatyczny

Zakres wiedzy na temat bólu neuropatycznego (uszkodzenie/uraz lub ból ośrodkowy) pogłębia się na tyle, że istnieje świadomość, że inne zespoły bólowe również zawierają komponentę bólu neuropatycznego, tak jak wieloletnia OA, w której występuje mieszany zespół bólowy obejmujący ból neuropatyczny. W różnych metodach leczenia (jeden z przykładów u osób starszych może stanowić PHN) można posługiwać się monoterapią lub leczeniem łączonym z opioidami [170–172] czy lekami przeciwpadaczkowymi [173]. Niedawno Dworkin i wsp. opublikowali informacje po spotkaniu ekspertów dotyczącym leków pierwszego rzutu w bólu neuropatycznym [9]. Stosowane są różne systemy podawania leku, w tym

miejscowe nałożenie plastra lidoderm (plaster z 5-proc. lignokainą — przyp. tłum.), które w połączeniu z opioidami wykazały skuteczność, również u starszych pacjentów [174], przy czym podczas stosowania opioidów mogą być wymagane bardzo duże dawki [175]. Opublikowane dane dotyczące zastosowania opioidów w bólu neuropatycznym podsumowano w tabeli 9.

Morfina. Istnieje niewiele informacji na temat stosowania morfiny w bólu neuropatycznym u starszych pacjentów. W badaniu oceniającym morfinę *i.v.* u chorych ze stwardnieniem rozsianym [176] 4 spośród 14 chorych odpowiedziało na leczenie. W bólu pourazowym i związanym z urazem rdzenia kręgowego [177] intensywność indukowanej ocieraniem allodyni obniżyła się u wszystkich 15 chorych, jednak nie podano ich wieku. W badaniu poświęconym neuropatii cukrzycowej (n = 35) i PHN (n = 22) połączenie doustnej morfiny z gabapentyną zapewniało lepszy efekt przeciwbólowy niż monoterapia lub placebo, jednak często występowały działania niepożądane [178].

Oksykodon. Badania nad oksykodonom dotyczyły przede wszystkim bolesnej neuropatii cukrzycowej (PDN, *painful diabetic neuropathy*) i PHN. W randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w układzie naprzemiennym u 50 starszych chorych oksykodon skutecznie zmniejszał nasilenie allodyni i bólu spontanicznego i był preferowany w porównaniu z placebo [179]. W podobnym badaniu u 36 starszych pacjentów z PDN oksykodon w postaci doustnej o powolnym uwalnianiu znacząco obniżał intensywność średniego bólu dobowego i ogólną niepełnosprawność w porównaniu z placebo [190]. Dalsze randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie w układzie naprzemiennym w grupie 159 pacjentów z PDN wykazało znaczące obniżenie dobowej punktacji bólu przy zastosowaniu oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, ale 96% pacjentów zgłosiło działania niepożądane związane z opioidami [181].

Hydromorfon. Brakuje badań na temat zastosowania hydromorfonu w bólu neuropatycznym.

Fentanyl. Fentanyl w postaci preparatu przezskórnego *i.v.* jest umiarkowanie skuteczny w leczeniu bólu neuropatycznego [157, 182, 183], ale odpowiedź jest zmienna nawet w przypadku zastosowania dużych dawek 100 $\mu\text{g/h}$ w postaci przezskórnej lub 5 $\mu\text{g/kg/h}$ we wlewie *i.v.* U pacjentów często występowały działania niepożądane, szczególnie nudności. W tych badaniach skuteczność przeciwbólowa była niezależna od rodzaju bólu neuropatycznego, a liczba osób, które nie odpowiedziały na leczenie, była znaczna. Wszystkie 3 badania objęły starszych pacjentów. Wyniki były takie same w przypadku postaci dożylnych i przezskórnych leku.

Tabela 9. Opublikowane dane dotyczące zastosowania opioidów w leczeniu bólu neuropatycznego

Table 9. Published data for the use of opioids in neuropathic pain

| Substancja | Badanie | Poziom wiarygodności danych | Pozycja piśmiennictwa |
|--------------|--|-----------------------------|-----------------------|
| Morfina | <i>i.v.</i> w stwardnieniu rozsianym | IIb | [176] |
| | <i>i.v.</i> w bólu ośrodkowym | Ib | [177] |
| | Doustnie z gabapentyną w PHN, PDN | Ib | [178] |
| Oksykodon | Doustnie — PHN | Ib | [179] |
| | Postać o kontrolowanym uwalnianiu — PDN | Ib | [180] |
| | Postać o kontrolowanym uwalnianiu — PDN | Ib | [181] |
| Hydromorfon | Brak dostępnych badań | | |
| Fentanyl | <i>i.v.</i> w porównaniu z diazepamem | Ib | [182] |
| | Postać przeskórna w porównaniu z placebo | IIa | [157] |
| | Postać przeskórna w porównaniu z placebo | III | [183] |
| Buprenorfina | Podtwardówkowo — ból fantomowy | III | [84] |
| | <i>i.v.</i> po torakotomii (i) | IIb | [85] |
| | <i>i.v.</i> po torakotomii (ii) | Ib | [86] |
| | Postać przeskórna — ból neuropatyczny i nocycyptywny | III | [87] |
| | Postać przeskórna — mieszany ból neuropatyczny | III | [23] |
| | Postać przeskórna — mieszany ból neuropatyczny | Ib | [124] |
| | Postać przeskórna — mieszany ból neuropatyczny | Ib | [126] |
| Metadon | Doustny — mała dawka | Ib | [188] |
| | Badanie wskaźnika doustny metadon/morfina | III | [189] |

PHN (*post-herpetic neuralgia*) — neuralgia popółpaścowa; PDN (*painful diabetic neuropathy*) — bolesna neuropatia cukrzycowa

Buprenorfina. Buprenorfina okazała się skuteczna w bólu neuropatycznym, ale informacje dotyczące starszych pacjentów są nieliczne — 2 starszych chorych z bólem fantomowym kończyn było z powodzeniem leczonych buprenorfiną podawaną podtwardówkowo [184]. Buprenorfinę *i.v.* stosowano w leczeniu pooperacyjnego i rozpoczynającego się bólu neuropatycznego u kolejnych 42 chorych poddanych torakotomii w celu resekcji płuca [185]. W podwójnie ślepej, randomizowanej, kontrolowanej próbie klinicznej przeprowadzonej w grupie 21 pacjentów po zabiegu chirurgicznym wykazano, że zastosowanie buprenorfiny zmniejszało ból, jednak w dawkach większych niż były potrzebne w bólu nocycyptywnym [186]. W retrospektywnym, wieloośrodkowym badaniu 237 pacjentów z bólem związanym z urazem nerwu [23] stosowano buprenorfinę w postaci przeskórnej, która skutecznie łagodziła ból neuropatyczny. Podobne wyniki uzyskano w przypadku pojedynczych pacjentów [187] i w 3 wczesnych badaniach, w których poza innymi jako wskazanie uwzględniono ból neuropatyczny [124, 126, 187].

Metadon. Metadon oceniano w 2 badaniach. Jedno z nich było badaniem randomizowanym, przeprowadzo-

nym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanej placebo i obejmowało 18 pacjentów w różnym wieku, także starsze osoby [183]. Mniejsze dawki metadonu nie miały wpływu na ból neuropatyczny, ale większe dały statystycznie znaczącą poprawę w zgłaszanej ocenie punktowej bólu. Jednak kilku pacjentów wycofało się całkowicie z badania (7 z nich przerwało udział w badaniu z powodu działań niepożądanych). Retrospektywna analiza dokumentacji 34 chorych w różnym wieku z bólem neuropatycznym i nieneuropatycznym wykazała, że metadon był skuteczny w leczeniu zarówno bólu neuropatycznego, jak i nieneuropatycznego [190].

Zalecenia dotyczące zastosowania opioidów w bólu neuropatycznym. W przeszłości dyskutowano rolę opioidów w leczeniu bólu neuropatycznego, jednak obecnie jest coraz szerzej akceptowana. Większość danych naukowych związanych z leczeniem dotyczy poziomu II lub III i sugeruje, że wcześniejsze włączenie opioidów może być korzystne, przynajmniej u części chorych. Buprenorfina wykazuje wyraźne korzystne działanie w łagodzeniu objawów bólu neuropatycznego, co jest związane z jej specyficznym profilem farmakologicznym.

Bezpieczeństwo i tolerancja

Niepożądane interakcje lekowe i działania niepożądane

Profil tolerancji opioidów jest bardzo istotny u starszych pacjentów, ponieważ działania niepożądane, które mają minimalne znaczenie u młodszych chorych, takie jak senność, zawroty głowy i zaburzenia równowagi, mogą mieć poważne konsekwencje u wrażliwych pacjentów, którzy, niezależnie od leczenia, są bardziej narażeni na upadki. Częste objawy niepożądane związane ze stosowaniem opioidów obejmują:

- zaparcia, nudności i wymioty;
- sedację;
- upośledzony osąd sytuacji;
- upośledzone funkcje psychoruchowe;
- depresję oddechową.

Można je ograniczyć w przypadku wszystkich opioidów poprzez stosowanie małych dawek początkowych, dłuższych przerw między kolejnymi dawkami i stopniowego zwiększania dawek. Jednak zaparcia, nudności i wymioty często wymagają profilaktyki lub leczenia.

Układ pokarmowy. U starszych pacjentów często występują: podwyższone pH soku żołądkowego, zwolniona motoryka żołądka i jelit, obniżona aktywność enzymów i zmniejszone wchłanianie. Zmiany te objawiają się wydłużonym czasem pasażu przez jelito grube, częstymi zaparciami oraz dyskomfortem ze strony przewodu pokarmowego. Zaparcia są powszechnie znanym i często występującym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych, które jest silniej wyrażone u pacjentów z gorszą funkcją przewodu pokarmowego. Oczywiście jest, że w starszej populacji zaparcia, także bardzo ciężkie, są dolegliwością często odczuwaną przez chorych, dlatego nie preferuje się sposobów leczenia, które mogą spowodować ich wystąpienie. Chociaż zaparcia można leczyć za pomocą środków przeczyszczających i innymi sposobami [191], czasami mogą one stanowić tak duży problem, że chory będzie wymagał zmiany opioidu. Buprenorfina i prawdopodobnie przezskórny fentanyl rzadziej powodują zaparcia niż morfina i oksykodon i mogą być częściej stosowane niż inne opioidy, gdy nie można w prosty sposób poradzić sobie z zaparciami [87, 128].

Działania na CNS. Istotnym zagadnieniem u osób starszych jest neurotoksyczność opioidów objawiająca się w postaci omamów, splątania i zaburzeń poznawczych. Większość opioidów podawanych przez długi czas w dużych dawkach powoduje takie objawy, zwłaszcza u odwodnionych, ciężko chorych pacjentów z upośledzeniem funkcji nerek. Jest to szczególnie szkodliwe dla

osób starszych, które cechuje podwyższone ryzyko upadków i w konsekwencji złamań kostnych.

Wykazano, że wszystkie opioidy poza buprenorfiną wywierają działanie na CNS, chociaż odnośnie do zastosowania buprenorfiny potrzeba więcej danych dotyczących tej grupy chorych. Duńskie badanie przeprowadzone na podstawie narodowego rejestru wykazało, że zastosowanie morfiny i innych opioidów, w tym fentanylu i oksykodonu, zwiększało ryzyko złamań. Podejrzewa się, że może to mieć związek z ryzykiem upadków spowodowanych działaniem na CNS lub wypadkami będącymi skutkami zmienionego stanu świadomości. Wzrost ryzyka złamań był najniższy u pacjentów przyjmujących buprenorfinę [192].

