Varia Medica 2020
tom 4, nr 1, strony 43–51
Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2544-4212

Opioidy w praktyce klinicznej

Opioids in clinical practice

Iwona Zaporowska-Stachowiak[1, 2], Mary-Tiffany Adannia Oduah[3], Magdalena Celichowska[4], Gabriela Dziuba[4], Anna Mikolajczak[4], Maria Perlińska[4], Martyna Woźniak[4], Lidia Gorzelinska[2], Maciej Sopata[2]

[1]Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
[2]Oddział Medycyny Paliatywnej, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
[3]English Students' Research Association, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
[4]Studenckie Towarzystwo Naukowe, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Leczenie bólu przyczynia się do poprawy jakości życia. Opioidy są powszechnie przepisywanymi lekami przeciwbólowymi. Działania niepożądane stosowania opioidów zależą od drogi podania, dawkowania, metabolizmu leków, chorób współistniejących i ogólnego stanu pacjenta. Pomimo wielu korzystnych efektów, opioidy mogą prowadzić do zwiększonej śmiertelności w przypadku wystąpienia niewydolności serca, zawału serca, obrzęku płuc i POChP. W niniejszym artykule omówiono poszczególne zastosowania leków opioidowych. Opioidy wywołują immunosupresję i mogą wchodzić w interakcje lekowe, zwłaszcza podczas politerapii lub polipragmazji.

Słowa kluczowe: działania niepożądane, analgezja, morfina, opioidy, leczenie bólu

Przedrukowano za zgodą z: Palliative Medicine Practice 2019; 13 (4): 229–236
(Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Zaporowska-Stachowiak I., Oduah M.-T. A., Celichowska M., Dziuba G., Mikolajczak A., Perlińska M., Woźniak M., Gorzelinska L., Sopata M., Opioids in clinical practice. Palliat. Med. Pract. 2019; 13 (4): 221–228, DOI: 10.5603/PMPI.2019.0024. Należy cytować wersję pierwotną.)

Wstęp

Opioidy obejmują wszystkie substancje działające na receptory opioidowe: naturalne opiaty, półsyntetyczne alkaloidy maku, ich syntetyczne pochodne i endogenne peptydy. Naturalne opiaty obejmują: kodeinę, morfinę, oripawinę, pseudomorfinę, tebainę. Półsyntetyczne opioidy to: oksykodon, hydromorfon, oksymorfon, hydrokodon i heroina. Opioidy syntetyczne są modyfikowane chemicznie w taki sposób, aby odtworzyć naturalnie występujące substancje i obejmują tramadol, fentanyl, buprenorfinę, tapentadol, metadon, leworfanol, propoksyfen, loperamid i petydynę (meperydyna). Endogenne opioidy obejmują endorfiny, enkefaliny, dynorfiny i endomorfiny. Białka prekursorowe i endomorfiny występujące w ośrodkowym układzie nerwowym w obszarach, które uczestniczą w regulacji bólu, odgrywają rolę w warunkach dużego stresu, takich jak ból. Opioidy mogą odgrywać rolę agonistów, agonistów częściowych lub antagonistów na swoich receptorach [1, 2].

Typy receptorów opioidowych obejmują: receptory opioidowe typu μ (MOR, *μ opioid receptor*), receptory opioidowe typu δ (DOR, *δ opioid receptor*), κ-receptory (KOR, *κ opioid receptor*) i receptory *opioid receptor-like* (ORL-1). Receptor opioidowy typu μ charakteryzuje się największym powinowactwem do endorfin i jest odpowiedzialny za analgezję, fizyczne uzależnienie, depresję oddechową, miozę, euforię

Adres do korespondencji: Iwona Zaporowska-Stachowiak, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, e-mail: iwozapor@ump.edu.pl

i zmniejszoną motorykę przewodu pokarmowego. Receptor typu δ wykazuje najwyższe powinowactwo do enkefalin oraz funkcję przeciwbólową, przeciwdepresyjną, wywołującą drgawki oraz uzależnienie fizyczne. κ-receptor wykazuje najwyższe powinowactwo do dynorfin i jest odpowiedzialny za: analgezję, depresję, diurezę, miozę, sedację, działanie przeciwdrgawkowe i dysocjacyjne. Receptor ORL-1 wykazuje najwyższe powinowactwo do nocyceptyny. Odpowiada za: niepokój, depresję, przyswajanie wiedzy i parkinsonizm. Receptory opioidowe są obecne w mózgu, rdzeniu kręgowym i splotach nerwów wewnątrzoponowych przewodu pokarmowego i układu moczowo-płciowego.

Mechanizm działania opioidów

Agoniści opioidowi wiążą się ze specyficznymi receptorami sprzężonymi z białkami G (GPCR, *G protein-coupled receptors*) i modulują osadzanie wewnątrzkomórkowe Ca2+. Zamykają one kanały Ca2+ na presynaptycznych końcówkach nerwowych, hamując uwalnianie neuroprzekaźników (np. glutaminianu), a także hamują neurony postsynaptyczne poprzez otwarcie kanałów K+ [3]. Efekty fizjologiczne są ściśle uzależnione od rodzaju receptora. Wszystkie rodzaje receptorów opioidowych znajdują się w rogu tylnym rdzenia kręgowego (na neuronach transmisyjnych i na pierwotnych neuronach aferentnych, które przekazują im informację dotyczącą odczuwanego bólu). Opioidy hamują transmisję z rogów tylnych rdzenia kręgowego i uwalnianie pobudzających przekaźników z pierwotnych neuronów aferentnych. Agoniści opioidowi działają zarówno na drogach wstępujących, jak i zstępujących.

