

# Działania niepożądane związane z długotrwałym stosowaniem leków opioidowych w leczeniu przewlekłego bólu

Lisa Edgerton, PharmD, BCPS, CPP<sup>1</sup>

Bridget Loven, MLIS<sup>2</sup>

Asystent wydawcy: Anne L. Mounsey, MD<sup>3</sup>

<sup>1</sup> New Hanover Regional Medical Center Residency in Family Medicine, Wilmington, NC, USA

<sup>2</sup> AHEC Library, Carolinas Healthcare System, Charlotte, NC, USA

<sup>3</sup> University of North Carolina, Chapel Hill, USA

What are the adverse effects of prolonged opioid use in patients with chronic pain?

The Journal Of Family Practice 2011;60(5):288-289

Tłum. dr n. med. Karolina Radwan-Kwiatek

## Odpowiedź oparta na dowodach z badań naukowych

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przewlekłym stosowaniem leków opioidowych są zaparcia, nudności oraz dyspepsja (siła zalecenia: B – przegląd systematyczny badań niższej jakości). U mężczyzn mogą wystąpić depresja, zmęczenie i zaburzenia funkcji seksualnych (siła zalecenia: B – 2 badania obserwacyjne). Długotrwałe stosowanie opioidów może prowadzić również do zwiększenia wrażliwości na ból (siła zalecenia: C – przegląd opisów przypadków klinicznych i serii przypadków). (Niniejsze opracowanie nie dotyczy tzw. zjawiska poszukiwania leku i konieczności eskalacji dawki leku).

U pacjentów przyjmujących długotrwałe metadon występuje ryzyko zaburzeń rytmu serca związanych z wydłużeniem odstępu QT oraz arytmii komorowych typu *torsades de pointes* (siła zalecenia: C – opisy przypadków klinicznych).

U pacjentów otrzymujących buprenorfina z powodu uzależnienia od opioidów może wystąpić ostre zapalenie wątroby (siła zalecenia: C – jeden opis przypadku klinicznego).

## Podsumowanie dowodów

Przewlekły ból definiuje się zwykle jako ból utrzymujący się dłużej niż 3 miesiące. Udowodniona skuteczność opioidów w leczeniu bólu nienowotworowego przełożyła się w ciągu ostatnich 20 lat na rosnącą częstość stosowania leków z tej grupy, a co z tym związane, wzrosło znaczenie problemu występowania działań niepożądanych skojarzonych z długotrwałym przyjmowaniem opioidów.<sup>1</sup>

## Najczęstszymi działaniami niepożądanymi opioidów są nudności, zaparcia i dyspepsja

Działania niepożądane leków opioidowych stosowanych długotrwałe opisano na podstawie systematycznego przeglądu 26 ba-

dań naukowych z bazy danych Cochrane, obejmującego 25 badań obserwacyjnych i 1 badanie kliniczne z randomizacją. Badania przeprowadzono wśród osób dorosłych przyjmujących leki opioidowe przez co najmniej 6 miesięcy z powodu przewlekłego bólu nienowotworowego.<sup>2</sup> Autorzy nie podali częstości występowania działań niepożądanych, ponieważ badania nie były spójne pod względem ich definicji i sposobu zgłaszania. Stwierdzono jednak, że najczęściej występowały nudności, zaparcia oraz dyspepsja. Na podstawie przeglądu piśmiennictwa ustalono, że wystąpienie działań niepożądanych było powodem przerwania doustnego leczenia opioidami przez 22,9% pacjentów (95% przedział ufności [CI], 15,3-32,8).

W przekrojowym badaniu obserwacyjnym, obejmującym 889 osób otrzymujących leki opioidowe w terapii przewlekłego bólu nienowotworowego utrzymującego się przez co najmniej 3 miesiące, oceniano występowanie działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów.<sup>3</sup> 50% pacjentów zgłosiło zaparcia, a 18% zaburzenia funkcji seksualnych. W grupie pacjentów codziennie przyjmujących opioidy zaparcia występowały częściej niż u pacjentów otrzymujących te leki okresowo (39% v. 24%; liczba pacjentów, u których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego działania niepożądanego), [NNH – *number needed to harm*]=7;  $p<0,05$ ).

