

Wojciech Leppert

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

# Rola analgetyków opioidowych w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory

## Streszczenie

Leczenie bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory pozostaje istotnym wyzwaniem dla personelu opiekującego się pacjentami onkologicznymi, przy czym opioidy odgrywają tu podstawową rolę. Ze względu na fakt, iż zespoły bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory powodują zwykle znaczne nasilenie bólu (NRS 6–10), najczęściej podaje się w tej sytuacji opioidy III stopnia drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Rzadziej stosowane są natomiast opioidy II stopnia drabiny analgetycznej WHO — najczęściej u chorych z bólem neuropatycznym o umiarkowanym natężeniu (NRS 4–6) i u starszych pacjentów, u których istnieje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych silnych opioidów. Do tej pory nie ustalono jednoznacznie, które opioidy zalecane są do leczenia bólu neuropatycznego. Złożone mechanizmy działania przeciwbólowego, przydatne w leczeniu bólu neuropatycznego, wykazują — z grupy silnych opioidów — buprenorfina, tapentadol i metadon, a z grupy słabych opioidów — tramadol. Najmniej przydatnym opioidem w leczeniu bólu neuropatycznego wydaje się być fentanyl, ze względu na znaczne ryzyko rozwoju hiperalgezji.

*Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 2: 81–84*

**Słowa kluczowe:** ból neuropatyczny, działania niepożądane, efekt przeciwbólowy, opioidy

Leczenie bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory pozostaje wyzwaniem dla personelu opiekującego się pacjentami. Wynika to z kilku przyczyn. W grupie chorych na nowotwory istnieje szereg czynników, które dodatkowo ograniczają bądź istotnie utrudniają skuteczne postępowanie przeciwbólowe. Należy do nich zaliczyć konieczność stosowania farmakoterapii złożonej, zwykle z kilku leków przeciwbólowych, w tym adjuwantów analgetycznych, a także często konieczność wdrożenia leczenia innych objawów. Należy pamiętać, że u chorych poddawanych leczeniu onkologicznemu mogą występować dość liczne działania niepożądane związane z prowadzoną terapią, które mogą wywołać lub nasilać ból neuropatyczny. U chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym czę-

sto jest obserwowany postęp choroby, który powoduje nasilenie bądź pojawianie się nowych zespołów bólu neuropatycznego, najczęściej związanych z rozwojem zmian przerzutowych.

W większości zaleceń dotyczących leczenia bólu neuropatycznego opioidy zazwyczaj pozostają drugą linią leczenia, po lekach przeciwdepresyjnych i przeciwdrgawkowych [1–3]. Opioidy odgrywają natomiast podstawową rolę w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory [4]. Wynika to między innymi z faktu, że zespoły bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory powodują najczęściej znaczne nasilenie bólu (NRS 6–10), co stanowi wskazanie do podawania silnych opioidów. Słabe opioidy są rzadziej stosowane, najczęściej u chorych z bólem neuropatycznym o umiarkowanym natężeniu (NRS 4–6) bądź u star-

**Adres do korespondencji:** dr hab. n. med. Wojciech Leppert  
Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Osiedle Rusa 25A, 61-245 Poznań  
tel. i faks: 61 8738 303, e-mail: wojciechleppert@wp.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 2, 81–84  
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

szych pacjentów, u których istnieje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych silnych opioidów.