Opioidy działają zarówno stymulująco, jak i hamująco na różne funkcje [1]. Pobudzają one nerw błędny, chemoreceptory w *area postrema* (po których na początku leczenia występują nudności i wymioty), ośrodek okulomotoryczny, układ antynocyceptywny, mięsień gładki w przewodzie pokarmowym (po którym następuje opóźnione opróżnianie żołądka i zaparcia spastyczne) oraz w drogach żółciowych i moczowych (po czym następuje upośledzenie funkcji oddawania moczu). Z drugiej strony opioidy zmniejszają odczuwanie bólu, czujność, odruch kaszlu, przyczyniają się do zaburzeń oddychania (ryzyko depresji oddechowej) oraz wpływają na ośrodek wymiotny (efekt przeciwwymiotny wywołany powtarzającymi się dawkami opioidów) (ryc. 1). Opioidy mogą również powodować:

- bradykardię (meperydyna jako jedyna powoduje tachykardię poprzez działanie przeciwmuskarynowe) i niedociśnienie;
- zmniejszony przepływ krwi w nerkach;
- zmniejszoną kurczliwość macicy;
- stymulację uwalniania hormonu antydiuretycznego (ADH), prolaktyny i somatotropiny oraz hamowanie uwalniania hormonu luteinizującego;
- uwalnianie histaminy z komórek tucznych, powodujące zaczerwienienie skóry, nagrzewanie, pocenie się i świąd;
- immunosupresja.

Stosowanie leków opioidowych niesie ze sobą ryzyko rozwoju tolerancji, uzależnienia psychicznego i fizycznego.

Wskazania do stosowania opioidów

Wskazania dotyczące stosowania opioidów przedstawiono w tabeli 1 [1, 4]. W czasie ciąży opioidy mogą przenikać przez łożysko, co może oddziaływać na płód. Stosowanie opioidów może wydłużyć poród, zmniejszając napięcie macicy [1]. W przypadku kolek żółciowych i nerkowych, opioidy mogą zwiększać napięcie mięśni gładkich, co z kolei przyczynia się do nasilenia bólu. W takim przypadku konieczne jest podanie większych dawek opioidów, aby skutecznie złagodzić ból [1]. W przypadku ostrego obrzęku płuc stosuje się morfinę dożylną w celu zmniejszenia uczucia niepokoju, obciążenia wstępnego i następczego serca (tab. 1). Morfina jest szczególnie pomocna w leczeniu niedokrwienia mięśnia sercowego z obrzękiem płuc (leczenie furosemidem).

Opioidy, na przykład buprenorfina, kodeina, hydromorfon, metadon, morfina, oksykodon, tramadol są stosowane w leczeniu pacjentów, u których rozpoznano nowotwór i ból nienowotworowy [5]. Stosowanie doustnej morfiny lub przezskórnych plastrów fentanylu jest powszechnie stosowane w leczeniu bólu u pacjentów chorych na nowotwory (tab. 1) [6]. W leczeniu przewlekłego bólu należy wykonywać częste kontrole i badania przesiewowe moczu [7]. Inne wskazania do zastosowania opioidów obejmują duszność, kaszel, biegunkę, znieczulenie ogólne, znieczulenie miejscowe oraz odstawienie leku. U chorych intubowanych i wentylowanych sedację uzyskuje się, stosując dożylnie fentanyl, sufentanyl, morfinę lub midazolam [8].

Kodeinę stosuje się w leczeniu przewlekłego kaszlu, jednakże może wystąpić nagromadzenie śluzu prowadzące do niedrożności dróg oddechowych. W leczeniu biegunki stosuje się difenoksylat i loperamid, ponieważ mają one mniejszy wpływ na ośrodkowy układ nerwowy w porównaniu z surowym opium. Meperydyna działająca na receptor alfa-2-adrenergiczny jest najskuteczniejszym opioidem zmniejszającym drżenie. W znieczuleniu ogólnym opioidy stosuje się ze względu na ich właściwości przeciwbólowe, przeciwlękowe i uspokajające. Opioidy zmniejszają depresję sercowo-naczyniową podczas operacji wysokiego ryzyka [1].

W znieczuleniu miejscowym opioidy podawane są do przestrzeni zewnątrzoponowych lub podpajęczynówkowych rdzenia kręgowego. Świąd występuje u prawie 50% pacjentów, którzy otrzymywali opioidy dooponowo [9]. Znieczulenie miejscowe z zastosowaniem opioidów jest również wskazane w przypadku chorych przebywających

Tabela 1. Drogi podawania leków i wskazania do stosowania opioidów [8, 15–18]

