

Małgorzata Lipiec, Elwira Góraj

Oddział Medycyny Paliatywnej, Klinika Diagnostyki Onkologicznej, Kardiologii i Medycyny Paliatywnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Przedawkowanie opioidów powikłane niewydolnością wielonarządową u pacjenta z zaawansowanym rakiem gruczołowym płuca

## Opioid overdose complicated by multi-organ failure in a patient with advanced lung adenocarcinoma

### Streszczenie

Coraz częstsze stosowanie analgetyków opioidowych w leczeniu bólu wymaga, aby osoby przepisujące opioidy były świadome sposobu ich dawkowania i własności farmakokinetycznych. W ostatnich latach stwierdzono wzrost liczby zgonów i hospitalizacji z powodu przedawkowania opioidów, co często wynika z niewłaściwego stosowania leku lub błędów personelu medycznego. Przedawkowanie opioidów może prowadzić do zagrażających życiu objawów toksycznych i niewydolności wielonarządowej. Szczegółnej ostrożności wymaga stosowanie opioidów u osób starszych. Współistniejące choroby i częsta polipragmazja zwiększają ryzyko interakcji lekowych i zdarzeń niepożądanych. Powolne miareczkowanie dawki opioidu zmniejsza ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Objawy przedawkowania opioidów obejmują sedację, otępienie, zwężenie źrenic, bezdech i niewydolność oddechową.

W pracy opisano 77-letniego chorego z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca. Z powodu bólu o natężeniu 8 w skali *Numerical Rating Scale* (NRS) włączono leczenie morfiną o powolnym uwalnianiu drogą doustną. W wyniku błędu recepturowego pacjent był leczony morfiną w dawce 400 mg/dobę, zamiast zaleconej przez onkologa dawki leku 40 mg/dobę. W wyniku przedawkowania morfiny doszło do niewydolności wielonarządowej. Pacjent był hospitalizowany z objawami odwodnienia, niewydolności oddechowej, niedotlenienia i kwasicy. Stężenie morfiny w moczu wynosiło 8184 ng/ml (norma  $\leq 300$  ng/ml). Zastosowano leczenie wielokierunkowe: nalokson, odstawienie morfiny, tlenoterapię, nawodnienie, leczenie bólu (analgetyki nieopiodowe, następnie oksykodon z naloksonem), sedację propofolem, antybiotykoterapię, rehabilitację, a także leczenie chorób współistniejących — cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i niewydolności nerek. Pacjenta wypisano do domu w stanie ogólnym dość dobrym w 13. dobie pobytu. Odpowiedni dobór pacjentów, prewencyjne leczenie objawów niepożądanych i edukacja mogą poprawić skuteczność leczenia i zmniejszyć ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych opioidów.

*Palliat Med Pract* 2019; 13, 1: 39–47

**Słowa kluczowe:** przedawkowanie opioidów, toksyczność morfiny, ból u chorych na nowotwory, pacjenci w podeszłym wieku

### Adres do korespondencji:

Małgorzata Lipiec, Elwira Góraj

Oddział Medycyny Paliatywnej, Klinika Diagnostyki Onkologicznej, Kardiologii i Medycyny Paliatywnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa

e-mail: mlipiec@coi.pl, elwira.goraj@coi.pl



Palliative Medicine in Practice 2019; 13, 1, 39–47

Copyright © Via Medica, ISSN 2545–0425

DOI: 10.5603/PMPI.2019.0007

## Abstract

The increasing use of opioid analgesics for pain management by healthcare practitioners requires that those prescribing opioids be aware of dosing and pharmacokinetic properties. Recently, increase in overdose death rates and overdose-related hospitalization have been recorded, many of which are related to medication misuse or medical staff error. Opioid analgesic overdose can have life-threatening toxic effects in multiple organ systems. Special considerations are needed for treating the elderly. Comorbidities and polypharmacy increase the possibility of drug interactions and adverse events. Slow dose titration helps to minimize the incidence of adverse events. The symptoms of opioid toxicity include sedation, stupor, miosis, apnea and respiratory failure.

Here, we report a case of 77-year-old patient diagnosed with lung adenocarcinoma. Due to severe pain (8 in NRS [Numerical Rating Scale]), slow release oral morphine was started. However, the dose of 400 mg daily instead of 40 mg prescribed by the oncologist, was mistakenly recommended due to prescription error. Due to morphine overdose, multi-organ failure occurred. Patient was hospitalized with symptoms of dehydration, respiratory failure, hypoxia and acidosis. Morphine concentration in urine sample was 8184 ng/mL (normal value  $\leq$  300 ng/mL). A multidirectional treatment was applied: naloxone, morphine cessation, oxygen therapy, hydration, pain treatment (non-opioid analgesics and later oxycodone with naloxone), sedation with propofol, antibiotic therapy, rehabilitation and treatment of co-morbidities: diabetes, arterial hypertension and kidney failure. The patient was discharged home after 13 days in a stable overall condition. Appropriate patient screening, preemptive treatment of potential side effects and education may maximize effectiveness while reducing the risk of severe opioid-induced adverse effects incidence.

