

Zbigniew Zylicz¹, Sebastiano Mercadante²¹Dove House Hospice, Hull, Wielka Brytania²La Maddalena Cancer Centre, University of Palermo, Pain Relief and Palliative Care, Palermo, Włochy

Czy jest wystarczająco dużo dowodów, aby zalecać kojarzone stosowanie opioidów? Czy jeden plus jeden tworzy dwa czy może więcej?

Przedrukowano za zgodą z: *Advances in Palliative Medicine* 2010; 9, 2: 31–38

Streszczenie

Mimo ponad 10-krotnego wzrostu zużycia opioidów w ostatnich dekadach, nadal wielu pacjentów z chorobą nowotworową cierpi z powodu bólu. Obecny stan wiedzy w tej dziedzinie jest jeszcze niezadowolający. Z jednej strony, ból jest wciąż niedostatecznie leczony, jak to ma miejsce w niektórych krajach, a z drugiej, „zapomina się” o toksyczności opioidów, stosując zbyt wysokie dawki. W związku z tym należy zaktualizować wiedzę dotyczącą leków opioidowych.

Obecnie jedyną udowodnioną metodą zmniejszenia toksyczności opioidów jest ich rotacja (inne metody są znacznie mniej zbadane). Niestety, pozytywne skutki zamiany jednego środka na drugi są krótkotrwałe i czasem rotacji leków należy dokonywać kilkakrotnie. W niniejszym artykule omówiono zasadność oraz możliwość stosowania kombinacji różnych opioidów. Leki te różnią się od siebie, a ich receptory wykazują heterogenność. Wiele danych wskazuje na to, że poszerzenie spektrum działania opioidów poprzez ich skojarzenie może prowadzić do zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych, przy utrzymaniu efektu przeciwbólowego. Obecnie są znane tylko badania dotyczące łączenia fentanylu z morfiną, morfiny z oksykodonem oraz buprenorfiny z morfiną. Z uzyskanych danych wynika, że w przyszłości leczenie powinno się opierać na koncepcji niepełnej rotacji, której celem jest obniżenie dawki pierwszego opioidu i dodanie drugiego, a całkowitą zamianę jednego leku na drugi należy zastąpić tą nową metodą.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2010; 4, 3: 111–118

Słowa kluczowe: opioidy, kojarzenie, interakcja opioidów, kontrola bólu, morfina, fentanyl, oksykodon, buprenorfina

Wstęp

Opioidy odgrywają kluczową rolę w terapii bólu w przebiegu choroby nowotworowej. Nie są one idealnymi lekami przeciwbólowymi, ale lepszych le-

ków jeszcze nie wymyślono. Co ciekawe, w ostatnich dziesięcioleciach odnotowano ponad 10-krotny wzrost zużycia opioidów [1], nie przełożyło się to jednak na poprawę kontroli bólu. W rzeczywistości w ciągu ostatnich 40 lat częstość występowania

Adres do korespondencji: dr Zbigniew Zylicz

Consultant in Palliative Medicine

Dove House Hospice, Hull, HU8 8DH, Wielka Brytania

e-mail: b.zylicz@dovehouse.org.uk

Tłumaczenie: mgr Iga Pawłowska



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2010; 4, 3, 111–118

Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

bólu u pacjentów nowotworowych (leczonych i nieleczonych) się nie zmieniła [2]. Ponadto z jednej strony wielu pacjentów pozostaje wciąż niedoleczonych, z drugiej zaś — wzrasta liczba chorych leczonych zbyt intensywnie, co znacznie zwiększa ryzyko neurotoksyczności [3]. Polega ona między innymi na wzroście wrażliwości na ból (hiperalgezia indukowana opioidami) [4]. Neurotoksyczność może wynikać ze stosowania jednego opioidu w przypadku bólu mniej wrażliwego na ten opioid [5]. W podstawowej opiece zdrowotnej (gdzie zapisuje się większość opioidów) wciąż nie rozumie się potrzeby redukcji dawki oraz stosowania leków swoistych dla danych mechanizmów bólu. Poszerzenie wiedzy na temat opioidów coraz bardziej zwiększa świadomość co do ich ograniczeń, a także stanowi bodziec do prowadzenia dalszych badań. Obecnie pacjenci z chorobą nowotworową żyją dłużej, a tym samym dłużej cierpią z powodu ostrego i przewlekłego bólu, który może, ale nie musi być związany z nowotworem, a więc pacjenci wymagają przyjmowania opioidów przez dłuższy czas niż dawniej [6]. Dawniej nie brano pod uwagę rozwoju tolerancji czy innych działań niepożądanych wynikających z długotrwałego stosowania tych leków, ponieważ pacjenci żyli zbyt krótko, żeby to zauważyć [7]. W kontekście długotrwałej terapii warto zauważyć, że leczenie nienowotworowego bólu za pomocą opioidów doprowadziło do lepszego poznania działań niepożądanych charakterystycznych dla takiej terapii [8]. Wykazano skuteczność opioidów w krótkotrwałej terapii, natomiast w długotrwałej jest ona wciąż wątpliwa, prawdopodobnie ze względu na rozwój tolerancji działań niepożądanych [9]. U pacjentów nowotworowych opisano i udowodniono także nowe zjawiska, do których należą neurotoksyczność, zaburzenia funkcji poznawczych, hiperalgezia wywołana opioidami oraz hipogonadyzm i osteoporoza [4, 10–12]. Obecnie trudno ocenić ich rolę w patogenezie i przebiegu bólu. Prawdopodobnie wiedza w tym zakresie będzie się wciąż zmieniać i zyskają znaczenie strategie postępowania polegające na redukcji dawek opioidów, dzięki łączeniu ich z innymi lekami czy leczeniem nefarmakologicznym, które obecnie cieszy się coraz większym zainteresowaniem.