## Częstymi działaniami niepożądanymi leków opioidowych są zaburzenia funkcji seksualnych, zmęczenie i depresja

W badaniu kliniczno-kontrolnym, przeprowadzonym wśród 20 mężczyzn, którzy w przeszłości chorowali na nowotwór złośliwy i zostali wyleczeni, przyjmujących przez rok z powodu bólu neuropatycznego opioidy w dawce równoważnej 200 mg morfiny dziennie, stwierdzono, że hipogonadyzm z zaburzeniami funkcji seksualnych, zmęczenie i depresja wystąpiły u 90% pacjentów w grupie otrzymującej opioidy i u 40% z 20 osób z grupy kontrolnej (NNH=2; 95% CI, 1-5).<sup>4</sup>

Inne badanie kliniczno-kontrolne przeprowadzono w grupie 54 mężczyzn z bólem nienowotworowym przyjmujących przez rok leki opioidowe. U 39 z 45 pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia opioidami nie występowały zaburzenia funkcji seksualnych, stwierdzono poważne zaburzenia wzdru w trakcie przyjmowania tych leków.<sup>5</sup> U mężczyzn przyjmujących leki opioidowe stężenia testosteronu i estradiolu były istotnie mniejsze niż u 27 mężczyzn z grupy kontrolnej nieprzyjmujących tych leków ( $p < 0,0001$ ).

### Niektórzy pacjenci są obarczeni ryzykiem zaburzeń rytmu serca potencjalnie zagrażających życiu

W latach 1969-2002 w bazie danych Medwatch amerykańskiej Food and Drug Administration zarejestrowano 59 przypadków wystąpienia wydłużenia odstępu QT lub komorowego zaburzenia rytmu serca typu *torsades de pointes* u osób przyjmujących metadon, w tym w 5 przypadkach (8,5%) zaburzenia te doprowadziły do zgonu pacjenta.<sup>6</sup> Średnia dawka metadonu wyniosła 410 mg (mediana 345 mg, zakres 29-1680 mg). Nie określono czasu trwania terapii. W 44 opisywanych przypadkach (75%) występowały inne znane czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT i występowania częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*, takie jak: płeć żeńska, interakcje lekowe, zaburzenia gospodarki potasowej i magnezowej oraz organiczna choroba serca.

### Buprenorfina może spowodować ostre zapalenie wątroby

Nie stwierdzono ewidentnego niepożądanego wpływu opioidów stosowanych w terapii przewlekłej na wątrobę. W opublikowanym w 2004 r. badaniu serii przypadków u 7 chorych z zapaleniem wątroby typu C przyjmujących buprenorfinę, w przeszłości zaś uzależnionych od substancji psychoaktywnych stosowanych dożylnie, opisano jednak ostre cytolityczne zapalenie wątroby.<sup>7</sup> We wszyst-

kich przypadkach ostre objawy ustąpiły szybko, a jedynie u 3 pacjentów konieczna była redukcja dawki buprenorfiny.

### Przewlekłe stosowanie opioidów może zwiększyć wrażliwość na ból

W publikacjach o charakterze opisów przypadków i serii przypadków klinicznych stwierdzono, że długotrwałe stosowanie opioidów u niektórych pacjentów bywa przyczyną zwiększenia wrażliwości na ból, co może być trudne do różnicowania z rozwojem zjawiska tolerancji na opioidy.<sup>8</sup>

### Zalecenia

American Pain Society (APS) zaleca, aby przewidywać, rozpoznawać i leczyć działania niepożądane opioidów, takie jak: zaporcia czy nudności.<sup>1</sup> APS nie zaleca stosowania antagonistów opioidów w celu zapobiegania zaburzeniom jelitowym oraz ich leczenia, zachęca natomiast pacjentów w podeszłym wieku i z grupy zwiększonego ryzyka do stosowania odpowiedniej diety. U pacjentów z objawami mogącymi wskazywać na hipogonadyzm konieczne jest przeprowadzenie badań w kierunku zaburzeń hormonalnych.