Uzależnienie. Niesatysfakcjonujące leczenie przeciwbólowe może skłaniać chorych na nowotwór do skarg i żądania opioidów; takie zachowanie przypomina zachowanie osoby uzależnionej i tacy chorzy mogą być błędnie postrzegani przez osoby pracujące w służbie zdrowia jako uzależnieni. Właściwie jest to stan jatrogenny, który określono „pseudouzależnieniem” i można go uniknąć, słuchając pacjenta, przeprowadzając dokładną ocenę bólu i lecząc go [193].

Ryzyko uzależnienia lub niewłaściwego używania opioidów można monitorować, rozpoznając opisane cechy charakterystyczne, takie jak brak działania leku i częste żądania zwiększenia dawki, które mogą pomóc lekarzowi podjąć decyzję o przepisaniu opioidu [194], a także dzięki odpowiednim powtarzanym badaniom kontrolnym i obserwacji. Portnoy podaje 3 typy niewłaściwych zjawisk, które charakteryzują uzależnienie: utratę kontroli nad stosowaniem leku, przymus stosowania leku i ciągłe stosowanie mimo szkód [195].

Jakkolwiek przegląd 24 prac dokonany przez Fishbain i wsp. wykazał, że zachowanie charakterystyczne dla uzależnienia nie było częste w ogólnej populacji z bólem przewlekłym (3,2–18,9%) [196], a przykłady z badań nad bólem pooperacyjnym wskazują, że uzależnienie praktycznie nie istnieje [197–199]. Ponadto McQuay i Evans donieśli, że zastosowanie opioidów w celach medycznych nie generuje „ulicznych narkomanów” [194, 200]. Podsumowując, w wielu badaniach klinicznych wykazano, że długoterminowe leczenie opioidami można prowadzić bez zwiększania dawek lub tolerancji na uzyskiwany efekt. Takie przekonanie o leczeniu opioidami powinno być przekazywane zarówno niebędącym specjalistami pracownikom służby zdrowia, jak i opinii publicznej.

Interakcje lekowe. Przeciętny rezydent domu opieki przyjmuje 7 przepisanych leków, a przeciętna osoba starsza przyjmuje 2–4 zaleconych leków na dobę. Prawdopodobieństwo interakcji lekowych wzrasta prawie wykładniczo wraz z liczbą przepisanych leków [201] i dlatego im więcej pacjent zażywa leków, tym większe jest

Tabela 10. Farmakokinetyczne interakcje opioidów

Table 10. Pharmacokinetic interactions of opioids

| Opioid | Metabolizowany głównie przez | Interakcje lek-lek | Poziom wiarygodności danych |
|-----------------|--------------------------------|---|-----------------------------|
| Morfina | UGT 2B7 UGT 1A3 | Ranitydyna, rifampicyna, walspodar | IIb IIb |
| Oksykodon | C60 2D6 | Małe prawdopodobieństwo powodowania interakcji | IV |
| Hydromorfon | UGT WB7 UGT 1A3 | Bardzo mało danych na temat możliwych działań | IV |
| Fentanyl TD | CYP 3A4 | Ritonawir: ↑ stężenia fentanylu | Ib |
| Buprenorfina TD | CYP 3A4 | Opisywano jedynie pomniejsze działania | IV |
| Metadon | CYP 3A4 CYP 2B6 CYP 2C19 | Leki indukujące i inhibitory odpowiednich enzymów CYP | IV |

prawdopodobieństwo interakcji międzylekowej oraz nasilenie działań niepożądanych. W związku z tym preferuje się leki przeciwbólowe o najniższym poziomie interakcji lekowych (tab. 10).

Należy uwzględnić pewną liczbę interakcji w przypadku morfiny, fentanylu i tramadolu, biorąc pod uwagę ich metabolizm przez enzymy wątrobowe, na które mogą wpływać inne leki. Dodatkowo, niektóre opioidy są metabolizowane przez izoenzymy CYP P450, w przypadku których mówi się o polimorfizmie genetycznym w populacji, co może odpowiadać za częstsze działania niepożądane lub niewielką skuteczność u pacjentów dotkniętych bólem. Podobnie może być w przypadku stosowania oksykodonu i tramadolu, które są metabolizowane przez CYP 2D6. Buprenorfina jest metabolizowana przez CYP 3A4, jednak [202] ta ścieżka prawdopodobnie odgrywa mniej istotną rolę w metabolizmie buprenorfiny. Tak czy inaczej, opisano interakcję *in vitro* między buprenorfiną i inhibitorami proteaz (takimi jak indinawir) oraz azolowymi lekami przeciwgrzybicznymi [203]. Nie wiadomo, czy doprowadzi to do klinicznie istotnych zmian dotyczących stężeń leków w osoczu podczas leczenia. Buprenorfina, w przeciwieństwie do większości leków, które wiążą się z albuminą, wiąże się z α - i β -globulinami. Z tego względu prawdopodobieństwo interakcji międzylekowej, wynikającej z wiązania z białkami, w przypadku tego leku jest niewielkie [204, 205].

Znaczenie systemu CYP 450 odgrywa ważną rolę przy stosowaniu polifarmakoterapii w szczególnych populacjach pacjentów, takich jak osoby starsze. Cytochrom P450 stanowi jedną z najważniejszych ścieżek metabolizmu leków dla 60–70% wszystkich leków, w tym statyn, selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, NSAID, inhibitorów pompy protonowej,

leków uspokajających i nasennych oraz β -adrenolityków. Sześćdziesiąt siedem procent pacjentów przyjmujących opioidy przyjmuje także co najmniej jeden inny zalecony lek [206]. Czterdzieści procent osób po 65. roku życia przyjmuje 5 lub więcej różnych leków na tydzień, przy czym 12% przyjmuje 10 lub więcej. Większość pacjentów poddawana jest polifarmakoterapii, obejmującej leki dostępne bez recepty, psychiatryczne, psychoaktywne, leki działające na CNS i/lub inne leki na inne choroby [207]. Koszt leczenia niepożądanych reakcji lekowych związanych z polifarmakoterapią przekracza w Stanach Zjednoczonych milion dolarów rocznie. Aż 28% działań niepożądanych można by uniknąć i są one najczęściej związane z lekami stosowanymi w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego, diuretykami, opioidowymi lekami przeciwbólowymi, lekami przeciw cukrzycowymi i antykoagulantami [208]. Buprenorfina, w przeciwieństwie do większości leków, wiąże się z α - i β -globulinami [209] i dlatego, teoretycznie, jej interakcje międzylekowe są nieliczne (tab. 11–13).

Zalecenia dotyczące wyboru opioidu z uwzględnieniem profilu tolerancji. Profil działań niepożądanych opioidów jest różnorodny. Ponieważ konsekwencje działań niepożądanych u osób starszych mogą być poważne, należy stosować leki, które wykazują korzystny profil tolerancji (zwłaszcza z uwzględnieniem wpływu na CNS i przewód pokarmowy) i te, które będą możliwie najbezpieczniejsze w przypadku przedawkowania. Stopniowe ustalanie dawek pomaga zmniejszyć częstość działań niepożądanych. Preparaty o przedłużonym uwalnianiu, także postacię przezskórne, przyczyniają się do poprawy przestrzegania zaleceń przez pacjenta [22, 23].

Tabela 11. Interakcje farmakokinetyczne

Table 11. Pharmacokinetic interactions

| Opioid | Interakcje farmakokinetyczne |
|-------------------------|---|
| Buprenorfina [205, 210] | <p>W 30% metabolizmu buprenorfiny pośredniczy cytochrom (CYP) 3A4.</p> <p>Nowe badania wskazują, że buprenorfina i norbuprenorfina nie powinny powodować klinicznie istotnych interakcji lekowych z innymi lekami metabolizowanymi przez wątrobowe P450.</p> <p>Inhibitory lub środki indukujące CYP 3A4 nie powinny powodować znaczącej zmiany metabolizmu lub działania buprenorfiny.</p> <p>Ze względu na niskie stężenia w osoczu osiągnięte po aplikacji przezskórnej buprenorfiny nie powinna powodować znaczącej zmiany metabolizmu innych leków.</p> |
| Morfina [211, 212] | <p>Mimo że niewielka część morfiny (< 5%) ulega demetylacji dla celów praktycznych, uważa się, że prawie cała morfina jest przekształcana do metabolitów glukuronianowych; spośród nich morfino-3-glukuronian jest obecny w osoczu w najwyższym stężeniu po podaniu doustnym.</p> <p>UGT 2B7 i UGT 1A3 to enzymy odpowiedzialne za glukuronizację morfiny; M6G jest aktywnym metabolitem, który znacząco przyczynia się do przeciwbólowego działania morfiny, zaś M3G jest nieaktywny jako środek przeciwbólowy, ale może wywierać paradoksalne ośrodkowe działanie neuro pobudzające.</p> |
| Fentanyl [213] | <p>Równoczesne stosowanie fentanylu i silnych inhibitorów CYP P450 3A4 (ritonawir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomycyna, klarytromycyna, nelfinawir i nefazodon) może prowadzić do wzrostu stężenia fentanylu w osoczu, co może zwiększać lub wydłużać działania niepożądane leku i powodować potencjalnie śmiertelną depresję oddechową.</p> <p>Należy uważnie monitorować chorych otrzymujących fentanyl i silne inhibitory CYP 3A4 przez dłuższy czas i w razie konieczności zmodyfikować dawkę.</p> |
| Metadon [214] | <p>Metadon jest głównie metabolizowany poprzez N-demetylację do nieaktywnego metabolitu, 2-etylidieno-1,5-dimetylo-3,3-difenylpirrolidenu (EDDP). Za konwersję metadonu do EDDP i innych nieaktywnych metabolitów, które są wydalane głównie z moczem, odpowiadają enzymy CYP P450, zwłaszcza CYP 3A4 i w mniejszym stopniu CYP 2D6.</p> |
| Oksykodon [215] | <p>Chlorowodorek oksykodonu jest w dużym stopniu metabolizowany do noroksykodonu, oksymorfonu i ich glukuronianów. Głównym krążącym metabolitem jest noroksykodon ze wskaźnikiem AUC równym 0,6 względem oksykodonu.</p> <p>Noroksykodon opisuje się jako znacznie słabszy analgetyk niż oksykodon. Oksymorfon, chociaż wykazuje właściwości przeciwbólowe, jest obecny w osoczu jedynie w niskich stężeniach. Korelacja między stężeniami oksymorfonu i działaniami opioidowymi była znacznie słabsza niż w przypadku stężeń oksykodonu w osoczu. Nie jest znany profil aktywności przeciwbólowej innych metabolitów. W powstawaniu oksymorfonu, ale nie noroksykodonu, pośredniczy CYP P450 2D6 i dlatego teoretycznie na jego powstawanie mogą mieć wpływ inne leki.</p> |
| Hydromorfon [216] | <p>Metabolity hydromorfonu znaleziono w osoczu, moczu i układach testowych ludzkich hepatocytów. Jednak nie wiadomo, czy hydromorfon jest metabolizowany przez system enzymów CYP P450. Hydromorfon jest słabym inhibitorem ludzkich rekombinowanych izoform CYP, obejmujących CYP 1A2, 2A6, 2C8, 2D6 i 3A4 z IC50 > 50 μM. Dlatego hydromorfon nie powinien hamować metabolizmu innych leków metabolizowanych przez te izoformy CYP.</p> |

