

Ból u pacjenta z chorobą nowotworową – leczenie zazwyczaj skuteczne, ale nie zawsze. Z czego wynikają główne trudności?

Pain in a patient with cancer can be relieved effectively in the majority of cases, but not always. Why do we encounter difficulties?

Aleksandra Kotlińska-Lemieszek

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

Streszczenie

Pomimo postępów w leczeniu bólu u pacjentów z chorobą nowotworową, bliższego poznania patofizjologii bólu, wprowadzenia nowych preparatów i udoskonalenia technik inwazyjnych, u części chorych efekt postępowania przeciwbólowego pozostaje niezadowalający. W artykule omówiono najważniejsze poznane czynniki, zależne zarówno od patofizjologii i charakteru bólu, jak i właściwości leków przeciwbólowych oraz cech osobniczych i sytuacji społecznej pacjentów, które determinują zróżnicowaną, często niekorzystną odpowiedź na leczenie przeciwbólowe.

Słowa kluczowe: ból, choroba nowotworowa, niepowodzenie leczenia.

Abstract

Despite advances in cancer pain treatment, better understanding of pain mechanisms, and the availability of a range of novel formulations of analgesics and improved invasive techniques, in a group of our patients the result of management remains unsatisfactory. The most important factors related to pain mechanisms, properties of analgesics and individual patients that determine the unsatisfactory response to pain management will be discussed.

Key words: pain, cancer, treatment failure.

Adres do korespondencji:

Aleksandra Kotlińska-Lemieszek, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, os. Rusa 25A, 61-245 Poznań, tel./faks +48 61 873 83 03; e-mail: alemieszek@ump.edu.pl

Minęły już 23 lata od ogłoszenia przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) zasad leczenia bólu nowotworowego, które przyczyniły się do ujednoczenia podstaw tej terapii. Choć w ostatnich latach niejednokrotnie pojawiają się krytyczne opinie na temat tzw. drabiny analgetycznej, do której często (niesłusznie) sprowadza się zalecenia WHO, to trzeba przyznać, że stanowi ona pewną podstawę postępowania również dzisiaj.

Stosowanie leków przeciwbólowych wg drabiny analgetycznej oznacza dobór leku skutecznego w zwalczaniu bólu (bólów!) u danego chorego. Niekoniecznie zawsze musi to być kolejno lek nieopiodowy, słaby opiod i silny opiod. Choć z reguły chorzy „wchodzą” po kolejnych stopniach drabiny, niektórzy wymagają zastosowania od samego początku morfiny lub alternatywnych silnych opiodów, z pominię-

ciem II stopnia (takie postępowanie określa się niekiedy „windą analgetyczną”). Dzieje się tak w przypadku bólów, które nasilają się znacznie w krótkim czasie, np. w złamaniach kompresyjnych kręgow i w kolkach w przebiegu niedrożności jelit. Sytuacja taka może też mieć miejsce u chorych z bólem o mniejszej wrażliwości na leczenie, np. pleksopatią ramienną. Na podstawie wieloletniego doświadczenia można stwierdzić, że zastosowanie metod leczenia bólu opartych na zasadach WHO pozwala skutecznie uśmierzyć ból u 85–90% chorych. Autor niniejszego artykułu skoncentrował się na wybranych czynnikach powodujących zmienną odpowiedź na leczenie przeciwbólowe, mogących przyczynić się do niepowodzenia tego często złożonego postępowania, podlegającego w wielu przypadkach dodatkowo „powikłaniom” przez niepożądane działania analgetyków.

Praktyka kliniczna wskazuje na istnienie wielu elementów determinujących zróżnicowaną odpowiedź na leczenie przeciwbólowe, zależnych od rodzaju bólu, właściwości leków oraz pacjenta i jego opiekunów (tab. 1.). Do przyczyn zależnych od patofizjologii i charakteru bólu należy zaliczyć bóle o charakterze neuropatycznym, kostne, tenesmoidalne oraz tzw. bóle przebijające.

Bóle neuropatyczne powstają w następstwie uszkodzenia komórek i włókien nerwowych tworzących struktury układu nocyceptywnego. U pacjentów z chorobą nowotworową uszkodzenie takie może, jak wiadomo, wynikać nie tylko z naciekania tkanek i narządów przez nowotwór, ale często być następstwem chemioterapii i radioterapii oraz zabiegów chirurgicznych. Coraz więcej stosowanych obecnie leków cytostatycznych powoduje tzw. polineuropatie obwodowe (paklitaksel, oksaliplatyna, talidomid). W odróżnieniu od preparatów starszej generacji, leki wprowadzane w ostatnich latach często wywołują bolesne uszkodzenia struktur nerwowych już w pierwszych dniach i tygodniach ich stosowania [1, 2].

Tabela 1. Przyczyny trudności w leczeniu bólów nowotworowych

bóle „częściowo wrażliwe i niewrażliwe” na opioidy:
– bóle neuropatyczne
– bóle kostne powodowane ruchem
– bóle tenesmoidalne
bóle przebijające
zmiana właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych analgetyków wynikająca z cech genetycznych, nieprawidłowej czynności nerek i wątroby, interakcji lekowych itd.
szybkie zwiększanie się zapotrzebowania na leki przeciwbólowe (wynikające z postępu choroby, rozwoju bólu, sensytyzacji, tolerancji i hiperalgezji poopiodowej)
ból u pacjenta w młodym wieku
leczenie bólu u pacjenta w podeszłym wieku
występowanie trudnych do opanowania innych objawów i objawów niepożądanych analgetyków (szczególnie senności i zaburzenia funkcji poznawczych)
czynniki związane z błędami personelu medycznego (lek o powolnym uwalnianiu w fazie doboru dawki, brak leku do podawania doraźnego i leków zapobiegających objawom ubocznym, brak właściwego leczenia adiuwantowego)
inne czynniki związane z chorym i jego rodziną (chory nie przyjmuje leków, ukrywa objawy przed lekarzem, nadużywa narkotyków, alkoholu, brak współpracy rodziny itd.)
komponent psychiczny – cierpienie psychiczne i duchowe

Podstawowa trudność w leczeniu **bólów kostnych** polega na niskiej wrażliwości bólów incydentalnych występujących przy ruchu na terapię opioidową. W leczeniu ważną rolę odgrywiają niesteroidowe leki przeciwzapalne, które poza dobrze znanym działaniem obwodowym, wpływają na zmniejszenie pobudzenia komórek rdzenia (działanie antyhiperalgetyczne). W przypadku bólów powodowanych obecnością zmian przerzutowych w kościach niewątpliwym postępem stanowiło wprowadzenie bisfosfonianów. Dzięki opisaniu w ostatnich latach eksperymentalnego modelu bólu kostnego – polegającego na wszczęciu zwierzętom komórek nowotworowych do jamy szpikowej – poznano bliżej procesy zachodzące podczas wzrostu tkanki guza i niszczenia kości [3, 4]. Odkryto, co stanowiło istotny przełom w rozumieniu patofizjologii bólów kostnych, że ból z uszkodzenia kości cechuje się złożoną patofizjologią – nie jest to „czysty” ból nocyceptywny, ale łączący w sobie elementy bólu zapalnego, neuropatycznego i niedokrwiennego, powodowany stymulacją receptorów zlokalizowanych nie tylko pod okostną (jak uważano wcześniej), ale także w innych strukturach kości, m.in. jamie szpikowej i tkance bełczkowej. Zaobserwowano, że w przypadku nacieku nowotworowego dochodzi nie tylko do miejscowego uszkodzenia włókien mielinowych i bezmielinowych unerwiających kość i szpik kostny, ale również w odcinku rdzenia, do którego docierają bodźce z zajętej przez nowotwór kości, obserwuje się zmiany neurochemiczne podobne do tych, jakie w przeszłości przypisywano bólowi neuropatycznemu, m.in. zwiększenie stężenia dynorfiny (mającej działanie hiperalgetyczne, „antyopiodowe”), nasiloną reakcją astrocytarną i zwiększoną ekspresją C-fos. Ciekawym zjawiskiem jest fakt zmniejszenia liczby receptorów opioidowych μ we włóknach aferentnych zaangażowanych w przewodzenie bólu kostnego pochodzenia nowotworowego [5]. Stanowi to przynajmniej częściowe wyjaśnienie mniejszej skuteczności morfiny w leczeniu bólów kostnych. Fakt ten, dobrze znany z kliniki, znalazł potwierdzenie w badaniach Luger i wsp., którzy wykazali, że dawka morfiny konieczna do zniesienia zachowań bólowych u zwierząt z eksperymentalnym bólem kostnym jest 10 razy większa od dawki koniecznej do zniesienia zachowań bólowych u zwierząt z bólem zapalnym [6]. Nasuwa się więc kolejne pytanie: czy leki stosowane w leczeniu bólów neuropatycznych mogłyby poprawić efekt działania opioidów w przypadku bólów kostnych spowodowanych przerzutami nowotworowymi? Niewątpliwie trzeba wielu lat obserwacji klinicznych, aby zweryfikować tę tezę. Wyniki badań eksperymentalnych oceniających wpływ gabapentyny na pobudliwość komórek rdzenia i pośrednio na zachowania bólowe zwierząt