Zgodnie z zaleceniami Center for Substance Abuse and Treatment u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem terapii metadonem konieczne jest zebranie wywiadu w kierunku chorób serca oraz wykonanie elektrokardiogramu (EKG), następnie powtórzenie tego badania po 30 dniach, a potem raz w roku w celu oceny wydłużenia odstępu QT.<sup>9</sup> Lekarze przepisujący metadon powinni informować swoich pacjentów o ryzyku wystąpienia zaburzeń rytmu serca w wyniku przyjmowania metadonu. Powinni mieć również na uwadze możliwe interakcje lekowe z metadonem mogące prowadzić do wydłużenia odstępu QT oraz osłabienia tempa eliminacji metadonu z organizmu.

© Copyright 2011 THE JOURNAL OF FAMILY PRACTICE. All rights reserved

#### Piśmiennictwo:

1. Chou R, Fanciullo GJ, Adler JA, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic non-cancer pain. *J Pain*. 2009;10:113-130.
2. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD006605.
3. Brown RT, Zuelsdorff M, Fleming M. Adverse effects and cognitive function among primary care patients taking opioids for chronic nonmalignant pain. *J Opioid Manag*. 2006;2:137-146.
4. Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL, et al. Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids. *Cancer*. 2004;100:851-858.
5. Daniell HW. Hypogonadism in men consuming sustainedaction oral opioids. *J Pain*. 2002;3:377-384.
6. Pearson EC, Woosley RL. QT prolongation and torsades de pointes among methadone users: reports to the FDA spontaneous reporting system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14:747-753.
7. Hervé S, Riachi G, Noblet C, et al. Acute hepatitis due to buprenorphine administration. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:1033-1037.
8. Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med*. 2003;20:1943-1953.
9. Krantz MJ, Martin J, Stimmel B, et al. QTc interval screening in methadone treatment. *Ann Intern Med*. 2009;150:387-395.



**Komentarz:**  
**prof. dr hab. med.**  
**Adam Stepień**  
**Klinika Neurologii, Wojskowy**  
**Instytut Medyczny, Warszawa**

Zastosowanie opioidów w walce z bólem było jednym z przełomowych momentów w historii medycyny. Pozwoliło zlikwidować cierpienie, które w umyśle chorego nie pozostawia niczego poza myślą, że kiedyś ustąpi. Zbawienne zniesienie odczucia bólu to jednak nie jedyne działanie opioidów. Powodują one też uczucie błogostanu, które wielu chorym po okresie cierpienia pozwala odpocząć i wyzwolić nowe siły do walki z chorobą. Niestety, tylko niewiele ponad połowa pacjentów odczuwających przewlekły ból wykazuje wrażliwość na opioidy, a blisko połowa chorych przerywa leczenie w ciągu kilku miesięcy z powodu działań niepożądanych leku. Tylko u połowy pacjentów ból zmniejsza się o ponad 50%. Wbrew wcześniejszym obawom, odmiennie niż u ludzi zdrowych, u chorych odczuwających ból opioidy nie wywołują uzależnienia lub pojawia się ono późno.

Wszystkie leki z tej grupy działają przez wiązanie się ze swoistym receptorem w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Hamowanie przewodnictwa nocyceptywnego odbywa się presynaptycznie. Opioidy aktywują także zstępujący układ antynocyceptywny i układ limbiczny. Wielokierunkowe działanie tych leków zmniejsza subiektywne odczucie bólu.

Mechanizm niewrażliwości na ból pewnej grupy osób pozostaje nieznanym, podobnie jak nie wyjaśniono, dlaczego w niektórych postaciach bólu (np. w bólu neuropatycznym i w neuralgiach) działanie analgetyczne opioidów jest słabe. Nasilenie działań niepożądanych, zwłaszcza ośrodkowych, w mniejszym stopniu niż od dawki leku zależy od indywidualnego działania przeciwbólowego; im lepszy jest efekt analgetyczny, tym mniejsza intensywność działań niepożądanych. Ciężkie objawy niepożądane ze strony układu nerwowego są typowe u pacjentów, u których reakcja analgetyczna jest słaba. Stopień nasilenia działań niepożądanych, podobnie jak skuteczność ustalonej dawki opioidów, są indywidualnie zróżnicowane. Działania niepożądane słabych opioidów (tramadol i kodeina) stosowanych w dużych dawkach są takie same jak silnych opioidów lub nawet większe. Wśród najczęstszych działań niepożądanych należy wymienić te dotyczące przewodu pokarmowego, a także polegające na hamującym wpływie na ośrodek oddechowy lub układ krążenia. Niewiele wiemy o oddziaływaniu przewlekłego stosowania opioidów na układ endokrynni i immunologiczny. Pamiętać bowiem trzeba, że morfina hamuje uwalnia-