*Palliat Med Pract 2019; 13, 1: 39–47*

**Key words:** opioids overdose, morphine toxicity, pain in cancer patients, elderly patients

## Wstęp

Przedawkowanie opioidów jest bardzo poważnym i wciąż nie do końca poznanym problemem zdrowotnym. Według danych pochodzących ze Stanów Zjednoczonych 140–150 zgonów dziennie następuje z powodu przedawkowania opioidów. Stwierdzono ścisłą korelację między zatruciami a występowaniem u pacjentów zaburzeń depresyjnych lub lękowych. Osoby te najczęściej dodatkowo przyjmują leki z grupy benzodiazepin [1, 2]. Spośród 11 884 zgonów związanych ze stosowaniem opioidów 2066 (17,4%) dotyczyło opioidów przepisywanych na receptę, 6975 (58,7%) dotyczyło opioidów z nielegalnych źródeł, 2194 (18,5%) opioidów zarówno recepturowych, jak i nielegalnych. The Food and Drug Administration wydało oświadczenie, w którym za największe zagrożenie uznano łączenie opioidów z benzodiazepinami, jako najbardziej zwiększające ryzyko przedawkowania i wymuszające modyfikację dawki.

Lowe i wsp. opisali 8 zgonów bezpośrednio związanych ze stosowaniem silnych opioidów (morfiny i hydromorfonu), które nastąpiły w szpitalach lub ośrodkach opieki i wynikały z błędów personelu [3]. Pomyłkowe podanie leku o wyższym stężeniu od zaleconego u 81- i 82-letniego pacjenta, błędne przeliczenie dawki przy zamianie opioidu u 19-letniego pacjenta, błędne wprowadzenie danych do komputera wyliczającego należną dawkę u 86-letniego chorego,

łącznie podanie dwóch opioidów morfiny i hydromorfonu u 92-letniego pacjenta, gdyż pomyłkowo nie odstawiono pierwszego, błędne dawkowanie hydromorfonu pomyłonego z morfiną u 42-letniej pacjentki, niewłaściwe rozpoznanie bólu i utrzymujące się silne dolegliwości bólowe według skali *Numerical Rating Scale* (NRS) prowadzące do przedawkowania morfiny u 22-letniego pacjenta i przedawkowanie morfiny u 91-letniego chorego. Opisanych błędów można było uniknąć na wielu etapach — przepisywania dawki leku, przetwarzania zleceń i ich realizacji, monitorowania leczenia [3, 4]. Przedawkowanie opioidów jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu, którego przyczyną mogą być błędy w przepisywaniu leków, niewłaściwe dawkowanie, niedostateczne zrozumienie ryzyka niewłaściwego stosowania przez pacjentów i nadużywanie leków [1, 2].

Zatrucie lekami opioidowymi może powodować niewydolność wielonarządową. Przedawkowanie skutkuje zaburzeniem właściwości farmakokinetycznych leku, prowadzi do wydłużenia okresu działania leku, w tym również objawów toksycznych. Czas działania różni się w zależności od postaci opioidu, a nieświadomość tych różnic może przyczynić się do podjęcia niewłaściwych decyzji terapeutycznych [2, 5–7]. Farmakokinetyka poszczególnych leków opioidowych, biodostępność, początek działania, klirens, biologiczny okres półtrwania są często bez znaczenia w stanie przedawkowania. Połknięcie dużej liczby tabletek

może powodować w jelicie wystąpienie struktur podobnych do bezoarów i powodować nierównomierne wchłanianie leku. Zwolnione opróżnianie żołądka i zwolniona perystaltyka wywołane opioidami mogą przedłużać czas wchłaniania [7]. Po wchłonięciu, większość leków poddawana jest eliminacji według kinetyki pierwszego rzędu, w której stała frakcja leku wydalana jest w jednostce czasu. Jeżeli natomiast układy enzymatyczne odpowiedzialne za metabolizm ulegną nasyceniu, to kinetyka eliminacji staje się kinetyką zerowego rzędu, czyli eliminacja zachodzi przy stałej szybkości i nie podlega wpływowi zwiększonego stężenia leku — nie ulega przyspieszeniu. W tej sytuacji nawet niewielkie zwiększenie dawki leku może prowadzić do nieproporcjonalnego wzrostu stężenia substancji w osoczu i potęgować stan zatrucia. Jeśli te dwa efekty zbiegną się w czasie, mogą spowodować toksyczność opioidową o ciężkim przebiegu, która może wystąpić z opóźnieniem, co powoduje błędy diagnostyczne i zatrucie przewlekłe [7].