Opioid	Formuła	Droga podania	Wskazania	Komentarze
Tramadol	Tabletki o natychmiastowym uwalnianiu i tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu	Doustnie	Ból, szczególnie w przypadku czynnika neuropatycznego	Interakcje lekowe Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego w skojarzeniu z metoklopramidem, selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, linezolidem, inhibitorami monoaminooksydazy
	Roztwór	Dożylnie, podskórnie, domięśniowo		
	Czopek	Doodbytniczo		
	Krople	Doustnie		
	Kapsułka	Doustnie		
Kodeina	Syrop, Roztwór, Tabletki	Doustnie	Kaszel, biegunka	10% jest metabolizowane do morfiny.
Morfina	Roztwór (do wstrzykiwania)	Dożylnie, podskórnie, domięśniowo, dokręgosłupowo (dokręgosłupowo w przypadku blokady przykręgowej PVB, ED, dokręgosłupowo)	Ostry obrzęk płuc, ból (także w zaburzeniach czynności wątroby), Znieczulenie ogólne (lek uzupełniający) zawał serca	Podawać stopniowo
	Gazik z roztworem z ampułki	Miejscowo	Owrzodzenie, odleżyny	Wchłanianie ogólnoustrojowe może być znaczne
	Nebulizator z roztworem z ampułek.	Aerozol	POChP, duszność	Sprzeczne dane co do skuteczności
	Roztwór	Doustnie	Zapalenie błony śluzowej, ból umiarkowany–silny, kaszel	W przypadku stosowania miejscowego, możliwe jest znaczne wchłanianie ogólnoustrojowe
	Tabletki o natychmiastowym uwalnianiu i tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu (12-godz. i 24-godz.)	Doustnie	Ból umiarkowany–silny	Podawać stopniowo
	Czopek	Doodbytniczo	Ból	Podawać stopniowo
	Żel 2%	Miejscowo	Leczenie ran i wrzodów, zapalenie błony śluzowej	Znaczne wchłanianie ogólnoustrojowe może stanowić istotne ryzyko Dobra kontrola bólu z ograniczoną ilością skutków ubocznych
Fentanyl	Plastry	Przezskórne	Ból (również w przypadku zaburzeń czynności nerek i u pacjentów dializowanych)	Początek działania: 12 godz.; pełna skuteczność: po 72 godz. Zakończenie działania: 12 godz. po odstawieniu
	Roztwór	Dożylnie		Leczenie silnego bólu w warunkach szpitalnych, gdy konieczna jest szybka ulga w bólu
	Aerozol do nosa	Donosowo		Ból przebijający
	Tabletki	Podjęzykowo lub przezpoliczkowo		Ból przebijający
	Pastylka do ssania/Lizak	Przezpoliczkowo, przezśluzówkowo		Ból przebijający

→

Tabela 1. (cd.) Drogi podawania leków i wskazania do stosowania opioidów [8, 15–18]

Opioid	Formuła	Droga podania	Wskazania	Komentarze
Buprenorfina	Plastry Roztwór Tabletka	Przez skórę Dożylnie Podjęzykowo	Ból, zwłaszcza z czynnikiem neuropatycznym (także u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i dializowanych)	Uzależnienie od opioidów u osób uzależnionych
Oksykodon	Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu	Doustnie	Ból	Mniej skutków ubocznych niż morfina
	Roztwór	Dożylnie, ED, dokręgosłupowo		
Oksykodon/naloksone	Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu	Doustnie	Ból u pacjentów z zaparciem opioidowym, opornym na środki przeczyszczające	
Tapentadol	Tabletki o natychmiastowym uwalnianiu i tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu	Doustnie	Ból, szczególnie w przypadku czynnika neuropatycznego	
Petydyna	Roztwór	Dożylnie, domięśniowo, podskórnie		Działanie parasympatolityczne w bólu występującym w przebiegu kolki Metabolizowane do neurotoksycznej norpetydyny (nie do stosowania przewlekłego)
Metadon	Syrop, tabletka	Doustnie	Uzależnienie od innych metod leczenia opioidami, ból umiarkowany do silnego (skuteczny w bólu neuropatycznym), kaszel	Metabolizm i duże indywidualne zróżnicowanie T1/2 — konieczne jest staranne miareczkowanie. T1/2 dawki pojedynczej = 4–6 godz. przy podawaniu pozajelitowo, 12–18 godz. doustnie; dawki powtarzane = 12–48 godz. [1]. Dobra alternatywa dla pacjentów otrzymujących wysokie dawki opioidów [2]

na oddziałach intensywnej terapii, ponieważ zapewnia ono lepszą kontrolę bólu i ma mniej działań niepożądanych niż leczenie ogólnoustrojowe [10]. Opioidy zmniejszają wrażliwość neuronów w ośrodkach oddechowych, co osłabia czynność płuc, w związku z czym morfina jest stosowana w leczeniu objawowym duszności.

Miareczkowanie opioidów pozwala określić dawkę, przy której zmniejsza się duszność bez zahamowania pracy ośrodka oddechowego — powszechnie stosowanej morfiny w pojedynczej dawce 2,5–5 mg (doustnie). Lek może być również stosowany do inhalacji. Morfina powoduje zmniejszenie objętości oddechowej, zmniejszoną odpowiedź na hiperkapnię, mniejsze zużycie tlenu oraz zwiększoną tolerancję wysiłku u chorych na POChP [11–13]. Metadon, buprenorfina i buprenorfina w połączeniu z naloksonem są stosowane w leczeniu pacjentów z uzależnieniem od leków opioidowych (tab. 1) [1, 14].

Interakcje lekowe

Leki przeciwbólowe na bazie opioidów mogą wchodzić w interakcje lekowe, zwłaszcza u pacjentów, którzy są jednocześnie leczeni dużą liczbą leków (politerapia, polipragmazja). Jednoczesne stosowanie niektórych leków z opioidami może powodować depresję OUN, zwiększoną sedację i mieć wpływ na układ krążenia. Inhibitory monoaminooksydazy mogą wywoływać hiperpireksję. Ostatnio podkreśla się, że jednoczesne stosowanie opioidów i doustnych inhibitorów płytkowego receptora P2Y12 ma negatywny wpływ na ochronę przeciwzakrzepową w ostrych zespołach wieńcowych z powodu zahamowania opróżniania żołądka spowodowanego opioidami i opóźnienia w przeciwpłytkowym działaniu inhibitorów receptorów ADP [1]. Wpływ opioidów na doustne inhibitory P2Y12 przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Efekty jednoczesnego stosowania opioidów z doustnymi inhibitorami płytkowego receptora P2Y12 [19, 20]