przeprowadzone przez zespół Dickensa są obiecujące [7].

Kolejny problem terapeutyczny stanowią tzw. **bóle tenesmoidalne**, występujące najczęściej u chorych na raka odbytnicy lub szyjki macicy. Chorzy odczuwają bolesne parcie na pęcherz moczowy lub bańkę odbytnicy z uczuciem bardzo częstej lub stałej potrzeby oddania moczu i stolca. Terapię opioidową, z reguły mało skuteczną, uzupełnia się empirycznie glikokortykosteroidami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i środkami rozkurczowymi. Istnieją pojedyncze doniesienia o skuteczności neurolizy splotu podbrzusznego górnego, analgezji zewnątrzoponowej i sympatektomii lędźwiowej.

Termin **bóle przebijające** (*breakthrough pain*) odnosi się do epizodów umiarkowanego (do 10% pacjentów), silnego i bardzo silnego bólu (większość z ponad połowy chorych, u których występują bóle przebijające) pojawiającego się u chorych, którzy otrzymują prawidłowe leczenie przeciwbólowe i u których ból podstawowy (tzn. występujący przez co najmniej 12 godz. w ciągu doby) jest uśmierzony (ryc. 1.) [8]. Nasilają się gwałtownie – niekiedy w ciągu sekund, średnio do 3 min, chociaż mogą narastać stopniowo (u 1/3 chorych 5–20 min). Charakteryzują się krótkim czasem trwania – wg różnych autorów od kilku sekund do nawet 4 godz. [9]. Poszczególne autorzy podają bardzo zróżnicowaną częstość występowania bólów przebijających u poszczególnych chorych – z reguły od jednego do kilkunastu w ciągu doby, średnio 4–6/dobę [8–11]. Mają z reguły tę samą etiologię, charakter i lokalizację co bóle podstawowe, np. u chorych ze stałym piekącym powierzchownym bólem neuropatycznym i parestezjami często występują napady rwącego, przeszywającego bólu; u chorych z bólem kostnym w spoczynku pojawiają się silne bóle przy poruszaniu. Bóle przebijające o charakterze neuropatycznym nasilają się szybko i są najkrótsze (ok. 5 min). Bóle kostne trwają średnio 20 min, trzewne – 30 min [8]. W zależności od czynnika wyzwalającego wyróżnia się:

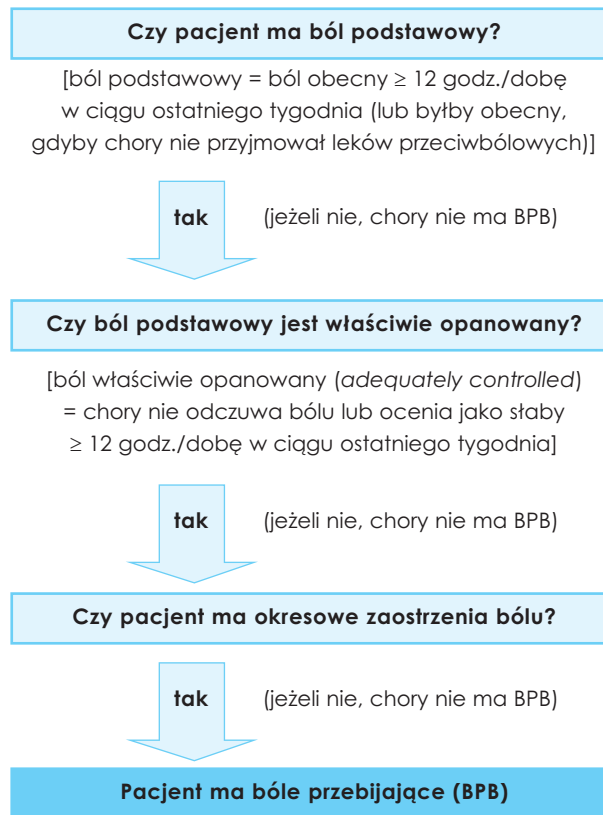
- bóle przebijające spontaniczne (idiopatyczne), w przypadku których nie można określić bezpośredniej przyczyny,
- bóle incydentalne („wywołane” – *precipitated pain*, ponad połowa przypadków), powodowane określoną czynnością, kwalifikowane dalej jako:
 - zależne od woli – np. przy chodzeniu, połykaniu, dotyku,
 - mimowolne – powodowane przez czynniki niezależne od woli, np. kaszel, oddychanie,
 - jatrogenne – występujące w trakcie wykonywania zabiegów leczniczych, pielęgnacyjnych i diagnostycznych [9].

W przeszłości niektórzy autorzy do bólów przebijających zaliczali również tzw. bóle końca dawki (*end-of-dose*), tzn. bóle występujące z dużą re-

gularnością pod koniec oczekiwanego czasu działania leku przeciwbólowego na skutek stosowania zbyt małych dawek tego leku. Należy podkreślić, że bóle końca dawki wynikają z niewłaściwego leczenia, zatem nie spełniają podstawowego kryterium zawartego w definicji bólów przebijających. Do ustąpienia tych bólów przyczynia się zwiększenie dawki dobowej leków przeciwbólowych. Nie wymagają dodatkowego doraźnego leczenia.

Leczenie przeciwbólowe u chorego, u którego pojawiają się bóle przebijające, wymaga zastosowania leku ratunkowego – z reguły w dawce odpowiadającej 1/6 dawki dobowej opioidu stosowanego regularnie, doustnie lub podskórnym. Zasada ta nie odnosi się do podawania dożylnego oraz zewnątrzoponowego i przezsłuzówkowego, a więc do tych sytuacji, gdy następuje szybki wzrost stężenia opioidu we krwi i już relatywnie mniejsze dawki wywołują zadowalający efekt przeciwbólowy; przy podaniu zbyt wysokiej dawki istnieje ryzyko wystąpienia depresji ośrodka oddechowego. W tych przypadkach należy podać początkowo małą dawkę leku ratunkowego i następnie ją wymiarować. Duże nadzieje w ostatnich latach wiąże się z preparatami przezsłuzówkowymi fentanylu, które zapewniają szybkie działanie – początek w ciągu kilku, kilkunastu minut (w Polsce zarejestrowane są obecnie tabletki dopoliczkowa oraz preparat donosowy).

Rycina 1. Czy pacjent ma bóle przebijające? (na podstawie Portenoy i wsp. 1999, Davies i wsp. 2008)



Efekt leków opioidowych zależy od wielu czynników warunkujących właściwości tych leków. Należy do nich zaliczyć powinowactwo danego leku do receptorów opioidowych μ , κ , δ (MOR, DOR i KOR), oddziaływanie na układ serotonergiczny i adrenergiczny oraz receptory N-metylo-D-asparaginianowe (NMDA), właściwości chemiczne i fizyczne cząsteczki (wielkość, lipofilność), charakterystykę farmakokinetyczną, a więc przebieg procesów wchłaniania leku, fazy dystrybucji, metabolizmu i wydalania. W zakresie tych parametrów leki opioidowe znacznie się różnią.