Niniejszy artykuł jest próbą odpowiedzi na pytanie, czy jednoczesne stosowanie dwóch opioidów pozwoli zwiększyć ich działanie analgetyczne przy jednoczesnej redukcji działań niepożądanych. Natomiast problem dotyczący połączeń opioidów z innymi lekami wychodzi poza zakres tego artykułu.

W przeszłości wiedza na temat opioidów, ich receptorów oraz przebiegu była niedostatecz-

na i dlatego stosowano tylko jeden lek opioidowy w danym czasie terapii lub w połączeniu z analgetykami nieopiodowymi, takimi jak paracetamol czy niesteroidowe leki przeciwzapalne [13, 14]. W powszechnej praktyce klinicznej nie zalecano kojarzenia opioidów. Wręcz przeciwnie — traktowano je jako nieznaną zasadę leczenia, uważano bowiem, że może doprowadzić do wysokich dawek obu leków [15]. Obawiano się również, że powyższe schematy leczenia okażą się zbyt skomplikowane dla pielęgniarek, lekarzy oraz pacjentów i doprowadzą do błędnego stosowania leków. Podstawową zasadą było „im prostsze, tym lepsze” (*keep it simple*) [16, 17]. Wszystkie leki opioidowe postrzegano jako pełnych agonistów receptora μ o niemal identycznych własnościach i nie zwracano uwagi na występujące między nimi różnice. Było to również powodem małej popularności „innych” opioidów, na przykład buprenorfiny, mimo jej udowodnionej skuteczności [18, 19, 20].

Według obecnego stanu wiedzy istnieje kilka dodatkowych aspektów, które należy wziąć pod uwagę. W niniejszym artykule zostaną one szczegółowo omówione, z uwzględnieniem problemów, takich jak:

- różnice pomiędzy opioidami;
- czy wszyscy μ -agoniści są tak samo skuteczni klinicznie? Jaka jest rola innych receptorów opioidowych w analgezji?;
- heterogenność receptorów opioidowych i wynikające z tego różnice w działaniu leków na poszczególne ich formy;
- rola ultraniskich dawek antagonistów receptorów opioidowych mogących zwiększyć skuteczność opioidowych leków przeciwbólowych.

Po przeanalizowaniu czterech wyżej wymienionych zagadnień autorzy dokonają przeglądu dostępnych wyników badań, co będzie wstępem do dalszych prac nad kojarzeniem opioidów jako sposobu poprawy skuteczności terapii.

Czy działanie wszystkich opioidów jest jednakowe, czy może występują istotne klinicznie różnice między nimi?

Opioidy mogą różnić się od siebie pod wieloma względami [21]. Charakteryzują się odmiennymi właściwościami fizykochemicznymi, co może mieć wpływ na ich zachowanie w płynach ustrojowych. Na przykład, substancje rozpuszczalne w tłuszczach, do których należą fentanyl i buprenorfina, mogą się wchłaniać bezpośrednio przez skórę, mają dużą objętość dystrybucji i preferencyjnie są metabolizowane przez wątrobę. Łatwo również penetrują barierę krew–mózg i działają głównie na receptory

opiodowe zlokalizowane w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [22–24]. Przeciwnie, bardziej hydrofilna morfina łatwo się wchłania z przewodu pokarmowego, jej objętość dystrybucji jest znacznie mniejsza, co powoduje utrudniony transport przez barierę krew–mózg. Metabolity morfiny są wydalane z moczem w postaci glukuronidów. Ze względu na swoje właściwości morfina osiąga wysokie stężenia poza OUN. To z kolei może się przyczynić do obwodowej analgezji [25]. Właściwości fizykochemiczne rzutują również na różnice w ich farmakokinetyce (dłuższy lub krótszy czas pobytu w płynach ustrojowych). Ponadto mogą się przyczyniać do ich odmiennego powinowactwa do receptorów opiodowych oraz tempa łączenia się z nimi i oddysocjowywania. Buprenorfina wykazuje największe powinowactwo do receptorów opiodowych, także długotrwale się z nimi wiąże i trudno oddysocjuje [26]. Leki podczas oddziaływania wchodzą w interakcje z receptorami i mogą zachowywać się jako pełni lub częściowi agoniści albo antagoniści. W celu uzyskania tego samego efektu farmakodynamicznego pełni agoniści zajmują mniej receptorów w porównaniu z częściowymi. W jednym z badań wykazano, że buprenorfina — częściowy agonista — w porównaniu z dihydromorfiną zajmowała 5-krotnie więcej receptorów opiodowych [26]. Aby uczynić problem jeszcze bardziej skomplikowanym, opiody mogą mieć też odmienny wpływ na zachowanie się receptora po jego aktywacji. Po interakcji z większością leków receptor opiodowy podlega fosforylacji i rozprzęganiu z białkiem G. Tylko receptory aktywowane morfiną nie poddają się zależnemu od arrestyny rozprzęganiu z białkiem G [27]. Uważa się, że ta wyjątkowa właściwość morfiny wiąże się z jej zdolnością do rozwoju tolerancji. Wspomniane różnice z pewnością mogą mieć znaczenie kliniczne, ale wciąż nie wiadomo, jak można je wykorzystać do poprawy kontroli bólu. Nieznana jest również odpowiedź na pytanie, czy niektóre opiody byłyby skuteczniejsze od innych w terapii bólu zapalnego lub neuropatycznego [13].