Lek	Działanie	Aktywacja	Siła działania	Wskazania	Wpływ równoczesnego stosowania z morfiną na biodostępność
Klopidorgel	Przedlek	Hydroliza przez esterazy do nieaktywnego (85%) metabolitu, reszta (15%) — dwa etapy w wątrobie przez CYP2C19 i CYP2C19 — główny i paraoksonaza-1 (PON-1) — drugorzędny	+	Dusznica bolesna niestabilna Zawał serca bez uniesienia odcinka ST w połączeniu z aspiryną Zawał serca z uniesieniem odcinka ST Świeży zawał serca Udar Obwodowa choroba naczyń krwionośnych	Nieodwracalny inhibitor Morfina spowalnia wchłanianie klopidogrelu, obniża stężenie aktywnego metabolitu w osoczu o 34%, opóźnia i zmniejsza wpływ klopidogrelu na płytki krwi u zdrowych ochotników
Prasugrel	Przedlek	Hydroliza przez esterazy, następnie jeden etap w wątrobie przez CYP3A4, CYP2B6. CYP2C19, CYP2C9 oraz CYP2D6	++	Ostry zespół wieńcowy Dusznica bolesna Zawał serca	Nieodwracalny inhibitor Morfina obniżyła maksymalne stężenie w osoczu metabolitu prasugrelu aktywnego o 31% i opóźniła rozpoczęcie maksymalnego zahamowania formowania się czopu płytkowego o 10 min
Ticagrelor	Aktywny		+++	Ostry zespół wieńcowy Zawał mięśnia sercowego Incydenty sercowo-naczyniowe	Odwracalny inhibitor Morfina zmniejsza i opóźnia efekty działania ticagreloru, ale nie wydaje się obniżać działania przeciwpłytkowego u zdrowych ochotników. Morfina opóźnia wchłanianie ticagreloru i jego aktywny metabolit o 1h oraz obniża poziom ticagreloru i jego aktywnego metabolitu w osoczu o 25–31%

Przeciwwskazania i czynniki ryzyka związane ze stosowaniem opioidów

W procesie leczenia bólu nie ma przeciwwskazań do właściwego miareczkowania opioidów u pacjentów objętych opieką paliatywną [21]. U pozostałych pacjentów istnieją następujące przeciwwskazania:

- ostry brzuch,
- ostra biegunka (wywołana przez Clostridium difficile),
- ostra choroba wątroby,
- gastropareza,
- porażenna niedrożność jelita,
- stosowanie inhibitorów MAO w ciągu ostatnich 2 tygodni,
- uraz głowy,
- depresja oddechowa,
- obturacyjna choroba dróg oddechowych,
- guz chromochłonny nadnerczy.

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu opioidów w następujących okolicznościach:

- niewydolność nadnerczy;
- nadużywanie alkoholu i/lub narkotyków w wywiadzie;
- astma i POChP — pacjenci z upośledzoną czynnością płuc — opioidy mogą prowadzić do ostrej niewydolności oddechowej. Jednak opioidy są skuteczne w leczeniu POChP i raka płuc, ponieważ łagodzą duszność i ból. Są one podawane doustnie i pozajelitowo [22];
- choroby dróg żółciowych;
- zaparcia;
- majaczenie;
- padaczka;
- hipowolemia, po której następuje niedociśnienie;
- niedoczynność tarczycy;
- nieswoiste zapalenie jelit;
- zapalenie trzustki;
- przerost prostaty;

— stosowanie czystych agonistów ze słabymi agonistami częściowymi może prowadzić do zmniejszenia analgezji (podczas gdy buprenorfina w odpowiednich dawkach zapewnia analgezję);
— pacjenci z urazami głowy — retencja dwutlenku węgla na skutek depresji oddechowej prowadzi do wewnątrzczaszkowej wazodilatacji. U pacjentów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym mogą wystąpić śmiertelne zmiany w funkcjonowaniu mózgu (dotyczy pacjentów paliatywnych);
— w czasie ciąży płód może uzależnić się fizycznie i przejawiać objawy odstawienia (podczas porodu podaje się pojedyncze dawki petydyny);
— pacjenci z upośledzoną czynnością wątroby lub nerek — możliwe nagromadzenie metabolitów morfiny. Morfina może być stosowana w niewydolności wątroby; fentanyl, metadon i buprenorfina w niewydolności nerek;
— pacjenci cierpiący na choroby endokrynologiczne: chorzy cierpiący na chorobę Addisona i obrzęk śluzowaty mogą wykazywać długotrwałe i przesadne reakcje na opioidy. Należy stosować zmniejszone dawki;
— pacjenci zażywający opioidy nie powinni prowadzić pojazdów.

Czynniki ryzyka wystąpienia uzależnienia psychicznego od opioidów:
— przypadki nadużywania substancji przez pacjenta lub członka rodziny w wywiadzie;
— młody wiek;
— problemy z prawem w przeszłości;
— środowiska wysokiego ryzyka;
— problemy z pracodawcami, rodziną i przyjaciółmi w przeszłości;
— skłonności do podejmowania ryzyka i/lub do poszukiwania silnych wrażeń;
— palenie papierosów i stosowanie używek;
— depresja i/lub lęki w przeszłości;
— doświadczenie przemocy w dzieciństwie w wywiadzie;
— liczne czynniki stresogenne [23].

Długotrwałe przyjmowanie opioidów może prowadzić do rozwoju tolerancji na analgetyczny efekt opioidów, któremu towarzyszy powolny rozwój tolerancji na działania niepożądane [24]. Tolerancji na działanie opioidów można zapobiec poprzez jednoczesne przyjmowanie ketaminy [25].