Wszystkie stosowane w leczeniu bólu przewlekłego opioidy, z wyjątkiem buprenorfiny, należą do **czystych agonistów opioidowych**, różnią się jednak powinowactwem do poszczególnych typów receptorów opioidowych i ich podtypów. Oksykodon na przykład, poza silnym powinowactwem do receptora MOR (choć 40 razy słabszym od morfiny), wykazuje silne powinowactwo do receptora KOR, z czego (jak sugeruje wielu autorów) wynika większa skuteczność w leczeniu bólów trzewnych. Buprenorfina jest natomiast częściowym agonistą receptora MOR, a ponadto antagonistą receptora DOR i KOR. Ta złożona charakterystyka nie eliminuje buprenorfiny jako leku przydatnego do regularnego stosowania, co potwierdzają kilkulatnie już doświadczenia z jego postacią przezskórną. Wbrew wstępnym obawom, wykazano, że lek ten może być stosowany łącznie z morfiną lub innym czystym agonistą. Morfina podana doraźnie w celu złagodzenia bólu przebijającego u chorego leczonego przewlekłe buprenorfiną wywiera oczekiwany efekt przeciwbólowy. Podobnie bez przeszkód przebiega okres rotacji buprenorfiny na inny opioid. Wysuwane wcześniej zastrzeżenie, że lek ten może być wypierany z połączeń z receptorami opioidowymi z uwagi na silne powinowactwo buprenorfiny do receptorów opioidowych nie znalazł potwierdzenia w praktyce (buprenorfina wiąże się tylko z częścią receptorów opioidowych, do pozostałych wolnych receptorów może przyłączyć się podany w dalszej kolejności lek opioidowy).

Niewiele wiadomo na temat wpływu zmienności genetycznych w zakresie budowy receptorów na efekt leków opioidowych. Najlepiej poznano występujący u ok. 10–14% przedstawicieli rasy kaukaskiej polimorfizm A118G, polegający na zamianie asparaginy na asparaginian w obrębie zewnątrzkomórkowej N-końcowej pętli receptora MOR. Zainteresowanie tym wariantem wzrosło, kiedy Lötsch i wsp. zaobserwowali, że u osób mających jedną lub dwie kopie wariantu alleli 118G po podaniu morfino-6-glukuronianu następuje mniejsza reakcja w odpowiedzi na badaną dawkę, również w zakresie działań niepożądanych [12, 13]. Na tej podstawie wysunięto tezę, że u chorych z wariantem 118G

morfina i jej pochodne działają słabiej. Do dzisiaj nie wyjaśniono tej kwestii. Jedynie w badaniu Klepstadta i wsp. przeprowadzonym na grupie 100 chorych na nowotwór autorzy wykazali, że pacjenci, u których polimorfizm A118G stanowił cechę homozygotyczną, potrzebowali dwukrotnie większej dawki morfiny do uzyskania zadowalającego efektu przeciwbólowego [14].

Jak wspomniano powyżej, niektóre z leków opioidowych wywierają efekt przeciwbólowy jednocześnie poprzez **oddziaływanie na zstępujące układy serotonergiczne i noradrenergiczne hamowania bólu lub receptory NMDA**. Tramadol cechuje niskie powinowactwo do receptorów opioidowych (6000 razy mniejsze od morfiny), a jego mechanizm działania przeciwbólowego polega na stymulowaniu uwalniania i hamowaniu wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Za efekt opioidowy tramadolu odpowiada jego główny metabolit – O-desmetylotramadol, mający 700 razy większe powinowactwo do receptorów opioidowych μ i siłę działania przewyższającą 2–6-krotnie macierzysty tramadol. Oddziaływanie leku w złożonym mechanizmie wzmacnia efekt przeciwbólowy, ale jednocześnie może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Przykładem tego mogą być objawy zespołu serotoninowego, który – chociaż bardzo rzadko – może wystąpić u chorego leczonego tramadolem w skojarzeniu z innym lekiem hamującym wychwyty zwrotne serotoniny lub hamującym metabolizm tych leków, np. z selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny lub dekstrometorfanem. Metadon stanowi mieszaninę racemiczną, w której oba izomery charakteryzują odmienne właściwości – izomer R cechuje silne powinowactwo do receptora MOR (oraz pięciokrotnie silniejsze działanie analgetyczne), podczas gdy izomer S ma właściwości hamowania wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny w obrębie synapsy. Oba izomery wykazują powinowactwo do receptorów N-metylo-D-asparaginianowych (NMDA). Ten złożony mechanizm działania może tłumaczyć obserwowaną w niektórych przypadkach przewagę efektu analgetycznego metadonu nad innymi opioidami, szczególnie w bólach o charakterze neuropatycznym.

Duża **lipofilność** cząsteczki leku opioidowego zapewnia szybkie przenikanie przez bariery tkankowe. Dzięki tym właściwościom fentanyl i buprenorfina sprawnie przenikają przez skórę. Należy jednak pamiętać o znacznych indywidualnych różnicach wchłaniania leków oraz o czynnikach wpływających na wielkość wchłanianej dawki (prawidłowe przyleganie plastra, pocenie się, wysoka temperatura ciała i zewnętrzne ogrzanie). Obserwowano znaczne różnice w zakresie dawki realnie „dostarczonej” z plastra oraz stężenia stacjonarnego leku

w surowicy u poszczególnych osób przy stosowaniu określonej dawki leku [15]. Wykazano, że wchłanianie fentanylu z plastra u osób wyniszczonych jest mniejsze [16]. Po zastosowaniu pierwszego plastra zaczyna on działać po upływie 8–12 godz. w przypadku preparatu fentanylu, 21 godz. – po zastosowaniu buprenorfiny przezskórnej uwalniającej 35 µg/godz. i po 11 godz. po naklejeniu plastra uwalniającego dawkę 70 µg/godz. Należy jednocześnie pamiętać, że efekt danej dawki leku podawanego regularnie można ocenić dopiero po uzyskaniu tzw. stężenia stacjonarnego w surowicy (najczęściej odpowiada to 4–5 okresom półtrwania), co w przypadku preparatów przezskórnych oznacza 3.–7. dzień terapii ($t_{1/2}$ dla buprenorfiny TDS wynosi 25–36 godz., dla fentanylu TTS – 13–22 godz.). Mała cząsteczka fentanylu i duża lipofilność zapewnia szybkie przenikanie leku przez śluzówkę, co zostało wykorzystane również w postaci preparatów przezśluzówkowych.

Zmiana właściwości farmakokinetycznych leków przeciwbólowych, np. wydłużenie czasu eliminacji metabolitów morfiny u chorych starszych i z upośledzoną czynnością nerek, zmiana tempa metabolizmu niektórych opioidów na skutek pobudzenia lub inhibicji enzymów cytochromu P450 przez równocześnie stosowane leki, interakcje farmakodynamiczne wynikające m.in. z depresyjnego wpływu opioidów i szeregu koanalgetyków na ośrodkowy układ nerwowy i ośrodek oddechowyy oraz występowanie objawów niepożądanych (szczególnie senności i zaburzeń poznawczych), to dalsze elementy składające się na złożony efekt terapii przeciwbólowej. Poniżej omówiono wybrane właściwości.