UGT — glukuronylotransferaza; M3G — 3-glukuronian morfiny; M6G — 6-glukuronian morfiny; AUC (area under curve) — pole pod krzywą

Tabela 12. Ścieżki metabolizmu opioidów: istotność interakcji lek-lek
 Table 12. Pathways of opioid metabolism: relevance to drug-drug interactions

| Opioid | Metabolizowany głównie przez | Aktywne metabolity? | Udowodnione interakcje lek-lek | Poziom wiarygodności danych |
|-----------------------|------------------------------|---------------------|---|-----------------------------|
| Morfina [217, 218] | UGT 2B7 | (M3G) | Ranitydyna, rifampicyna | IIb |
| | UGT 1A3 | M6G | Inhibitory P-glikoproteiny:walspodar | IIb |
| Buprenorfina TD [202] | CYP 3A4 | – | Nie opisano ani nie oczekuje się | IV |
| Fentanyl TD [219] | CYP 3A4 | – | Ritonawir:fentanyl | Ib |
| Oksykodon [215] | CYP 2D6 | Oksymorfon | Mało prawdopodobne, żeby miał jakikolwiek wpływ | IV |
| Hydromorfon [216] | UGT 2B7 | H6G | Bardzo mało danych na temat potencjalnego wpływu zahamowania lub indukcji enzymów | IV |
| | UGT 1A3 | (H3G) | | |
| Tramadol [220] | CYP 2D6 | M1 | Działanie karbamazepina:tramadol | Ib |
| | | | Chinidyna:tramadol, M1 | IIb |

TD (*transdermal*) — przeskórny; UGT— glukuronylotransferaza; M3G — 3-glukuronian morfiny; M6G — 6-glukuronian morfiny; CYP — cytochrom

Tabela 13. Przegląd często stosowanych metod leczenia bólu

Table 13. Overview of common pain therapies

| Preparat | Aktywne składniki | Dawkowanie | Metabolizm (CYP 450) |
|------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--|
| OPANA® ER | Oksymorfon [221] | Co 12 h [221] | Brak interakcji lek-lek z CYP 450 w klinicznie istotnych dawkach [221] |
| OxyContin® | Oksykodon [222] | Co 12 h [222] | 2D6, 3A4 [222] |
| Vicodin® Lortab® | Hydrokodon + acetaminofen [223, 224] | Co 4–6 h w razie potrzeby [223, 224] | 2D6* [225] |
| Ultram® | Tramadol [220] | Co 4–6 h [220] | 2D6 [220] |
| Percocet® | Oksykodon + acetaminofen [226] | Co 6 h [226] | 2D6, 3A4 [222, 226] |
| Kodeina | Kodeina [227] | Co 4 h w razie potrzeby [227] | 2D6† [228] |
| Avinza® | Morfina [229] | Co 24 h [229] | Sprzęgana w wątrobie [227] |
| Kadian® | Morfina [230] | Co 12–24 h [230] | Sprzęgana w wątrobie [229] |

Uwagi: Avinza® jest zarejestrowanym znakiem towarowym King Pharmaceuticals.
 Kadian® jest zarejestrowanym znakiem towarowym Alpharma Pharmaceuticals LLC.
 Lortab® jest zarejestrowanym znakiem towarowym UCB Pharma, Inc.
 OPANA® jest zarejestrowanym znakiem towarowym Endo Pharmaceuticals.
 OxyContin® jest zarejestrowanym znakiem towarowym Purdue Pharma L.P.
 Percocet® jest zarejestrowanym znakiem towarowym Endo Pharmaceuticals.
 Ultram® jest zarejestrowanym znakiem towarowym Ortho-McNeil Pharmaceuticals.
 Vicodin® jest zarejestrowanym znakiem towarowym Abbott Laboratories.

Szczególne aspekty bezpieczeństwa

Upośledzona funkcja wątroby i nerek. Istniejące opioidy różnią się pod względem farmakokinetyki w przypadku upośledzonej funkcji wątroby i nerek (tab. 4, 5).

Morfina jest metabolizowana w wątrobie przede wszystkim do przeciwbólowo nieaktywnego M3G i M6G, który jest silnym środkiem przeciwbólowym [26]. Oba metabolity są w całości eliminowane przez nerki i wydalane z moczem. Szybkość eliminacji metabolitów jest obniżona w przypadku upośledzenia funkcji nerek, w której dochodzi do kumulacji obu metabolitów. Kumulacja powoduje podwyższenie stężeń M3G i M6G w osoczu, a w szczególności wzrostu stężenia M6G, ale M3G również może spowodować zatrucie.

Aktywne metabolity oksykodonu mogą ulegać kumulacji w niewydolności nerek. Glukuronian, jedyny aktywny metabolit hydromorfonu, działa neuropobudzająco i może ulegać akumulacji w niewydolności nerek.

Fentanyl jest metabolizowany przez wątrobę, przede wszystkim do nieaktywnego norfentanylu i kilku innych niewyszczególnionych nieaktywnych metabolitów. Prawie 10% substancji aktywnej nie jest metabolizowane, mniej niż 10% nieaktywnego metabolitu (norfentanylu) jest eliminowane przez układ żółciowy i wydalane z kałem. Większość metabolitów (ok. 75%) jest eliminowana z moczem. W przypadkach upośledzenia funkcji nerek klirens fentanylu jest obniżony, a okres półtrwania leku — wydłużony. Nie zbadano na szeroką skalę kinetyki fentanylu u starszych pacjentów. Pacjenci z upośledzoną funkcją nerek lub starsi pacjenci przyjmujący fentanyl w leczeniu przeciwbólowym muszą być bardzo wnikliwie monitorowani. Nie ma wystarczających informacji, by sformułować zalecenia dotyczące fentanylu u chorych z upośledzoną funkcją nerek lub wątroby. Jeżeli fentanyl stosuje się u tych pacjentów, należy to robić ostrożnie ze względu na jego wątrobowy metabolizm i nerkowe wydalanie.

W przypadku buprenorfiny około 2/3 leku w ogóle nie podlega przemianie, a reszta jest metabolizowana przez wątrobę, gdzie trzema głównymi metabolitami są: norbuprenorfina, buprenorfino-3-glukuronian i glukuronian norbuprenorfiny. Około 2/3 macierzystego leku jest eliminowane przez układ żółciowy z kałem. Metabolity są eliminowane przez układ żółciowy i nerki. Całkowita ekspozycja nerek na metabolity buprenorfiny jest bardzo mała. W przypadku upośledzenia funkcji wątroby okres półtrwania leku jest wydłużony, ale ze względu na małą aktywność metabolitów nie ma to istotnego znaczenia klinicznego. Mimo to zaleca się uważne monitorowanie chorych z upośledzeniem funkcji wątroby. W przypadkach upośledzenia funkcji nerek nie obserwowano klinicznie istotnej akumulacji metabolitów, dlatego zmniejszenie dawki leku nie jest konieczne.

Ważne jest, aby mieć świadomość kumulacji metabolitów pewnych opioidów, takich jak morfina, u starszych pacjentów z upośledzoną funkcją wątroby i nerek. W praktyce należy unikać takiej kumulacji poprzez stosowanie środków, takich jak hydromorfon i buprenorfina.

Zalecenia dotyczące zastosowania opioidów u starszych pacjentów z upośledzoną funkcją nerek i wątroby. U starszych osób często występuje upośledzenie funkcji narządów wydalniczych, zwłaszcza nerek. U osób starszych i chorych z niewydolnością nerek okres półtrwania aktywnego leku i metabolitów jest wydłużony w przypadku wszystkich opioidów, poza buprenorfiną. Dlatego zaleca się zmniejszenie dawek, wydłużenie czasu między kolejnymi dawkami i monitorowanie klirensu kreatyniny. Oksykodon, hydromorfon i buprenorfina prawdopodobnie są bezpiecznymi opioidami w terapii u starszych osób [25].

Depresja oddechowa. W powstawaniu depresji oddechowej pośredniczy opioidowy receptor μ i w przypadku stosowania pełnych agonistów (tj. morfina i fentanyl) istnieje jasny, zależny od dawki efekt, który przy dużych dawkach lub w połączeniu z innymi lekami działającymi depresyjnie na CNS prowadzi do bezdechu [231, 232]. Depresja oddechowa jest rzadka u pacjentów stosujących opioid pierwszy raz, jeżeli rozpoczyna się leczenie od małych dawek i odpowiednio się je zwiększa. Jednak należy być ostrożnym, stosując opioidy u bardzo starych i otępiąłych pacjentów oraz u osób z chorobami płuc (tj. przewlekłe zapalenie oskrzeli, stwardnienie rozsiane, przewlekła obturacyjna choroba płuc itd.), jak również u osób, które otrzymują inne leki działające na CNS, wpływające na oddychanie.

Morfina, oksykodon, hydromorfon, fentanyl i metadon powodują zależną od dawki depresję oddechową, z bezdechem przy zastosowaniu dużych dawek.

Dla buprenorfiny dobrze określono efekt pułapowy w zakresie depresji oddechowej i częstość oddechów rzadko spada poniżej 10 na minutę (50% wartości wyjściowej) [233]. Przyczyna tego korzystnego efektu jest niejasna. Możliwe, że wewnętrzna aktywność receptorowa powodująca działanie przeciwbólowe jest niższa niż konieczna, żeby wywołać depresję oddechową. Depresja oddechowa po zastosowaniu buprenorfiny może zostać odwrócona za pomocą antagonisty receptora opioidowego, takiego jak nalokson, ale wówczas trzeba go podawać we wlewie ciągłym przez co najmniej 90 minut lub dłużej (nie tylko do momentu normalizacji oddechu) [234].

Leki działające depresyjnie na CNS, takie jak benzodiazepiny, barbiturany, leki przeciwdepresyjne, pochodne fenotiazyny oraz alkohol, podwyższają ryzyko depresji oddechowej, jeśli są przyjmowane razem z jakimkolwiek opioidowym lekiem przeciwbólowym [235, 236] — nawet do wystąpienia zupełnego bezdechu.

Zalecenia dotyczące interpretacji danych na temat opioidów i depresji oddechowej. Depresja oddechowa jest poważnym zagrożeniem dla pacjentów leczonych opioidami, na przykład z chorobą płuc lub przyjmujących równocześnie leki działające na CNS związane z hipowentylacją. Nie wszystkie opioidy w równym stopniu powodują depresję oddechową — buprenorfina jest jedynym opioidem wykazującym efekt pułapowy w zakresie depresji oddechowej. Lecząc pacjentów obciążonych ryzykiem problemów oddechowych, należy wziąć pod uwagę różne cechy opioidów w zakresie działania na oddychanie.

