

## Hiperalghezja opioidowa – praktyczny problem w terapii bólów u chorych na nowotwory

### *Opioid-induced hyperalgesia a practical problem in the treatment of pain in patients with a cancer*

Michał Walter Magiera<sup>1</sup>, Leszek Strzelecki<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospicjum Sosnowieckie im. św. Tomasza Apostoła w Sosnowcu

<sup>2</sup>Hospicjum Miłosierdzia Bożego w Gliwicach

#### Streszczenie

Powikłaniem leczenia bólów u chorych na nowotwory za pomocą opioidów może być wystąpienie hiperalghezji opioidowej. Zjawisko to polega na paradoksalnym pojawieniu się bólu lub nasileniu jego objawów podczas stosowania opioidowych leków przeciwbólowych. Hiperalghezja opioidowa wiąże się ze zmianami konformacji receptorów opioidowych. W niniejszej pracy przedstawiono na podstawie piśmiennictwa 6 mechanizmów powstawania tego zjawiska. Są to: pobudzenie receptorów NMDA, desensytyzacja receptorów opioidowych, działanie dynorfiny A, zstępująca kontrola impulsów bólowych związana z aktywacją komórek *on-off*, zwiększenie poziomu cAMP oraz zmiany genetyczne polegające na zastąpieniu metioniny przez walinę wpływające na neurotransmisję dopaminy lub noradrenaliny. W dalszej części przedstawiono proponowane metody leczenia hiperalghezji opioidowej.

**Słowa kluczowe:** hiperalghezja opioidowa, ból nowotworowy.

#### Abstract

A complication of the opioid-based treatment of pain in patients with a cancer could be opioid-induced hyperalgesia. This phenomenon is paradoxical occurrence of pain or exacerbation of pain during the use of opioid analgetics. Opioid-induced hyperalgesia is associated with changes in the conformation of the opioid receptors. In this paper based on the literature presents 6 mechanisms of this phenomenon. These are: stimulation of NMDA receptors, opioid receptors desensitization, the effect of dynorphin A, descending impulse control pain associated with activation of On-Off cells, increasing the level of cAMP and genetic changes involving the substitution of methionine by valine affecting neurotransmission of dopamine/norepinephrine. In the following section describes the proposed method of treatment of opioid-induced hyperalgesia.

**Key words:** opioid-induced hyperalgesia, cancer-related pain.

Adres do korespondencji:

Michał Walter Magiera, Hospicjum Sosnowieckie im. św. Tomasza Apostoła, ul. 3 Maja 1, 41-200 Sosnowiec, e-mail: michalmagiera@poczta.fm

W leczeniu bólów u chorych na nowotwory kluczową rolę odgrywiają leki opioidowe [1]. Do leczenia bólów o znacznym nasileniu stosuje się tzw. silne opioidy, do których zalicza się zarejestrowane w Polsce leki używane w opiece paliatywnej w leczeniu bólu przewlekłego: morfinę, fentanyl, oksykodon, metadon i buprenorfina [2]. Do silnych opioidów należą także petydyna i pentazocyna, nienadające się do stosowania w leczeniu bólów przewlekłych, pierwsza ze wzglę-

du na krótki okres działania i toksyczność swojego metabolitu (norpetydyny), a druga również z powodu krótkiego okresu działania i możliwości wywołania niepożądanych objawów psychomimetycznych [3]. Podczas terapii bólu przewlekłego lekami opioidowymi zdarzają się jednak niepowodzenia, począwszy od bólu niewrażliwego na opioidy, poprzez różny stopień wrażliwości na nie, aż do zmienności w czasie skuteczności leczenia danym opioidem [4]. Dodatkowym

problemem mogą być działania niepożądane, nawet tak silne, że chory z ich powodu może przerwać leczenie [4].

