

Anna Orońska

Poradnia Medycyny Paliatywnej, Hospicjum Domowe, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Działania niepożądane opioidów

Streszczenie

W ciągu ostatnich 20 lat zwiększyła się częstość stosowania opioidów w leczeniu bólu nowotworowego. Efektem jest skuteczniejsze leczenie bólu, a także poprawa jakości życia pacjentów chorych na nowotwory, jednocześnie wzrosła jednak liczba doniesień o działaniach niepożądanych opioidów, które u około 30% chorych mogą utrudniać właściwe leczenie.

Niniejsza praca koncentruje się na diagnozowaniu, zapobieganiu i leczeniu objawów niepożądanych ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej) i nerwowego (delirium i halucynacje, senność, mioklonia, hiperalgezia, sztywność mięśni, drgawki, zaburzenia poznawcze). Szczególną uwagę poświęcono zdolności chorych przyjmujących opioidy do czynności prawnych i prowadzenia pojazdów. Przeanalizowano wpływ opioidów na układ oddechowy, sercowo-naczyniowy, wydalniczy, endokryny, skórę i układ immunologiczny. Podkreślono wzrastające znaczenie antagonistów opioidów w zapobieganiu objawom niepożądanym i ich leczeniu.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2008; 2, 4: 155–163

Słowa kluczowe: opioidy, leczenie bólu

Opioidy zajmują ugruntowaną pozycję w leczeniu bólów nowotworowych o średnim i dużym nasileniu. Częstość ich zastosowania znacznie się zwiększyła w czasie ostatnich 20 lat, czego efektem była znaczna poprawa jakości leczenia bólu nowotworowego i życia chorych na nowotwory.

Coraz powszechniej stosuje się opioidy w leczeniu bólów przewlekłych o charakterze innym niż nowotworowy. Zwiększona częstość zastosowania opioidów spowodowała pojawienie się większej liczby doniesień o działaniach niepożądanych, ale również wpłynęła na lepsze zrozumienie mechanizmów ich powstawania i skuteczniejszych sposobów leczenia. Jest to niezmiernie ważne, ponieważ niektórzy pacjenci mogą ukrywać ból, obawiając się stosowania opioidów, właśnie ze względu na ich działania niepożądane.

Dla lekarzy obawa przed wystąpieniem objawów niepożądanych stanowi barierę w zapisywaniu chorym opioidów. U około 30% pacjentów otrzymujących opioidy występują trudne do zaakceptowania

objawy niepożądane niepozwalające na zastosowanie skutecznych dawek [1, 2].

Ogólne zasady postępowania w przypadku objawów niepożądanych

Dokładna ocena pacjenta

Przyczyny objawów mogą być niezwiązane ze stosowaniem opioidów, jak na przykład: postęp choroby, odwodnienie, infekcje, hiperkalcemia, przerzuty do mózgu, niewydolność nerek lub wątroby. Leki, takie jak: niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwdepresyjne, kortykosteroidy, benzodiazepiny, a także inne, mogą wpływać na metabolizm niektórych opioidów i być przyczyną wystąpienia objawów niepożądanych.

Należy pamiętać, że jeśli objawy niepożądane pojawiają się u chorego leczonego już jakiś czas opioidami, to z dużym prawdopodobieństwem ich przyczyna jest inna niż stosowanie tych leków i na-

Adres do korespondencji: dr med. Anna Orońska
Poradnia Medycyny Paliatywnej, Hospicjum Domowe
Dolnośląskie Centrum Onkologii
Pl. Hirszfelda 12, 53–413 Wrocław
e-mail: zop@dco.com.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2008, 2, 4, 155–163
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

leży jej starannie poszukiwać, aby w miarę możliwości usunąć. Bardzo ważne jest sprawdzenie, czy chory nie zaczął stosować nowych leków (także ziołowych i „alternatywnych”) oraz czy nie doszło do zaburzeń metabolicznych, takich jak mocznica, hiperkalce mia, a przy przewlekłej steroidoterapii również hiper glikemia.

Jeżeli występowanie objawów niepożądanych wiąże się z opioidami:

- kiedy ból jest dobrze kontrolowany — można próbować zmniejszać dawkę stopniowo o 25–50%;
- kiedy ból nie jest dobrze kontrolowany — należy zoptymalizować stosowanie koanalgetyków lub rozważyć możliwość wykonania blokad lub ne uroliz, a także podjęcia paliatywnej radioterapii, chemioterapii lub zabiegu chirurgicznego.

Zmiana drogi podawania leku

Cherny i wsp. [2] uważają, że opioidy podawane drogą pozajelitową powodują mniejszą kumulację toksycznych metabolitów niż podawane drogą dostną. Zwłaszcza zmiana drogi podania na nadoponową lub podpajęczą może spowodować zmniejszenie natężenia objawów (poza świadem) [3].

Rotacja opioidów

Jest ona coraz częściej stosowaną metodą poprawy skuteczności leczenia i zmniejszenia objawów niepożądanych. Różne opioidy mogą oddziaływać w różny sposób na receptory opioidowe, różnią się też swoimi własnościami fizykochemicznymi (rozpuszczalność w wodzie i tłuszczach), przez co działają na różnie zlokalizowane receptory. Poszczególne opioidy różnią się też metabolizmem i działaniem metabolitów.

Powszechne jest stosowanie różnych leków w celu zapobiegania lub leczenia objawów niepożądanych wywołanych opioidami. Należy jednak pamiętać, że leki te wykazują także swoje działania niepożądane i toksyczność. Niestety, niewiele jest kontrolowanych badań potwierdzających ich skuteczność.