Immunosupresja. Z wiekiem dochodzi do stopniowego pogorszenia reaktywności układu odpornościowego (immunostarczenie), co prowadzi do zwiększonej podatności na choroby zakaźne [237], nowotwory i obniżenia zdolności do zwalczania tych chorób. Wytwarzanie limfocytów T jest obniżone, a produkcja limfocytów B w szpiku kostnym maleje. Obniżona jest liczba neutrofilów i granulocytów, które produkują mniej reaktywne formy tlenu. Zmniejszona jest również produkcja reaktywnych form tlenu i cytokin przez makrofagi [238], zwiększone jest natomiast wytwarzanie prostaglandyn, prowadzące do powstania środowiska prozapalnego. Zwiększa się liczba komórek *natural killer*, ale funkcjonalnie są one mniej aktywne [239]. To ogólne pogorszenie odpowiedzi immunologicznej sprawia, że osoby starsze są szczególnie narażone na infekcje, gdy dochodzi do dalszej immunosupresji — podczas zabiegu operacyjnego czy w obecności leków immunomodulujących. Ponadto, dobrze wiadomo, że sam ból jest wyjątkowym stresorem i ma zarówno składowe psychologiczne, jak i fizjologiczne. Połączona odpowiedź CNS i osi podwzgórze–przysadka na odczuwany stres obejmuje złożoną sieć sygnałów, z udziałem katecholamin, peptydów (tj. endorfiny) oraz kortykosteroidów (tj. kortyzol). Wszystkie te czynniki mogą prowadzić do immunosupresji. Złagodzenie bólu jest korzystne dla działania układu odpornościowego, jednak kilka opioidów wykazuje wewnętrzną aktywność immunosupresyjną.

Morfina jest najbardziej immunosupresyjnym z opioidów, działając poprzez receptor opioidowy μ [240]. Receptory te znajdują się na wszystkich komórkach układu odpornościowego i są pobudzane bezpośrednio przez morfinę. Obecne są także pośrednie działania poprzez oś podwzgórze–przysadka–nadnercza i współczulny układ nerwowy. Pierwsza z nich powoduje uwolnienie glikokortykoidów, a drugi — norepinefryny, która wiąże się z leukocytami, modulując funkcje immunologiczne [241]. Profil immunofarmakologiczny silnego opioidu — fentanylu nie wydaje się różnić od profilu morfiny. Fentanyl podawany zwierzętom doświadczalnym indukował jednoznaczną, zależną od dawki, immunosupresję [242, 243]. Immunosupresyjne właściwości fen-

tanylu zostały powielone u człowieka, ponieważ, jak wykazano, wpływa na odpowiedź komórkową u ludzi, a immunomodulacja wydaje się zależna od dawki. Jednak nieliczne badania przeprowadzone u ludzi odnosiły się jedynie do intensywnego leczenia fentanylem [244, 245].

Nie jest jasne, dlaczego inne opioidy, które także łączą się z receptorem μ , nie hamują układu odpornościowego; donoszono, że buprenorfina, hydromorfon i oksykodon są mniej immunosupresyjne niż morfina [243, 246]. W szczególności analiza dostępnego piśmiennictwa, dotyczącego działania buprenorfiny na układ immunologiczny, wskazuje na inny profil tej cząsteczki w porównaniu z morfiną czy fentanylem [243, 247, 248]. Podejrzewa się, że nieimmunosupresyjne opioidy — buprenorfina, hydromorfon, oksykodon — wykazują niewielkie lub nie wykazują działania neuroendokrynnego lub że powodem jest antagonizm wobec receptora opioidowego κ [249]. W obu przypadkach ogólnie dostępnych jest niewiele danych naukowych, aby ocenić działanie immunosupresyjne innych opioidów, natomiast w odniesieniu do osób starszych jest ich jeszcze mniej (tab. 14).

Chociaż długoterminowy wpływ kliniczny indukowanej opioidami immunomodulacji nie jest jeszcze jasny i konieczne należy w tym kierunku przeprowadzić dalsze badania, to jest oczywiste, że możliwość osiągnięcia odpowiedniej i równoważnej kontroli bólu przy wyborze albo leków immunosupresyjnych, albo leków bez wpływu na odpowiedź immunologiczną może stanowić kolejny argument do rozważenia w terapii opioidami.

Zalecenia dotyczące interpretacji danych na temat opioidów i immunosupresji. Zapewnienie odpowiedniego działania przeciwbólowego można osiągnąć bez wystąpienia istotnych działań niepożądanych; u osób starszych należy stosować opioidy o minimalnym działaniu immunosupresyjnym. Dotychczas niewiele napisano na temat immunosupresyjnego działania większości opioidów i jest to jeden z problemów w ocenie prawdziwego spektrum działania tych leków. Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane naukowe dotyczące podawania opioidów w sytuacjach nagłych w populacji ogólnej i podawania długotrwałego u osób uzależnionych, można zalecić buprenorfine, nie można natomiast zalecać morfiny i fentanylu; obecnie dostępne są nieliczne dane dotyczące oksykodonu i hydromorfonu i trzeba potwierdzić minimalną immunosupresję tych leków, o której już donoszono.

Ogólne wnioski

W świetle motta Międzynarodowego Stowarzyszenia nad Badaniem Bólu na 2006 i 2007 rok „Ból u osób starszych” uzgodnienia wspólnego stanowiska — konsensusu są bardzo istotne. Opioidy są podstawą leczenia długotrwałego, ciężkiego bólu, a morfina stanowi skuteczny

Tabela 14. Immunosupresja wywołana opioidami u zwierząt i ludzi [243–245, 249–251]

Table 14. Opioid immunosuppression in animals and man [243–245, 249–251]

| Lek | Zwierzęta | | Ludzie | |
|--------------|----------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|
| | Immunosupresja | Poziom wiarygodności danych | Immunosupresja | Poziom wiarygodności danych |
| Morfina | ++++ | Ia | ++++ | Ib |
| Oksykodon | – | IIa | ND | |
| Hydromorfon | – | IIa | ND | |
| Fentanyl | ++++ | Ib | ++++ | Ib |
| Buprenorfina | – | Ib | ND | |
| Metadon | ? | IIb | ND | |

++++ — wysoki stopień immunosupresji; – — nieimmunosupresyjny; ? — dane niejednoznaczne; ND — nieokreślone

Tabela 15. Podsumowanie metabolizmu opioidów

Table 15. Overview of opioid metabolism

| Opioid | Metabolizm |
|-------------------------|--|
| Buprenorfina [205, 210] | <ul style="list-style-type: none"> • Wiąże się z białkami osocza w około 96%, ale nie z frakcją albuminy, jak większość leków — tylko z α- i β-globulinami; bardzo niskie stężenia buprenorfiny w osoczu mają wartości znacznie poniżej (ok. 100 razy) stężeń molarnych globulin osocza, dlatego bardzo mało prawdopodobna jest jakakolwiek interakcja wynikająca z kompetycji o miejsce wiązania z globulinami • Głównie metabolizowana do norbuprenorfiny i N-dealkilbuprenorfiny • 2/3 metabolitów jest wydalane z kałem, tylko 1/3 — przez nerki • Istnieją dowody na recyrkulację jelitowo-wątrobową, ale nie w badaniach przeprowadzonych wśród ludzi • Niskie stężenia buprenorfiny w osoczu podczas przezskórnego leczenia przeciwbólowego |
| Morfina [211, 212] | <ul style="list-style-type: none"> • Duża eliminacja przedsystemowa (w ścianie jelita i wątrobie) • Tylko około 40% dawki dociera do kompartmentu centralnego |
| Fentanyl [213] | <ul style="list-style-type: none"> • Głównie utleniany do norfentanylu • 75% jest wydalane w ciągu 72 godzin, głównie w postaci metabolitów; 10% jest wydalane w postaci niezmienionej. Informacje pochodzące z badania pilotażowego dotyczącego farmakokinetyki fentanylu <i>i.v.</i> u pacjentów w starszym wieku wskazują, że klirens fentanylu może być w znacznym stopniu obniżony w populacji po 60. roku życia |
| Metadon [214] | <ul style="list-style-type: none"> • Przekształcany do 2-etylidieno-1,5-dimetylo-3,3-difenylpirrolidenu i 2-etylo-5-metylo-3,3-difenylpiraliny |
| Oksykodon [215] | <ul style="list-style-type: none"> • Chlorowodorek oksykodonu jest w znacznym stopniu metabolizowany do aktywnego noroksykodonu, oksymorfonu i ich glukuronianów • Oksykodon i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki • Ogólnie: stężenia oksykodonu w osoczu są o 15% wyższe u osób starszych, z dużą zmiennością międzysobniczą |
| Hydromorfon [216] | <ul style="list-style-type: none"> • Metabolizowany do hydromorfono-3-glukuronianu, hydromorfono-3-glikozydu i dihydroizomorfino-6-glikozydu |

lek przeciwbólowy — z pewnością lepszy niż żaden w przypadkach, w których inne opioidy mogą być niedostępne, również pod względem cenowym. Obecnie istnieje wiele istotnych danych dotyczących sześciu ocenianych opioidów w zastosowaniu ogólnym, ale brakuje jeszcze takich danych w odniesieniu do osób starszych. W ciężkim bólu przewlekłym skuteczność tych sześciu opioidów jest porównywalna, ale wydaje się, że są pewne różnice, jeżeli chodzi o skuteczność w bólu neuropatycznym.

Ogólnie, poziom wiarygodności dostępnych danych klinicznych, dotyczących bólu nowotworowego i przewlekłego bólu nienowotworowego jest wysoki (głównie Ib lub IIb); jedynie poziom danych z badań dotyczących bólu neuropatycznego jest słabszy.

W decyzji terapeutycznej dotyczącej wyboru najlepszej opcji leczenia u starszego chorego cierpiącego z powodu bólu należy uwzględnić istotne różnice farmakologiczne i farmakokinetyczne pomiędzy sześcioma omawianymi opioidami (tab. 15). W świetle tego dowody naukowe z danych dostarczonych organom administracji przy rejestracji opioidów ujawniają, że należy rozważyć korektę dawkowania w przypadku wszystkich opioidów u osób

z upośledzoną funkcją wątroby. W niewydolności nerek donoszono o akumulacji leków lub ich aktywnych metabolitów w przypadku wszystkich opioidów, poza buprenorfiną. Dysfunkcja nerek i polifarmakoterapia to dwie kwestie często dotyczące starszego pacjenta, dlatego w tej grupie wiekowej powinno się stosować opioidy z korzystną farmakokinetyką w dysfunkcji nerek i niewielkim potencjałem interakcji lekowych.

Podziękowania

Niniejszy artykuł to zapis uzgodnień ze spotkania, które odbyło się w Sofii, w Bułgarii, 5 i 6 maja 2005 roku. Powstał on dzięki nieograniczonemu grantowi edukacyjnemu firmy Grünenthal GmbH, Aachen, Niemcy. Autorzy dziękują Zaicom MMC Ltd, Horsham, Wielka Brytania za wsparcie wydawnicze. Następujący autorzy otrzymali wynagrodzenie i zwrot kosztów podróży, za uczestnictwo w warsztatach w Sofii: Keith Budd, Albert Dahan, Hans-Georg Kress, Richard Langford, Joseph Pergolizzi, Roberf Raffa, Paola Sacerdote, Raner Boeger.