Spośród słabych opioidów tramadol ze względu na złożony mechanizm działania: opioidowy — poprzez aktywny metabolit O-desmetyltramadol (M1) i nieopiodowy (związek macierzysty), może być lekiem zalecanym do leczenia bólu neuropatycznego [5]. Z praktycznego punktu widzenia warto pamiętać o drodze metabolizmu tramadolu do M1 drogą enzymu 2D6 cytochromu P-450, który wykazuje genetycznie uwarunkowany polimorfizm, stąd aktywność enzymu wpływa na efekty analgetyczne i działania niepożądane leku. Z punktu widzenia tolerancji leczenia istotne jest rozpoczynanie terapii od małych dawek leku i stopniowe ich zwiększanie, co zmniejsza częstość i nasilenie działań niepożądanych, głównie nudności, a także unikanie równoczesnego stosowania leków podwyższających stężenie serotoniny (szczególnie z grupy leków przeciwdepresyjnych hamujących wychwyt serotoniny), co zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego. Należy również zachować ostrożność i unikać równoczesnego stosowania leków obniżających próg drgawek. Warto podkreślić, że na rynku znajduje się preparat złożony z tramadolu i paracetamolu, który wykazuje złożony mechanizm przeciwbólowy. Tramadol jest jedynym słabym opioidem dostępnym w Polsce w preparatach do podawania drogą parenteralną; najczęściej lek jest podawany drogą doustną w postaci preparatów o natychmiastowym (krople, kapsułki) lub kontrolowanym uwalnianiu (tabletki, kapsułki). Dawkowanie leku wynosi zazwyczaj od  $4 \times 12,5$  mg do  $4 \times 100$  mg (preparaty krótkodziałające) lub od  $2 \times 50$  mg do  $2 \times 200$  mg (preparaty o przedłużonym uwalnianiu). Dawka dobową tramadolu nie powinna przekraczać 400 mg.

Do innych słabych opioidów należą kodeina i dihydrokodeina (DHC), które wykazują działanie przeciwbólowe wyłącznie poprzez efekt opioidowy. Podobnie jak w przypadku tramadolu, efekty analgetyczne i działania niepożądane kodeiny są w znacznym stopniu uwarunkowane aktywnością enzymu CYP2D6, który jest odpowiedzialny za tworzenie morfiny i glukuronidów. Dostępne są również preparaty złożone z paracetamolu i kodeiny. Interesującym lekiem jest DHC, dostępna w Polsce wyłącznie w preparatach o kontrolowanym uwalnianiu, której aktywność analgetyczna i działania niepożądane są prawdopodobnie niezależne od aktywności enzymu 2D6. Niestety, brak kontrolowanych badań klinicznych kodeiny i DHC, które potwierdzałyby skuteczność wymienionych analgetyków w leczeniu bólu neuropatycznego. Zalecane dawki kodeiny to zwykle od  $4 \times 20$  mg do  $4 \times 60$  mg, DHC od  $2 \times 60$  mg do  $2 \times 120$  mg. Przy braku efektu

analgetycznego maksymalnych dawek słabych opioidów leki zamienia się na silny opioid.

Z grupy silnych opioidów (zalecanych w leczeniu bólu o natężeniu umiarkowanym do silnego) dostępnych jest w Polsce kilka leków: morfina, oksykodon, fentanyl, buprenorfina, metadon. Wybór opioidu nie jest łatwy, co wynika z kilku powodów. Do tej pory u chorych z bólem neuropatycznym w przebiegu choroby nowotworowej nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych, w których porównywano różne opioidy. Również przeglądy systematyczne nie dają jednoznacznej odpowiedzi, który opioid jest najskuteczniejszy u pacjentów z bólem neuropatycznym w przebiegu choroby nowotworowej.

Zgodnie z zaleceniami *European Association for Palliative Care* (EAPC) opioidami pierwszego rzutu w leczeniu bólu o natężeniu umiarkowanym do silnego u chorych na nowotwory są morfina i oksykodon (obecnie hydromorfon nie jest dostępny w Polsce) [6]. W większości badań nie stwierdzono istotnych różnic w analgezji pomiędzy morfiną a oksykodonom. Oksykodon wykazuje jednak kilka zalet w porównaniu z morfiną. Lek cechuje wysoka biodostępność po podaniu drogą doustną, sięgająca około 80% (dla morfiny ok. 30%). W przeciwieństwie do morfiny, która podlega istotnemu efektowi pierwszego przejścia, zwłaszcza po podaniu drogą doustną, i tworzeniu znacznych ilości metabolitów, w analgezji oksykodonu kluczowe znaczenie ma związek macierzysty, w mniejszym stopniu powstający w niewielkiej ilości oksymorfon. Podkreśla się również wpływ oksykodonu na receptory, zarówno mu, jak i kappa, podczas gdy morfina wykazuje efekt przeciwbólowy głównie poprzez wpływ na receptory mu. Ponadto istnieje aktywny mechanizm odpowiedzialny za intensywne przechodzenie oksykodonu przez barierę krew–mózg, co sprzyja szybszej i skuteczniejszej analgezji po podaniu leku. Oksykodon cechuje także nieco lepsza tolerancja, jeśli chodzi o działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Ponieważ oksykodon podlega metabolizmowi drogą enzymów 3A4 i 2D6 cytochromu P-450, należy zwrócić uwagę na możliwe interakcje farmakokinetyczne z innymi lekami wpływającymi na ich aktywność i metabolizowanymi powyższymi drogami, szczególnie należy unikać równoczesnego podawania inhibitorów wymienionych enzymów. U chorych na nowotwory leczonych w Chinach wykazano większą skuteczność przeciwbólową i lepszą tolerancję leczenia oksykodonom w porównaniu z morfiną [7].