Postępowanie w poszczególnych rodzajach działań niepożądanych opioidów

Objawy ze strony układu pokarmowego

Nudności i wymioty występują u ponad 50% chorych z zaawansowanym nowotworem, a jeszcze częściej w ostatnich tygodniach życia [4], z czego 40% można przypisać wpływowi opioidów [5]. Nudności i wymioty wywołane opioidami są spowodowa-

ne pobudzeniem chemoreceptyjnej strefy wyzwalającej (CTH, *chemoreceptor trigger zone*), błędniaka, kory mózgowej (mechanizm centralny) i przewodu pokarmowego (mechanizm obwodowy). U większości pacjentów tolerancja na nudności i wymioty rozwija się w ciągu kilku dni, ale u niektórych (15–30%) mogą one stanowić problem przewlekły [2].

Przyczyną nudności i wymiotów może być wzrost stężenia metabolitu morfiny morfino-6-glukoronianu (M6G) w niewydolności nerek. Ich powodem może być też niewystarczająca kontrola bólu (ta przyczyna jest rzadko zauważana przez lekarzy).

Leczenie przeciwwymiotne

Przed wdrożeniem leczenia przeciwwymiotnego należy wykluczyć jako przyczynę wymiotów niedrożność jelit i uporczywe zaparcia. Należy także rozważyć takie przyczyny, jak: niewydolność układu autonomicznego, zaburzenia metabolizmu, powikłania chemio- i radioterapii, infekcje, kacheksja oraz działanie innych leków.

Niewiele jest badań klinicznych oceniających skuteczność leków przeciwwymiotnych w nudnościach i wymiotach wywołanych opioidami. Nie ma też dowodów potwierdzających, że należy profilaktycznie stosować leki przeciwwymiotne. Jednak opierając się na doświadczeniu klinicznym, zaleca się stosowanie leków działających na różne receptory, takich jak:

- metoklopramid — działa centralnie i obwodowo; dawkowanie: 10 mg *p.o.* 4 × dziennie lub 40–60 mg/24 godziny w ciągłym wlewie podskórnym (CSCI, *continuous subcutaneous infusion*) i 10 mg *p.o./s.c.* w razie potrzeby (maks. do 4 dawek dziennie); w razie konieczności rozważyć zwiększenie dawki do 100 mg/24 godziny CSCI;
- haloperidol — działa centralnie na D₂ receptor; dawkowanie początkowe: 1,5 mg dawka wstępna, następnie na noc; typowa dawka podtrzymująca to 1,5–3 mg na noc; w razie konieczności można stopniowo zwiększać dawkę do 5–10 mg na noc; jeśli 10 mg na noc lub 2 × 5 mg jest nieskuteczne, należy rozważyć zamianę haloperidolu na lewomepromazyne; jeśli jednak jest wyraźna odpowiedź częściowa, można niekiedy rozważyć zwiększenie dawki haloperidolu do maksymalnie 15–20 mg dziennie (w dawce na noc albo w dawkach podzielonych); zarówno haloperidol, jak i metoklopramid mogą powodować wystąpienie objawów pozapiramidowych;
- lewomepromazyne — w małych dawkach: w niektórych ośrodkach jako lek przeciwwymiotny pierwszego wyboru 3 mg 1–2 × dziennie *p.o./s.c.* i w razie potrzeby; jeśli to konieczne, zwiększ-

- żyć dawkę do 6 mg 1–2 × dziennie oraz w razie potrzeby; zazwyczaj lek ten stosuje się jednak jako lek przeciwwymiotny kolejnego wyboru — dawka wstępna 6–12,5 mg *p.o./s.c.* (czasem 3 mg), następnie jako jedna dawka na noc i w razie potrzeby; objawem niepożądanym jest senność [6];
- olanzapina — w dawce wstępnej 1,25–2,5 mg oraz w razie potrzeby (nawet po 2 godzinach) i na noc; jeśli potrzeba, zwiększa się dawkowanie nawet do 5 mg na noc;
 - prochlorperazyna — z grupy fenotiazyn — działa przeciwhistaminowo i antycholinergicznie; dawkowanie: 5–10 mg *p.o.* 3 × dziennie, ma działanie sedatywne;
 - leki antycholinergiczne — skopolamina — działa na aparat przedsionkowy i ośrodek wymiotny, dlatego jej forma przezskórna znalazła zastosowanie w prewencji choroby lokomocyjnej; ze względu na silne działanie hamujące wydzielanie śliny, stosowana podskórnie w przypadku rzężenia u osób umierających oraz nieoperacyjnej niedrożności przewodu pokarmowego; w Polsce niedostępne są plastry ze skopolaminą;
 - leki antyhistaminowe — difenhydramina, meklozyna — często powodują sedację i zaburzenia widzenia, a także retencję moczu [1];
 - antagonistów 5HT₃ — ondasetron, granisetron — skuteczne, dobra tolerancja [7]; ze względu na cenę i brak zdecydowanej przewagi w leczeniu nudności i wymiotów spowodowanych opioidami antagoniści 5HT₃ są lekami drugiego rzutu;
 - kortykosteroidy — mechanizm ich działania przeciwwymiotnego nie jest w pełni poznany, ale często bywają skuteczne; dawkowanie deksametazonu: 4–20 mg/d.;
 - kannabinoidy — w Polsce niedostępne; dronabinol może być skuteczny w niektórych przypadkach trudnych do leczenia.
- Inną metodą jest zmiana sposobu drogi podawania: droga parenteralna może być tolerowana lepiej niż doustna.