Opioidy o podwójnym mechanizmie działania

Tapentadol pełni funkcję agonisty receptorów opioidowych typu μ w OUN i inhibitora wychwytu zwrotnego noradrenaliny w zstępującym układzie antynocyceptywnym i dlatego jest pomocny zarówno w leczeniu bólu nocyceptywnego, jak i neuropatycznego. Tapentadol nie wymaga aktywacji metabolicznej, ponieważ występuje tylko w jednym enancjomerze.

Tramadol jest antagonistą receptora opioidowego typu μ, o mniejszym powinowactwie wobec receptorów typu δ i κ (40% aktywności). Ponadto, blokuje wychwyt serotoniny i noradrenaliny w rdzeniu kręgowym (60% aktywności). W przeciwieństwie do tapentadolu, jest on metabolizowany w wątrobie do O-desmetylotramadolu. Jest on zasadniczo bezpieczny i skuteczny, jednak jednoczesne stosowanie metoklopramidu może spowodować wystąpienie napadów. W przypadku dużych dawek tramadol może również powodować wystąpienie zespołu serotoninowego.

Opioidy „w pigułce" i kontrowersje wokół stosowania wybranych opioidów

Kodeina powstaje poprzez metylowanie morfiny, jest obecna w niewielkich ilościach w opium. Wykazuje 10-krotnie słabsze działanie przeciwbólowe niż morfina, ponieważ około 10% jest demetylowane w wątrobie do morfiny, która powoduje właściwą analgezję. Kodeina działa przede wszystkim przeciwkaszlowo oraz w niewielkim stopniu uspokajająco i przeciwbólowo poprzez receptor typu μ (MOR) w mózgu. Wskazania do leczenia kodeiną obejmują suchy, uporczywy kaszel i umiarkowany ból. Ze względu na zahamowanie odruchu kaszlu nadaje się raczej do leczenia kaszlu suchego [26]. Co ciekawe, skuteczność kodeiny w leczeniu kaszlu u chorych na POChP nie jest większa niż w przypadku stosowania placebo [27].

Kodeina, w połączeniu z analgetykami nieopioidowymi, takimi jak paracetamol, aspiryna lub ibuprofen, może wykazywać znacznie silniejsze działanie przeciwbólowe. Wykazano, że kodeina/paracetamol u dorosłych jest skuteczna i bezpieczna w przypadku ostrego i przewlekłego bólu nocyceptywnego, jak również u pacjentów z urazami. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów pediatrycznych, ponieważ kodeina może być podawana wyłącznie dzieciom powyżej 12. roku życia. W przypadku stosowania kodeiny/paracetamolu w tonsillektomii należy ocenić ryzyko wystąpienia polimorfizmu genetycznego (CYP450) na podstawie metabolizmu kodeiny związanego z CYP450 i jego zmienności genetycznej [28].

Dihydrokodeina (DHC) to półsyntetyczny analog kodeiny, o działaniu 2-krotnie silniejszym niż kodeina, jeśli jest stosowany pozajelitowo, i nieco silniejszym w przypadku stosowania doustnego. W porównaniu z morfiną, dihydrokodeina jest 6-krotnie słabsza [29]. Dihydrokodeina należy do grupy słabych opioidów stosowanych na ból od łagodnego do umiarkowanego (stopień 2 drabiny analgetycznej WHO). Odgrywa ona rolę w leczeniu umiarkowanego, przewlekłego bólu, a także kaszlu, biegunki i uzależnienia od opioidów [30, 31]. Charakteryzuje się lepszą analgezją, zmniejszonymi objawami: zmęczenia, zaburzeń snu, nudności, wymiotnymi, oraz lepszym apetytem w porównaniu z tramadolem [32]. W niektórych badaniach pojedyncze dawki 30 mg i 60 mg dihydrokodeiny nie zapewniły pożą-

danej analgezji w bólu pooperacyjnym, natomiast ibuprofen w dawce 400 mg zapewniał analgezję statystycznie lepszą [33]. Dihydrokodeina jest również centralnie działającym czynnikiem zmniejszającym odruch kaszlu, skutecznym w łagodzeniu kaszlu u pacjentów z nowotworem płuc [34].

Morfina. Działanie morfiny może być modyfikowane przez jednoczesne podawanie diklofenaku i innych leków wpływających na UGT2B7 (enzym uczestniczący w glukuronizacji morfiny — głównego szlaku metabolicznego leku). Drugi szlak metabolizmu morfiny odbywa się za pośrednictwem CYP2D6, dlatego substraty enzymu (amitryptylina, duloksetyna, haloperydol, metoklopramid, ondansetron, oksykodon, paroksetyna, risperidon, sertralina, tamoksyfen, tramadol, trazodon, wenlafaksyna) mogą wpływać na skuteczność morfiny. Inhibitory CYP2D6 (amiodaron, fluoksetyna, haloperidol, metadon, paroksetyna, sertralina) mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Znaczenie kliniczne wyżej wymienionego zagadnienia jest nieznane.

W wielu badaniach odnotowano zwiększone ryzyko umieralności u pacjentów z niewydolnością serca otrzymujących morfinę [36–37]. Morfina wykazuje działanie przeciwbólowe u pacjentów z zawałem serca, a także obniża ciśnienie krwi i średnie ciśnienie tętnicze mierzone na tętnicy ramiennej u tych pacjentów. Rejestr CRUSADE wykazał wyższą częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (NSTEACS) leczonych klopidogrelem i jednocześnie morfiną dożylną [38]. U pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST morfina nie wiązała się ze znaczącym wzrostem częstości występowania poważnych, niepożądanych zdarzeń sercowych (MACE) [39]. Jednak istotne interakcje mogą wystąpić w przypadku jednoczesnego stosowania tikagreloru [40, 51]. Ponadto, następuje spowolnione opróżnianie żołądka, co może skutkować opóźnionym wchłanianiem klopidogrelu [42]. U chorych z obrzękiem płuc wykazano, że morfina wpływa na 30-dniową śmiertelność [36, 37, 43–45]. Vozoris i wsp. wykazali zwiększoną liczbę powikłań oddechowych oraz śmiertelność u pacjentów z POChP [46]. Niemniej jednak, morfina poprawiła czynność oddechową i tolerancję wysiłku u tych chorych [47].