Piśmiennictwo

- Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. No. 1. MD, Rockville 1993: 107.
- Gan T.J., Meyer T., Apfel C.C. i wsp. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth. Analg.* 2003; 97: 62–71.
- Hadorn D.C., Baker D., Hodges J.S., Hicks N. Rating the quality of evidence for clinical practice guidelines. *J. Clin. Epidemiol.* 1996; 49: 749–754.
- Harbour R., Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323: 334–336.
- Liddle J., Williamson M., Irwig L. Method for Evaluating Research and Guideline Evidence (MERGE). New South Wales Department of Health, Sydney 1996.
- World Health Organization Regional Office for Europe. Better palliative care for older people. Booklet edited by Davies E., Higginson IJ 2004.
- Code B., Bonica J. *Epidemiology of pain*. Wyd. 3. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2001.
- Teno J.M., Weitzen S., Wetle T., Mor V. Persistent pain in nursing home residents. *JAMA* 2001; 285: 2081.
- National Statistics Online. <http://www.statistics.gov.uk/>
- Elliott A.M., Smith B.H., Penny K.I., Smith W.C., Chambers W.A. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999; 354: 1248–1252.
- Gibson S.J., Helme R.D. Age-related differences in pain perception and report. *Clin. Geriatr. Med.* 2001; 17: 433–456, v–vi.
- Auret K., Schug S.A. Underutilisation of opioids in elderly patients with chronic pain: approaches to correcting the problem. *Drugs Aging* 2005; 22: 641–654.
- Gibson S.J., Farrell M. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clin. J. Pain.* 2004; 20: 227–239.
- Clark A.J., Ahmedzai S.H., Allan L.G. i wsp. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20: 1419–1428.
- Harkins S., Price D., Bush F., Small R. *Geriatric pain*. Wyd. 3. Churchill Livingstone, New York 1994.
- Menten J., Desmedt M., Lossignol D., Mullie A. Longitudinal follow-up of TTS-fentanyl use in patients with cancer-related pain: results of a compassionate-use study with special focus on elderly patients. *Curr. Med. Res. Opin.* 2002; 18: 488–498.
- Kaiko R.F. Age and morphine analgesia in cancer patients with postoperative pain. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1980; 28: 823–826.
- Nasar M.A., McLeavy M.A., Knox J. An open study of sub-lingual buprenorphine in the treatment of chronic pain in the elderly. *Curr. Med. Res. Opin.* 1986; 10: 251–255.
- Likar R., Vadlau E.-M., Breschan C., Kager I., Korak-Leiter M., Ziervogel G. Comparable analgesic efficacy of transdermal buprenorphine in patients over and under 65 years of age. *Clin. J. Pain* 2008; 24 (6): 536–543.
- Closs S. Assessment of pain in older people — the key to effective management. *Anaesth. Crit. Care* 2005; 16: 40–45.
- Ward S.E., Goldberg N., Miller-McCauley V. i wsp. Patient-related barriers to management of cancer pain. *Pain* 1993; 52: 319–324.
- Caplan R., Southam M. Transdermal drug delivery and its application to pain control. *Adv. Pain Res. Ther.* 1990; 14: 233–240.
- Rodriguez-Lopez M. Transdermal buprenorphine in the treatment of neuropathic pain. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2004; 11: S11–S21.
- Tumer N., Scarpace P.J., Lowenthal D.T. Geriatric pharmacology: basic and clinical considerations. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1992; 32: 271–302.
- Kress H. Buprenorphine in patients with Increased vulnerability to potential opioid adverse effects. Thieme Verlag, Stuttgart 2005.
- Glare P.A., Walsh T.D. Clinical pharmacokinetics of morphine. *Ther. Drug Monit.* 1991; 13: 1–23.
- Flacker J.M., Lipsitz L.A. Neural mechanisms of delirium: current hypotheses and evolving concepts. *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* 1999; 54: B239–B246.
- PDR. Physicians Desk Reference 2004. <http://www.PDR.net>
- Novick D.M., Kreek M.J., Fanizza A.M., Yancovitz S.R., Gelb A.M., Stenger R.J. Methadone disposition in patients with chronic liver disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981; 30: 353–362.
- Böger R.H. Renal impairment. A challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Palliat. Med.* 2006; 20 (supl. 1): s17–s23.
- Boeger R.H. Renal impairment. A challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Palliative Med.* 2006; 20: s17–s23.

32. American Geriatric Society. The management of persistent pain in older persons. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002; 50: S205–S224.
33. McCleane G. Pharmacological pain management in the elderly patient. *Clin. Interv. Aging.* 2007; 2: 637–643.
34. Nicholson B., Passik S.D. Management of chronic noncancer pain in the primary care setting. *South Med. J.* 2007; 100: 1028–1036.
35. Gallagher R.M., Welz-Bosna M., Gammaitoni A. Assessment of dosing frequency of sustained-release opioid preparations in patients with chronic nonmalignant pain. *Pain Med.* 2007; 8: 71–74.
36. Simon S. Opioids and treatment of chronic pain: understanding pain patterns and the role for rapid-onset opioids. *Medgenmed.* 2005; 7: 54.
37. Glare P., Aggarwal G., Clark K. Ongoing controversies in the pharmacological management of cancer pain. *Intern. Med. J.* 2004; 34: 45–49.
38. Jaddad A.R., Browman G.P. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995; 274: 1870–1873.
39. Bruera E., Belzile M., Pituskin E. i wsp. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3222–3229.
40. Moriarty M., McDonald C.J., Miller A.J. A randomised crossover comparison of controlled release hydromorphone tablets with controlled release morphine tablets in patients with cancer pain. *J. Clin. Res.* 1999; 2: 1–8.
41. Bruera E., Palmer J.L., Bosnjak S. i wsp. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 185–192.
42. Kalso E., Vainio A., Mattila M.J., Rosenberg P.H., Seppala T. Morphine and oxycodone in the management of cancer pain: plasma levels determined by chemical and radioreceptor assays. *Pharmacol. Toxicol.* 1990; 67: 322–328.
43. Arkininstall W.W., Goughnour B.R., White J.A., Stewart J.H. Control of severe pain with sustained-release morphine tablets v. oral morphine solution. *CMAJ* 1989; 140: 653–657, 661.
44. Babul N., Provencher L., Laberge F., Harsanyi Z., Moulin D. Comparative efficacy and safety of controlled-release morphine suppositories and tablets in cancer pain. *J. Clin. Pharmacol.* 1998; 38: 74–81.
45. Boureau F., Saudubray F., d'Arnoux C. i wsp. A comparative study of controlled-release morphine (CRM) suspension and CRM tablets in chronic cancer pain. *J. Pain Symptom. Manage.* 1992; 7: 393–399.
46. Broomhead A., Kerr R., Tester W. i wsp. Comparison of a once-a-day sustained-release morphine formulation with standard oral morphine treatment for cancer pain. *J. Pain Symptom. Manage.* 1997; 14: 63–73.
47. De Conno F., Ripamonti C., Saita L., MacEachern T., Hanson J., Bruera E. Role of rectal route in treating cancer pain: a randomized crossover clinical trial of oral versus rectal morphine administration in opioid-naïve cancer patients with pain. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 1004–1008.
48. Dellelijn P.L., Verbiest H.B., van Vliet J.J., Roos P.J., Vecht C.J. Medical therapy of malignant nerve pain. A randomized double-blind explanatory trial with naproxen versus slow-release morphine. *Eur. J. Cancer.* 1994; 30A: 1244–1250.
49. Deschamps M., Band P.R., Hislop T.G., Rusthoven J., Iscoe N., Warr D. The evaluation of analgesic effects in cancer patients as exemplified by a double-blind, crossover study of immediate-release versus controlled-release morphine. *J. Pain Symptom. Manage.* 1992; 7: 384–392.
50. Ferrell B., Wisdom C., Wenzl C., Brown J. Effects of controlled-release morphine on quality of life for cancer pain. *Oncol. Nurs Forum* 1989; 16: 521–526.
51. Finn J.W., Walsh T.D., MacDonald N., Bruera E., Krebs L.U., Shepard K.V. Placebo-blinded study of morphine sulfate sustained-release tablets and immediate-release morphine sulfate solution in outpatients with chronic pain due to advanced cancer. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 967–972.
52. Gillette J.-F., Ferme C., Moisy N. i wsp. Double-blind crossover clinical and pharmacokinetic comparison of oral morphine syrup and sustained release morphine sulfate capsules in patients with cancer-related pain. *Clin. Drug Invest.* 1997; 14: 22–27.
53. Gourlay G.K., Chery D.A., Onley M.M. i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of twenty-four-hourly Kapanol compared to twelve-hourly MS Contin in the treatment of severe cancer pain. *Pain* 1997; 69: 295–302.
54. Grochow L., Sheidler V., Grossman S., Green L., Enterline J. Does intravenous methadone provide longer lasting analgesia than intravenous morphine? A randomized, double-blind study. *Pain* 1989; 38: 151–157.
55. Xu G.-Z., Cai Z.-J., Deng Y.-P. i wsp. Clinical evaluation of the analgesic effect of sustained release morphine sulfate microgranules in patients with terminal cancer. *Clin. Drug Invest. Suppl.* 1997; 14: 34–42.
56. Hanks G.W., Twycross R.G., Bliss J.M. Controlled release morphine tablets: a double-blind trial in patients with advanced cancer. *Anaesthesia* 1987; 42: 840–844.
57. Hanks G.W., Hanna M., Finlay I., Radstone D.J., Keeble T. Efficacy and pharmacokinetics of a new controlled-release morphine sulfate 200 mg tablet. *J. Pain Symptom Manage.* 1995; 10: 6–12.
58. Hoskin P.J., Poulain P., Hanks G.W. Controlled-release morphine in cancer pain. Is a loading dose required when the formulation is changed? *Anaesthesia* 1989; 44: 897–901.
59. Klepstad P., Kaasa S., Jystad A., Hval B., Borchgrevink P.C. Immediate- or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial. *Pain* 2003; 101: 193–198.
60. Knudsen J., Mortensen S.M., Eikard B., Henriksen H. [Morphine depot tablets compared with conventional morphine tablets in the treatment of cancer pain]. *Ugeskr. Laeger.* 1985; 147: 780–784.
61. Kossman B., Dick W., Bowdler I., Kilian J., Hecht M. Modern aspects of morphine therapy. W: Wilkes E., Levy J. (red.). *Advances in morphine therapy. The 1983 International Symposium on Pain Control.* The Royal Society of Medicine, London 1984: 73–81.
62. Melzack R., Mount B.M., Gordon J.M. The Brompton mixture versus morphine solution given orally: effects on pain. *Can. Med. Assoc. J.* 1979; 120: 435–438.
63. Mignault G.G., Latreille J., Viguie F. i wsp. Control of cancer-related pain with MS Contin: a comparison between 12-hourly and 8-hourly administration. *J. Pain Symptom Manage.* 1995; 10: 416–422.
64. Mucci-LoRusso P., Berman B.S., Silberstein P.T. i wsp. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur. J. Pain* 1998; 2: 239–249.
65. O'Brien T., Mortimer P.G., McDonald C.J., Miller A.J. A randomized crossover study comparing the efficacy and tolerability of a novel once-daily morphine preparation (MXL capsules) with MST Contin tablets in cancer patients with severe pain. *Palliat. Med.* 1997; 11: 475–482.
66. Panich A., Charnevje L. Comparison of morphine slow release tablet (MST) and morphine sulphate solution (MSS) in the treatment of cancer pain. *J. Med. Assoc. Thai.* 1993; 76: 672–676.
67. Portenoy R.K., Maldonado M., Fitzmartin R., Kaiko R.F., Kanner R. Oral controlled-release morphine sulfate. Analgesic efficacy and side effects of a 100 mg tablet in cancer pain patients. *Cancer* 1989; 63: 2284–2288.
68. Rodriguez M., Barutell C., Rull M. i wsp. Efficacy and tolerance of oral dipyrone versus oral morphine for cancer pain. *Eur. J. Cancer* 1994; 30A: 584–587.
69. Santillan R., Hurler M.A., Armijo J.A., de los Mozos R., Florez J. Nimodipine-enhanced opiate analgesia in cancer patients requiring morphine dose escalation: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 1998; 76: 17–26.
70. Smith K.J., Miller A.J., McKellar J., Court M. Morphine at gramme doses: kinetics, dynamics and clinical need. *Postgrad. Med. J.* 1991; 67(supl. 2): S55–S59.
71. Thirlwell M.P., Sloan P.A., Maroun J.A. i wsp. Pharmacokinetics and clinical efficacy of oral morphine solution and controlled-release morphine tablets in cancer patients. *Cancer* 1989; 63: 2275–2283.
72. Twycross R.G. Choice of strong analgesic in terminal cancer: diamorphine or morphine? *Pain* 1977; 3: 93–104.
73. Vainio A., Tigerstedt I. Opioid treatment for radiating cancer pain: oral administration vs. epidural techniques. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1988; 32: 179–185.
74. Ventafridda V., Ripamonti C., Bianchi M., Sbanotto A., De Conno F. A randomized study on oral administration of morphine and methadone in the treatment of cancer pain. *J. Pain Symptom Manage.* 1986; 1: 203–207.
75. Ventafridda V., Saita L., Barletta L., Sbanotto A., De Conno F. Clinical observations on controlled-release morphine in cancer pain. *J. Pain Symptom Manage.* 1989; 4: 124–129.
76. Vielvoje-Kerkmeier A., van Tinteren H., Mattern C., Schüller J., Farnell A. Sustained release morphine in cancer pain. *Eur. J. Palliat. Care* 2002; 9: 137–140.