Leki o przedłużonym działaniu z reguły powodują nudności i wymioty rzadziej niż preparaty o natychmiastowym uwalnianiu.

Postępowanie nefarmakologiczne

Akupunktura lub przezskórna elektrostymulacja (TENS, *transcutaneous electrostimulation*) okazały się skuteczne w leczeniu wymiotów pooperacyjnych i być może będą skuteczną alternatywą w przypadku nudności i wymiotów poopiodowych [1]. Konieczne jest przeprowadzenie badań dotyczących tego zagadnienia.

Zaparcia

Zaparcia są najczęstszym objawem niepożądanym wywołanym przewlekłym stosowaniem opioidów. Występują u 40–90% pacjentów [8]. Zależą od dawki opioidu, nie rozwija się na nie tolerancja, więc większość pacjentów musi przez cały czas stosować leki przeczyszczające. Nie można dopuścić do poważnego powikłania, jakim jest zatkanie jelita masami kałowymi, co może prowadzić do objawów niedrożności i/lub wyciekania płynnego stolca („biegunki z przelania”).

Chorzy niezbyt chętnie przestrzegają reżimu profilaktycznego przyjmowania leków przeczyszczających; kontrola częstości wypróżnień (i ich ilości) jest jednym z podstawowych elementów opieki paliatywnej.

Przed zastosowaniem leków przeczyszczających należy wykluczyć zatkanie odbytnicy masami kałowymi (badanie *per rectum!*), niedrożność jelit oraz niektóre zaburzenia, takie jak: hiperkalcemia, hipokalcemia, odwodnienie, brak aktywności fizycznej, oraz działanie innych „zapierających” leków: leki przeciwhistaminowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, przeciwdrgawkowe, diuretyki.

Brakuje kontrolowanych badań dotyczących długotrwałego stosowania leków przeczyszczających [9].

Standardowe postępowanie profilaktyczne polega na stosowaniu leku zmiękczającego stolec — dokusatu sodu (dawka początkowa 2 × 100 mg; jeśli trzeba, zwiększyć do 200 mg 2–3 × dziennie) lub osmotycznie działającej laktulozy (dawka wstępna 15 ml 2 × dziennie z następczym miareczkowaniem), makrogolu z elektrolitami oraz leków stymulujących, takich jak: senna (zwykle początkowo 15 mg na noc, ale w zaparciach związanych z przyjmowaniem opioidów — 15 mg 2 × dziennie; jeśli potrzeba, zwiększać dawkę do 15–22,5 mg 3 × dziennie), bisakodyl (początkowo 10–20 mg *p.o.* na noc; jeśli trzeba, stopniowo zwiększać dawkę do 20 mg *p.o.* 3 × dziennie; w czopkach: 10–20 mg 1 × dziennie).

Przed wprowadzeniem nowego środka należy zoptymalizować dawkę dotąd stosowanego ze względu na różną wrażliwość chorych. Środki zwiększające objętość stolca (zwiększenie ilości błonnika w diecie) nie są polecane (wymagają picia dużej ilości płynów).

Środki „poślizgowe”, takie jak gliceryna, olej mineralny, można stosować doraźnie. Przewlekle stosowane mogą zaburzać wchłanianie witamin i powodować podrażnienie okolicy odbytu [1]. U niektórych chorych mogą działać gwałtownie i powodować bolesne skurcze jelit.

Środki prokinetyczne, takie jak metoklopramid, nie działają na mięśniówkę jelita grubego, a stosowanie cisapridu jest obarczone ryzykiem kardiologicznych objawów niepożądanych.

Również erytromycyna ma pewne działanie zwiększające perystaltykę [10]. Enemę i wlewy doodbytnicze można stosować w doraźnym leczeniu zaparć. Ich przewlekłe i częste stosowanie może doprowadzić do zaburzeń elektrolitowych. Innym postępowaniem w przypadku uporczywych zaparć jest rotacja opioidów. Fentanyl i metadon [11, 12] powodują mniejsze zaparcia niż morfina. Zwłaszcza fentanyl w postaci przezskórnej (TTS, *transdermal therapeutic system*) wykazuje mniejsze działanie zapierające. Polecane jest też zwiększenie ilości przyjmowanych płynów i poziomu aktywności, ale rzadko jest to możliwe u chorych z zaawansowanym nowotworem.

Antagoniści opioidów. Większość działań niepożądanych opioidów, również zaparcia, jest wywołana wpływem opioidów na receptory obwodowe, w tym przypadku znajdujące się w przewodzie pokarmowym. Zastosowanie antagonistów receptora opioidowego w celu wyeliminowania objawów niepożądanych wydaje się więc rozwiązaniem logicznym i obiecującym.

Nalokson odwraca centralne i obwodowe działanie opioidów. Próbowano go stosować w leczeniu zaparć i wymiotów, jednak dobranie dawki, która opanowałaby objawy ze strony układu pokarmowego bez wywoływania efektu centralnego (zmniejszenie działania przeciwbólowego, objawy odstawienia) jest trudne.

Obwodowo działający antagoniści opioidów — metynaltrekson i alwimopan — okazały się skuteczne w doświadczeniach na zwierzętach i u chorych w przebiegu pooperacyjnym, zarówno jeśli chodzi o opanowywanie zaparć, jak i nudności oraz wymiotów [13]. Stwierdzono też ich skuteczność w przypadku przewlekłej terapii opioidami [14–16]. Niestety, jak dotąd nie są one dostępne w Polsce.