W trakcie leczenia opioidami, mimo początkowego uzyskania dobrej kontroli bólu, może wraz z upływem czasu dojść do nasilenia dolegliwości bólowych. Powodem tego może być rozwinięcie się tolerancji na opioidy lub hiperalgacji opioidowej. Tolerancja na opioidy wiąże się z potrzebą stałego zwiększania dawki leku w celu uzyskania takiego samego działania farmakologicznego [4]. Hiperalgacja opioidowa (*opioid-induced hyperalgesia* – OIH) jest definiowana przez Żylicza i Krajnika jako zjawisko odwrotne do działania przeciwbólowego, tzn. opioidy mogą powodować lub nasilać ból [4]. Teuteberg definiuje ją jako kliniczny fenomen charakteryzujący się wzrostem bólu u pacjentów otrzymujących zwiększane dawki opioidów [5]. Hiperalgacja opioidowa jest więc pronocyceptywnym procesem związanym z tolerancją, ale różnym od niej [6]. Celem niniejszego opracowania jest zwrócenie uwagi na możliwość wystąpienia tego zjawiska w trakcie leczenia opioidami, którego następstwem jest zmniejszenie skuteczności lub niepowodzenie terapii.

Pierwsze doniesienia kliniczne o hiperalgacji opioidowej pochodzą z drugiej połowy XIX w. W 1870 r. Albutt twierdził, że morfina, którą leczył, może być gorsza dla chorego niż sam ból [7]. Rossbach w 1880 r. stwierdził „Kiedy uzależnienie od opiatów w końcu staje się chorobą samą w sobie, ujawniają się przeciwstawne sobie efekty, takie jak niepokój, zaburzenia snu, przeczulica, nerwobóle i drażliwość” [8]. W praktyce klinicznej można mówić o hiperalgacji opioidowej, gdy obserwuje się nasilenie dolegliwości bólowych bez wystąpienia uszkodzenia tkanek lub progresji istniejącego już uszkodzenia u chorych leczonych opioidami. Ból ten ma charakter rozlany, bez skojarzenia z wcześniejszym uszkodzeniem tkanek [9]. Po pewnym okresie podawania leków opioidowych następuje więc osłabienie działania przeciwbólowego, co w przypadku choroby nowotworowej może być błędnie interpretowane jako postęp choroby zasadniczej nasilający nocycepcję. Reakcją na to zjawisko jest wtedy zwiększenie dawki podstawowej opioidów, które wystarcza choremu na 1–2 dni [10].

Występowanie hiperalgacji opioidowej wiąże się ze zmianami konformacji receptorów opioidowych [10]. Brane jest pod uwagę 6 mechanizmów rozwoju omawianego zjawiska.

Mechanizm glutaminergiczny związany jest z aktywacją receptorów N-metylo-D-asparaginianowych (NMDA). Pobudzenie receptorów NMDA może wystąpić pod wpływem opioidów [7, 10, 11]. Opioidy łącząc się z receptorami  $\mu$ , aktywują kinazę proteinową C (PKC), która powoduje fosforylację receptora NMDA. Receptor NMDA jest w spoczynku zablokowany jonami magnezu. Jego fosforylacja powoduje zneutralizowanie blokady magnezowej i wzrost wpły-

wu jonów wapnia [11]. Zjawisko to powoduje zwiększenie przewodnictwa bólowego [10]. W praktyce obserwuje się u osób z hipomagnezemią mniejszą wrażliwość na opioidy dożylnie. Kolejnym mechanizmem powstawania hiperalgacji opioidowej jest desensytyzacja receptorów opioidowych. Receptory opioidowe są połączone z białkami Gi/Go. Pobudzenie receptora opioidowego związanego z powyższymi białkami hamuje np. przewodnictwo bólowe, napęd oddechowy, wydzielanie śliny. Podanie agonisty receptorów opioidowych aktywuje syntezę gangliozydu GM1 (odbywa się to zjawisko w tkance nerwowej). Gangliozyd GM1 doprowadza do oddzielenia się receptora od Gi/Go. Białko to zostaje zastąpione białkiem Gs. Receptor opioidowy zespolony z białkiem Gs po aktywacji swoim agonistą pobudza zamiast hamować takie procesy, jak przewodnictwo bólowe czy oddychanie, ale nie zwiększa wydzielania śliny [10].