Czy wszyscy agoniści receptorów opiodowych μ wykazują jednakową skuteczność kliniczną?

Morfina i fentanyl, będąc czystymi agonistami receptorów opiodowych μ , charakteryzują się znikomą interakcją z innymi receptorami. Na te leki zawsze rozwija się tolerancja. Oksykodon jest agonistą receptora μ i prawdopodobnie κ [28], podczas gdy buprenorfina jest częściowym agonistą receptora μ , antagonistą receptora κ [29] oraz silnym

agonistą receptora ORL1, nasilając w ten sposób działanie pronocyceptywne dynorfin [30, 31].

Ten ostatni efekt jest nieco kontrowersyjny i sprzeczny z dotychczasowymi poglądami, ale — jak wykazały badania — buprenorfina posiada właściwości przeciwhiperalgetyczne [32]. Leki mogą posiadać aktywne metabolity lub izomery działające na różne receptory, co wpływa na ich działanie analgetyczne. Metabolit morfiny, morfino-6-glukuronian, jest silnym agonistą opiodowym i prawdopodobnie działa na inny podtyp receptorów μ niż lek macierzysty [33]. D-enancjomer metadonu ma właściwości antagonistyczne w stosunku do receptora NMDA, związanego z kanałem jonowym, a tym samym może nasilać działanie przeciwbólowe metadonu [34–36]. Jednak mechanizm ten jest kontrowersyjny, ponieważ wszystkie składowe działania przeciwbólowego metadonu można odwrócić naloksonem [37].

Receptory opiodowe są heterogenne i leki mogą się łączyć preferencyjnie z ich poszczególnymi wariantami

Receptory opiodowe klasyfikuje się jako μ , κ , δ i ORL1 [38]. Mimo że receptory μ mają najważniejsze znaczenie dla działania przeciwbólowego, wszystkie pozostałe receptory mogą również wykazywać bezpośredni lub pośredni wpływ na to działanie. Czysta agoniści receptora μ charakteryzują się silnymi właściwościami analgetycznymi, ale wykazują poważne działania niepożądane, szczególnie hiperalgezę i tolerancję [39]. Pobudzenie dwóch lub więcej typów receptorów może prowadzić do korzystnych skutków. Na przykład, stymulacja receptorów μ i δ prowadzi do analgezji bez rozwoju tolerancji [39]. Ponadto ligandy obu receptorów opiodowych μ i δ wywołują silniejsze działanie antynocyceptywne z mniejszym uzależnieniem fizycznym, co może prowadzić do znacznej redukcji potencjalnego, nielegalnego nadużycia leku w porównaniu z morfiną. Zatem korzystne byłoby zaprojektowanie takich środków, które aktywowałyby jednocześnie oba rodzaje receptorów, lub łączne przyjmowanie dwóch różnych leków, selektywnych w stosunku do poszczególnych receptorów. Wszystkie trzy receptory opiodowe, μ , κ oraz δ , są zaangażowane w działanie przeciwbólowe, natomiast każdy z nich może odgrywać odmienną rolę w modulowaniu procesu zapalnego, pośrednio odpowiedzialnego za ból. I tak według Finleya i wsp. aktywacja receptorów κ indukuje efekt przeciwwapalny (za pośrednictwem zmniejszenia ilości cytokin, chemokin i ekspresji receptora dla chemokin), natomiast μ przy-

czynia się do reakcji prozapalnej [40], dlatego po pobudzeniu receptorów μ obserwuje się szybką analgezę, a następnie hiperalgezę w wyniku aktywacji drogi zapalnej.

Receptory opioidowe występują, przynajmniej u myszy, w wielu wariantach transkrypcyjnych, co jeszcze bardziej komplikuje sytuację i czyni ją nieprzewidywalną w odniesieniu do indywidualnego pacjenta [41]. Różnorodność tych wariantów transkrypcyjnych tłumaczy różnice w odpowiedzi na działanie opioidów. Rozpowszechnienie wariantów transkrypcyjnych u ludzi jest wciąż mało znane, ale przypuszcza się, że różnice w tym względzie występują nie tylko u poszczególnych osób, ale także u jednej osoby, co oznacza, że w obrębie poszczególnych obszarów OUN występują różne warianty transkrypcyjne [42]. To tłumaczy indywidualne, a zarazem w pewnym stopniu nieprzewidywalne różnice w odpowiedzi na poszczególne opioidy, na przykład na morfinę i oksykodon [43]. Morfina może mieć wysoką skuteczność podczas łączenia się z jednym wariantem transkrypcyjnym, a metabolit — morfino-6-glukuronian — może być bardziej aktywny w obecności innego [33]. Diacetylmorfina (heroina) skuteczniej niż morfina może również oddziaływać na niektóre warianty receptora MOR-1 [44].

Receptory opioidowe i ich warianty transkrypcyjne mogą się różnić w zależności od płci [45], podobnie jak ich działanie przeciwbólowe i toksyczność [46].