Suchość w jamie ustnej

Opioidy są częstą przyczyną tej dolegliwości, choć może ona być spowodowana innymi lekami (niektóre leki cytostatyczne, przeciwhistaminowe, środki przeciwwymiotne, anksjolityki i leki przeciwdepresyjne). Inne przyczyny to zapalenie jamy ustnej po radioterapii i odwodnienie, częste u chorych w stanie terminalnym. Suchość w ustach nie jest objawem groźnym, lecz znacznie pogarsza jakość życia. Postępowanie obejmuje ssanie kostek lodu, gumy do żucia, stosowanie sztucznej śliny, przyjmowanie leków parasympatykomimetycznych (np. pilokarpiny).

Objawy neurologiczne — neurotoksyczność

To właśnie obawa przed neurotoksycznością opioidów (poza „historycznym” przekonaniem o ryzyku spowodowania niewydolności oddechowej) stanowi najczęściej barierę dla ich powszechnego stosowania, zarówno ze strony pacjentów, jak i lekarzy.

Objawy niepożądane ze strony układu nerwowego mogą być spowodowane wzrostem stężenia metabolitów opioidów: w przypadku morfiny — morfino-3-glukuronianu (M3G), powodującego delirium, hiperalgezie, mioklonie i drgawki, oraz — w mniejszym stopniu — morfino-6-glukuronianu (M6G), powodującego senność, splątanie. Ponieważ metabolity te są wydalane przez nerki, ich stężenie wzrasta w niewydolności nerek (częściej u chorych w stanie terminalnym) i wtedy te objawy mogą być szczególnie mocno wyrażone. Należy jednak pamiętać, że podobne objawy występują też u chorych w stanie terminalnym, którzy nie stosują opioidów.

Szczególnie silne objawy neurotoksyczne wywołuje łatwo kumulujący się metabolit petydyny (mepetydyny) — norpetydina. Są to niepokój, drżenia mięśniowe, mioklonie i drgawki. Petydyny nie wolno stosować w leczeniu bólu przewlekłego, nie powinno się jej podawać dłużej niż przez 48 godzin.

Halucynacje i delirium

Objawy te zwykle mogą występować przy włączeniu opioidów lub zwiększeniu dawki, po kilku dniach mogą zaniknąć. Przy ich pojawieniu się należy przede wszystkim spróbować zmniejszyć dawkę do takiej, poniżej której zaczyna powracać ból. Jeśli jednak objawy się utrzymują mimo zmniejszenia dawki opioidu lub są od początku niemożliwe do zaakceptowania przez pacjenta i nie udaje się uzyskać dobrej równowagi pomiędzy analgezą a objawami niepożądanymi, należy rozważyć zamianę na inny opioid, nawodnienie chorego, wykluczenie innych przyczyn takiego stanu, a także włączenie innych sposobów postępowania przeciwbólowego. Jeśli potrzebne jest leczenie objawowe halucynacji lub splątania, obejmuje ono podawanie neuroleptyków: haloperidol 0,5–5 mg 2 × dziennie (do 4 × dziennie), chlorpromazyna 15–50 mg 2 × dziennie, z nowszych risperidon (dawka wstępna 0,5 mg 2 × dziennie oraz w razie potrzeby; jeśli trzeba — zwiększać dawkę nie częściej niż co drugi dzień o 0,5 mg 2 × dziennie; zazwyczaj dawka podtrzymująca wynosi 1 mg/dziennie; rzadko zachodzi konieczność stosowania dawek > 3 mg/dziennie) lub olanzapina (dawka wstępna 2,5 mg oraz na noc

i w razie potrzeby; jeśli trzeba, zwiększać dawkę do 5–10 mg na noc) lub midazolam 10–60 mg/d. [1].

Sedacja i senność

Senność to najczęstsza przyczyna niemożności zastosowania skutecznej dawki opioidu. Występują u 20–60% pacjentów otrzymujących doustnie morfinę, zwykle na początku stosowania, i mijają po kilku dniach lub przy stosowaniu bardzo dużych dawek. Sedacja utrzymująca się lub pojawiająca w trakcie przyjmowania morfiny może być objawem neurotoksyczności M6G (zwłaszcza w przypadku niewydolności nerek). U większości pacjentów senność ustępuje bez żadnej interwencji po około tygodniu stosowania morfiny. U niektórych chorych, zwłaszcza przy przyjmowaniu dużych dawek opioidów, może się utrzymywać, bardzo wyraźnie pogarszając jakość życia.

Preparatem stosowanym w leczeniu i zapobieganiu senności pomorfinowej jest metylfenidat [17]. W Polsce niestety rzadko stosuje się farmakologiczne zapobieganie senności pomorfinowej, mimo dostępności metylfenidatu. Z tego powodu część chorych, obawiając się senności, nie przyjmuje optymalnych, znoszących ból dawek opioidów. Inne leki stosowane w celu zmniejszenia senności morfinowej to modafinil i donezepil (stosowane w chorobie Alzheimera) [18]. U chorych z sennością pomorfinową przydatne mogą być kortykosteroidy, które dają poczucie zwiększonej energii, a przez działanie przeciwbólowe mogą też spowodować zmniejszenie dawki opioidu. Małe dawki naloksonu mogą pomóc opanować senność, splątanie, a nawet delirium występujące po morfinie. Mechanizm działania naloksonu omówiono w podrozdziale poświęconym hiperalgezi.