Typowe objawy przedawkowania opioidu obejmują bezdech, dezorientację i zwężenie źrenic. Przy zwolnieniu częstości oddechów poniżej 12/minutę, o ile nie jest to fizjologiczny sen, należy brać pod uwagę przedawkowanie opioidów, jeśli towarzyszą zaburzenia percepcji, otępienie i zwężenie źrenic, to ostatnie nie jest wystarczającym objawem przedawkowania [7]. Zaburzenia utlenowania krwi tętniczej, wyrażające się obniżeniem saturacji poniżej 90% podczas oddychania powietrzem z liczbą oddechów na minutę wystarczającą na prawidłową eliminację dwutlenku węgla, może sugerować niekardiogeny obrzęk płuc rozwijający się niekiedy, jako późny objaw zatrucia opioidami. Opioidowy obrzęk płuc, jako pierwszy opisał Osler w 1880 roku. We wszystkich opisywanych później przypadkach, obrzęk płuc występował przy szybkim zwiększaniu dawek w krótkim okresie czasu. Postulowanym mechanizmem wydaje się być zwiększona przepuszczalność kapilarna spowodowana immunoglobulinami i odkładaniem składowych układu dopełniacza w płucach. Prawdopodobny jest również wzrost przepuszczalności o podłożu neurogennym wynikający z wpływu opioidów na pień mózgu [8–10].

Depresja oddechowa nawet u pacjentów „*opioid naive*” (nie leczonych wcześniej opioidami), występuje rzadko, o ile dawki początkowe są małe i prawidłowo miarczkowane. Znacznie większe ryzyko występuje u osób starszych, przewlekłe chorych i z współistniejącymi zaburzeniami oddychania w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, niektórych chorób neurologicznych, na przykład stwardnienia rozsianego lub na skutek przyjmowania leków powodujących depresję ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [10, 11].

## Opis przypadku

Siedemdziesięciosiedmioletniego pacjenta, leczonego z powodu raka gruczołowego płuca prawego, przyjęto z Kliniki Pulmonologii na Oddział Medycyny Paliatywnej z powodu niewydolności wielonarządowej po przedawkowaniu leków opioidowych celem dalszego leczenia. Przed hospitalizacją przez okres 4 dni pacjent w stopniu sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 1 (obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy). Z powodu bólu ocenianego na 8 w skali NRS leczony morfina o powolnym uwalnianiu (morfina SR [*slow release*]) drogą doustną w dawce 400 mg/dobę, zamiast zalecanej przez onkologa dawki morfiny 40 mg/dobę. Niewłaściwe dawkowanie było spowodowane błędem recepturowym. W elektronicznym systemie wystawiania recept, została błędnie wybrana za duża dawka morfiny.

Po kilku dniach wystąpiły zaburzenia świadomości pod postacią nadmiernej senności (12 pkt wg *Glasgow Coma Scale*; otwieranie oczu 3 pkt — na polecenie; kontakt słowny 4 pkt — odpowiedź splątana, pacjent zdezorientowany; reakcja ruchowa 5 pkt — pacjent lokalizuje bodziec bólowy), gorączka 38,4°C, odwodnienie, niewydolność oddechowa z bradypnoe 6–8 oddechów na minutę oceniona badaniem saturacji krwi tętniczej za pomocą pulsoksymetrem — 51% i badaniem gazometrycznym krwi tętniczej — pH 7,28, p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> 66,7 mm Hg, p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> 50 mm Hg, satO<sub>2</sub> 90%. Zespół ratunkowy przewiózł pacjenta do Kliniki Pulmonologii, gdzie po podaniu naloksonu uzyskano natychmiastową poprawę — pacjent odzyskał przytomność, ustąpiły objawy niewydolności oddechowej. Odstawiono morfina SR. Pacjent otrzymywał dawki frakcjonowane naloksonu jedynie w pierwszej dobie pobytu w Klinice. W okresie 5 dni hospitalizacji u chorego obserwowano różnorodne zaburzenia świadomości — osłupienie, na przykład stanie przez okres 2 godzin przy oknie, bez reakcji na otoczenie personelu czy rodziny, majaczenie z pobudzeniem psychoruchowym w godzinach nocnych wymagające unieruchomienia i sedacji midazolamem w połączeniu z kwetiapiną. W 3. dobie oznaczono stężenie morfiny w moczu, które wynosiło 8184 ng/ml (norma ≤ 300 ng/ml). Pacjent kilkakrotnie otrzymywał małe dawki morfiny drogą podskórną (4 razy dziennie 5 mg) z obawy o ból, jako przyczynę pobudzenia psychoruchowego. W badaniach laboratoryjnych obserwowano wysokie wartości białka C-reaktywnego przy ujemnej prokalcytoninie, podwyższone parametry nerkowe, GFR 24 ml/min, znaczne zmiany poziomu glikemii (100–400 mg%) i bardzo wysokie stężenie D-dimerów (> 10 000). Włączono antybiotykoterapię

empiryczną i heparynę drobnocząsteczkową (enoksaparynę), początkowo w dawce profilaktycznej, następnie zwiększonej do leczniczej. W wykonanych badaniach obrazowych (tomografia komputerowa głowy i jamy brzusznej, radiogram klatki piersiowej) nie stwierdzono patologicznych zmian mogących być przyczyną szybkiego pogorszenia stanu ogólnego chorego.