77. Walsh T. Clinical evaluation of slow release morphine tablets. W: Fields H.L., Dubner R., Cervero F. (red.). *Advances in pain research and therapy*. 1985; 727–731.
78. Walsh T.D., MacDonald N., Bruera E., Shepard K.V., Michaud M., Zanes R. A controlled study of sustained-release morphine sulfate tablets in chronic pain from advanced cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 1992; 15: 268–272.
79. Wilder-Smith C.H., Schimke J., Osterwalder B., Senn H.J. Oral tramadol, a mu-opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. *Ann. Oncol.* 1994; 5: 141–146.
80. Wilkinson T.J., Robinson B.A., Begg E.J., Duffull S.B., Ravenscroft P.J., Schneider J.J. Pharmacokinetics and efficacy of rectal versus oral sustained-release morphine in cancer patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1992; 31: 251–254.
81. Heiskanen T., Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997; 73: 37–45.
82. Fisher K., Stiles C., Hagen N.A. Characterization of the early pharmacodynamic profile of oral methadone for cancer-related breakthrough pain: a pilot study. *J. Pain Symptom Manage.* 2004; 28: 619–625.
83. Flöter T., Koch E.M.W., Bartel W. i wsp. Comparison of two oral morphine formulations for chronic severe pain of malignant and nonmalignant origin Kapanol (TM) vs. MST (R). *Clin. Drug Invest.* 1997; 14: 183–191.
84. Leppart W. Analgesic efficacy and side effects of oral tramadol and morphine administered orally in the treatment of cancer pain. *Nowotwory* 2001; 51: 257–266.
85. Mercadante S., Salvaggio L., Dardanoni G., Agnello A., Garofalo S. Dextropropoxyphene versus morphine in opioid-naïve cancer patients with pain. *J. Pain Symptom Manage.* 1998; 15: 76–81.
86. Wong J.O., Chiu G.L., Tsao C.J., Chang C.L. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. *Acta Anaesthesiol. Sin.* 1997; 35: 25–32.
87. Bach V., Kamp-Jensen M., Jensen N.-H., Eriksen J. Buprenorphine and sustained release morphine — effects and side effects in chronic use. *Pain Clinic.* 1991; 4: 87–93.
88. Drake R., Longworth J., Collins J.J. Opioid rotation in children with cancer. *J. Palliat. Med.* 2004; 7: 419–422.
89. Lawlor P.G., Turner K.S., Hanson J., Bruera E.D. Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain: a retrospective study. *Cancer* 1998; 82: 1167–1173.
90. Vigano A., Fan D., Bruera E. Individualized use of methadone and opioid rotation in the comprehensive management of cancer pain associated with poor prognostic indicators. *Pain* 1996; 67: 115–119.
91. Kaplan R., Parris W.C., Citron M.L. i wsp. Comparison of controlled-release and immediate-release oxycodone tablets in patients with cancer pain. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3230–3237.
92. Parris W.C., Johnson B.W. Jr, Croghan M.K. i wsp. The use of controlled-release oxycodone for the treatment of chronic cancer pain: a randomized, double-blind study. *J. Pain Symptom Manage.* 1998; 16: 205–211.
93. Lauretti G.R., Oliveira G.M., Pereira N.L. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br. J. Cancer* 2003; 89: 2027–2030.
94. Stambaugh J.E., Reder R.F., Stambaugh M.D., Stambaugh H., Davis M. Double-blind, randomized comparison of the analgesic and pharmacokinetic profiles of controlled and immediate-release oral oxycodone in cancer pain patients. *J. Clin. Pharmacol.* 2001; 41: 500–506.
95. Gabrail N.Y., Dvergsten C., Ahdieh H. Establishing the dosage equivalency of oxymorphone extended release and oxycodone controlled release in patients with cancer pain: a randomized controlled study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20: 911–918.
96. Hays H., Hagen N., Thirlwell M. i wsp. Comparative clinical efficacy and safety of immediate release and controlled release hydromorphone for chronic severe cancer pain. *Cancer* 1994; 74: 1808–1816.
97. Moulin D.E., Kreeft J.H., Murray-Parsons N., Bouquillon A.I. Comparison of continuous subcutaneous and intravenous hydromorphone infusions for management of cancer pain. *Lancet* 1991; 337: 465–468.
98. Miller M.G., McCarthy N., O'Boyle C.A., Kearney M. Continuous subcutaneous infusion of morphine vs. hydromorphone: a controlled trial. *J. Pain Symptom Manage.* 1999; 18: 9–16.
99. Hagen N.A., Babul N. Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain. *Cancer* 1997; 79: 1428–1437.
100. Bruera E., Sloan P., Mount B., Scott J., Suarez-Almazor M. A randomized, double-blind, double-dummy, crossover trial comparing the safety and efficacy of oral sustained-release hydromorphone with immediate-release hydromorphone in patients with cancer pain. *Canadian Palliative Care Clinical Trials Group. J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 1713–1717.
101. Houde R.W. Clinical analgesic studies of hydromorphone. W: Foley K.M., Inturrisi C.E. (red.). *Advances in pain research and therapy opioid analgesics in the management of clinical pain*. Raven Press, New York 1986: 129–141.
102. Palangio M., Northfelt D.W., Portenoy R.K. i wsp. Dose conversion and titration with a novel, once-daily, OROS osmotic technology, extended-release hydromorphone formulation in the treatment of chronic malignant or nonmalignant pain. *J. Pain Symptom Manage.* 2002; 23: 355–368.
103. Lawlor P., Turner K., Hanson J., Bruera E. Dose ratio between morphine and hydromorphone in patients with cancer pain: a retrospective study. *Pain* 1997; 72: 79–85.
104. Lee M.A., Leng M.E., Tiernan E.J. Retrospective study of the use of hydromorphone in palliative care patients with normal and abnormal urea and creatinine. *Palliat. Med.* 2001; 15: 26–34.
105. Mancini I.L., Hanson J., Neumann C.M., Bruera E.D. Opioid type and other clinical predictors of laxative dose in advanced cancer patients: a retrospective study. *J. Palliat. Med.* 2000; 3: 49–56.
106. Kongsgaard U.E., Poulain P. Transdermal fentanyl for pain control in adults with chronic cancer pain. *Eur. J. Pain* 1998; 2: 53–62.
107. Hammack J.E., Mailliard J.A., Loprinzi C.L. i wsp. Transdermal fentanyl in the management of cancer pain in ambulatory patients: an open-label pilot study. *J. Pain Symptom Manage.* 1996; 12: 234–240.
108. Miser A.W., Narang P.K., Dothage J.A., Young R.C., Sindelar W., Miser J.S. Transdermal fentanyl for pain control in patients with cancer. *Pain* 1989; 37: 15–21.
109. Vielvoye-Kerkmeier A.P., Mattern C., Uitendaal M.P. Transdermal fentanyl in opioid-naïve cancer pain patients. an open trial using transdermal fentanyl for the treatment of chronic cancer pain in opioid-naïve patients and a group using codeine. *J. Pain Symptom Manage.* 2000; 19: 185–192.
110. Zech D.F., Grond S.U., Lynch J., Dauer H.G., Stollenwerk B., Lehmann K.A. Transdermal fentanyl and initial dose-finding with patient-controlled analgesia in cancer pain. A pilot study with 20 terminally ill cancer patients. *Pain* 1992; 50: 293–301.
111. Besova N., Gorbounova V., Saltanov A., Zarouk V. Results of the clinical trial of transdermal therapeutic system fentanyl in strong opioid pre-treated adult patients with cancer-related pain. *Gan. Kagaku Ryoho* 2000; 27 (supl. 2): 378–384.
112. Grond S., Zech D., Lehmann K.A., Radbruch L., Breitenbach H., Hertel D. Transdermal fentanyl in the long-term treatment of cancer pain. A prospective study of 50 patients with advanced cancer of the gastrointestinal tract or the head and neck region. *Pain* 1997; 69: 191–198.
113. Herbst L.H., Strause L.G. Transdermal fentanyl use in hospice home-care patients with chronic cancer pain. *J. Pain Symptom Manage.* 1992; 7: S54–S57.
114. Korte W., de Stoutz N., Morant R. Day-to-day titration to initiate transdermal fentanyl in patients with cancer pain: short- and long-term experiences in a prospective study of 39 patients. *J. Pain Symptom Manage.* 1996; 11: 139–146.
115. Leelanuntak S. Management of cancer-related pain with transdermal fentanyl. *J. Med. Assoc. Thai.* 1996; 79: 341–346.
116. Sloan P.A., Moulin D.E., Hays H. A clinical evaluation of transdermal therapeutic system fentanyl for the treatment of cancer pain. *J. Pain Symptom Manage.* 1998; 16: 102–111.
117. Yeo W., Lam K.K., Chan A.T., Leung T.W., Nip S.Y., Johnson P.J. Transdermal fentanyl for severe cancer-related pain. *Palliat. Med.* 1997; 11: 233–239.
118. Ahmedzai S., Allan E., Fallon M. i wsp. Transdermal fentanyl in cancer pain. *J. Drug Dev.* 1994; 6: 93–97.
119. Maves T.J., Barcellos W.A. Management of cancer pain with transdermal fentanyl. phase IV trial, University of Iowa. *J. Pain Symptom Manage.* 1992; 7: S58–S62.
120. Simmonds M.A. Transdermal fentanyl: clinical development in the United States. *Anticancer Drugs* 1995; 6 (supl. 3): 35–38.
121. Donner B., Zenz M., Strumpf M., Raber M. Long-term treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *J. Pain Symptom Manage.* 1998; 15: 168–175.