Oksykodon, agonista receptorów mu i kappa (skuteczność w bólu wisceralnym) jest substratem receptorów CYP3A4 (główny) i CYP2D6 (drugorzędny) i dlatego może wchodzić w interakcje lekowe. Oksykodon może być stosowany wraz z morfiną i hydromorfonem jako opioid pierwszego rzutu w leczeniu umiarkowanego do silnego bólu u pacjentów chorych na nowotwory [48–50]. Ponadto, oksykodon jest zalecany w leczeniu ostrego bólu pooperacyjnego [51]. W przypadku zaburzeń czynności wątroby lub nerek należy zmniejszyć dawki oksykodonu.

Buprenorfina, częściowy agonista receptorów mu, agonista ORL-1 i antagonista receptorów beta. Jednak w dawkach terapeutycznych buprenorfina działa jak agonista receptora opioidowego, ponieważ w dawkach do 32 mg na dobę nie występuje efekt pułapowy analgezji [52]. Ze względu na rozległą glikuronizację i znacznie mniejszy metabolizm CYP3A4, buprenorfina ulega efektowi pierwszego przejścia i charakteryzuje się niewielkim ryzykiem wystąpienia interakcji lekowych. Jednakże jednoczesne podawanie haloperydolu, lewomepromazyny lub środków przeciwnadciśnieniowych może powodować niedociśnienie. Inne opioidy (agoniści receptorów mu) mogą zwiększać efekt przeciwbólowy buprenorfiny. Buprenorfina nie jest zalecana w leczeniu ostrego lub przerywanego bólu u pacjentów, którzy nie byli do tej pory leczeni opioidami [25]. Buprenorfina wykazuje korzystny efekt pułapowy w przypadku depresji oddechowej, w wyniku czego depresja oddechowa występuje jedynie przy stosowaniu dużych dawek.

Tapentadol wykazuje podwójny mechanizm działania; funkcjonuje jako agonista receptora opioidowego typu μ (MOR) w OUN i inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny w zstępującym układzie antynocyceptywnym, a zatem jest pomocny zarówno w leczeniu bólu nocyceptywnego, jak i neuropatycznego. Tapentadol nie wymaga aktywacji metabolicznej, ponieważ występuje tylko w jednym enancjomerze.

Metadon jest metabolizowany przez CYP3A4 i CYP2B6, dlatego inhibitory enzymów (amiodaron, klarytromycyna, diklofenak, diltiazem, flukonazol w dużej dawce, haloperydol, werapamil lub/i klopidogrel, fluoksetyna, sertralina) mogą zwiększyć ryzyko toksyczności leku. Induktory enzymów (karbamazepiny, klonazepamu, deksametazonu, fentanylu, haloperidolu, ketaminy, midazolamu, omeprazolu, oksykodonu, risperidonu, wenlafaksyny, diklofenaku, ketaminy) mogą zmniejszać skuteczność metadonu. W metabolizmie metadonu uczestniczą również CYP1A2 i CYP2D6, ale w mniejszym stopniu. Ostatnio odkryto związek między stosowaniem metadonu, a występowaniem arytmii, czyli częstoskurczu komorowego (VT). Głównym mechanizmem występowania częstoskurczu komorowego jest wydłużenie QT, dlatego podawanie metadonu musi być poprzedzone korektą zaburzenia gospodarki elektrolitowej. Jeżeli spodziewana dzienna dawka przekroczy 100 mg doustnie, zaleca się monitorowanie elektrokardiograficzne [53].

Wnioski

1. Prawidłowe miareczkowanie dawki opioidów jest kluczowe dla uniknięcia depresji oddechowej wywoływanej przez te leki.
2. Buprenorfina w dawce terapeutycznej działa jako agonista receptora opioidowego typu μ i może być podawana jednocześnie z innymi agonistami receptora opioidowego typu μ.
3. Jednoczesne podawanie ketaminy z opioidami zmniejsza zapotrzebowanie na opioidy, co powoduje konieczność zmniejszenia dawek opioidów i zapobiega rozwojowi tolerancji na opioidy.

4. W przypadku zaburzeń czynności nerek należy stosować fentanyl, buprenorfinę lub metadon.
5. Preparaty morfiny do stosowania miejscowego (roztwór, żel, gaza, aerozol) mogą zminimalizować ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. W przypadku stosowania na dużych powierzchniach skóry, ran lub błon śluzowych, morfina może powodować sedację.
6. Interakcje między lekami oraz pomiędzy lekami a żywnością (sok grejpfrutowy) powinny być brane pod uwagę u pacjentów otrzymujących jednocześnie środki psychoaktywne działające na OUN, IMAO, leki antypsychotyczne i ksenobiotyki metabolizowane przez CYP450 i glikoproteinę P.
7. Opóźnienie w opróżnianiu żołądka spowodowane opioidami może ograniczyć lub zniwelować działanie leków przeciwpłytkowych.