Antagoniści receptorów opioidowych w ultraniskich dawkach mogą modulować działanie opioidów

Uważa się, że antagoniści blokują działanie agonistów — nalokson znosi zwykle działanie analgetyczne wywołane przez pełnego agonistę receptora μ . Jednak podawanie tego samego naloksonu w ultraniskiej dawce może wywołać całkiem odmienny efekt. Crain i wsp. po raz pierwszy opisali to, jak ultraniskie dawki naloksonu selektywnie blokowały receptory opioidowe sprzęgnięte nie z białkiem Gi i Go, ale z białkiem Gs [47]. Ten ostatni kompleks receptor-białko Gs, postrzegany jako wywołujący pobudzenie, jest bardziej wrażliwy na nalokson. Zatem podanie ultraniskich dawek antagonistów może doprowadzić do zniesienia hiperalgezji i poprawy działania przeciwbólowego. Wykazano to w badaniu klinicznym z udziałem kobiet poddawanych histerekтомii [48]. Wiele kolejnych badań przy użyciu szerokiego zakresu ultraniskich dawek potwierdziło lub też nie wykazało tego efektu [49]. Opatentowano także połączenie oksykodonu z an-

tagonistą receptora — naltreksonem — który jest biодostępny po podaniu doustnym (Oxytrex®). Wyniki badań klinicznych tego leku są obiecujące [50, 51].

Powyższa dyskusja prowadzi do wniosku: połączenie opioidów może potencjalnie rozszerzyć zakres działania leków na poszczególne receptory opioidowe oraz ich różne warianty transkrypcyjne. W kolejnej części artykułu przedstawiono dane z piśmiennictwa dotyczące wad i zalet wynikających z kojarzenia opioidów.

Jakie skojarzenia opioidów mogą mieć zastosowanie kliniczne?

Fentanyln i tramadol

W otwartym badaniu chorych przydzielano losowo do grupy stosujących fentanyln samodzielnie lub fentanyln łącznie z tramadolem [52]. Oprócz tramadolu nie podawano innego środka, który by wykazywał działanie analgetyczne lub przeciwdziałał skutkom niepożądanym. Połączenie leków pozwoliło na znaczne zmniejszenie dawki fentanylnu koniecznej dla osiągnięcia tego samego efektu analgetycznego. Nie wykazano innych różnic, ponieważ nie stanowiło to przedmiotu badania. Według autorów projektu dodatek tramadolu chronił pacjentów zarówno przed zwiększeniem dawki fentanylnu, jak i przed rozwojem tolerancji. Prawdopodobnie oba leki wykazują synergizm dzięki różnym mechanizmom działania. Poza wpływem na transport serotoniny i noradrenaliny tramadol wykazuje podobne efekty jak leki miejscowo znieczulające, które blokują kanały sodowe zależne od napięcia [53].

Fentanyln i morfina

Rola fentanylnu w terapii bólu w przebiegu choroby nowotworowej wydaje się dobrze udokumentowana. Większość wytycznych dotyczących postępowania w bólu zaleca stosowanie go zarówno w bólu pochodzenia nowotworowego, jak i nienowotworowego [9, 54].

Fentanyln był przedmiotem licznych badań, ale można znaleźć tylko jedną kontrolowaną próbę porównującą jego działanie przeciwbólowe z placebo [55]. Niestety, w tym randomizowanym badaniu z udziałem 138 pacjentów nie wykazano większej skuteczności fentanylnu od placebo. Liczba potrzebnych ratunkowych dawek leków była tylko nieco wyższa w grupie placebo, czyli tej, która nie otrzymywała leków przeciwbólowych (różnica nieistotna statystycznie — NS). Dziewięciu pacjentów z grupy fentanylnu i 13 z grupy placebo zrezygnowało z badania z powodu niewystarczającego leczenia bólu (NS). U 66% pacjentów z grupy placebo i u 48% otrzymu-

jących fentanyl (NS) stwierdzono nieskuteczne leczenie bólu. Wyniki powyższego badania nie były zbyt zachęcające, ale należy wziąć pod uwagę, że w tego typu badaniach porównuje się nowy lek z morfiną (złoty standard), a nie z placebo. Wystarczy jedynie wykazać, że skuteczność nowego leku jest podobna do morfiny, a ryzyko działań niepożądanych jest porównywalne lub nawet mniejsze. Ważne randomizowane badanie oceniające bezpieczeństwo i zalety fentanylu w stosunku do morfiny o kontrolowanym uwalnianiu opublikowali w 1997 roku Ahmedzai i Brooks [56]. W tym wieloośrodkowym badaniu u pacjentów leczonych fentanylem stwierdzono rzadsze występowanie zapań i senności, natomiast częstsze — zaburzeń snu; okresy snu u pacjentów leczonych fentanylem były krótsze niż u leczonych morfiną. U pacjentów z grupy fentanylu było konieczne podawanie dodatkowych dawek morfiny (bóle przebijające) w ciągu 53,9% dni, natomiast u leczonych morfiną o kontrolowanym uwalnianiu tylko przez 41,5% dni ($p = 0,0005$). Również wysokość dawek ratunkowych morfiny była wyższa w grupie fentanylu. Także w tej grupie 47,1% pacjentów wymagało co najmniej jednokrotnego podwyższenia dawki leku, natomiast w grupie z morfiną — tylko 27,4%. Należy wspomnieć, że powyższe badanie sfinansowano ze środków przemysłu farmaceutycznego. Jaka jest obecna interpretacja tych danych, czyli 15 lat później?