Niechęć pacjentów do zastosowania opioidów jest często wywołana obawą przed wystąpieniem zaburzeń poznawczych i wpływem na funkcje psychomotoryczne. Problem ten nabiera szczególnego znaczenia zwłaszcza u chorych w dobrym stanie ogólnym i u pacjentów z bólem nienowotworowym.

Mimo że negatywny wpływ morfiny na te funkcje nie został udowodniony [19], w wielu krajach europejskich, również w Polsce, prowadzenie pojazdów przez osoby otrzymujące opioidy jest prawnie zabronione. Wiadomo, że ból upośledza funkcje poznawcze i psychomotoryczne [20]. Prawdopodobnie funkcje poznawcze są bardziej upośledzone przez ból niż przez morfinę [19], a przecież nikt nie zabrania prowadzenia samochodu chorym z bólem [21].

Zdolność do funkcji prawnych (spisanie testamentu!) również bywa kwestionowana, jeśli pacjent przyjmuje morfinę, co jest zupełnie nieuzasadnione.

Dlatego w przypadku chorych objętych opieką paliatywną, zwłaszcza domową, bardzo ważne jest notowanie przy każdej wizycie ich sprawności psychicznej i poznawczej, ponieważ ta dokumentacja może być rozstrzygająca dla sądu w sprawach spadkowych.

Mioklonie

Mioklonie są to nagłe, krótkotrwałe skurcze mięśni o pochodzeniu centralnym, pojawiające się w różnych częściach ciała. Uważa się, że są wywołane aktywnymi metabolitami morfiny, szczególnie M3G i często są objawem rozwijającej się niewydolności nerek. Postępowanie w przypadku mioklonii polega na zmniejszeniu dawek opioidu, rotacji opioidu, a w szczególnie dokuczliwych stanach — na stosowaniu klonazepamu 0,5 mg na noc do 2 mg 4 × dziennie, baklofenu i kwasu walproinowego [1].

Hiperalgezia

Opioidy, leki znoszące ból, mogą w niektórych przypadkach powodować hiperalgezię — zwiększone odczuwanie bólu. Tłumaczy się to złożoną dwubiegunową budową receptorów opioidowych, składających się z części pobudzającej i hamującej, złożonym mechanizmem działania neurotransmiterów, takich jak cholecystokinina, dynorfina, substancja P i CGRP, pobudzeniem receptora NMDA, obecnością różnych podtypów receptorów opioidowych i różnic w powinowactwie do nich różnych opioidów i ich metabolitów. Zjawisko hiperalgezi według niektórych badań stanowi wytłumaczenie rozwoju tolerancji w czasie leczenia opioidami, zjawiska bólu paradoksalnego przy leczeniu opioidami (zwiększenie dawki opioidu powoduje nasilenie bólu), jak też większej wrażliwości na ból np. u narkomanów będących pod wpływem dużych dawek w programie metadonowym, u aktywnych narkomanów, stosujących chociażby heroinę, ale także u narkomanów, którzy zaprzestali przyjmowania opioidów [1].

Mechanizm hiperalgezi jest obecnie przedmiotem wielu badań, które prowadzą do lepszego zrozumienia budowy i działania receptorów opioidowych. Należy mieć nadzieję, że pozwoli to w niedalekiej przyszłości na optymalizację leczenia opioidami, a także na syntezę nowych opioidów o dużej skuteczności i minimalnych działaniach niepożądanych. W postępowaniu w przypadku hiperalgezi należy przede wszystkim rozróżnić ból będący przyczyną leczenia opioidami od bólu wywołanego opioidami, co nie zawsze jest łatwe.

Cechy hiperalgezi opioidowej:
— chory odczuwa większy ból pomimo braku postępu choroby; jeśli jest to rozwój tolerancji, to

- po zwiększeniu dawki opioidu ból jest skutecznie uśmierzany;
- ból w przypadku hiperalgezji jest rozlany, nie ogranicza się do pierwotnego miejsca bólu („boli całe ciało”);
 - zwiększanie dawki opioidu powoduje nasilenie bólu; ten objaw ma rozstrzygające znaczenie [1].
- Postępowanie terapeutyczne nie jest jednoznacznie ustalone. Zaleca się zmniejszenie dawki opioidu, rotację opioidów, stosowanie antagonisty NMDA — ketaminy — w dawkach mniejszych niż anestetyczne, a także próby zastosowania klonidyny (nadoponowo) i lidokainy [1].

Najbardziej obiecujące jest zastosowanie bardzo małych dawek antagonisty receptorów opioidowych, naloksonu, który podawany w dawce 0,2 mg/d. [22] w ciągłym wlewie pozwala na znaczne zmniejszenie dawki opioidu przy lepszej kontroli bólu, jak również na opanowanie objawów niepożądanych, takich jak splątanie, senność, delirium, a także nudności i wymioty [22]. Potrzebne są dalsze intensywne badania w tym kierunku, zwłaszcza w celu ustalenia optymalnego dawkowania naloksonu.

Wydaje się, że właśnie ta droga: łączenie agonisty z bardzo małą dawką antagonisty receptora opioidowego będzie w przyszłości najbardziej racjonalną metodą zapobiegania objawom niepożądanym i zwiększenia skuteczności leczenia opioidami.