nie kortyzolu, jednak bez całkowitego bloku sprzężenia zwrotnego, i częściowo blokuje regulację podwzgórzowo-przysadkową. Następstwem tej reakcji jest hiperprolaktynemia i obniżenie stężenia gonadotropin. Skutkuje to obniżeniem stężenia testosteronu u mężczyzn, na co wskazują autorki opracowania, a także zaburzeniami miesiączkowania u kobiet i osłabieniem libido. Pozostałe działania niepożądane opioidów wynikają z obwodowego punktu uchwytu, przy czym różnią się znacznie w zależności od leku i dawki całkowitej. Są związane z zahamowaniem perystaltyki przewodu pokarmowego, wzrostem napięcia zwieraczy w przewodzie pokarmowym, pęcherzu moczowym, spadkiem napięcia mięśni gładkich naczyń krwionośnych, uwalnianiem histaminy (świąd) i skurczem oskrzeli. Objawy te można łagodzić przez zmianę dawki lub leku. Trzeba pamiętać, że zgodnie z zaleceniami WHO lekarz jest zobowiązany do uwolnienia pacjenta od bólu, który jest zbędnym cierpieniem wklajającym leczenie choroby podstawowej. Otwiera to furtkę do coraz częstszego stosowania opioidów w bólach nienowotworowych. Dotyczy to zwłaszcza ostrego bólu poopercyjnego, trzewnego, sercowego (po zawale mięśnia sercowego). Stosowanie opioidów w bólu przewlekłym nienowotworowym budzi pewne obawy i kontrowersje, zwłaszcza że odpowiedź na tak prowadzone leczenie może być różna, w zależności od rodzaju bólu. Ważna jest zatem selekcja pacjentów, u których leki te należy wprowadzić do terapii. Istnieją doniesienia, że wyższe dawki silnych opioidów są korzystne u chorych leczonych wcześniej nieskutecznie opioidami w małych dawkach.

Ważnym przeciwwskazaniem do stosowania tej grupy leków jest ból o niejasnym pochodzeniu lub ból psychosomatyczny (np. fibromialgia). Dotyczy to także osób, u których szybko narasta zapotrzebowanie na lek. Samo nasilenie bólu nie jest wystarczającym wskazaniem do przewlekłego stosowania opioidów. Uzależnienie od innych leków, przyjmowanie wcześniej leków psychotropowych, stosowanie opioidów szybko uwalnianych (tramadolu) lub słaba reakcja na leki opioidowe w małych dawkach nakazuje szczególną ostrożność przy przewlekłym stosowaniu opioidów. Prowadzenie terapii opioidowej u chorych z tych grup często skutkuje pojawieniem się problemów psychicznych i społecznych. W ostatecznym rozrachunku prowadzi do upośledzenia jakości życia w nie mniejszym stopniu niż sam ból. Wymusza także, wraz z koniecznością monitorowania leczenia przeciwbólowego i kontrolą działań niepożądanych leków opioidowych, ocenę oddziaływania zastosowanego leczenia na funkcjonowanie społeczne pacjenta i wszystkie inne dziedziny jego życia. Pomocna może okazać się konsultacja psychologa klinicznego. Przewlekłe podawanie opioidów chorym, u których można zastosować leczenie przyczynowe, jest błędem. Powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których leczenie przyczynowe jest niemożliwe do wdrożenia, a inne interdyscyplinarne metody oraz inne leki przeciwbólowe z niższych stopni drabiny analgetycznej okazały się nieskuteczne.