Fentanyl jest silnym analgetykiem, ale też posiada właściwości hiperanalgetyczne oraz charakteryzuje się wyższym potencjałem neurotoksyczności od morfiny [57, 58, 59]. Dodatek tego ostatniego jako „leku ratunkowego” jest prawdopodobnie konieczny do przeciwdziałania hiperalgezji. W 1997 roku, kiedy prowadzono badanie, prawdopodobnie nikt nie słyszał o hiperalgezji indukowanej opioidami i neurotoksyczności. Dla wielu pacjentów stosowanie morfiny jako drugiego leku nie było specjalnie zaplanowaną dodatkową terapią, ale koniecznym krokiem w celu wzmocnienia lub podtrzymania działania przeciwbólowego fentanylu. Przemysł farmaceutyczny przekonał nas, że pacjenci wolą „zastosować plaster niż połknąć tabletkę”. Nie było wiadomo, że do osiągnięcia wysokiej skuteczności terapii ponad połowa pacjentów wymaga podania dwóch postaci leków: przezskórnego plastra i doustnej tabletki lub płynu. Prawdopodobnie znacznie lepsze wyniki można by uzyskać, stosując połączenia fentanylu w formie przezskórnej z morfiną o kontrolowanym uwalnianiu. Jednak tego typu badania nie mieszczą się w zakresie zainteresowania firm farmaceutycznych. W związku z tym należy powołać się na badanie przeprowadzone przez Mer-

cadente i wsp. [15]. W tym randomizowanym badaniu z wysoką eskalacją dawek opioidów (100% w ostatnim tygodniu) losowo przydzielono pacjentów do grupy otrzymującej dodatkowy lek opioidowy i do grupy, która tego leku nie otrzymywała. W grupie pacjentów leczonych fentanylem tylko pięciu potrzebowało dodatkowej dawki morfiny; również tylko pięciu pacjentów w grupie morfiny wymagało dodatkowej dawki fentanylu. Ogólnie, w obydwu ramionach badania zatrzymano eskalację dawki leku, kontrola bólu się polepszyła, co sugeruje korzystny wpływ drugiego leku opioidowego na proces rozwoju tolerancji. Ze względu na małą liczbę uczestników badania niemożliwe jest wyciągnięcie dodatkowych wniosków.

Morfina i oksykodon

Morfina i oksykodon wyraźnie oddziałują z innym podtypem receptorów opioidowych w OUN. W szczególności oksykodon jest nie tylko agonistą receptora opioidowego μ , ale także κ [60–62]. U szczurów, po podaniu dokanałowym, oksykodon wykazuje ograniczoną siłę działania przeciwbólowego (2–7% w porównaniu z morfiną) [63, 64]. Z klinicznego punktu widzenia wskazuje to, że oksykodon podany zewnątrzoponowo charakteryzuje się znacznie mniejszą aktywnością niż morfina [65]. Wydaje się, że oksykodon nie wykazuje krzyżowej tolerancji z morfiną. U większości pacjentów, którzy są niewrażliwi na działanie analgetyczne morfiny lub występują u nich działania niepożądane, możliwe jest uzyskanie skutecznej analgezji po zastosowaniu oksykodonu [43]. Nie dziwi więc, że te dwa leki, ze względu na różne mechanizmy działania, wykazują interesujący efekt przeciwbólowy, kiedy są podane razem [62]. Badanie na szczurach wykazało, że dzięki łącznemu podaniu morfiny i oksykodonu można uzyskać znacznie większy efekt przeciwbólowy przy mniejszej liczbie działań niepożądanych ze strony OUN [66]. U ludzi podobne badanie prowadzili Lauretti i wsp. [67]. W randomizowanej, podwójnie ślepej próbie wzięło udział 26 pacjentów. Pierwszej grupie 13 osób przez 14 dni podawano morfinę o kontrolowanym uwalnianiu (CRM, *controlled-release morphine*), a przez następne 14 dni oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu (CRO, *controlled-release oxycodone*) w równowartej dawce (1:1,8). W drugiej grupie (także 13 osób) podawano najpierw przez 14 dni CRO, a potem przez 14 dni CRM. Chorym wolno było zawsze korzystać z dodatkowych dawek morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (IRM, *immediate-release morphine*). Pacjenci otrzymujący połączenie IRM + CRO potrzebowali o 38% mniej IRM niż grupa otrzymująca tyl-

ko morfinę w różnych preparatach (IRM + CRM). Co ciekawe, w grupie otrzymującej połączenie oksykodonu i morfiny obserwowano znacznie mniej nudności i wymiotów. Według autorów badania interakcja z receptorami opioidowymi μ i κ jest korzystna zarówno dla działania analgetycznego, jak i dla profilu działań niepożądanych.