Sztwność mięśni

Może wystąpić po dożylnym podaniu opioidów, zwłaszcza fentanylu. Przypuszcza się, że w wyjątkowych przypadkach po zastosowaniu fentanylu w postaci TTS może dojść do pojawienia się sztywności mięśni, co przyczynia się do nasilenia duszności u chorych na raka płuc.

Drgawki

Drgawki są najczęściej wywoływane przez neurotoksyczny metabolit petydyny, norpetydynę. Leczenie interwencyjne polega na zastosowaniu benzodiazepin, kontroli drożności dróg oddechowych oraz rotacji opioidu. Zawsze należy wykluczyć inne przyczyny drgawek, takie jak przerzuty do mózgu, udar mózgu lub zaburzenia metaboliczne.

Objawy niepożądane ze strony układu oddechowego

Depresja oddechowa

„Depresja oddechowa jest najbardziej niebezpiecznym powikłaniem stosowania opioidów” — tak od lat uczy się studentów medycyny. Schmidt wykazał to w doświadczeniach na zwierzętach

w 1932 roku. Jest to prawdziwe stwierdzenie w przypadku osób zdrowych. Natomiast gdy opioidy (morfina) są podawane z powodu bólu, ryzyko wystąpienia depresji oddechowej jest bardzo zmniejszone, ponieważ ból pobudza ośrodek oddechowy.

W przypadku przewlekłego podawania tolerancja na działanie depresyjne na ośrodek oddechowy rozwija się szybko i ryzyko depresji oddechowej jest mniejsze [23].

Depresji oddechowej nie należy się też obawiać przy miareczkowaniu dożylnym morfiny w leczeniu bólu ostrego. Wykazano [24], że pO_2 i pCO_2 nie uległy znacznym zmianom przy dożylnym podawaniu morfiny metodą miareczkowania w zwalczaniu bólu, mimo osiągnięcia w krótkim czasie dużych dawek.

Tak więc należałoby stwierdzić, że depresja oddechowa jest skutkiem przedawkowania morfiny, a nie jej prawidłowego stosowania. Należałoby też obalić mit, że morfina podawana pod koniec życia skraca życie pacjenta. Nie udowodniono tego w żadnej obserwacji osób przebywających w hospicjach i na oddziałach medycyny paliatywnej, nawet gdy morfinę z benzodiazepinami stosowano w przypadku terminalnej sedacji [25].

Nie stwierdzono też, by opioidy stosowane w opiece paliatywnej do zwalczania duszności powodowały depresję oddechową [26]. Ponadto, gdy opioidy stosowano po wyłączeniu respiratora (praktyka dopuszczalna w Stanach Zjednoczonych, nie uważana za eutanazję) u chorych zależnych od tego aparatu, żyli oni dłużej, a ich oddech był bardziej regularny i wydolny, niż wówczas, gdy nie podawano im żadnych leków [27].

Morfinę często podaje się chorym w ostatnich godzinach życia. Może się zdarzyć, że chory umrze wkrótce po podaniu morfiny, ale jest to zbieżność czasowa, a nie przyczynowa [23].

Dlatego często używane sformułowanie: „morfinę należy stosować w zwalczaniu bólu i duszności, nawet jeśli może przyspieszyć śmierć” (tzw. zasada podwójnego skutku) jest niewłaściwe, ponieważ prawidłowo stosowana morfina nie przyspiesza zgonu [23] i tej sytuacji nie powinno się jej podawać jako klasycznego przykładu „podwójnego skutku”.

U chorych otrzymujących morfinę przewlekłe z powodu bólu istotne jest to, że w przypadku przedawkowania morfiny wcześniej występują zaburzenia świadomości, a dopiero później niewydolność oddechowa. Zawsze należy też wykluczyć inne przyczyny depresji oddechowej, takie jak: metaboliczne encefalopatie, posocznica, przerzuty do mózgu i udar mózgu.

W postępowaniu w przypadku objawów niewydolności oddechowej najczęściej wystarczające oka-

zuje się okresowe zaprzestanie podawania opioidu i ścisła obserwacja chorego.

Nalokson należy stosować bardzo ostrożnie, ponieważ chorzy przyjmujący opioidy przewlekłe są wrażliwi nawet na bardzo małe dawki tego leku. Nalokson podaje się dożylnie. Przygotowany roztwór (1 ampułka leku — 0,4 mg rozcieńczona do 10 ml) podaje się, wstrzykując 1 ml roztworu przez 15 s w odstępach 1–3-minutowych. Tylko w przypadku całkowitego zatrzymania oddechu podaje się 0,4 ml nierozcieńczonego naloksonu dożylnie.

Przedawkowanie naloksonu powoduje zespół odstawienia (nudności i wymioty, poty, bradykardię, a nawet obrzęk płuc), a także nasilenie bólu.

Objawy niepożądane ze strony układu krążenia

Opioidy nie mają bezpośredniego wpływu na kurczliwość mięśnia sercowego i rzut serca. Większość z tych leków wywołuje bradykardię, petydyna — tachykardię. Przy szybkim dożylnym podaniu opioidu u pacjentów odwodnionych może wystąpić hipotensja. Morfina jest lekiem rutynowo stosowanym w obrzęku płuc, jednak duże dawki opioidów (szczególnie heroiny) mogą powodować niekardiogeny obrzęk płuc. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany. Zaburzenia rytmu serca są rzadkie po opioidach, stwierdzono jedynie, że metadon może powodować wydłużenie odcinka QT [28], co może mieć znaczenie w przypadku kojarzenia z innymi lekami wpływającymi na odcinek QT (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, haloperidol) lub na metabolizm metadonu.