Metabolizm leków opioidowych jest procesem złożonym i charakterystycznym dla danego leku, zachodzącym zarówno w przebiegu reakcji katalizowanych przez cytochrom P450, jak i sprzęgania z kwasem glukuronowym i siarkowym. **Morfina** podlega procesom metabolicznym w wątrobie, ścianie jelit, nerkach i ośrodkowym układzie nerwowym, głównie na drodze sprzęgania z kwasem glukuronowym przy udziale glukuronylotransferazy UGT 2B7, z niewielkim udziałem przemiany przy udziale CYP 450 do normorfiny (< 5%). Główne metabolity morfiny to morfino-3-glukuronian (M3G) i morfino-6-glukuronian (M6G). Morfino-6-glukuronian jest aktywnym metabolitem morfiny o właściwościach opioidowych i sile działania przekraczającej wielokrotnie siłę analgetycznego działania morfiny. Morfino-3-glukuronian nie wykazuje działania opioidowego, ma natomiast właściwości neurotoksyczne, potwierdzone w badaniach na zwierzętach. Uważa się, że nagromadzenie tego metabolitu może prowadzić do pojawienia się mioklonii, hiperalgezji poopioidowej, zaburzeń po-

znawczych, delirium i pobudzenia. Po podaniu doustnym stosunek stężeń M3G do M6G i morfiny w surowicy wynosi średnio 28 : 5 : 1 i jest znacznie wyższy (z uwagi na efekt pierwszego przejścia) od wartości stwierdzanych u osób otrzymujących morfinę parenteralnie (M3G : M6G : M = 6 : 0,9 : 1) [17–19]. Hydrofilne glukuroniany z trudem przenikają przez barierę krew–mózg i wolno są też usuwane z płynu mózgowo-rdzeniowego. Uszkodzenie czynności wątroby nie zakłóca w sposób istotny procesów metabolizmu morfiny, co wynika z dużej „rezerwy wątrobowej” oraz faktu, że – jak się ocenia – do 30% leku już w warunkach prawidłowych jest metabolizowane pozawątrobowo (możliwość kompensacji). U chorych na marskość wątroby obserwowano zwiększenie biodostępności leku (a więc większe stężenia morfiny w surowicy po podaniu określonej dawki), prawdopodobnie w następstwie zmniejszonego przepływu wątrobowego. U pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek stwierdza się upośledzenie eliminacji metabolitów morfiny (przy zachowanym klirensie nerkowym morfiny). Okres półtrwania M6G ulega trzykrotnemu wydłużeniu – z 2,5 do 7,5 godz. [17, 19, 20]. Chorzy z nieprawidłową czynnością nerek są bardziej narażeni na wystąpienie działań niepożądanych, wymagają ścisłego monitorowania, zmniejszenia dawki początkowej do 2,5 mg (wg piśmiennictwa konieczna przy klirensie nerkowym mniejszym niż 30 ml/min, w praktyce decyduje obraz kliniczny), zwiększenia odstępów między dawkami (lub podawania wyłącznie na żądanie), zamiany drogi podawania morfiny z doustnej na podskórną lub (najkorzystniej) zamiany morfiny na inny lek opioidowy niemający aktywnych metabolitów i wydalany głównie drogą jelitową (buprenorfina, fentanyl, metadon) [21]. Chociaż wykazano wpływ wielu leków na UDP-glukuronylotransferazę nadal nie wiadomo, czy indukcja lub zahamowanie jej aktywności ma istotne znaczenie dla efektu klinicznego wobec działania analgetycznego M6G.

Do opioidów metabolizowanych przez izoenzym CYP 2D6 należą **kodeina, dihydrokodeina, tramadol i oksykodon**. Aktywność tego izoenzymu w populacji jest zróżnicowana. Tego izoenzymu nie ma 5–10% osób rasy białej, 1–2% populacji azjatyckiej i Afroamerykanów oraz 1–18% mieszkańców różnych regionów Afryki (tzw. wolni metabolizery), u kilku procent natomiast obserwuje się jego nadekspresję (*ultra-fast metabolizers*). Wykazano, że w przypadku wolnych metabolizerów zarówno kodeina, jak i tramadol wywierają słabszy efekt przeciwbólowy, co świadczy o ważnej roli metabolitów w całkowitym efekcie przeciwbólowym tych leków [23–25].

Kodeina jest metabolizowana na drodze sprzęgania z kwasem glukuronowym do kodeino-6-gluku-

ronianu (który stanowi 80% jej metabolitów), do morfiny – na drodze O-demetylacji przy udziale izoenzymu CYP 2D6 (stanowi < 5% jej metabolitów), oraz do niemającej istotnego znaczenia klinicznego norkodeiny na drodze N-demetylacji. Morfina odgrywa bez wątpienia ważną rolę w efekcie przeciwbólowym kodeiny. Niektórzy autorzy wskazują na potencjalną analgetyczną rolę kodeino-6-glukuronianu – głównego metabolitu kodeiny, związku o budowie podobnej do morfino-6-glukuronianu [26]. Okres półtrwania kodeiny wynosi 2–3,5 godz. i ulega wydłużeniu w niewydolności nerek [27]. U wolnych metabolizerów oraz osób otrzymujących jednocześnie leki hamujące aktywność CYP 2D6 działanie przeciwbólowe kodeiny bywa znacznie zmniejszone.

Dihydrokodeina to substancja o budowie cząsteczki bardzo zbliżonej do kodeiny (różnica jednego wiązania między C7 i 8). Metabolizm leku przebiega podobnie do kodeiny, jednak – jak wykazało badanie Wilder-Smitha i wsp. – to nie pochodna morfinowa odpowiada za efekt przeciwbólowy, lecz najprawdopodobniej sama dihydrokodeina [28, 29].

Tramadol jest metabolizowany w wątrobie przy udziale CYP 2D6 do O-desmetylotramadolu – aktywnego metabolitu, oraz nieaktywnego N-metylotramadolu, powstającego przy udziale CYP 3A4. 90% leku i metabolitów jest wydalanych przez nerki. Okres półtrwania tramadolu wynosi 6 godz., aktywnego metabolitu – 7,5 godz.. W niewydolności wątroby i nerek okres półtrwania leku i jego aktywnej pochodnej wydłuża się 2–3-krotnie (z 6 do 13 godz.) [30]. W celu uniknięcia kumulacji tramadolu i aktywnego metabolitu u chorych na ciężką niewydolność nerek i wątroby zaleca się zmniejszenie dawek tramadolu i wydłużenie odstępów między poszczególnymi dawkami nawet do 12 godz. Badania porównawcze oceniające efekt tramadolu przeprowadzone w ostatnich latach u osób szybko i wolno metabolizujących oraz po zastosowaniu paroksetyny (silnego inhibitora CYP 2D6) w eksperymentalnym modelu bólu, jak również

Tabela 2. Wybrane inhibitory CYP 2D6 spośród leków o częstym zastosowaniu w medycynie paliatywnej (w odróżnieniu od CYP 3A4 nie są znane czynniki powodujące zwiększenie aktywności tego izoenzymu)

Wybrane inhibitory CYP 2D6
fluoksetyna, paroksetyna
duloksetyna
sertralina, citalopram
haloperidol, lewomepromazyna (w wysokich dawkach)
chloropromazyna
amiodaron
ritonawir

w bólu pooperacyjnym, przemawiają jednoznacznie za ważną rolę O-desmetylotramadolu [25, 30–32]. W świetle tych obserwacji należy oczekiwać, że tramadol będzie słabiej działał u chorych, u których zostanie zastosowany równocześnie haloperidol, lewomepromazyna, fluoksetyna lub inny silny inhibitor CYP 2D6. Dodanie karbamazepiny lub innego induktora CYP 3A4 nasila przemianę tramadolu do nieaktywnego N-desmetylotramadolu, przez co zmniejsza się efekt przeciwbólowy tego leku [33].