Koppert wiąże desensytyzację receptorów opioidowych z ich fosforylacją i internalizacją zależną od kinazy proteinowej C (PKC). Aktywacja PKC następuje, jak podano wyżej, w przypadku połączenia opioidu z receptorem  $\mu$ . W tym przypadku pobudzenie receptora  $\mu$  skutkuje jego desensytyzacją [11].

Inny możliwy mechanizm rozwijania się hiperalgacji opioidowej wiąże się z działaniem endogennego opioidu: dynorfiny A [7, 10, 11]. Cząsteczka ta, pod względem chemicznym bardzo podobna do nocyceptyny (nocyceptyna nie łączy się jednak z receptorami opioidowymi), produkowana jest w rdzeniu kręgowym i w wątrobie [10, 13]. Jej uwalnianie zwiększa się w długotrwałym bólu i podczas leczenia egzogennymi opioidami. Dynorfina A może indukować wydzielanie peptydów o właściwościach pronocyceptywnych, takich jak cholecystokina, neuropeptyd FF, nocyceptyna – orfanina FQ [11]. Dynorfina A ma również wpływ na aktywację receptorów NMDA [11], szczególnie jej prekursor – prodynorfina [10].

Zstępująca kontrola impulsów bólowych związana z aktywacją komórek *on-off* w brzuszno-dogłowej części rdzenia przedłużonego jest kolejnym mechanizmem rozwoju hiperalgacji opioidowej [10]. Cholecystokina i nocyceptyna ułatwiają ten proces [11].

Długotrwałe stosowanie agonistów receptora  $\mu$  zwiększa stężenie cykazy adenylozomonofosforanowej (cAMP). Enzym ten poprzez aktywację presynaptyczną nasila wyzwalanie pobudzających neurotransmiterów, co prowadzi do zwiększenia transmisji GABA-ergicznej w śródmózgowiu. Proces ten ma być kolejnym mechanizmem odpowiedzialnym za powstawanie hiperalgacji opioidowej. Poparciem tej tezy jest fakt, że rdzeniowe lub nadrdzeniowe podanie benzodiazepin może zwiększyć przeciwbólowe działanie opioidów [11].

Badania na myszach pozwoliły na identyfikację genomowych *loci* związanych ze zjawiskiem hiper-

algezji. Zmiany genetyczne polegające na zastąpieniu metioniny przez walinę w katecholo-O-metylo-transferazie (COMT) wpływają na neurotransmisję dopaminy lub noradrenaliny, co wpływa na regulację odczuwania bólu, byłby to kolejny mechanizm rozwoju hiperalgezji opioidowej [7].

Jak wynika z powyższego, hiperalgezja opioidowa może się rozwijać dzięki działaniu różnorodnych mechanizmów, co uniemożliwia przewidywanie jej wystąpienia u konkretnych chorych. Jednak zawsze należy mieć na uwadze możliwość jej pojawienia się u pacjentów leczonych agonistami receptorów  $\mu$ . Podejrzewać hiperalgezę należy wtedy, gdy u takich pacjentów narastanie bólu nie będzie związane z progresją choroby. Jeżeli naturalne w takiej sytuacji zwiększenie dawki opioidu przyniesie trwałą poprawę, redukcję dolegliwości bólowych, to znaczy, że wystąpiło zjawisko tolerancji na opioid, a nie hiperalgezji. Jeżeli jednak zwiększenie dawki opioidu przynosi tylko krótkotrwałą poprawę, ból natomiast ma charakter rozlany, nie ogranicza się do poprzedniego obszaru albo kiedy zwiększenie dawki opioidu wprost nasila ból – mamy wtedy do czynienia z hiperalgezą opioidową [14].