Buprenorfina i morfina

Kiedy 30 lat temu na rynek farmaceutyczny wprowadzono buprenorfinę, obawiano się, że może wypierać morfinę z receptora opioidowego i ją zastępować [26, 68]. Oznaczało to, że istotny efekt przeciwbólowy wywołany przez pełnego agonistę zostanie utracony. Następnie przeprowadzono wiele badań, których wyniki były wprost przeciwne. Buprenorfina podawana systemowo idealnie działa z morfiną podawaną zewnątrzoponowo, która przy tej drodze podania działa również układowo [69–71]. Obserwuje się wówczas działanie ponadaddytywne, a ponadto dodatek buprenorfiny nie zwiększa działań niepożądanych. Mercadante i wsp. [72] przeprowadzili ostatnio badania nad stosowaniem dożylnego wlewu morfiny w bólu przebijającym u pacjentów, których głównie leczono transdermalną postacią buprenorfiny. Stwierdzono, że odpowiedź na morfinę była zadowalająca i często ponadaddytywna. Wynika z tego, że w warunkach klinicznych nie dochodzi do wypierania morfiny z miejsca wiązania. Buprenorfinę z morfiną (i wieloma innymi opioidami) można podawać łącznie, bez obawy o niepożądane interakcje, mimo że korzyści z takiego łączenia nie do końca udowodniono. Nie ma również żadnych danych dotyczących współdziałania buprenorfiny i oksykodonu. Możliwe, że dodatkowy efekt wynikający ze stosowania oksykodonu (agonisty receptora κ) może zostać zniesiony przez działanie buprenorfiny, antagonisty receptora κ .

Wnioski

Jak na razie nie ma wystarczającej liczby badań nad połączeniami opioidów, bo cały czas istnieje przekonanie, że lepiej nie stosować jednocześnie dwóch opioidów. Jest to także spowodowane brakiem zainteresowania przemysłu farmaceutycznego takimi skojarzeniami. Niniejszy artykuł wskazuje, że dodatkowe stosowanie drugiego opioidu jest korzystne, w szczególności w celu zniesienia efektu neurotoksycznego. Najprawdopodobniej obserwuje się to w przypadku połączenia morfiny i fentanylu. Według powyższych informacji całą koncepcję terapii bólu przebijającego należy uczynić przedmiotem nowych badań. Dokonywanie rotacji opio-

idów, czyli zamiany jednego leku na drugi, należy przeanalizować na podstawie pracy Mercadante i wsp. [15], którzy wprowadzili pojęcie rotacji częściowej. U pacjentów z szybkim rozwojem tolerancji oraz objawami neurotoksyczności należy obniżyć dawkę stosowanego opioidu i dołączyć drugi lek z tej grupy, a nie zamieniać pierwszy lek na całkowicie inny. W związku z powyższym najkorzystniejsze jest połączenie lipofilnego opioidu z hydrofilnym (np. fentanyl–morfina, buprenorfina–morfina, metadon–morfina). Można znaleźć również ciekawe dane dotyczące kombinacji morfiny i oksykodonu [66]. Dzięki temu, że oksykodon działa również na receptory κ , staje się on „naturalnym” sprzymierzeńcem dla agonistów receptora μ . Obecnie należy unikać łączenia buprenorfiny z oksykodonem. Brakuje badań dotyczących tej kombinacji; buprenorfina jako antagonist receptoru κ będzie prawdopodobnie antagonizowała efekt oksykodonu, który właśnie pobudza te receptory. Do praktyki klinicznej powoli wprowadza się kojarzenie agonistów z ultraniskimi dawkami antagonistów, aczkolwiek nie wiadomo, co dokładnie rozumie się pod pojęciem ultraniskiej dawki.

Ostatni aspekt niniejszego artykułu, który pominięto, to złożoność leczenia. Przyjmowanie dwóch, a w przyszłości być może trzech różnych opioidów może spowodować więcej błędów podczas terapii. Z kolei wynalezienie tabletki o kontrolowanym uwalnianiu zawierającej dwa składniki opioidowe jest całkiem możliwe w przyszłości. Taka kombinacja będzie miała zastosowanie jako ostateczna alternatywna w przypadku szybko rozwijającej się tolerancji i utraty skuteczności przeciwbólowej leków.

Piśmiennictwo

1. www.painpolicy.wisc.edu/publicat/monograp/IPPF.pdf
2. van den Beuken-van Everdingen M.H., de Rijke J.M., Kessels A.G., Schouten H.C., van Kleef M., Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 1437–1449.
3. Daeninck P.J., Bruera E. Opioid use in cancer pain. Is a more liberal approach enhancing toxicity? *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1999; 43: 924–938.
4. Zyllicz Z., Twycross R. Opioid-induced hyperalgesia may be more frequent than previously thought. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1564.
5. Mercadante S., Portenoy R.K. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 1: clinical considerations. *J. Pain Symptom. Manage* 2001; 21: 144–150.
6. Portenoy R.K., Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999; 353: 1695–1700.
7. Cady J. Understanding opioid tolerance in cancer pain. *Oncol. Nurs. Forum* 2001; 28: 1561–1568; quiz 9–70.
8. Moore R.A., McQuay H.J. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res. Ther.* 2005; 7: R1046–R1051.