122. Nugent M., Davis C., Brooks D., Ahmedzai S.H. Long-term observations of patients receiving transdermal fentanyl after a randomized trial. *J. Pain Symptom Manage.* 2001; 21: 385–391.
123. Payne R., Mathias S.D., Pasta D.J., Wanke L.A., Williams R., Mahmoud R. Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 1588–1593.
124. Boehme K., Likar R. Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS), in the treatment of patients with chronic pain. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Clinic.* 2003; 15: 193–202.
125. Poulain P., Denier W., Seremet M., Kober A., Sopata M. Analgesic efficacy and safety of transdermal buprenorphine 70 mg/h in patients with severe, chronic cancer pain. A randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind study. *Proceedings of the 4th Research Forum of the European Association for Palliative Care.* Venice 2006.
126. Sittl R., Griessinger N., Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Ther.* 2003; 25: 150–168.
127. Sorge J., Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Ther.* 2004; 26: 1808–1820.
128. Likar R. Transdermal buprenorphine in the management of persistent pain — safety aspects. *Therapeutics Clin. Risk Manage.* 2006; 2: 115–125.
129. Muriel C., Falide I., Mico J.A., Neira M., Sanchez-Magro I. Effectiveness and tolerability of the buprenorphine transdermal system in patients with moderate to severe chronic pain: a multicenter, open-label, uncontrolled, prospective, observational clinical study. *Clin. Ther.* 2005; 27: 451–462.
130. Griessinger N., Sittl R., Likar R. Transdermal buprenorphine in clinical practice — a post-marketing surveillance study in 13,179 patients. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21: 1147–1156.
131. Bowdle T.A., Even A., Shen D.D., Swardstrom M. Methadone for the induction of anesthesia: plasma histamine concentration, arterial blood pressure, and heart rate. *Anesth. Analg.* 2004; 98: 1692–1697.
132. Ferrer-Brechner T., Ganz P. Combination therapy with ibuprofen and methadone for chronic cancer pain. *Am. J. Med.* 1984; 77: 78–83.
133. Gourlay G.K., Chery D.A., Cousins M.J. A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. *Pain* 1986; 25: 297–312.
134. Matts S.G., Swan C.H.F., Wharton B.A. Double-blind trial of dextromoramide, methadone and pethidine in the treatment of severe pain. *Postgrad. Med. J.* 1964; 40: 103–105.
135. Mercadante S., Casuccio A., Agnello A., Serretta R., Calderone L., Barresi L. Morphine versus methadone in the pain treatment of advanced cancer patients followed up at home. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3656–3661.
136. Twycross R.G. A comparison of diamorphine-withcocaine and methadone (letter). *Br. J. Clin. Pharmacology* 1977; 61: 691–693.
137. Bruera E., Watanabe S., Fainsinger R.L., Spachynski K., Suarez-Almazor M., Inturrisi C. Custom-made capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain. *Pain* 1995; 62: 141–146.
138. Mercadante S. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2898–2904.
139. Mercadante S., Casuccio A., Agnello A., Barresi L. Methadone response in advanced cancer patients with pain followed at home. *J. Pain Symptom Manage.* 1999; 18: 188–192.
140. Mercadante S., Sapio M., Serretta R., Caligara M. Patient-controlled analgesia with oral methadone in cancer pain: preliminary report. *Ann. Oncol.* 1996; 7: 613–617.
141. Scholes C.F., Gonty N., Trotman I.F. Methadone titration in opioid-resistant cancer pain. *Eur. J. Cancer Care (Engl.)*. 1999; 8: 26–29.
142. Ahmedzai S., Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain. Preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J. Pain Symptom Manage.* 1997; 13: 254–261.
143. Yu S.Y., Sun Y., Zhang H.C. i wsp. [Transdermal fentanyl for the management of cancer pain: a survey of 1,664 elderly patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003; 83: 1931–1935.
144. Watson C.P., Tyler K.L., Bickers D.R., Millikan L.E., Smith S., Coleman E. A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin. Ther.* 1993; 15: 510–526.
145. Herne K., Cirelli R., Lee P., Tyring S.K. Antiviral therapy of acute herpes zoster in older patients. *Drugs Aging* 1996; 8: 97–112.
146. Kost R.G., Straus S.E. Postherpetic neuralgia — pathogenesis, treatment, and prevention. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 32–42.
147. Kishore-Kumar R., Max M.B., Schafer S.C. i wsp. Desipramine relieves postherpetic neuralgia. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 47: 305–312.
148. Watson C.P. The treatment of postherpetic neuralgia. *Neurology* 1995; 45: S58–S60.
149. Bowsher D. Postherpetic neuralgia and its treatment. A retrospective survey of 191 patients. *J. Pain Symptom Manage.* 1996; 12: 290–299.
150. Gerson G.R., Jones R.B., Luscombe D.K. Studies on the concomitant use of carbamazepine and clomipramine for the relief of post-herpetic neuralgia. *Postgrad. Med. J.* 1977; 53 (supl. 4): 104–109.
151. Gobel H., Stadler T. [Treatment of post-herpes zoster pain with tramadol. Results of an open pilot study versus clomipramine with or without levomepromazine]. *Drugs* 1997; 53 (supl. 2): 34–39.
152. Maier C., Hildebrandt J., Klinger R., Henrich-Eberl C., Lindena G. Morphine responsiveness, efficacy and tolerability in patients with chronic non-tumor associated pain — results of a double-blind placebo-controlled trial (MONTAS). *Pain* 2002; 97: 223–233.
153. Hale M.E., Fleischmann R., Salzman R. i wsp. Efficacy and safety of controlled-release versus immediate-release oxycodone: randomized, double-blind evaluation in patients with chronic back pain. *Clin. J. Pain* 1999; 15: 179–183.
154. Roth S.H., Fleischmann R.M., Burch F.X. i wsp. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain: placebo-controlled trial and long-term evaluation. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 853–860.
155. Katz N., Schein J., Kosinski M. Sleep and somnolence changes in chronic low back pain patients receiving opioid therapy. *Poster. W: Am. Pain Soc. Chicago* 2003.
156. Ringe J.D., Faber H., Bock O. i wsp. Transdermal fentanyl for the treatment of back pain caused by vertebral osteoporosis. *Rheumatol. Int.* 2002; 22: 199–203.
157. Dellempijn P.L., van Duijn H., Vanneste J.A. Prolonged treatment with transdermal fentanyl in neuropathic pain. *J. Pain Symptom Manage.* 1998; 16: 220–229.
158. Ackerman S.J., Knight T., Schein J., Carter C., Staats P. Risk of constipation in patients prescribed fentanyl transdermal system or oxycodone hydrochloride controlled-release in a california Medicaid population. *Consult. Pharm.* 2004; 19: 118–132.
159. Jamison R.N., Schein J.R., Vallow S., Ascher S., Vorsanger G.J., Katz N.P. Neuropsychological effects of long-term opioid use in chronic pain patients. *J. Pain Symptom Manage.* 2003; 26: 913–921.
160. Allan L., Hays H., Jensen N.H. i wsp. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001; 322: 1154–1158.
161. Katz N., Schein J., Kosinski M. HRQoL changes in chronic low back pain patients receiving either fentanyl transdermal system or oxycodone with acetaminophen. *Poster. W: Am. Pain Soc. Chicago* 2003.
162. Collett B.J. Chronic opioid therapy for non-cancer pain. *Br. J. Anaesth.* 2001; 87: 133–143.
163. Schiller J.S., Kramarow E.A., Dey A.N. Fall injury episodes among noninstitutionalized older adults: United States, 2001–2003. *Adv. Data* 2007; 21: 1–16.
164. Zenz M. Ambulante Schmerztherapie mit Opiaten. *Diagnostik* 1985; 18: 24–28.
165. Tennant F.J., Uelmen G.F. Narcotic maintenance for chronic pain. Medical and legal guidelines. *Postgrad. Med.* 1983; 73: 81–83, 86–88, 91–84.
166. Ballantyne J.C., Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1943–1953.
167. Schug S.A., Zech D., Grond S., Jung H., Meuser T., Stobbe B. A long-term survey of morphine in cancer pain patients. *J. Pain Symptom Manage.* 1992; 7: 259–266.
168. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary. Pharmaceutical Press, Wallingford* 2005–2006.
169. Twycross R.G., Wilcock A., Charlesworth S., Dickman A. Palliative care formulary. *Palliativedrugs.com, Nottingham*: 2007.