Oksykodon stosuje się obecnie często w wielu krajach w postaci preparatów o zmodyfikowanym uwalnianiu, a ostatnio również preparatu złożonego z naloksonem. Lek ten jest metabolizowany zarówno przy udziale CYP 3A4 do noroksykodonu, jak i do oksymorfonu (przy udziale CYP 2D6), metabolitu mającego właściwości analgetyczne, o czternaściekrotnie wyższym powinowactwie do receptora MOR, jednak występującego w małych stężeniach (ok. 2%), dlatego jego udział w całkowitym efekcie przeciwbólowym wydaje się znikomy [34, 35]. Niezmieniony oksykodon (w ilości ok. 20%) i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki. W niewydolności nerek stężenie oksykodonu w surowicy wzrasta o ok. 50%, okres półtrwania ulega wydłużeniu z 2,5–3,5 do średnio 4 godz., ale może w indywidualnych przypadkach sięgać 26 godz. [34]. Podobnie eliminacja noroksykodonu i oksymorfonu oraz ich pochodnych ulega zaburzeniu. Wydłużenie czasu eliminacji leku i zwiększenie stężeń w surowicy o ok. 40% (AUC o 90%) obserwowano także u chorych z nieprawidłową czynnością wątroby, $t_{1/2}$ przedłużony o średnio 2 godz. w skrajnych przypadkach sięgał 24 godz. [36–39]. Fakt metabolizowania oksykodonu przez CYP 2D6 i 3A4 sugeruje, że skojarzone podawanie tego leku z lekami stymulującymi aktywność CYP 3A4 lub hamującymi aktywność obu

Tabela 3. Wybrane inhibitory i aktywatory CYP 3A4

Inhibitory CYP 3A4	Aktywatory CYP 3A4
erytromycyna, klarytromycyna	rifampicyna
ketokonazol, flukonazol, itrazonazol	fenytoina
ciprofloksacyna, norfloksacyna	karbamazepina
midazolam	fenobarbital
omeprazol	deksametazon
werapamil, diltiazem, nifedypina, nikardypina	
fluoksetyna, paroksetyna, fluwoksamina	
amiodaron, chinidyna	
ritonawir	

Tabela 4. Wpływ upośledzonej czynności wątroby i nerek na właściwości farmakokinetyczne opioidów – na podstawie [22]

Opioid	Niewydolność wątroby		Uwagi	Niewydolność nerek		Uwagi
	$t_{1/2}$	stężenie metabolitów w surowicy		$t_{1/2}$	stężenie metabolitów w surowicy	
morfina	↑	↓	M6G↓	↑	↑↑	↑ metabolitów morfiny może prowadzić do wystąpienia objawów ubocznych, łącznie z depresją oddechową
oksykodon	↑	↑		↑	↑	obniżony klirens oksykodonu i metabolitów
hydromorfon	?	?		↑	↑↑	opisano kumulację metabolitów
fentanyl TD	↑	?		↑	↑	obniżony klirens nerkowy u osób starszych
buprenorfina TD	↑	↓	metabolity o niskiej aktywności	=	=	nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian
metadon	↑	?		↑	↑	dostępne wyłącznie prace kazuistyczne

? – brak danych; M6G – morfino-6-glukuronian

izoenzymów (tab. 2. i 3.) może mieć wpływ na efekt przeciwbólowy. Istnieje niewiele danych na ten temat.

Buprenorfina podlega przemianom metabolicznym z udziałem CYP 3A4 do norbuprenorfiny, która ma właściwości analgetyczne, jednak wielokrotnie słabsze od buprenorfiny i z trudem pokonuje barierę krew–mózg. Oba związki podlegają dalej glukuronidacji i są wydalane z organizmu (70–80% w postaci niezmięnionej przez przewód pokarmowy i 10–25% – w postaci norbuprenorfiny i glukuronianów z moczem). Fakt sprawnego wydalania buprenorfiny i jej glukuronizowanych pochodnych zarówno z moczem, jak i drogą przewodu pokarmowego pozwala sądzić, że zahamowanie metabolizmu (również przez leki – inhibitory CYP 3A4) nie będzie prowadzić do kumulacji leku ani jego metabolitów w organizmie. Potwierdzają to badania przeprowadzone w grupie chorych na niewydolność nerek [40, 41]. Dawki buprenorfiny nie wymagają redukcji u tych chorych, podobnie jak u osób w podeszłym wieku, u których właściwości farmakokinetyczne opioidu pozostają niezmięnione [22, 42] (tab. 4.). Nie można mimo tego wykluczyć możliwości przedłużenia wpływu leku na skutek zwolnienia procesu dealkilacji do norbuprenorfiny. Przeprowadzono w tym zakresie wiele badań, nie uzyskując jak dotąd jednoznacznych wyników [43–45]. Zastosowanie buprenorfiny z silnym aktywatorem CYP 3A4

– a więc przyspieszenie przemiany buprenorfiny do jej pochodnych – może natomiast prowadzić do osłabienia efektu analgetycznego.

Fentanyl jest metabolizowany przy udziale cytochromu CYP 3A4 głównie do nieaktywnego norfentanylu (> 99%), następnie wydalany z moczem w postaci nieaktywnych metabolitów i w 7–10% w postaci niezmięnionej. Według obecnej wiedzy, wiele leków modyfikujących aktywność CYP 3A4 może wpływać na przebieg metabolizmu fentanylu i ostateczny efekt jego działania. Należy pamiętać, że CYP 3A4 jest enzymem odpowiedzialnym za metabolizm ponad połowy wszystkich znanych leków. Pacjenci, u których zachodzi potrzeba dołączenia jednego z leków modyfikujących aktywność CYP 3A4 (tab. 3.), wymagają uważnej obserwacji. Takie leki, jak ciprofloksacyna, klarytromycyna, leki przeciwgrzybicze i inne, poprzez wpływ na zahamowanie metabolizmu fentanylu powodują zwiększenie stężenia tego opioidu w surowicy, co może (przy współistnieniu dalszych sprzyjających okoliczności) doprowadzić do wystąpienia objawów toksycznych. Zagadnienie to, opisywane dotychczas jedynie w postaci kazuistycznych obserwacji i pojedynczych badań z preparatami fentanylu przez szluzówkowy, wymaga dalszego poznania [46, 47]. Dodanie do fentanylu induktora CYP 3A4 może natomiast spowodować zmniejszenie efektu przeciwbólowego poprzez przyspieszenie przemia-

ny do nieaktywnych metabolitów. Należy podkreślić, że modyfikacja właściwości farmakokinetycznych fentanylu jest szczególnie ważna w przypadku preparatów przezśluzówkowych (szybkie zwiększenie stężenia leku ponad wartości oczekiwane przy braku adaptacji ośrodka oddechowego mogłoby potencjalnie spowodować groźne następstwa).

Praktyka kliniczna wskazuje na bardzo dobrą tolerancję leczenia fentanylem u osób z umiarkowaną niewydolnością wątroby i nerek. Należy jednak podkreślić, że chorzy leczeni przez dłuższy okres (tygodnie lub miesiące) wymagają uważnej obserwacji z uwagi na możliwość stopniowej kumulacji fentanylu, który częściowo jest wydalany przez nerki w postaci niezmienionej. W badaniach przeprowadzonych z dożylną postacią fentanylu nie stwierdzono istotnych zmian właściwości farmakokinetycznych u chorych z wyrównaną niewydolnością wątroby i nerek [48, 49]. W badaniu u chorych podanych przeszczepowi nerki stwierdzono wydłużenie okresu półtrwania fentanylu stosowanego dożylnie do ponad 6 godz. (u osób z prawidłową czynnością nerek wynosi ok. 3,5 godz.) [22, 50].

Metadon to lek o prawdopodobnie najbardziej złożonej farmakokinetyce, a jednocześnie mało poznany. Tylko 1% leku występuje we krwi (pozostały tworzy rodzaj rezerwuaru w tkankach, stąd bardzo długi czas eliminacji z organizmu). Ponad 80% metadonu występuje w surowicy w postaci związanej z białkami, głównie z α -1 kwaśną glikoproteiną (AAG). W przebiegu choroby nowotworowej i w przewlekłych stanach zapalnych wzrasta ilość AAG, co powoduje opóźnienie początku działania metadonu i wydłużenie klirensu leku.