Wydaje się, że ze względu na mechanizm działania preferowanym opioidem może być buprenorfina, która oprócz nietypowego częściowo agonistycznego wpływu na receptor mu (w dawkach stosowanych

w leczeniu bólu jest to efekt podobny do innych opioidów o wpływie agonisty na receptory opioidowe mu) wykazuje również efekt przeciwhiperalgetyczny poprzez wpływ na receptor podobny do opioidowego (ORL-1). W przypadku buprenorfiny praktycznym problemem może być kwestia miareczkowania — lek jest zazwyczaj stosowany w postaci plastrów, zmienianych zwykle co 3,5–4 dni, rzadziej w postaci tabletek do podawania drogą podjęzykową lub ampułek do stosowania drogą parenteralną. Początkowa dawka plastra wynosi 35  $\mu\text{g}/\text{godzinę}$  i może być stopniowo zwiększana do maksymalnej zalecanej dawki 140  $\mu\text{g}/\text{godzinę}$ . U niektórych chorych z dużym ryzykiem działań niepożądanych stosuje się niekiedy dawkę początkową 17,5  $\mu\text{g}/\text{godzinę}$ . Podobnie jak fentanyl, buprenorfina ze względu na znaczną lipofilność rzadziej powoduje zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, zwłaszcza nudności i zaparcia, w porównaniu z morfiną. Natomiast podobnie jak morfina, buprenorfina podlega procesowi glukuronidacji w wątrobie, co powoduje niewielkie ryzyko interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami. Buprenorfina, obok fentanylu i metadonu, może być opioidem stosowanym u chorych z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ jest wydalana głównie drogą przewodu pokarmowego.

Metadon, oprócz typowego komponentu opioidowego analgezji, powoduje blokowanie receptorów NMDA oraz zwiększa stężenie noradrenaliny i serotoniny. Ten złożony mechanizm działania analgetycznego wydaje się szczególnie przydatny w leczeniu bólu neuropatycznego. Brak jednak potwierdzenia powyższych sugestii w kontrolowanych badaniach klinicznych, przeprowadzonych u chorych na nowotwory. W przypadku metadonu istotną przeszkodą jest również brak w Polsce postaci leku w ampułkach przeznaczonych do podawania drogą pozajelitową, przydatnej do szybkiego miareczkowania opioidu u chorych z bólem o silnym natężeniu, co często obserwuje się u pacjentów z bólem neuropatycznym. Ponadto stosowanie metadonu może być związane z licznymi interakcjami lekowymi i kompleksową, trudną do przewidzenia farmakokinetyką; problemem może być działanie kardi toksyczne metadonu, zwłaszcza w przypadku występowania innych czynników zwiększających ryzyko zaburzeń komorowych rytmu serca [8]. Z tych powodów metadon powinien być rozpatrywany jako opioid stosowany w rotacji, po niepowodzeniu leczenia innymi opioidami [9, 10], obecnie częściej jest dodawany w niewielkiej dawce do podawanego równocześnie innego opioidu [11]. Zaleca się, aby leczenie metadonem prowadzili lekarze doświadczeni w terapii bólu.