Objawy niepożądane ze strony układu moczowego

Wpływ opioidów na nerki jest klinicznie mało istotny. Opisano przypadki ostrego zapalenia kłębuszków nerkowych po dożylnym podaniu oksykodonu [1]. Niewydolność nerek wpływa na efekt działania opioidów, w przypadku morfiny powodując wystąpienie objawów niepożądanych wywołanych jej metabolitami (senność, delirium, mioklonie). Szczególnie niebezpieczna w przypadku niewydolności nerek jest petydyna — jej metabolity mogą powodować groźne drgawki [29, 30]. Postępowaniem z wyboru jest rotacja opioidów.

Retencja moczu

Objaw ten występuje po opioidach, zwłaszcza podawanych nadoponowo i podpajęczo. Jeśli nie ustąpi po metodach nefarmakologicznych, odsta-

wieniu leków nasilających retencję (np. aminotryptyliny) lub rotacji opioidów, konieczne może być założenie cewnika do pęcherza moczowego.

Obrzęki obwodowe

Bardzo rzadko opioidy mogą powodować obrzęki obwodowe, co należy brać pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym. Mechanizm tego zjawiska jest niejasny.

Objawy niepożądane ze strony układu endokrynnego

Hipogonadyzm objawiający się zaburzeniami lub brakiem miesiączki, zmniejszony popęd i wydolność seksualną stwierdzono u narkomanów biorących heroinę i uczestniczących w programie metadonowym.

Objawy takie mogą też wystąpić u chorych leczonych opioidami z powodu bólu nowotworowego, choć jest to rzadkie zjawisko. Zawsze należy wykluczyć zaburzenia sprawności seksualnej wynikające z postępu choroby i stosowanego leczenia przyczynowego (chemioterapia, radioterapia).

Hipogonadyzm może obniżyć próg bólowy [31] i przez to zwiększać zapotrzebowanie na opioidy. Chorzy z hipogonadyzmem mogą być też bardziej narażeni na rozwój osteoporozy.

Dermatologiczne objawy niepożądane

Świąd jest jednym z objawów niepożądanych wywołanych opioidami. Najczęściej występuje po podaniu opioidów nadoponowo, w przypadku przewlekłej terapii doustnej obserwuje się go niezmiernie rzadko.

Jeszcze rzadsza jest reakcja alergiczna na opioidy. Niektórzy pacjenci podają, że są „uczuleni” na morfinę, lecz najczęściej są to objawy niepożądane, których kiedyś doświadczyli, otrzymując morfinę na przykład w przebiegu pooperacyjnym (nudności, wymioty, zawroty głowy itp.).

W przypadku świądu po morfinie można zastosować rotację opioidu. W postępowaniu objawowym stosuje się środki zewnętrzne zmniejszające świąd, leki przeciwhistaminowe, choć ich skuteczność jest ograniczona. Opisano przypadki skuteczności paroksetyny [32]. W przypadku świądu po dokanałowo podanych opioidów wysoką skutecznością cechuje się ondansetron (polecany profilaktycznie przy znieczuleniach nadoponowych z zastosowaniem opioidów).

Antagoniści opioidów — nalokson i naltrekson — są skuteczni w opanowywaniu świądu, zwłaszcza

w przypadkach bólu pooperacyjnego leczonego opioidami podawanymi nadoponowo.

Wpływ opioidów na układ immunologiczny

Mimo że od ponad 100 lat wiadomo, że opioidy powodują immunosupresję, znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest jednoznaczne. Działanie immunosupresyjne opioidów jest wyraźne u narkomanów, natomiast u chorych przyjmujących opioidy z powodu bólu nie zostało ono jednoznacznie określone, a u chorych z nowotworem może to mieć duże znaczenie. Jednocześnie wiadomo, że sam ból powoduje immunosupresję i na przykład niestosowanie skutecznej analgezji po zabiegach operacyjnych może się przyczynić do szybszego rozsiewu nowotworu. Różne opioidy mają różny wpływ na układ immunologiczny. Zachodzi potrzeba przeprowadzenia dokładniejszych badań w tej dziedzinie [33].

Wnioski

Wzrastająca w ostatnich latach częstość stosowania opioidów w dużych dawkach w leczeniu bólu spowodowała zwiększenie liczby doniesień o obserwowanych objawach niepożądanych, które powodują, że ból jest leczony suboptymalnie, a jakość życia chorych niska.

Postępowanie polega na dokładnym określeniu przyczyny (może być inna niż opioid), stosowaniu leczenia objawowego niepożądanych objawów, zmniejszeniu dawki lub rotacji opioidów.

Najbardziej obiecujące wydaje się zastosowanie bardzo małych dawek centralnie działających antagonistów opioidów takich jak nalokson (w leczeniu objawów centralnych lub obwodowych) oraz metylnatretkson (w leczeniu objawów obwodowych). To postępowanie można uznać za przyczynowe, konieczne są jednak dokładne badania w celu ustalenia właściwego dawkowania i możliwości przewlekłego stosowania.

Dobra kontrola objawów niepożądanych pozwala na optymalizację leczenia przeciwbólowego, poprawia jakość życia i wyraźnie zwiększa satysfakcję pacjentów ze stosowanego leczenia.

Piśmiennictwo

1. Harris J.D., Kotob F. Management of opioid-related side effects. de Leon-Casasola, Cancer pain: Pharmacological, interventional and palliative care approaches — 1st ed. 2006: 207–230.
2. Cherny N., Ripamonti C., Pereira J. Strategies to manage the adverse effect of oral morphine. An evidence-based report. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2542–2554.