Piśmiennictwo

1. Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. McGraw-Hill Medical 2012.
2. Drug Actions: Basic Principles and Therapeutic Aspects, Mutschler. Hartmut .
3. Liman AG, Gauthier ME. Pharmacology of oioid drugs (basic rinciles). In: Portenoy RK, Bruera E. ed. Toics in alliative care. Oxford University Press, New York 1997.
4. Coppes OJ, Sang CN. Indications for Opioid Antagonists. Curr Pain Headache Rep. 2017; 21(6): 30, doi: 10.1007/s11916-017-0630-z, indexed in Pubmed: 28547246.
5. Leś J, Grzesiak J, Sokół–Kobielska E. Pain therapy Part V. Cancer pain article–4a89b590-2c7c-437d-8951-70aeaa89b807.
6. Wiffen PJ, Wee B, Derry S, et al. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 7: CD012592, doi: 10.1002/14651858.CD012592.pub2, indexed in Pubmed: 28683172.
7. Jamison RN, Mao J. Opioid Analgesics. Mayo Clin Proc. 2015; 90(7): 957–968, doi: 10.1016/j.mayocp.2015.04.010, indexed in Pubmed: 26141334.
8. Gommers D, Bakker J. Medications for analgesia and sedation in the intensive care unit: an overview. Crit Care. 2008; 12 Suppl 3: S4, doi: 10.1186/cc6150, indexed in Pubmed: 18495055.
9. Rubio-Haro R, Morales-Sarabia J, Ferrer-Gomez C, et al. Regional analgesia techniques for pain management in patients admitted to the intensive care unit. Minerva Anestesiol. 2019; 85(10): 1118–1128, doi: 10.23736/S0375-9393.19.13447-5, indexed in Pubmed: 30945513.
10. Jennings AL, Davies AN, Higgins JPT, et al. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. Thorax. 2002; 57(11): 939–944, doi: 10.1136/thorax.57.11.939, indexed in Pubmed: 12403875.
11. Abernethy AP, Currow DC, Frith P, et al. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. BMJ. 2003; 327(7414): 523–528, doi: 10.1136/bmj.327.7414.523, indexed in Pubmed: 12958109.
12. Senderovich H, Yendamuri A. Management of Breathlessness in Palliative Care: Inhalers and Dyspnea-A Literature Review. Rambam Maimonides Med J. 2019; 10(1), doi: 10.5041/RMMJ.10357, indexed in Pubmed: 30332384.
13. Cohen B, Preuss CV. Opioid Analgesics [Updated 2019 Apr 3], indexed in Pubmed: 29083658.
14. Leppert W, Krajnik M, Wordliczek J. Delivery systems of opioid analgesics for pain relief: a review. Curr Pharm Des. 2013; 19(41): 7271–7293, doi: 10.2174/13816128194113121913012 7, indexed in Pubmed: 23489205.
15. Cohen B, Preuss CV. Opioid Analgesics. [Updated 2019 Apr 3]. , indexed in Pubmed: 29083658.
16. Miyazaki T, Satou S, Ohno T, et al. Topical morphine gel for pain management in head and neck cancer patients. Auris Nasus Larynx. 2014; 41(5): 496–498, doi: 10.1016/j.anl.2014.05.016, indexed in Pubmed: 24931629.
17. Giannopoulos G, Deftereos S, Kolokathis F, et al. P2Y12 Receptor Antagonists and Morphine: A Dangerous Liaison? Circ Cardiovasc Interv. 2016; 9(9), doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004229, indexed in Pubmed: 27586412.
18. Anderson IB, Kearney TE. Use of methadone. West J Med. 2000; 172(1): 43–46, doi: 10.1136/ewjm.172.1.43, indexed in Pubmed: 10695444.
19. Cavallari LH, Jeong H, Bress A. Role of cytochrome P450 genotype in the steps toward personalized drug therapy. Pharmgenomics Pers Med. 2011; 4: 123–136, doi: 10.2147/PGPM.S15497, indexed in Pubmed: 23226058.
20. Dickman A. Drugs in Palliative Care. Oxford Medicine Online. 2012, doi: 10.1093/med/9780199660391.001.0001.
21. Jamison RN, Mao J. Opioid Analgesics. Mayo Clin Proc. 2015; 90(7): 957–968, doi: 10.1016/j.mayocp.2015.04.010, indexed in Pubmed: 26141334.
22. Dumas EO, Pollack GM. Opioid tolerance development: a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. AAPS J. 2008; 10(4): 537–551, doi: 10.1208/s12248-008-9056-1, indexed in Pubmed: 18989788.
23. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, et al. CRUSADE Investigators. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. Am Heart J. 2005; 149(6): 1043–1049, doi: 10.1016/j.ahj.2005.02.010, indexed in Pubmed: 15976786.
24. Kao D, Bucher Bartelson B, Khatri V, et al. Trends in reporting methadone-associated cardiac arrhythmia, 1997-2011: an analysis of registry data. Ann Intern Med. 2013; 158(10): 735–740, doi: 10.7326/0003-4819-158-10-201305210-00008, indexed in Pubmed: 23689766.
25. Brown R, Kraus C, Fleming M, et al. Methadone: applied pharmacology and use as adjunctive treatment in chronic pain. Postgrad Med J. 2004; 80(949): 654–659, doi: 10.1136/pgmj.2004.022988, indexed in Pubmed: 15537850.
26. Mattia C. Coluzzi, F. A look inside the association codeine–paracetamol: clinical pharmacology supports analgesic efficacy. Eur Rev Medical Pharmacological Sciences 2015; 19: 507–516. PMID: 25720726.
27. Leppert W. Dihydrocodeine as an opioid analgesic for the treatment of moderate to severe chronic pain. Curr Drug Metab. 2010; 11(6): 494–506, doi: 10.2174/138920010791636211, indexed in Pubmed: 20540693.
28. Leppert W, Majkowicz M. The impact of tramadol and dihydrocodeine treatment on quality of life of patients with cancer pain. Int J Clin Pract. 2010; 64(12): 1681–1687, doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02422.x, indexed in Pubmed: 20946274.