W wywiadzie rak gruczołowy płuca prawego T3N0M0 w stopniu zaawansowania klinicznego IIB (wg klasyfikacji UICC z 2017 r. IIIA) rozpoznany w marcu 2017 roku, obecnie wznowa miejscowa w obrębie klatki piersiowej. Dotychczasowe leczenie onkologiczne: lobektomia górna prawa i usunięcie dwóch żeber z powodu nacieku w marcu 2017 roku, radioterapia na obszar wznowy płuca prawego fotonami 6 MeV techniką 3D w dawce frakcyjnej 400 cGy/T (dawka całkowita 2000 cGy/T) w październiku 2017 roku. Chemioterapia paliatywna — pierwszy kurs winorelbiny podano 6 lutego 2018 roku. Choroby współistniejące: nadciśnienie tętnicze, wieloletnia cukrzyca leczona insuliną, łagodny przerost prostaty. Nikotyzm — 15 paczkat, chory nie palił od 2000 roku.

W 6. dobie pacjent przekazany do dalszego leczenia na Oddział Medycyny Paliatywnej. W dniu przyjęcia w badaniu przedmiotowym stwierdzono: chory nieprzytomny w stanie ogólnym bardzo ciężkim, ECOG 4 (chory unieruchomiony w łóżku; wymaga stałej opieki). Zaburzenia świadomości ilościowe — chory w stanie soporu (półśpiączce), otrzymywał ciągły wlew midazolamu drogą dożylną z okresowo występującym zespołem majaczeniowym, przebiegającym z pobudzeniem psychoruchowym. Pacjent odwodniony, gorączka 38,4°C. Graniczna wydolność oddechowa, tachypnoe, osłuchowo nad polami płucnymi liczne furchenia i rżenia grubobańkowe, zwłaszcza po stronie prawej, saturacja krwi tętniczej 92%. Układ krążenia wydolny, czynność serca 104/min, ciśnienie tętnicze krwi 126/66 mm Hg. Brzuch wzdęty bez perystaltyki. Glikemia krwi włośniczkowej 434 mg% mierzona glukometrem.

Postępowanie na Oddziale:

1. Pobranie posiewów krwi, wymazu z nosa i odbytu (nosicielstwo patogenów alarmowych) – wyniki ujemne.
2. Kontynuacja antybiotykoterapii — ceftriakson w dawce 1 g raz dziennie drogą dożylną przez 7 dni.
3. Tlenoterapia bierna przez dwie pierwsze doby pobytu.
4. Sedacja — odstawił midazolam, włączono wlew propofolu drogą dożylną w dawce 10–60 mg/godz. dostosowanej do stopnia pobudzenia chorego, dawkę stopniowo zmniejszono, lek odstawił po 48 godzinach. W okresie pierwszych 7 dni chory otrzymywał doraźnie 0,5–1 mg halo-peridolu drogą doustną w kroplach, najczęściej w godzinach wieczornych.
5. Unieruchomienie przez pierwszą dobę po przyjęciu na Oddział, w kolejnych dobach pacjent spokojny, współpracujący, okresowo występowały omamy wzrokowe, nie powodujące niepokoju, pacjent nie pamiętał pierwszego tygodnia hospitalizacji.
6. Leczenie hipertermii konieczne było jedynie w pierwszej dobie pobytu na Oddziale, stosowano leki przeciwgorączkowe, w kolejnych dobach temperatura ciała uległa normalizacji.
7. Płyny podawane drogą dożylną przez pierwsze 7 dni pobytu, początkowo w ilości 2000 ml/dobę, w kolejnych dobach zmniejszano ilość płynów.
8. Kortykoterapia — stosowano 8 mg deksametazonu drogą dożylną przez 5 dni.
9. Leczenie bólu — w pierwszej dobie stosowano analgetyki nieopiodowe — paracetamol w dawce 4 g/dobę i metamizol w dawce 3 g/dobę — obydwie leki drogą dożylną. Próba włączenia buprenorfiny drogą przezskórną w dawce 8,75 µg/godz. zakończona niepowodzeniem z powodu nasilonego pocenia. Od drugiej doby włączono oksykodon z naloksonem w dawce odpowiednio 10 mg i 5 mg na dobę z powodu zaparcia wywołanego uprzednio stosowanymi opioidami, uzyskano zadowalającą analgezę (NRS 0–3).
10. Leczenie niewydolności nerek — stosowano nawodnienie, prowadzono bilans płynów i ocenę wydolności układu krążenia, podawano małe, frakcjonowane dawki furosemidu 4 razy dziennie 5 mg drogą dożylną, po 7 dniach leczenia stosowano drogą doustną.
11. Leczenie cukrzycy — insulinoterapia z powodu znacznych wahań stężenia glukozy (83–434 mg%). W 3. dobie dołączono metforminę drogą doustną, w dawce 3 razy dziennie 500 mg, następnie 3 razy dziennie 850 mg.
12. Leczenie nadciśnienia tętniczego — od 3. doby podawano leki drogą doustną jak przed hospitalizacją.
13. Leczenie przeciwzakrzepowe — enoksaparyna w dawce 60 mg raz dziennie drogą podskórną.
14. Uzupełnianie niedoborów witamin D<sub>3</sub>, C, B<sub>1</sub>, elektrolitów (Mg, K, Ca) i glutaminy.
15. Leczenie zaparcia — konieczność jednorazowego zastosowania wlewki doodbytniczej.
16. Leczenie żywieniowe — stosowanie doustnych suplementów diety.
17. Rehabilitacja oddechowa, następnie ruchowa.
18. Wsparcie psychologiczne.
19. Chory wypisany do domu w stanie ogólnym dość dobrym w 13. dobie pobytu.