Postępowanie w hiperalgezji opioidowej powinno głównie polegać na redukcji dawki stosowanego opioidu, co może być trudne do zrozumienia przez chorego. Inną opcją jest rotacja opioidu [10]. Z własnych obserwacji autora wynika, że najlepiej chorego przekonać o potrzebie redukcji lub odstawienia danego leku, kiedy proponuje mu się w zamian inny lek.

Inną metodą leczenia opisywanego zjawiska jest podawanie małych dawek antagonistów opioidowych [10, 14, 15]. Żylicz [15] opisał przypadek skutecznego leczenia małą dawką naloksonu podawanego parenteralnie. U chorego na ostrą białaczkę limfocytarną typu pre-B-ALL, po leczeniu chemioterapią ablacyjną i autotransplantacji komórek macierzystych oraz ponownym leczeniu chemioterapią powikłaną ostrą niewydolnością wątroby i zakrzepicą żylną zastosowano w leczeniu bólu fentanyl w systemie przezskórnym. Dawka była sukcesywnie zwiększana do 150  $\mu\text{g}/\text{godz.}$ , przy której wystąpił niepokój, halucynacje i nasilenie dolegliwości bólowych. Zastosowano nalokson podawany podskórnie we wlewie ciągłym w dawce 0,2 mg/dobę, uzyskując poprawę stanu chorego i redukcję dolegliwości bólowych [15]. Niemniej jednak w leczeniu naloksonem uzyskuje się różne wyniki – możliwe, że jest to związane z wrażliwością na ten lek zależną od indywidualnych cech organizmu [10].

W leczeniu hiperalgezji opioidowej polecane są także niesteroidowe leki przeciwzapalne i paracetamol [4]. Lee i wsp. [7] zalecają stosowanie kombinowanej terapii z inhibitorami COX-2.

Kolejnym lekiem, który może być stosowany w leczeniu hiperalgezji opioidowej, jest antagonist

receptora NMDA – ketamina, która znajduje zastosowanie również w leczeniu bólów opornych na opioidy [4, 7, 10]. Ketamina może być podawana nie tylko parenteralnie, lecz także doustnie razem z opioidami [7]. Znajduje zastosowanie również w leczeniu hiperalgezji pooperacyjnej wywołanej lekami opioidowymi używanymi w trakcie zabiegu chirurgicznego [7]. Innym antagonistą receptora NMDA, mogącym mieć znaczenie w leczeniu hiperalgezji opioidowej, jest dekstrometorfan [7, 11]. Przeprowadzone badania wykazały, że w leczeniu bólu przewlekłego u pacjentów bez choroby nowotworowej zastosowanie dekstrometofanu z morfiną w proporcji 1 : 1 ma przewagę nad leczeniem bólu morfiną w monoterapii. Celem takiego połączenia była profilaktyka rozwoju zarówno hiperalgezji, jak i tolerancji na opioidy [7]. Ciekawe jest działanie antyhiperalgetyczne metadonu. Jest on wprawdzie czystym agonistą receptora  $\mu$ , ale jego izomer d jest antagonistą receptora NMDA. Jest skuteczny w leczeniu hiperalgezji, mimo że na morfinę i metadon może się rozwijać krzyżowa tolerancja [7].

Istnieją doniesienia, że podawanie agonisty receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych – klonidyny – zwiększa efekt analgetyczny opioidów stosowanych w leczeniu bólu pooperacyjnego [11], jak również znosi wtórną hiperalgezę wywołaną po infuzji opioidów [7]. Klonidyna stosowana jest też w leczeniu objawów odstawienia opioidów, w tym hiperalgezji, która może być traktowana jako jeden z objawów z odstawienia [10].

Blokowanie receptora NMDA jonami magnezu stosowane jest również w leczeniu hiperalgezji opioidowej [12]. Podawanie magnezu ma również na celu zwiększenie wrażliwości na opioidy, tym bardziej że w wielu sytuacjach patologicznych (szybki rozwój nowotworu, leczenie cisplatyną, biegunki) obserwuje się jego niedobory [10].