Metadon jest metabolizowany w wątrobie i ścianie jelita do kilku nieaktywnych metabolitów i następnie wydalany przez nerki i z żółcią (do 60% leku). Wielkość dawki eliminowanej z moczem zależy w dużym stopniu od jego kwasowości – kiedy pH moczu się zmniejsza, rośnie ilość leku wydalanego z moczem, przy zwiększonym pH – odwrotnie (4–30%). U chorych na niewydolność nerek obserwowano zwiększenie odsetka leku wydalanego drogą przewodu pokarmowego [51]. Obserwacje te potwierdzają fakt, że klirens metadonu nie ulega istotnym zmianom u osób z upośledzoną czynnością nerek i w podeszłym wieku [22, 52]. Okres półtrwania metadonu uległ wydłużeniu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby [53]. Do niedawna uważano, że metadon podlega w głównej mierze metabolizmowi przy udziale CYP 3A4, z mniejszym udziałem innych enzymów. Przeprowadzone ostatnio badania podważyły te założenia. Wykazano zarówno w badaniach *in vitro*, jak i w badaniach klinicznych, że dominującą rolę w metabolizmie metadonu odgrywa CYP 2B6, z mniejszym udziałem 2C19, 2D6 i innych. Zagadnienie to wymaga

dalszych badań i ponownej interpretacji wyników badań przeprowadzonych dotąd [52].

Badania oceniające skuteczność opioidów w leczeniu bólu wskazują na porównywalny lub lepszy efekt tej **terapii u osób starszych** [54–57], chociaż można znaleźć też pojedyncze publikacje, w których chorzy w podeszłym wieku wymagali do uśmierzania bólu większych dawek morfiny [58]. Jednocześnie badania podstawowe dostarczają dowodów wskazujących na *starzenie się* receptorów opioidowych, szczególnie MOR, i ich obniżoną reakcję w odpowiedzi na agonistę opioidowego [59, 60]. Oznaczałoby to, że chorzy starsi powinni wymagać większych dawek opioidów. Nie jest to jednak zgodne z codziennym doświadczeniem klinicznym – już początkowe dawki morfiny doustnej są mniejsze, w granicach 2,5–3 mg, nierzadko podawane z dobrym skutkiem w odstępach 6–8-godzinnych. Osoby starsze są też bardziej podatne na niepożądane działania opioidów. Tę pozorną rozbieżność należy tłumaczyć zmianami w zakresie farmakokinetyki leków opioidowych (tab. 4.). Zmiany te obejmują fazę absorpcji, dystrybucji (zmniejsza się stosunek masy mięśniowej do tkanki tłuszczowej, obniża się odsetek wody), wiązania z białkami osocza (większe stężenie niezwiązanego leku w następstwie zmniejszenia stężenia białek w surowicy), metabolizmu (zmniejszonego przepływu wątrobowego i zmniejszonej aktywności enzymów cytochromu P450, co prowadzi do 30–40-procentowego zmniejszenia tempa eliminacji leków metabolizowanych przez ten układ enzymatyczny) i wydalania z organizmu (obniżenie filtracji kłębuszkowej do 50% wartości wyjściowych). W zależności od zastosowanego opioidu, zmiany te wywierają różnicowany wpływ na ostateczny efekt przeciwbólowy. Należy dodać, że aktywność enzymów katalizujących reakcje II fazy (np. glukuronizację morfiny) podlega znacznie mniejszym wpływom związanym ze starzeniem się organizmu.

U osób starszych okres półtrwania tramadolu wydłuża się i wzrasta jego dostępność biologiczna. Zaleca się w związku z tym zmniejszenie dawek (doustna dawka początkowa w granicach 12,5 mg) oraz wydłużenie odstępów między dawkami do 6–8 godz.

W przypadku leków hydrofilnych u osób starszych następuje zmniejszenie objętości dystrybucji, co prowadzi do wzrostu stężenia tych leków w surowicy (np. morfiny) po podaniu określonej dawki. U osób z tej grupy czas do uzyskania maksymalnego stężenia morfiny w surowicy nie zmienia się istotnie, natomiast czas eliminacji morfiny i jej metabolitów ulega istotnemu wydłużeniu, stąd też dłuższe działanie leku (patrz wyżej). W badaniu u osób w podeszłym wieku zaobserwowano większą o 15% biodostępność oksykodonu w surowicy, co należy tłumaczyć zmniejszonym przepływem wątrobo-

wym, mniejszą objętością dystrybucji, mniejszą aktywnością cytochromu P450 i pogarszającą się funkcją nerek [36]. Autorzy *Rekomendacji* [22] zalecają redukcję dawek oksykodonu u osób starszych z zaburzoną czynnością nerek i wątroby.

Zwiększająca się z wiekiem ilość tłuszczu w organizmie oraz ograniczenie zawartości wody oznacza zwiększenie objętości dystrybucji opioidów lipofilnych (takich jak fentanyl i buprenorfina) – o ile pacjent nie jest wyniszczony. W przypadku fentanylu wykazano wolniejsze wchłanianie leku z plastrów u pacjentów w podeszłym wieku, powolny wzrost stężenia leku w surowicy tych chorych (opóźnione działanie), chociaż stężenie to osiąga wyższe wartości, co wynika z wolniejszej eliminacji (wydłużenie okresu półtrwania z 4,5 do 15 godz.) [61–64]. Fentanyl (w odróżnieniu od morfiny, kodeiny i oksykodonu) należy do opioidów o wysokim stopniu wiązania z białkami surowicy (85%). U osób starszych i wyniszczonych, u których stężenie albumin jest mniejsze, ilość wolnego (aktywnego) fentanylu w surowicy proporcjonalnie wzrasta, co może prowadzić do nasilonego efektu leku.

Właściwości te będą niewątpliwie miały wpływ na działanie fentanylu u chorych starszych, należy jednak podkreślić, że zarówno dostępne opublikowane badania, jak i doświadczenie własne wskazują na dużą przydatność i bezpieczeństwo tego leku u osób w podeszłym wieku, pod warunkiem ścisłego monitorowania leczenia w okresie doboru dawki (czas uzyskania stężenia stacjonarnego leku w surowicy wydłuża się bardzo znacznie).

Podobnie buprenorfina jest lekiem stosowanym chętnie w grupie chorych w podeszłym wieku, również z bólem nienowotworowym. Dotychczasowe obserwacje i badania właściwości farmakokinetycznych tego leku wskazują wyraźnie, że nie ma potrzeby obniżania jego dawek wstępnych w tej grupie chorych (patrz wyżej) [22].

Nie przeprowadzono badań oceniających zastosowanie metadonu u pacjentów w podeszłym wieku, poza wspomnianym wyżej badaniem Kreeka [51]. Z uwagi na znaczne zróżnicowanie i zmienność właściwości farmakokinetycznych tego leku, zaleca się dużą ostrożność, rozpoczynanie leczenia od niższych dawek, podawanie początkowo leku na żądanie i ustalenie schematu regularnego dawkowania dopiero po określeniu dawki skutecznej.

Odrębne zagadnienie stanowi **leczenie bólu u osób młodych** w wieku 20–30-kilku lat z rakiem piersi i przerzutami do kości, mięsakiem kości, czerniakiem złośliwym i innymi nowotworami. Z obserwacji klinicznych wynika, że u wielu z tych chorych leczenie bólu nie przynosi pożądanego efektu. Często wymagają oni dużych dawek opioidów, przy czym efekt przeciwbólowy tych leków, jak również leków wspomagających jest niezadowalają-

cy. Częściowo fakt ten można tłumaczyć szybką progresją choroby i dużą aktywnością nowotworu, jednak prawdopodobnie współistnieją u tych chorych inne czynniki zmniejszające odpowiedź na leki opioidowe na poziomie receptorowym, m.in. szybko rozwijająca się tolerancja na opioidy, być może silnie wyrażona hiperalgezia. Ważną rolę odgrywa również komponent psychiczny bólu.