Interesujące może być również zastosowanie tapentadolu, który oprócz komponentu opioidowego

wykazuje wpływ na układ noradrenergiczny [12]. Tapentadol cechuje dobra tolerancja, szczególnie w porównaniu z oksykodonom, w odniesieniu do działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Potwierdzeniem powyższych obserwacji jest dokonane przez Coluzzi i Ruggeri [13] porównanie oksykodonu/ /naloksonu z tapentadolem i pośrednio z oksykodonom, które wykazało podobną i lepszą tolerancję terapii pierwszymi dwoma lekami w porównaniu z oksykodonom w zakresie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i OUN. Leczenie tapentadolem było związane z mniejszym ryzykiem przerwania terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Obydwa leki w równym stopniu powodowały zmniejszenie ryzyka wystąpienia zapań. W analizie ekonomicznej również obydwie leki okazały się efektywne w aspekcie kosztów leczenia, przy czym tapentadol powodował większe korzyści w zakresie poprawy jakości życia. Ważną zaletą tapentadolu jest niewielkie ryzyko interakcji farmakokinetycznych, ze względu na proces glukuronidacji leku w wątrobie do nieaktywnych metabolitów. Zalecany zakres dawek to najczęściej 200–600 mg/dobę, lek dostępny jest w postaci preparatów o natychmiastowym i kontrolowanym uwalnianiu.

Wydaje się, że najmniej przydatnym opioidem do leczenia bólu neuropatycznego jest fentanyl, który może wywoływać zjawisko hiperalgezji częściej niż inne opioidy. Inną możliwością jest równoczesne podawanie dwóch lub więcej opioidów, brak jednak w tym zakresie jasnych rekomendacji [14]. W praktyce zwykle kojarzy się opioid z adjuwantami analgetycznymi. Według przeprowadzonej metaanalizy połączenie opioidu z gabapentyną pozwala na uzyskanie skuteczniejszej analgezji niż stosowanie tylko gabapentyny [15]. Szczególnie obiecujące doniesienia dotyczą łącznego stosowania oksykodonu i pregabaliny [16]. Połączenia takie nasilają jednak działania niepożądane ze strony OUN. Istotne zalecenia mogą powstać na podstawie wyników metaanaliz kontrolowanych badań klinicznych III fazy, w których obok efektów przeciwbólowych i działań niepożądanych oceniona zostanie jakość życia chorych na nowotwory podczas leczenia bólu neuropatycznego różnymi opioidami.

## Piśmiennictwo

1. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Audette J. i wsp. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin. Proc.* 2010; 85: S3–S14.
2. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Backonja M. i wsp. Pharmacologic management of neuropathic pain: an evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237–251.
3. Finnerup N.B., Otto M., McQuay H.J., Jensen T.S., Sindrup S.H. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289–305.

4. Fallon M.T. Neuropathic pain in cancer. *Br. J. Anaesth.* 2013; 111: 105–111.
5. Hollingshead J., Dühmke R.M., Cornblath D.R. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 3: CD003726.
6. Caraceni A., Hanks G., Kaasa S. i wsp. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012; 13: e58–e68.
7. Wang Y.M., Liu Z.W., Liu J.L., Zhang L. Efficacy and tolerability of oxycodone in moderate–severe cancer-related pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp. Ther. Med.* 2012; 4: 249–254.
8. Leppert W. Methadone cardiotoxicity in pain management — an important issue for clinicians. *Clinical medicine insights. Therapeutics* 2010; 2: 1–6.
9. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 3: CD004847.
10. Nicholson A.B. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst. Rev* 2007; 4: CD003971.
11. Leppert W., Kowalski G. Methadone as an additional opioid for a cancer patient with severe neuropathic and bone pain not responsive to other opioids and adjuvant analgesics. *J. Palliat. Care* 2013; 29: 119–121.
12. Mercadante S., Porzio G., Ferrera P. i wsp. Tapentadol in cancer pain management: a prospective open-label study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2012; 28: 1775–1779.
13. Coluzzi F., Ruggeri M. Clinical and economic evaluation of tapentadol ER and oxycodone/naloxone ER in comparison with CR oxycodone in musculoskeletal pain. *Curr. Med. Res. Opin.* 2014; 30: 1139–1151.
14. Fallon M.T., Laird B.J. A systematic review of combination step III opioid therapy in cancer pain: an EPCRC opioid guideline project. *Palliat. Med.* 2011; 25: 597–603.
15. Chaparro L.E., Wiffen P.J., Moore R.A., Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 7: CD008943.
16. Garassino M.C., Piva S., La Verde N. i wsp. Randomised phase II trial (NCT00637975) evaluating activity and toxicity of two different escalating strategies for pregabalin and oxycodone combination therapy for neuropathic pain in cancer patients. *PLoS One* 2013; 8: e59981. Doi: 10.1371/journal.pone.0059981.