Przez ponad 6 miesięcy pacjent w stanie ogólnym dość dobrym, pod opieką Hospicjum Domowego, otrzymywał chemioterapię paliatywną.

Wyniki przeprowadzonych badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 1.

Przedstawiona sekwencja zdarzeń wydaje się w opinii autorki artykułu najbardziej prawdopodobna.

1. Przedawkowanie morfiny z depresją oddechową.
2. Wystąpienie niewydolności wielonarządowej z powodu:
  - zaawansowanej choroby nowotworowej;
  - nadkrzepliwości krwi;
  - cukrzycy;
  - nierozpoznanej choroby wieńcowej (przypadkowe wykrycie akinezy lewej komory w badaniu echokardiograficznym serca);
  - odwodnienia wywołanego niewielkim spożyciem płynów z powodu zaburzeń świadomości i gorączki.
3. Niewydolność wątroby i nerek spowodowała zmniejszony klirens morfiny.
4. Gorączka i wynikające z niewydolności wielonarządowej zaburzenia biochemiczne, głównie hiperosmolalność osocza, wahania glikemii, zaburzenia elektrolitowe, podwyższone stężenie mocznika, powodowały nasilenie objawów depresji OUN.
5. Dołączenie midazolamu do morfiny nasiliło objawy neurotoksyczności morfiny.
6. Podanie propofolu i nieopiodowych leków przeciwbólowych umożliwiło wyrównanie zaburzeń biochemicznych i powrót względnej homeostazy organizmu.

## Omówienie

Wraz z procesem starzenia procentowo przybywa w organizmie tkanki tłuszczowej, a zmniejszeniu ulega ilość wody. Wiąże się z tym zmiana dystrybucji leków lipofilnych (zwiększenie wielkości dystrybucji), co powoduje opóźnienie początku działania i szybkości eliminacji, bez wpływu na stężenie w osoczu. W przypadku leków hydrofilnych, stężenie leku w osoczu wzrasta. Zwiększone początkowo stężenie morfiny w osoczu powoduje ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych [12, 13]. U opisanego chorego niewątpliwie kilka czynników spowodowało korzystny efekt leczenia, głównie podanie naloksonu, jako pierwszego leku po przyjęciu pacjenta do szpitala. Równie istotne było odstawienie midazolamu i zastosowanie sedacji propofolem oraz prowadzenie terapii uwzględniającej poprawę funkcji narządów.

Najczęściej obserwowane działania niepożądane opioidów, takie jak: nudności, sedacja, zaparcia, depresja oddechowa, są efektem aktywacji receptorów

opiodowych. Rzadsze objawy niepożądane, takie jak mioklonie, halucynacje i dezorientacja, których ryzyko występowania wzrasta z wiekiem, nie ulegają odwróceniu po podaniu antagonistów receptorów opiodowych. Leczenie wymaga zmniejszenia dawki lub zmiany opiodu (rotacji). W leczeniu halucynacji stosowane są kwetiapina, haloperidol, olanzapina i chlorpromazyna, w leczeniu mioklonii — kwas walproinowy, klonazepam i piracetam. Objawy zwykle ulegają nasileniu proporcjonalnie do wielkości dawki opiodu i najczęściej konieczna jest częściowa lub całkowita rotacja opiodu. Należy wykluczyć przyczyny metaboliczne objawów, takie jak: kwasica, niedotlenienie, hiponatremia, hipernatremia, hiperkalcemia, hiperosmolalność osocza, i przyczyny organiczne — przrzuty do OUN, udar mózgu.