29. Robertson JR, Raab GM, Bruce M, et al. Addressing the efficacy of dihydrocodeine versus methadone as an alternative maintenance treatment for opiate dependence: A randomized controlled trial. Addiction. 2006; 101(12): 1752–1759, doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01603.x, indexed in Pubmed: 17156174.
30. Leppert W, Majkowicz M. The impact of tramadol and dihydrocodeine treatment on quality of life of patients with cancer pain. Int J Clin Pract. 2010; 64(12): 1681–1687, doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02422.x, indexed in Pubmed: 20946274.
31. Robertson JR, Raab GM, Bruce M, et al. Addressing the efficacy of dihydrocodeine versus methadone as an alternative maintenance treatment for opiate dependence: A randomized controlled trial. Addiction. 2006; 101(12): 1752–1759, doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01603.x, indexed in Pubmed: 17156174.
32. Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Single dose dihydrocodeine for acute postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev. 2000(4): CD002760, doi: 10.1002/14651858.CD002760, indexed in Pubmed: 11034754.
33. Bolser DC. Cough suppressant and pharmacologic protussive therapy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006; 129(1 Suppl): 238S–249S, doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.238S, indexed in Pubmed: 16428717.
34. Finnerup N, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Neurology. 2015; 14(2): 162–173, doi: 10.1016/s1474-4422(14)70251-0.
35. de Alencar Neto JN. Morphine, Oxygen, Nitrates, and Mortality Reducing Pharmacological Treatment for Acute Coronary Syndrome: An Evidence-based Review. Cureus. 2018; 10(1): e2114, doi: 10.7759/cureus.2114, indexed in Pubmed: 29581926.
36. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, et al. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. Emergency Medicine Journal. 2008; 25(4): 205–209, doi: 10.1136/emj.2007.050419.
37. Miró Ò, Gil V, Peacock WF. Morphine in acute heart failure: good in relieving symptoms, bad in improving outcomes. J Thorac Dis. 2017; 9(9): E871–E874, doi: 10.21037/jtd.2017.08.22, indexed in Pubmed: 29221365.
38. Dahan A, Yassen A, Romberg R, et al. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not analgesia. Br J Anaesth. 2006; 96: 627–632, doi: 10.1093/bja/ael051, indexed in Pubmed: 16547090.
39. Bonin M, Mewton N, Roubille F, et al. CIRCUS Study Investigators. Effect and Safety of Morphine Use in Acute Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. J Am Heart Assoc. 2018; 7(4), doi: 10.1161/JAHA.117.006833, indexed in Pubmed: 29440010.
40. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. Eur Heart J. 2016; 37(3): 245–252, doi: 10.1093/eurheartj/ehv547.
41. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, et al. CRUSADE Investigators. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. Am Heart J. 2005; 149(6): 1043–1049, doi: 10.1016/j.ahj.2005.02.010, indexed in Pubmed: 15976786.
42. Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2014; 63(7): 630–635, doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.068, indexed in Pubmed: 24315907.
43. Iakobishvili Z, Cohen E, Garty M, et al. Heart Failure Survey in Israel (HFSIS) Investigators. Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes. Acute Card Care. 2011; 13(2): 76–80, doi: 10.3109/17482941.2011.575165, indexed in Pubmed: 21627393.
44. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P. A critical appraisal of the morphine in the acute pulmonary edema: real or real uncertain? J Thorac Dis. 2017; 9(7): 1802–1805, doi: 10.21037/jtd.2017.06.58, indexed in Pubmed: 28839968.
45. Sosnowski MA. Review article: lack of effect of opiates in the treatment of acute cardiogenic pulmonary oedema. Emerg Med Australas. 2008; 20(5): 384–390, doi: 10.1111/j.1742-6723.2008.01113.x, indexed in Pubmed: 18973635.
46. Vozoris NT, Wang X, Fischer HD, et al. Incident opioid drug use among older adults with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. Br J Clin Pharmacol. 2016; 81(1): 161–170, doi: 10.1111/bcp.12762, indexed in Pubmed: 26337922.
47. Abdallah SJ, Wilkinson-Maitland C, Saad N, et al. Effect of morphine on breathlessness and exercise endurance in advanced COPD: a randomised crossover trial. Eur Respir J. 2017; 50(4), doi: 10.1183/13993003.01235-2017, indexed in Pubmed: 29051274.
48. Caraceni A, Davies A, Poulain P, et al. Lancet Oncol. 2012; 13: 58–68.
49. Corli O, Forliani I, Roberto A, et al. Ann Oncol. 2016; 27: 1107–1115.
50. Rigamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. Ann Oncol. 2012; 23(Suppl 7): 139–154.
51. Misiołek H, Zajączkowska R, Daszkiewicz A. Postoperative pain management — 2018. Anaesthesiol Intensive Ther. 2018.
52. Smith J, Owen E, Earis J, et al. Effect of codeine on objective measurement of cough in chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol. 2006; 117(4): 831–835, doi: 10.1016/j.jaci.2005.09.055, indexed in Pubmed: 16630941.
53. Bolser DC, Davenport PW. Codeine and cough: an ineffective gold standard. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2007; 7(1): 32–36, doi: 10.1097/ACI.0b013e3280115145, indexed in Pubmed: 17218808.