9. Trescot A.M., Helm S., Hansen H. i wsp. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician*. 2008; 11: S5–S62.
10. Daniell H.W. Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain. *J. Pain* 2008; 9: 28–36.
11. Ceccarelli I., De Padova A.M., Fiorenzani P., Massafra C., Aloisi A.M. Single opioid administration modifies gonadal steroids in both the CNS and plasma of male rats. *Neuroscience* 2006; 140: 929–937.
12. Finch P.M., Roberts L.J., Price L., Hadlow N.C., Pullan P.T. Hypogonadism in patients treated with intrathecal morphine. *Clin. J. Pain* 2000; 16: 251–254.
13. Jadad 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.
14. Zylicz Z., Twycross R.G. Oral opioids in the treatment of cancer pain. *Neth. J. Med.* 1991; 39: 108–114.
15. Mercadante S., Villari P., Ferrera P., Casuccio A. Addition of a second opioid may improve opioid response in cancer pain: preliminary data. *Support Care Cancer* 2004; 12: 762–766.
16. Blond S., Meynadier J. Drug therapy of pain in oncology: keep it simple! *Bull. Cancer* 1994; 81: 653–668.
17. Twycross R.G. Management of pain in skeletal metastases. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1995: 187–196.
18. 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.
19. Poulain P., Denier W., Douma J. i wsp. Efficacy and safety of transdermal buprenorphine: a randomized, placebo-controlled trial in 289 patients with severe cancer pain. *J. Pain Symptom Manage.* 2008; 36: 117–125.
20. Kress H.G. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur. J. Pain* 2008.
21. Smith M.T. Differences between and combinations of opioids re-visited. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2008; 21: 596–601.
22. Gourlay G.K. Advances in opioid pharmacology. *Support Care Cancer* 2005; 13: 153–159.
23. Sathyan G., Zomorodi K., Gidwani S., Gupta S. The effect of dosing frequency on the pharmacokinetics of a fentanyl HCl patient-controlled transdermal system (PCTS). *Clin. Pharmacokinet.* 2005; 44 (supl. 1): 17–24.
24. Kharasch E.D., Hoffer C., Whittington D. Influence of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 2004; 101: 738–743.
25. Janson W., Stein C. Peripheral opioid analgesia. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2003; 4: 270–274.
26. Villiger J.W., Taylor K.M. Buprenorphine: high-affinity binding to dorsal spinal cord. *J. Neurochem.* 1982; 38: 1771–1773.
27. Whistler J.L., von Zastrow M. Morphine-activated opioid receptors elude desensitization by beta-arrestin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 9914–9919.
28. Ross F.B., Smith M.T. The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be κ -opioid receptor mediated. *Pain* 1997; 73: 151–157.
29. Yamamoto T., Shono K., Tanabe S. Buprenorphine activates mu and opioid receptor like-1 receptors simultaneously, but the analgesic effect is mainly mediated by mu receptor activation in the rat formalin test. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006; 318: 206–213.
30. Marquez P., Borse J., Nguyen A.T., Hamid A., Lutfy K. The role of the opioid receptor-like (ORL1) receptor in motor stimulatory and rewarding actions of buprenorphine and morphine. *Neuroscience* 2008; 155: 597–602.
31. Lutfy K., Eitan S., Bryant C.D. i wsp. Buprenorphine-induced antinociception is mediated by μ -opioid receptors and compromised by concomitant activation of opioid receptor-like receptors. *J. Neurosci.* 2003; 23: 10331–10337.
32. Koppert W., Ihmsen H., Korber N. i wsp. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain* 2005; 118: 15–22.
33. Pan Y.X., Xu J., Bolan E., Moskowitz H.S., Xu M., Pasternak G.W. Identification of four novel exon 5 splice variants of the mouse μ -opioid receptor gene: functional consequences of C-terminal splicing. *Mol. Pharmacol.* 2005; 68: 866–875.
34. Ebert B., Thorkildsen C., Andersen S., Christrup L.L., Hjeds H. Opioid analgesics as noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists. *Biochem. Pharmacol.* 1998; 56: 553–559.
35. Chizh B.A., Schlutz H., Scheede M., Englberger W. The N-methyl-D-aspartate antagonistic and opioid components of d-methadone antinociception in the rat spinal cord. *Neurosci. Lett.* 2000; 296: 117–120.
36. Davis A.M., Inturrisi C.E. d-Methadone blocks morphine tolerance and N-methyl-D-aspartate-induced hyperalgesia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 289: 1048–1053.
37. Lewanowitsch T., Miller J.H., Irvine R.J. Reversal of morphine, methadone and heroin induced effects in mice by naloxone methiodide. *Life Sci.* 2006; 78: 682–688.
38. Stevens C.W. The evolution of vertebrate opioid receptors. *Front. Biosci.* 2009; 14: 1247–1269.
39. Dietsch N., Guerrini R., Calo G., Salvadori S., Rowbotham D.J., Lambert D.G. Simultaneous targeting of multiple opioid receptors: a strategy to improve side-effect profile. *Br. J. Anaesth.* 2009; 103: 38–49.
40. Finley M.J., Happel C.M., Kaminsky D.E., Rogers T.J. Opioid and nociceptin receptors regulate cytokine and cytokine receptor expression. *Cell. Immunol.* 2008; 252: 146–154.
41. Pasternak G.W. Multiple opiate receptors: *deja vu* all over again. *Neuropharmacology* 2004; 47 (supl. 1): 312–323.
42. Abbadie C., Pan Y.X., Pasternak G.W. Differential distribution in rat brain of mu opioid receptor carboxy terminal splice variants MOR-1C-like and MOR-1-like immunoreactivity: evidence for region-specific processing. *J. Comp. Neurol.* 2000; 419: 244–256.
43. Riley J., Ross J.R., Rutter D. i wsp. No pain relief from morphine? Individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients. *Support Care Cancer* 2006; 14: 56–64.
44. Pan Y.X., Xu J., Xu M., Rossi G.C., Matulonis J.E., Pasternak G.W. Involvement of exon 11-associated variants of the mu opioid receptor MOR-1 in heroin, but not morphine, actions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106: 4917–4922.
45. Abbadie C., Gultekin S.H., Pasternak G.W. Immunohistochemical localization of the carboxy terminus of the novel mu opioid receptor splice variant MOR-1C within the human spinal cord. *Neuroreport* 2000; 11: 1953–1957.
46. Mogil J.S., Chesler E.J., Wilson S.G., Juraska J.M., Sternberg W.F. Sex differences in thermal nociception and morphine antinociception in rodents depend on genotype. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2000; 24: 375–389.
47. Crain S.M., Shen K.F. Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability. *Pain* 2000; 84: 121–131.
48. Gan T.J., Ginsberg B., Glass P.S., Fortney J., Jhaveri R., Perno R. Opioid-sparing effects of a low-dose infusion of naloxone in patient-administered morphine sulfate. *Anesthesiology* 1997; 87: 1075–1081.