U pacjenta w podeszłym wieku zmniejszeniu ulega tkanka i przepływ krwi przez wątrobę, co w konsekwencji zmniejsza ilość aktywnych enzymów cytochromów, zwłaszcza P-450. Eliminacja wątrobowa ulega obniżeniu o 30–40%, co należy uwzględnić przy dawkowaniu leków — mniejsze dawki lub/i wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami. Pogorszeniu ulega wydolność nerek, co może nie korelować ze stężeniem kreatyniny, ze względu na spadek masy mięśniowej. Wzrasta ryzyko kumulacji metabolitów leków, w tym aktywnych, mogących być przyczyną zdarzeń niepożądanych [13]. Podczas stosowania morfiny następuje kumulacja morfino-3-glukuronidu (M3G), który powoduje objawy neurotoksyczności – narastanie senności, śpiączkę, mioklonie, drgawki. Kumulacja morfino-6-glukuronidu (M6G), który wywiera efekty na receptory opiodowe, o wielokrotnie silniejszym działaniu przeciwbólowym w porównaniu z morfiną, wydłuża czas eliminacji leku do 50%. U osób starszych, stwierdzano między innymi wyższe o 25% stężenia dihydrokodeiny, wyższe o 15–80% stężenia oksykodonu, 2-krotnie wyższe stężenia fentanylu; okres półtrwania wielu z tych leków ulegał istotnemu wydłużeniu. W jeszcze większym stopniu wydłuża się czas eliminacji aktywnych metabolitów [14]. Najbardziej istotne zmiany w farmakokinetyce opiodowych leków przeciwbólowych wynikają ze zwolnionego metabolizmu przy udziale cytochromu P-450 i wolniejszej eliminacji drogą nerek, co prowadzi do nasilenia i wydłużenia efektu działania opiodów [13]. Zwiększone ryzyko związane ze stosowaniem długodziałających opiodów u osób starszych jest szczególnie wysokie w okresie pierwszych 14 dni leczenia.

Jedynie dostępne wytyczne stosowania opiodów u osób starszych *American Geriatrics Society* (AGS), opracowano na podstawie publikacji rekomendujących między innymi stosowanie leków o kontro-

Tabela 1. Wyniki przeprowadzonych badań laboratoryjnych — zaznaczono wyniki nieprawidłowe

Parametr	Przyjęcie do Kliniki Pulmonologii 10.02.2018	11.02. 2018	12.02. 2018	13.02. 2018	14.02. 2018	Przyjęcie na OMP 15.02.2018	16.02. 2018	19.02. 2018	20.02. 2018
CRP		106	193		130	105		26	
PCT				0,77			1,09		
Osmolalność surowicy						<b>333</b>	333	305	
pH	7,28	7,27	7,34						
paO <sub>2</sub>	66	78	101						
paCO <sub>2</sub>	50	54	48						
HCO <sub>3</sub>	23	24	25						
satO <sub>2</sub>	90	93	96						
Mleczany		1,9		1,6			1,9		
WBC	11,5		11,5	12,7		12,8		19,9	
HGB	11,2		10,2	11,2		11,4		12,1	
PLT	398		255	253		185		276	
Mocznik [mg/dl]		165	166		102	94,9		93,7	
Kreatynina [mg/dl]		2,53	1,6		1,56	1,2			
Sód		139	145	149	155	<b>150,9</b>	151	136,9	
Potas		4,5	4,3		3,9				
Wapń zjonizowany	1,14			1,19					
Wapń całkowity						1,96	2,13	2,15	
Magnez						0,74	0,82		
Fosfor									
Albuminy						29			
Prealbumina									
Kwas moczowy						5,9			
LDH						305			
APTT				25		34			
INR				1,27		1,34			0,98
Fibrynogen				7,29		4,4			
D-Dimer				>10tys.		<b>32 281</b>			3 438
Troponina		0,09		0,144					
CK-MB						1,35			
LDH									
AST		21		54		28			
ALT		27		31		21			
Fosfataza alkaliczna						86			
ft <sub>3</sub>				2,52					
ft <sub>4</sub>				17,6					
TSH				0,28					
Pro BNP		2609	1354	2244	1664				

CGM CLININET http://10.10.8.230:94/cgi-bin/CliniNET.prd/Hidden.pl?&Lan...

[Baza leków](#)
[Leki recepturowe](#)
[Leki preferowane](#)
[Historia recept](#)
[Leki pacjenta](#)
[Leki szpitalne](#)

Tylko leki refundowane

Prezentowane dane wyświetlane są na podstawie wydania 1901 z dnia 07-01-2019  
 Farmaceutycznej Bazy Danych BAZYL firmy IMS Health Sp. z o.o.  
 Dane o refundacjach pochodzą z obwieszczenia Ministerstwa Zdrowia

Wyszukane leki !

<b>MST CONTINUS, TABL. POWL., 0,01 G, 60 TABL. (Rpw)</b>		
MORPHINE		
bezpłatny do	4.67 zł	Nowotwory złośliwe
limitu		
ryczałt	7.87 zł	Neuralgia popópałcowa przewlekła; Wielobjawowy miejscowy z...
100%	18.2 zł	

---

<b>MST CONTINUS, TABL. POWL., 0,1 G, 60 TABL. (Rpw)</b>		
MORPHINE		
ryczałt	23.13 zł	Neuralgia popópałcowa przewlekła; Wielobjawowy miejscowy z...
bezpłatny do	16.73 zł	Nowotwory złośliwe
limitu		
100%	152 zł	