U części chorych, nie tylko młodych, często z bólami o charakterze neuropatycznym, obserwuje się szybki wzrost „zapotrzebowania” na leki opioidowe, co może wynikać nie tylko z postępu choroby nowotworowej, ale również z **rozwoju tolerancji i hiperalgezji**. Są to zjawiska „zachodzące” na siebie, które łączą wspólne mechanizmy komórkowe [65, 66], paralelne do zachodzących po uszkodzeniu nerwu. Zarówno tolerancja, jak i hiperalgezia prowadzą do zwiększania dawki opioidów. Tolerancja na opioidy, czyli obniżona odpowiedź po kolejnym podaniu określonej dawki, jest zjawiskiem znanym od dawna. Hiperalgezia – zjawisko powstające w odpowiedzi na przedłużające się bóle oraz podawanie opioidów – oznacza obniżenie progu bólowego oraz nadmierną reakcję na bodźce bólowe w określonym obszarze ciała lub w całym ciele. Dotyczy to zarówno chorych otrzymujących opioidy w celach terapeutycznych, jak i narkomanów [67]. U pacjentów z chorobą nowotworową leczonych morfiną przez miesiąc zaobserwowano istotne zmniejszenie progu bólowego [68]. Należy pamiętać, że zjawisko to zachodzi u każdego chorego leczonego opioidami [69]. Obecnie istnieje tylko fragmentaryczna wiedza na ten temat. Wiadomo, że ważną rolę w obu tych procesach, podobnie jak w patomechanizmie bólu przewlekłego, odgrywa pobudzenie receptorów NMDA. W stanach długotrwałego bólu i pod wpływem leczenia opioidami dochodzi do nadmiernego uwalniania endogennego opioidu – dynorfiny A – odpowiedzialnego za sensytyzację komórek rdzenia kręgowego (ich nadmierną reakcję na impulsy bólowe). Kolejne interesujące zjawisko obserwowane w innym badaniu to wzrost syntezy gangliozydu GM1 w tkance nerwowej, czego efektem jest przesunięcie równowagi pomiędzy receptorami opioidowymi związanymi z białkami hamującymi i pobudzającymi na korzyść tych ostatnich, co ogranicza efekt analgetyczny opioidów, a nasila hiperalgezię.

Hiperalgezia poopioidowa pozostaje często nierozpoznana klinicznie, jednak może przybrać bardzo znaczne nasilenie – „ból całego ciała” z alodynią. Chory pozostaje wtedy bardzo cierpiący mimo zwiększania dawek opioidu. Leki przeciwbólowe, w tym morfina dożylna, nie przynoszą ulgi (skuteczna może być ketamina). Jednocześnie obserwuje się najczęściej inne objawy neurotoksycznego działania opioidów, takie jak mioklonie, senność i cechy zespołu majaczeniowo-zamroczeniowego.

Niewiedza personelu medycznego, niezajomość zasad doboru leków w zależności od patofizjologii bólu czy powierzchowna znajomość leków niejednokrotnie przyczyniają się do niepowodzeń leczenia przeciwbólowego. Do najczęstszych błędów należy stosowanie leku o zmodyfikowanym uwalnianiu w fazie doboru dawki (działa z opóźnieniem!), pominięcie leku do podawania doraźnego i leków zapobiegających objawom ubocznym. Do błędów popełnianych w terapii przeciwbólowej należy także zaliczyć pominięcie tzw. **leczenia adiuwantowego**, tzn. koanalgetyków, czyli leków wspomagających efekt przeciwbólowy w bólach o niższej wrażliwości na opioidy oraz zapobiegających działaniom niepożądanym tej terapii (leki przeciwwymiotne i przeciwcisnieniowe, PPI).

Nie należy też zapominać o czynnikach związanych z brakiem współpracy ze strony chorego i rodziny (pacjent alkoholik, narkoman). Bardzo ważny element stanowi komponent psychiczny i egzystencjalny bólu, szczególnie silnie wyrażony u osób młodych, u których choroba przebiega z reguły bardzo dynamicznie i pogorszenie zarówno stanu ogólnego, jak i bólu następuje bardzo gwałtownie.

Podsumowując, niniejszy artykuł stanowi głos w dyskusji na temat przyczyn braku zadowalającego efektu leczenia bólu u części pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Przedstawiono w nim wybrane aspekty procesu leczenia bólu, koncentrując się na informacjach ważnych w praktycznym stosowaniu leków opioidowych. Kolejny artykuł poświęcony zostanie sposobom poprawy analgezji opioidowej – co wynika z codziennej praktyki, a czego uczymy się z piśmiennictwa.

PIŚMIENICTWO

- Laird B., Colvin L., Fallon M. Management of cancer pain: basic principles and neuropathic cancer pain. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1078-1082.
- Urch C.E., Dickenson A.H. Neuropathic pain in cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1091-1096.
- Luger M.N., Mach D.B., Sevcik M.A. i wsp. Bone cancer pain: from model to mechanism to therapy. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: S32-46.
- Colvin L., Fallon M. Challenges in cancer pain management - bone pain. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1083-1090.
- Yamamoto J., Kazamata T., Niiyama Y. i wsp. Down-regulation of mu opioid receptor expression within distinct subpopulations of dorsal root ganglion neurons in a murine model of bone cancer pain. *Neuroscience* 2008; 151: 843-853.
- Luger N.M., Sabino M.A., Schwei M.J. i wsp. Efficacy of systemic morphine suggests a fundamental difference in the mechanisms that generate bone cancer vs inflammatory pain. *Pain* 2002; 99: 397-406.
- Donovan-Rodriguez T., Dickenson A.H., Urch C.E. Gabapentin normalizes spinal neuronal responses that correlate with behavior in a rat model of cancer-induced bone pain. *Anesthesiology* 2005; 102: 132-140.
- Petzke F., Radbruch L., Zech D. i wsp. Temporal presentation of chronic cancer pain: transitory pains on admission to a multidisciplinary pain clinic. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 391-401.
- Portenoy R.K., Hagen N.A. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273-281.
- Portenoy R.K., Payne D., Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999; 81: 129-134.
- Zeppetella G., O'Doherty C.A., Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 87-92. Erratum in: *J Pain Symptom Manage* 2001; 21: 265.
- Lötsch J., Skarke C., Grösch S. i wsp. The polymorphism A118G of the human mu-opioid receptor gene decreases the pupil constrictory effect of morphine-6-glucuronide but not that of morphine. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 3-9.
- Lötsch J., Zimmermann M., Darimont J. i wsp. Does the A118G polymorphism at the mu-opioid receptor gene protect against morphine-6-glucuronide toxicity? *Anesthesiology* 2002; 97: 814-819.
- Klepstad P., Rakvåg T.T., Kaasa S. i wsp. The 118 A > G polymorphism in the human mu-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 1232-1239.
- Gourlay G.K., Kowalski S.R., Plummer J.L. i wsp. The transdermal administration of fentanyl in the treatment of postoperative pain: pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. *Pain* 1989; 37: 193-202.
- Heiskanen T., Mätzke S., Haakana S. i wsp. Transdermal fentanyl in cachectic cancer patients. *Pain* 2009; 144: 218-222.
- Goucke CR, Hackett LP, Ilett KF. Concentrations of morphine, morphine-6-glucuronide and morphine-3-glucuronide in serum and cerebrospinal fluid following morphine administration to patients with morphine-resistant pain. *Pain* 1994; 56: 145-149.
- Mercadante S. The role of morphine glucuronides in cancer pain. *Palliat Med* 1999; 13: 95-104.
- Donnelly S., Davis M.P., Walsh D. i wsp. Morphine in cancer pain management: a practical guide. *Support Care Cancer* 2002; 10: 13-35.
- Twycross R., Wilcock A. (red.). Morphine. W: *Palliative care formulary*. Palliativedrugs.com Ltd. 2007; 274-282.
- Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 497-504.
- Pergolizzi J., Böger R.H., Budd K. i wsp. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly; consensus statement of the 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 Practice* 2008; 8: 287-313.
- Poulsen L., Riishede L., Brøsen K. i wsp. Codeine in postoperative pain. Study of the influence of sparteine phenotype and serum concentrations of morphine and morphine-6-glucuronide. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 451-454.
- Persson K., Sjöström S., Sigurdardottir I. Patient-controlled analgesia (PCA) with codeine for postoperative pain relief in ten extensive metabolisers and one poor metaboliser of dextromethorphan. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 182-186.
- Stamer U.M., Lehnen K., Höthker F. i wsp. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain* 2003; 105: 231-238.
- Vree T.B., van Dongen R.T., Koopman-Kimenai P.M. Codeine analgesia is due to codeine-6-glucuronide, not morphine. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 395-398.
- Guay D.R., Awni W.M., Findlay J.W. i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of codeine in end-stage renal disease. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 63-71.