49. Soledad Cepeda M., Alvarez H., Morales O., Carr D.B. Addition of ultralow dose naloxone to postoperative morphine PCA: unchanged analgesia and opioid requirement but decreased incidence of opioid side effects. *Pain* 2004; 107: 41–46.
50. Chindalore V.L., Craven R.A., Yu K.P., Butera P.G., Burns L.H., Friedmann N. Adding ultralow-dose naltrexone to oxycodone enhances and prolongs analgesia: a randomized, controlled trial of Oxytrex. *J. Pain* 2005; 6: 392–399.
51. Webster L.R., Butera P.G., Moran L.V., Wu N., Burns L.H., Friedmann N. Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: a randomized controlled trial in low back pain. *J. Pain* 2006; 7: 937–946.
52. Marinangeli F., Ciccozzi A., Aloisio L. i wsp. Improved cancer pain treatment using combined fentanyl-TTS and tramadol. *Pain Pract.* 2007; 7: 307–312.
53. Haeseler G., Foadi N., Ahrens J., Dengler R., Hecker H., Leuwer M. Tramadol, fentanyl and sufentanil but not morphine block voltage-operated sodium channels. *Pain* 2006; 126: 234–244.
54. Cormie P.J., Nairn M., Welsh J. Control of pain in adults with cancer: summary of SIGN guidelines. *BMJ* 2008; 337: a2154.
55. Kongsgaard U.E., Poulain P. Transdermal fentanyl for pain control in adults with chronic cancer pain. *Eur. J. Pain* 1998; 2: 53–62.
56. 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.
57. Waxman A.R., Arout C., Caldwell M., Dahan A., Kest B. Acute and chronic fentanyl administration causes hyperalgesia independently of opioid receptor activity in mice. *Neurosci. Lett.* 2009; 462: 68–72.
58. Mert T., Gunes Y., Ozcengiz D., Gunay I. Magnesium modifies fentanyl-induced local antinociception and hyperalgesia. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2009.
59. Celerier E., Rivat C., Jun Y. i wsp. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology* 2000; 92: 465–472.
60. Arendt-Nielsen L., Olesen A.E., Staahl C. i wsp. Analgesic efficacy of peripheral k-opioid receptor agonist CR665 compared to oxycodone in a multi-modal, multi-tissue experimental human pain model: selective effect on visceral pain. *Anesthesiology* 2009; 111: 616–624.
61. Riley J., Eisenberg E., Muller-Schwefe G., Drewes A.M., Arendt-Nielsen L. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 175–192.
62. Nielsen C.K., Ross F.B., Lotfipour S., Saini K.S., Edwards S.R., Smith M.T. Oxycodone and morphine have distinctly different pharmacological profiles: radioligand binding and behavioural studies in two rat models of neuropathic pain. *Pain* 2007; 132: 289–300.
63. Plummer J.L., Cmielewski P.L., Reynolds G.D., Gourlay G.K., Cherry D.A. Influence of polarity on dose-response relationships of intrathecal opioids in rats. *Pain* 1990; 40: 339–347.
64. Poyhia R., Kalso E.A. Antinociceptive effects and central nervous system depression caused by oxycodone and morphine in rats. *Pharmacol. Toxicol.* 1992; 70: 125–130.
65. Backlund M., Lindgren L., Kajimoto Y., Rosenberg P.H. Comparison of epidural morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery. *J. Clin. Anesth.* 1997; 9: 30–35.
66. Ross F.B., Wallis S.C., Smith M.T. Co-administration of sub-antinociceptive doses of oxycodone and morphine produces marked antinociceptive synergy with reduced CNS side-effects in rats. *Pain* 2000; 84: 421–428.
67. 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.
68. Boas R.A., Villiger J.W. Clinical actions of fentanyl and buprenorphine. The significance of receptor binding. *Br. J. Anaesth.* 1985; 57: 192–196.
69. Nemirovsky A., Chen L., Zelman V., Jurna I. The antinociceptive effect of the combination of spinal morphine with systemic morphine or buprenorphine. *Anesth. Analg.* 2001; 93: 197–203.
70. Niv D., Nemirovsky A., Metzner J., Rudick V., Jurna I., Urca G. Antinociceptive effect induced by the combined administration of spinal morphine and systemic buprenorphine. *Anesth. Analg.* 1998; 87: 583–586.
71. Aurilio B., Pace M.C., Passavanti M.B. Transdermal buprenorphine combined with spinal morphine and naropin for pain relief in chronic peripheral vasculopathy. *Mineerva Anesthesiol.* 2005; 71: 445–449.
72. Mercadante S., Villari P., Ferrera P. i wsp. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic breakthrough pain in patients receiving transdermal buprenorphine. *J. Pain Symptom Manage.* 2006; 32: 175–179.