**Wybrany lek**

Ilość leku\* Dawkowanie

Odpłatność

Nie zamieniać

Komentarz

1 z 1
10.01.2019, 13:47

Rycina 1. Elektroniczny system wystawiania recept (prawidłowa recepta)

lowanym uwalnianiu, monitorowanie funkcji nerek i wątroby, zwrócenie uwagi na potencjalne ryzyko interakcji leków i unikanie kojarzenia opioidów z benzodiazepinami [14, 15]. Zaburzenia poznawcze związane ze stosowaniem opioidów u chorych na nowotwory w początkowej fazie choroby są nieznaczne, jednak ulegają nasileniu w zaawansowanym stadium choroby ze zwiększonym ryzykiem występowania delirium i zaburzeń behawioralnych [15–17]. U większości chorych zaburzenia poznawcze ustępują do 7 dni od odstawienia opioidu o ile brak istotnych zaburzeń narządowych wpływających na metabolizm leków [16–18]. Należy pamiętać, że niedostatecznie leczony ból może również powodować zaburzenia funkcji poznawczych [17].

W ostatnich latach wzrasta liczba doniesień dotyczących przypadkowego lub celowego przedawkowania opioidów przepisanych na receptę. Wiele z tych przypadków wynika z niewłaściwego stosowania leków. Część zgonów bezpośrednio wiąże się ze stosowaniem „silnych” opioidów (morfiny i hydromorfonu) w szpitalach lub ośrodkach opieki i wynika z błędów personelu. Lowe i wsp. opisali zgony 8 chorych bezpośrednio związane ze stosowaniem „silnych” opioidów (morfiny i hydromorfonu) w szpitalach lub ośrodkach opieki i wynikające z błędów personelu. Analiza okoliczności zgonów spowodowanych przedawkowaniem opioidów może pomóc w tworzeniu programów prewencyjnych [5]. Szczególnie istotne jest wypracowanie sposobu kontroli chorych leczonych opioidami, gdyż objawy zatrucia mogą być odwrócone przez podanie naloksonu w odpowiednim czasie [4].

Przedawkowanie opioidów powodujące zgon może nastąpić również podczas stosowania w warunkach nadzoru. Popelniane błędy wskazują na potrzebę kompleksowego opracowania zasad stosowania opioidów w różnych sytuacjach klinicznych i podjęcie prób zmniejszenia ryzyka wystąpienia ciężkich, zagrożających życiu objawów niepożądanych wśród pacjentów hospitalizowanych. Opracowanie takiego stanowiska mogłoby stanowić podstawę opracowania zasad bezpieczniejszego stosowania opioidów u chorych w opiece ambulatoryjnej.

Błędy popełniane są często na początkowych etapach leczenia — ustalania dawki, postaci leku, drogi i częstości podania i wreszcie wypisania recepty [4, 19, 20]. Warto rozważyć, czy nie byłoby właściwe wprowadzenie w aplikację elektronicznej służącej do wystawiania recept lekarskich opcji potwierdzenia dawki opioidu (od pewnej ilości) lub kiedy zwiększenie dawki przekracza 50%. Ankieta z 2010 roku przeprowadzona w 3000 placówek Stanów Zjednoczonych wykazała znaczne braki wiedzy związanej ze stosowaniem opioidów, zwłaszcza w zakresie własności

farmakologicznych leków, takich jak czas do uzyskania maksymalnego efektu, okres działania, wyliczanie należnych dawek lub ich modyfikacje. Lekarze nie byli świadomi potrzeby zmiany dawki u pacjentów z współistniejącymi chorobami przewlekłymi [20, 21]. Analiza okoliczności zgonów spowodowanych przedawkowaniem opioidów może być przydatna w opracowaniu programów prewencyjnych [21–24].

## Wnioski

Zbyt duże dawki morfiny w odniesieniu do natężenia bólu powodują objawy neurotoksyczności.

Łączne stosowanie morfiny i benzodiazepiny może nasilić objawy neurotoksyczne morfiny.

Propofol w zakresie dawek 10–60 mg/godz. podawanych drogą dożylną zapewnił bezpieczną sedację w zespole majaczeniowym u opisywanego chorego.

Należy zwrócić większą uwagę na obecnie stosowane systemy elektronicznego wystawiania recept w zakresie zapewnienia bezpiecznego leczenia opioidami.