170. Eisenberg E., McNicol E., Carr D.B. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 3: CD006146.
171. Guirguis-Blake J., Kelly C. Are opioids effective in the treatment of neuropathic pain? *Am. Fam. Physician* 2007; 75: 999–1001.
172. Rowbotham M.C., Twilling L., Davies P.S., Reisner L., Taylor C., Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1223–1232.
173. Keskinbora K., Pekel A.F., Aydinli I. Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain: a randomized open trial. *J. Pain Symptom Manage.* 2007; 34: 183–189.
174. Chau S.W., Soo L.Y., Lu D.V., Chen T.I., Cheng K.I., Chu K.S. Clinical experience of pain treatment for postherpetic neuralgia in elderly patients. *Acta Anaesthesiol. Taiwan* 2007; 45: 95–101.
175. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Backonja M. i wsp. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidencebased recommendations. *Pain* 2007; 132: 237–251.
176. Kalman S., Osterberg A., Sorensen J., Boivie J., Bertler A. Morphine responsiveness in a group of well-defined multiple sclerosis patients: a study with *i.v.* morphine. *Eur. J. Pain* 2002; 6: 69–80.
177. Attal N., Guirmand F., Brasseur L., Gaude V., Chauvin M., Bouhassira D. Effects of IV morphine in central pain: a randomized placebo-controlled study. *Neurology* 2002; 58: 554–563.
178. Gilron I., Bailey J.M., Tu D., Holden R.R., Weaver D.F., Houlden R.L. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1324–1334.
179. Watson C., Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837–1841.
180. Watson C.P. The treatment of neuropathic pain: antidepressants and opioids. *Clin. J. Pain* 2000; 16: S49–S55.
181. Gimbel J.S., Richards P., Portenoy R.K. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 927–934.
182. Dellelmiijn P.L., Vanneste J.A. Randomised double-blind active-placebo-controlled crossover trial of intravenous fentanyl in neuropathic pain. *Lancet* 1997; 349: 753–758.
183. Dellelmiijn P.L. Opioids in non-cancer pain: a life-time sentence? *Eur. J. Pain* 2001; 5: 333–339.
184. Omote K., Ohmori H., Kawamata M., Matsumoto M., Namiki A. Intrathecal buprenorphine in the treatment of phantom limb pain. *Anesth. Analg.* 1995; 80: 1030–1032.
185. Benedetti F., Amanzio M., Casadio C. i wsp. Postoperative pain and superficial abdominal reflexes after posterolateral thoracotomy. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 64: 207–210.
186. Benedetti F., Vighetti S., Amanzio M. i wsp. Dose-response relationship of opioids in nociceptive and neuropathic postoperative pain. *Pain* 1998; 74: 205–211.
187. Likar R., Sittl R. Transdermal buprenorphine for treating nociceptive and neuropathic pain: four case studies. *Anesth. Analg.* 2005; 100: 781–785.
188. Morley J.S., Bridson J., Nash T.P., Miles J.B., White S., Makin M.K. Low-dose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: a double-blind randomized controlled crossover trial. *Palliat. Med.* 2003; 17: 576–587.
189. Gagnon B., Bruera E. Differences in the ratios of morphine to methadone in patients with neuropathic pain versus non-neuropathic pain. *J. Pain Symptom Manage.* 1999; 18: 120–125.
190. Watson C., Moulin D., Watt-Watson J., Gordon A., Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003; 105: 71–78.
191. American Geriatrics Society, AGS Panel on Chronic Pain in Older Persons. The management of chronic pain in older persons. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1998; 46: 635–651.
192. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Fracture risk associated with the use of morphine and opiates. *J. Intern. Med.* 2006; 260: 76–87.
193. Weissman D.E., Haddox J.D. Opioid pseudoaddiction — an iatrogenic syndrome. *Pain* 1989; 36: 363–366.
194. Evans P.J.D. Opioids for chronic musculoskeletal pain. W: Kalso E., McQuay H.J., Wiesenfeld-Hallin Z. (red.). *Opioid sensitivity of chronic non-cancer pain.* IASP Press, Seattle 1999: 349–365.
195. Portnoy R.K. Pharmacologic management of chronic pain. W: Fields H.L., Liebeskind J.C. (red.). *Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain.* IASP Press, Seattle 1994: 247–287.
196. Fishbain D.A., Rosomoff H.L., Rosomoff R.S. Drug abuse, dependence, and addiction in chronic pain patients. *Clin. J. Pain* 1992; 8: 77–85.
197. Medina J.L., Diamond S. Drug dependency in patients with chronic headaches. *Headache* 1977; 17: 12–14.
198. Perry S., Heidrich G. Management of pain during debridement. A survey of U.S. Burn units. *Pain* 1982; 13: 267–280.
199. Porter J., Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics. *N. Engl. J. Med.* 1980; 302: 123.
200. McQuay H.J. Opioid use in chronic pain. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1997; 41: 175–183.
201. Kohler G.I., Bode-Boger S.M., Busse R., Hoopmann M., Welte T., Boger R.H. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2000; 38: 504–513.
202. Iribarne C., Picart D., Dreano Y., Bail J.P., Berthou F. Involvement of cytochrome P450 3A4 in N-dealkylation of buprenorphine in human liver microsomes. *Life Sci.* 1997; 60: 1953–1964.
203. Iribarne C., Berthou F., Carlhant D. i wsp. Inhibition of methadone and buprenorphine N-dealkylations by three HIV-1 protease inhibitors. *Drug Metab. Dispos.* 1998; 26: 257–260.
204. Umehara K., Shimokawa Y., Miyamoto G. Inhibition of human drug metabolizing cytochrome P450 by buprenorphine. *Biol. Pharm. Bull.* 2002; 25: 682–685.
205. Zhang W., Ramamoorthy Y., Tyndale R.F., Sellers E.M. Interaction of buprenorphine and its metabolite norbuprenorphine with cytochromes p450 *in vitro*. *Drug Metab. Dispos.* 2003; 31: 768–772.
206. National Disease and Therapeutic Index (NDTI). <http://www.ndti.org>.
207. Zarowitz B.J., Stebelsky L.A., Muma B.K., Romain T.M., Peterson E.L. Reduction of high-risk polypharmacy drug combinations in patients in a managed care setting. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1636–1645.
208. Gurwitz J.H., Field T.S., Harrold L.R. i wsp. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; 289: 1107–1116.
209. Heel R.C., Brogden R.N., Speight T.M., Avery G.S. Buprenorphine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1979; 17: 81–110.
210. Kobayashi K., Yamamoto T., Chiba K. i wsp. Human buprenorphine N-dealkylation is catalyzed by cytochrome P450 3A4. *Drug Metab. Dispos.* 1998; 26: 818–821.
211. Coffman B.L., Rios G.R., King C.D., Tephly T.R. Human UGT2B7 catalyzes morphine glucuronidation. *Drug Metab. Dispos.* 1997; 25: 1–4.
212. Poulain P., Hoskin P.J., Hanks G.W.O.A.O. i wsp. Relative bioavailability of controlled release morphine tablets (MST continus) in cancer patients. *Br. J. Anaesth.* 1988; 61: 569–574.
213. Tateishi T., Krivoruk Y., Ueng Y.F., Wood A.J., Guengerich F.P., Wood M. Identification of human liver cytochrome P-450 3A4 as the enzyme responsible for fentanyl and sufentanil N-dealkylation. *Anesth. Analg.* 1996; 82: 167–172.
214. Fredheim O.M., Moksnes K., Borchgrevink P.C., Kaasa S., Dale O. Clinical pharmacology of methadone for pain. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52 (7): 879–889.
215. Lalovic B., Kharasch E., Hoffer C., Risler L., Liu-Chen L.Y., Shen D.D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 79: 461–479.
216. Adams M., Pieniaszek H.J. Jr, Gammaitoni A.R., Ahdieh H. Oxycodone extended release does not affect CYP2C9 or CYP3A4 metabolic pathways. *J. Clin. Pharmacol.* 2005; 45: 337–345.
217. Aasmundstad T.A., Morland J. Differential inhibition of morphine glucuronidation in the 3- and 6-position by ranitidine in isolated hepatocytes from guinea pig. *Pharmacol. Toxicol.* 1998; 82: 272–279.
218. Aasmundstad T.A., Storset P. Influence of ranitidine on the morphine-3-glucuronide to morphine-6-glucuronide ratio after oral administration of morphine in humans. *Hum. Exp. Toxicol.* 1998; 17: 347–352.
219. Olkkola K.T., Palkama V.J., Neuvonen P.J. Ritonavir's role in reducing fentanyl clearance and prolonging its half-life. *Anesthesiology* 1999; 91: 681–685.
220. Ortho-McNeil Pharmaceutical I. Ultram® (tramadol hydrochloride tablets). Full Prescribing Information. Raritan, NJ 2007.
221. Endo Pharmaceuticals. OPANA® ER Tablets. Full Prescribing Information. Chadds Ford, PA 2007.
222. Purdue Pharma L.P. OxyContin® (oxycodone HCL controlled-release) Tablets. Full Prescribing Information. Stamford, CT 2007.

223. Abbott Laboratories. Vicodin® (hydrocodone bitartrate and acetaminophen tablets, USP) 5 mg/500 mg. Full Prescribing Information. North Chicago, IL 2007.
224. UCB, Pharma I. Lortab® 10/500 (hydrocodone bitartrate and acetaminophen tablets, USP, 10 mg/500 mg). Full Prescribing Information. Smyrna, GA 2004.
225. Hutchinson M.R., Menelaou A., Foster D.J., Collier J.K., Somogyi A.A. CYP2D6 and CYP3A4 involvement in the primary oxidative metabolism of hydrocodone by human liver microsomes. *Br. J. Clin. Pharmacology* 2004; 57: 287–297.
226. Endo Pharmaceuticals. Percocet® (oxycodone and acetaminophen tablets, USP). Full Prescribing Information. Chadds Ford, PA 2006.
227. Roxane Laboratories I. Codeine Sulfate Tablets, USP. Full Prescribing Information. Columbus, OH 2007.
228. Wilcox R.A., Owen H. Variable cytochrome P450 2D6 expression and metabolism of codeine and other opioid prodrugs. implications for the Australian anaesthetist. *Anaesth. Intensive Care* 2000; 28: 611–619.
229. King Pharmaceuticals. Avinza® (morphine sulfate extended-release capsules). Full Prescribing Information. Bristol, TN 2006.
230. Alpharma Pharmaceuticals LLC. Kadian® (morphine sulfate extended-release) Capsules. Full Prescribing Information. Piscataway, NJ 2007.
231. Dahan A., Yassen A., Bijl H. i wsp. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br. J. Anaesth.* 2005; 94: 825–834.
232. Regnard C., Pelham A. Severe respiratory depression and sedation with transdermal fentanyl: four case studies. *Palliat. Med.* 2003; 17: 714–716.
233. Walsh S.L., Preston K.L., Stitzer M.L., Cone E.J., Bigelow G.E. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1994; 55: 569–580.
234. Dahan A. New insights into buprenorphine's respiratory effects. Thieme-Verlag, Stuttgart: 2005.
235. Dahan A., Teppema L.J. Influence of anaesthesia and analgesia on the control of breathing. *Br. J. Anaesth.* 2003; 91: 40–49.
236. Ward D., Dahan A. Respiratory pharmacology. *Wyd. 7. Arnold*, London 2004.
237. Rinder C.S., Mathew J.P., Rinder H.M., Tracey J.B., Davis E., Smith B.R. Lymphocyte and monocyte subset changes during cardiopulmonary bypass: effects of aging and gender. *J. Laboratory Clin. Med.* 1997; 129: 592–602.
238. van den Biggelaar A.H., Huizinga T.W., de Craen A.J. i wsp. Impaired innate immunity predicts frailty in old age. The Leiden 85-plus study. *Exp. Gerontol.* 2004; 39: 1407–1414.
239. Plackett T.P., Boehmer E.D., Faunce D.E., Kovacs E.J. Aging and innate immune cells. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 76: 291–299.
240. Mellon R.D., Bayer B.M. Evidence for central opioid receptors in the immunomodulatory effects of morphine. Review of potential mechanism (s) of action. *J. Neuroimmunol.* 1998; 83: 19–28.
241. Peterson P.K., Molitor T.W., Chao C.C. Mechanisms of morphine-induced immunomodulation. *Biochem. Pharmacol.* 1993; 46: 343–348.
242. Shavit Y., Ben-Eliyahu S., Zeidel A., Beilin B. Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. Dose and timing study. *Neuroimmunomodulation* 2004; 11: 255–260.
243. Martucci C., Panerai A.E., Sacerdote P. Chronic fentanyl or buprenorphine infusion in the mouse: similar analgesic profile but different effects on immune responses. *Pain* 2004; 110: 385–392.
244. Beilin B., Shavit Y., Hart J. i wsp. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth. Analg.* 1996; 82: 492–497.
245. Jacobs R., Karst M., Scheinichen D. i wsp. Effects of fentanyl on cellular immune functions in man. *Int. J. Immunopharmacol.* 1999; 21: 445–454.
246. Sacerdote P., Manfredi B., Mantegazza P., Panerai A.E. Antinociceptive and immunosuppressive effects of opiate drugs: a structure-related activity study. *Br. J. Pharmacol.* 1997; 121: 834–840.
247. Franchi S., Panerai A.E., Sacerdote P. Buprenorphine ameliorates the effect of surgery on hypothalamus-pituitaryadrenal axis, natural killer cell activity and metastatic colonization in rats in comparison with morphine or fentanyl treatment. *Brain Behav. Immun.* 2007; 21: 767–774.
248. D'Elia M., Patenaude J., Hamelin C., Garrel D.R., Bernier J. No detrimental effect from chronic exposure to buprenorphine on corticosteroid-binding globulin and corticosteroid sensitive immune parameters. *Clin. Immunol.* 2003; 109: 179–187.
249. Sacerdote P., Bianchi M., Gaspani L. i wsp. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth. Analg.* 2000; 90: 1411–1414.
250. Yeager M.P., Colacchio T.A., Yu C.T. i wsp. Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology* 1995; 83: 500–508.
251. Yokota T., Uehara K., Nomoto Y. Intrathecal morphine suppresses NK cell activity following abdominal surgery. *Can. J. Anaesth.* 2000; 47: 303–308.