3. Mercandante S., Portenoy R.K. Opioid poorly-responsive cancer patients. Clinical strategies to improve opioid responsiveness. *J. Pain Symptom Manage* 2001; 21: 338–354.
4. Mannix K.A. Palliation of nausea and vomiting. W: Doyle D., Hanks G.W.C., Mac Donald N. (red.) *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. New York 1998: 489–499.
5. Campora E., Merlini L., Pace M. The incidence of narcotic-induced emesis. *J. Pain Symptom Manage* 1991; 6: 428–430.
6. Eisenchlas J.H., Garrigue N., Junin M., Simone G.G. Low-dose levomepromazine in refractory emesis in advanced cancer patients: an open-label study. *Palliat. Med.* 2005; 19: 71–75.
7. Kovac A.L. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 2000; 59: 213–243.
8. Davies A., Prentice W. Fentanyl, morphine and constipation. *J. Pain Symptom Manage* 1998; 16: 303–309.
9. Mancini I., Bruera E. Constipation in advanced cancer patients. *Suppl. Care Cancer* 1998; 6: 356–364.
10. Leung W.K., Chan F.K., Fung S.S. Effect of oral ethromycin on gastric and small bowel transit time of capsule endoscopy. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11: 4865–4868.
11. Radbruch L., Sabatowski R., Loick G. Constipation and the use of laxatives. A comparison between transdermal fentanyl and oral morphine. *Palliat. Med.* 2000; 14: 111–119.
12. Daenick P.J., Bruera E. Reduction in constipation and laxative requirements following opioid rotation to metadone: A report of four cases. *J. Pain Symptom Manage* 1999; 18: 303–309.
13. Bates J.J., Foss J.F., Murphy D.B. Are peripheral opioid antagonists the solution to opioid side-effects? *Anesth. Analg.* 2004; 98: 116–122.
14. Yuan C.S., Foss J.F., Connor M. Effects of intravenous methylalntrexone on opioid-induced gut motility and transit time changes in subject receiving chronic methadone therapy: a pilot study. *Pain* 1999; 83: 631–635.
15. Żylicz Z. Antagoniści opioidowi jako leki przeciwszczające. Analiza dostępnych danych. *Polska Medycyna Paliatywna* 2004; 3: 165–170.
16. Schmidt W.K. Alvimopan (ADL 8–2698) is a novel peripheral opioid antagonist. *Am. J. Surg.* 2001; 182: 278–288.
17. Dalal S., Melzack R. Potentiation of opioid analgesia by psychostimulant drugs. A review. *J. Pain Symptom Manage* 1998; 16: 245–253.
18. Slatkin N.E., Rhiner M. A retrospective chart review of 40 patients. Treatment of opiate-related sedation. Utility of the cholinesterase inhibitors. *J. Support Oncology* 2003; 1: 53–63.
19. Buss T., Modlińska A., Janiszewska J. Morfina a funkcje poznawcze. *Polska Medycyna Paliatywna* 2003; 2: 235–240.
20. Galski T., Williams B., Ehle H. Effects of opioids on driving ability. *J. Pain Symptom Manage* 2000; 19: 200–208.
21. Lorenz J., Beck H., Bromm B. Cognitive performances, mood and experimental pain before and during morphine-induced analgesia in patients with chronic non-malignant pain. *Pain* 1999; 73: 369–375.
22. Żylicz Z. Hiperalgecja wywołana opioidami leczona małymi dawkami naloksonu. *Polska Medycyna Paliatywna* 2004; 3: 69–67.
23. George R., Regnard C. Commentary: lethal opioids or dangerous prescribers? *Palliat. Med.* 2007; 21: 77–80.
24. Estfan B., Mahmoud F., Shaheen P. Respiratory function during parenteral opioid titration for cancer pain. *Palliat. Med.* 2007; 21: 81–86.
25. Sykes N.A. Thorns: sedative use in the last week of life and the implication for end-of-life decision making. *Arch. Int. Med.* 2003; 163: 341–344.

26. Bruera E., Macmillan K., Pither R.T., McDonald R.N. Effects of morphine on dyspnoea of terminal cancer patients. *J. Pain Symptom Manage* 1990; 5: 341–344.
27. Edwards M. Opioids and benzodiazepines appear paradoxically to delay inevitable death after ventilator withdrawal. *J. Palliate Care* 2005; 21: 299–302.
28. Kornick C.A., Kilborn M.J., Santiago-Palma J. QTc interval prolongation associated with intravenous methadone. *Pain* 2003; 105: 499–506.
29. Kuo S.C., Lin Y.C., Kao S.M. Probable codeine phosphate induced seizures. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38: 1848–1851.
30. Seifert C.F., Kennedy S. Meperidine is alive and well in the new millennium. Evaluation of meperidine usage patterns frequency of adverse drug reactions. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 776–783.
31. Katz N. The impact of opioids on the endocrine system. *Pain Manage Rounds* 2005; 1: 9.
32. Krajnik M., Żylicz Z. Świąd w zaawansowanych chorobach wewnętrznych. Patogeneza i leczenie. *Polska Medycyna Paliatywna* 2002; 1: 71–83.
33. Krajnik M. Wpływ opioidów na układ immunologiczny: znaczenie w praktyce klinicznej. *Polska Medycyna Paliatywna* 2004; 3: 139–164.