28. Wilder-Smith C.H., Hufschmid E., Thormann W. The visceral and somatic antinociceptive effects of dihydrocodeine and its metabolite, dihydromorphine. A cross-over study with extensive and quinidine-induced poor metabolizers. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 575-581.
29. Webb J.A., Rostami-Hodjegan A., Abdul-Manap R. i wsp. Contribution of dihydrocodeine and dihydromorphine to analgesia following dihydrocodeine administration in man: a PK-PD modelling analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 35-43.
30. Scott L.J., Perry C.M. Tramadol. A review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000; 60: 139-176.
31. Enggaard T.P., Poulsen L., Arendt-Nielsen L. i wsp. The analgesic effect of tramadol after intravenous injection in healthy volunteers in relation to CYP2D6. *Anesth Analg* 2006; 102: 146-150.
32. Laugesen S., Enggaard T.P., Pedersen R.S. i wsp.. Paroxetine, a cytochrome P450 2D6 inhibitor, diminishes the stereoselective O-demethylation and reduces the hypoalgesic effect of tramadol. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 312-323.
33. Davis M.P. Tramadol. W: *Opioids in cancer pain*. Davis M., Glare P., Hardy J. [red.]. Oxford University Press 2005; 69-82.
34. Tallgren M., Olkkola K.T., Seppälä T. Pharmacokinetics and ventilatory effects of oxycodone before and after liver transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 655-661.
35. Otton S.V., Wu D., Joffe R.T. Inhibition by fluoxetine of cytochrome P450 2D6 activity. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 401-409.
36. Heiskanen T., Olkkola K.T., Kalso E. Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 603-611.
37. Kaiko R.F., Benziger D.P., Fitzmartin R.D. i wsp. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 52-61.
38. Levy M.H. Advancement of opioid analgesia with controlled-release oxycodone. *Eur J Pain* 2001; 5 (Suppl A): 113-116.
39. Kirvela M., Lindgren L., Seppala T. i wsp. The pharmacokinetics of oxycodone in uremic patients undergoing renal transplantation. *J Clin Anesth* 1996; 8: 13-18.
40. Hand C.W., Sear J.W., Uppington J. i wsp. Buprenorphine deposition in patients with renal impairment: single and continuous dosing, with special reference to metabolites. *Br J Anaesth* 1990; 64: 276-282.
41. Filitz J., Gressinger N., Sittl R. i wsp. Effects of intermittent hemodialysis on buprenorphine and norbuprenorphine plasma concentrations in chronic pain patients treated with transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2006; 10: 743-748.
42. Mühlberg W., Platt D. Age-dependent changes of the kidney: pharmacological implications. *Gerontology* 1999; 45: 243-253.
43. Iribarne C., Picart D., Dréano Y. i wsp. In vitro interactions between fluoxetine or fluvoxamine and methadone or buprenorphine. *Fundam Clin Pharm* 1998; 12: 194-199.
44. McCance-Katz E.F., Moody D.E., Smith P.F. i wsp. Interaction between buprenorphine and antiretrovirals. II. The protease inhibitors nelfinavir, lopinavir/ritonavir, and ritonavir. *Clin Infect Dis* 2006; 15 (Suppl 4): S235-S246.
45. McCance-Katz E.F., Moody D.E., Morse G.D. i wsp. Interaction between buprenorphine and atazanawir or atazanawir/ritonavir. *Drug Alcohol Depend* 2007; 91: 269-278.
46. Mercadante S., Villari P., Ferrera P. Itraconazole-fentanyl interaction in a cancer patient. *J Pain Symptom Manage* 2002; 3: 284-286.
47. Hallberg P., Martén L., Wadelius M. Possible fluconazole-fentanyl interaction-a case report. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 491-492.
48. Kharasch E.D., Whittington D., Hoffer C. Influence of hepatic and intestinal cytochrome P4503A activity on the acute disposition and effects of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 2004; 101: 729-737.
49. Scholz J., Steinfath M., Schulz M. Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 31: 275-292.
50. Koehtop D.E., Rodman J.H. Fentanyl pharmacokinetics in patients undergoing renal transplantation. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 746-752.
51. Kreek M.J., Schechter A.J., Gutjahr C.L. i wsp. Methadone use in patients with chronic renal disease. *Drug Alcohol Depend* 1980; 5: 197-205.
52. Novick D.M., Kreek M.J., Arns P.A. i wsp. Effect of severe alcoholic liver disease on the disposition of methadone in maintenance patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1985; 9: 349-354.
53. Totah R.A., Sheffels P., Roberts T. Role of CYP2B6 in stereoselective human methadone metabolism. *Anesthesiology* 2008; 108: 363-374.
54. Kaiko R.F. Age and morphine analgesia in cancer patients with postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28: 823-826.
55. Nasar M.A., McLeavy M.A., Knox J. An open study of sub-lingual buprenorphine in the treatment of chronic pain in the elderly. *Curr Med Res Opin* 1986; 10: 251-255.
56. Menten J., Desmedt M., Lossignol D. i wsp. Longitudinal follow-up of TTS-fentanyl use in patients with cancer-related pain: results of a compassionate-use study with special focus on elderly patients. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 488-498.
57. Likar R., Vadlauer E.M., Breschan C. i wsp. Comparable analgesic efficacy of transdermal buprenorphine in patients over and under 65 years of age. *Clin J Pain* 2008; 24: 536-543.
58. Loick G., Radbruch L., Sabatowski R. i wsp. Morphine dose and side-effects: a comparison of older and younger patients with tumor pain. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125: 1216-1221.
59. Hoskins D.L., Gordon T.L., Crisp T. The effects of aging on mu and delta opioid receptors in the spinal cord of Fischer-344 rats. *Brain Res* 1998; 791: 299-302.
60. Raut A., Ratka A. Oxidative damage and sensitivity to pain and opioids in aging rats. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 910-919.
61. Thompson J.P., Bower S., Liddle A.M. i wsp. Perioperative pharmacokinetics of transdermal fentanyl in elderly and young adult patients. *Br J Anaesth* 1998; 81: 152-154.
62. Solassol I., Caumette L., Bressolle F. i wsp. Inter- and intra-individual variability in transdermal fentanyl absorption in cancer pain patients. *Oncol Rep* 2005; 14: 1029-1036.
63. Holworth M.T., Forman W.B., Killilea T.A. i wsp. Transdermal disposition in elderly subjects. *Gerontology* 1994; 40: 32-37.
64. Bentley J.B., Borel J.D., Nenad R.E. i wsp. Age and Fentanyl Pharmacokinetics. *Anesth Analg* 1982; 61: 968-971.
65. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain* 2002; 100: 213-217.
66. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity. *Curr Pain Headache Rep* 2006; 10: 67-70.
67. Compton P., Charuvastra V.C., Kintaudi K. Pain responses in methadone-maintained opioid abusers. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 237-245.
68. Chu L.F., Clark D.J., Angst M.S. Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: a preliminary prospective study. *J Pain* 2006; 7: 43-48.
69. Zylicz Z., Krajnik M. Hiperalgezja opioidowa jako problem w leczeniu bólu. Mechanizmy powstawania, rozpoznanie i leczenie. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2007; 1: 16-23.