## Piśmiennictwo

1. Okie S. A flood of opioids, a rising tide of deaths. *N Engl J Med.* 2010; 363(21): 1981–1985, doi: [10.1056/NEJMp1011512](https://doi.org/10.1056/NEJMp1011512), indexed in Pubmed: [21083382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21083382/).
2. Opioid analgesic risk evaluation and mitigation strategies (REMS): July 22–23, 2010 Joint Meeting of the Anesthetic and Life Support Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration. 2010.
3. Lowe A, Hamilton M, Greenall BScPhm MHS J, et al. Fatal overdoses involving hydromorphone and morphine among inpatients: a case series. *CMAJ Open.* 2017; 5(1): E184–E189, doi: [10.9778/cmajo.20160013](https://doi.org/10.9778/cmajo.20160013), indexed in Pubmed: [28401133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28401133/).
4. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA.* 1995; 274(1): 29–34, indexed in Pubmed: [7791255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7791255/).
5. Mattson CL, O'Donnell J, Kariisa M, et al. Opportunities to Prevent Overdose Deaths Involving Prescription and Illicit Opioids, 11 States, July 2016–June 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018; 67(34): 945–951, doi: [10.15585/mmwr.mm6734a2](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6734a2), indexed in Pubmed: [30161105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30161105/).
6. Allen L, Kimura K, MacKichan J, et al. Committee for Pharmacokinetic Nomenclature of the American College of Clinical Pharmacology. Manual of symbols, equations & definitions in pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol.* 1982; 22: 15–23S.
7. Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med.* 2012; 367(2): 146–155, doi: [10.1056/NEJMra1202561](https://doi.org/10.1056/NEJMra1202561), indexed in Pubmed: [22784117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22784117/).
8. Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med.* 2012; 367(2): 146–155, doi: [10.1056/NEJMra1202561](https://doi.org/10.1056/NEJMra1202561), indexed in Pubmed: [22784117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22784117/).
9. Sternbach G. William Osler: narcotic-induced pulmonary edema. *J Emerg Med.* 1983; 1(2): 165–167, indexed in Pubmed: [6389671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6389671/).
10. Bruera E, Miller MJ. Non-cardiogenic pulmonary edema after narcotic treatment for cancer pain. *Pain.* 1989; 39(3): 297–300, indexed in Pubmed: [2616181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2616181/).



11. van der Schier R, Roozkrans M, van Velzen M, et al. Opioid-induced respiratory depression: reversal by non-opioid drugs. *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 79, doi: [10.12703/P6-79](https://doi.org/10.12703/P6-79), indexed in Pubmed: [25343036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25343036/).
12. Boom M, Niesters M, Sarton E, et al. Non-analgesic effects of opioids: opioid-induced respiratory depression. *Curr Pharm Des.* 2012; 18(37): 5994–6004, indexed in Pubmed: [22747535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22747535/).
13. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2004; 57(1): 6–14, indexed in Pubmed: [14678335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14678335/).
14. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* 2008; 8(4): 287–313, doi: [10.1111/j.1533-2500.2008.00204.x](https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2008.00204.x), indexed in Pubmed: [18503626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18503626/).
15. Chau DL, Walker V, Pai L, et al. Opiates and elderly: use and side effects. *Clin Interv Aging.* 2008; 3(2): 273–278, indexed in Pubmed: [18686750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18686750/).
16. Lawlor PG. The panorama of opioid-related cognitive dysfunction in patients with cancer: a critical literature appraisal. *Cancer.* 2002; 94(6): 1836–1853, indexed in Pubmed: [11920548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11920548/).
17. Won A, Lapane KL, Vallow S, et al. Long-term effects of analgesics in a population of elderly nursing home residents with persistent nonmalignant pain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006; 61(2): 165–169, indexed in Pubmed: [16510860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16510860/).
18. Kamboj SK, Tookman A, Jones L, et al. The effects of immediate-release morphine on cognitive functioning in patients receiving chronic opioid therapy in palliative care. *Pain.* 2005; 117(3): 388–395, doi: [10.1016/j.pain.2005.06.022](https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.06.022), indexed in Pubmed: [16198201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16198201/).
19. Hospital pharmacy: Pharmacist First Dose Review [section 61-07-01-14]. In: North Dakota Administrative Code. Bismarck (ND): North Dakota Legislative Branch; [effective]. 2012.
20. Paulozzi LJ, Budnitz DS, Xi Y. Increasing deaths from opioid analgesics in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006; 15(9): 618–627, doi: [10.1002/pds.1276](https://doi.org/10.1002/pds.1276), indexed in Pubmed: [16862602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16862602/).
21. Pederson CA, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital setting: prescribing and transcribing — 2010. *Am J Health Syst Pharm.* 2011; 68: 669–688.
22. Martins SS, Sampson L, Cerdá M, et al. Worldwide Prevalence and Trends in Unintentional Drug Overdose: A Systematic Review of the Literature. *Am J Public Health.* 2015; 105(11): 2373–e49, doi: [10.2105/AJPH.2015.302843a](https://doi.org/10.2105/AJPH.2015.302843a), indexed in Pubmed: [26451757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26451757/).
23. Miller M, Barber CW, Leatherman S, et al. Prescription opioid duration of action and the risk of unintentional overdose among patients receiving opioid therapy. *JAMA Intern Med.* 2015; 175(4): 608–615, doi: [10.1001/jama-internmed.2014.8071](https://doi.org/10.1001/jama-internmed.2014.8071), indexed in Pubmed: [25686208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25686208/).
24. Mattson CL, O'Donnell J, Kariisa M, et al. Opportunities to Prevent Overdose Deaths Involving Prescription and Illicit Opioids, 11 States, July 2016–June 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018; 67(34): 945–951, doi: [10.15585/mmwr.mm6734a2](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6734a2), indexed in Pubmed: [30161105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30161105/).