Redukując dawkę opioidu w leczeniu hiperalgezji opioidowej, warto wziąć także pod uwagę ich rotację. Poza wspomnianym powyżej metadonem, lekiem o właściwościach antyhiperalgetycznych jest buprenorfina [11]. Jest ona częściowym agonistą receptora  $\mu$  i antagonistą receptora  $\kappa$ . Jest również agonistą receptora  $\delta$  i receptora ORL-1 [11, 16–18]. Jej efekt antyhiperalgetyczny jest silniejszy niż analgetyczny (odwrotnie niż w przypadku fentanylu), co wynika z faktu, że lek ten, mając duże powinowactwo do receptora  $\mu$ , słabo go pobudza. Blokuje w ten sposób dostęp do receptora dla opioidów endogennych [10]. Działanie takie przypomina działanie naloksonu i znalazło zastosowanie w leczeniu „wątrobowego” świądu skóry występującego w związku z cholestazą, w którego patogenezie rolę mają odgrywać endogenne opioidy [10].

Obecnie podkreśla się nie tylko możliwość, lecz także korzyści płynące z kojarzenia opioidów. Pozwala ono na ograniczanie dawek poszczególnych leków przy zachowanym efekcie analgetycznym, jak rów-

niez na zmniejszenie działań ubocznych, w tym hiperalgacji [17].

Podsumowując różne doniesienia na temat leczenia hiperalgacji opioidowej, można stwierdzić, że powinno ono mieć charakter wielokierunkowy. Truizmem jest, że każde leczenie bólu powinno być poprzedzone jego diagnostyką. Diagnostyka bólu pozwala na wdrożenie odpowiedniego leczenia, np. rozpoznanie bólu neuropatycznego ukierunkowuje terapię, pozwalając na uniknięcie eskalacji dawek opioidów. W leczeniu bólu neuropatycznego stosowana jest politerapia polegająca na łączeniu opioidów z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi i lekami przeciwdrgawkowymi [19]. Należy również rozważyć wybór opioidu, dobre rekomendacje w leczeniu bólu neuropatycznego na oksykodon [20]. W leczeniu opioidami niezwykle ważny jest wybór leku, a następnie kontrola skuteczności terapii i ewentualnych działań ubocznych, uwzględniająca prawdopodobieństwo ich wystąpienia. Największe właściwości hiperalgetyczne ma fentanyl, a najmniejsze buprenorfina [4], co ma związek z działaniem agonistycznym na receptor  $\mu$ . Rozpoznając hiperalgację opioidową, należy podjąć decyzję, czy odstawić dany lek czy dokonać rotacji opioidu, a także czy zastosować dodatkowe leki. Decyzja taka zawsze powinna być podejmowana indywidualnie w stosunku do każdego chorego.

Omawiając problem hiperalgacji opioidowej, należy zwrócić uwagę na szczególnie jej przypadek, który może wystąpić w praktyce klinicznej, szczególnie u chorych z rozwijającą się niewydolnością nerek – hiperalgacji wywołanej toksycznym działaniem metabolitów morfiny. Morfina jest metabolizowana do morfino-3-glukuronianu (M3G) i morfino-6-glukuronianu (M6G). Związki te są wydalane przez nerki, dlatego też u chorych z rozwijającą się niewydolnością nerek poza takimi objawami jak senność czy splątanie (M6G) mogą wywołać również delirium, drgawki i/lub mioklonie oraz hiperalgację (M3G) [14, 21, 22]. Warto zwrócić uwagę, że gromadzenie się glukuronianów morfiny niekoniecznie musi być związane z ciężką niewydolnością nerek. U pacjentów w zaawansowanym stadium choroby zmniejszenie ilości przyjmowanych płynów, wystąpienie biegunki czy wymiotów może doprowadzać do odwodnienia i przednerkowej dysfunkcji nerek. Jeżeli tacy chorzy leczeni są przeciwbólowo stałą dawką morfiny, mogą u nich wystąpić nagle wyżej wymienione objawy intoksykacji glukuronianami morfiny i nasilenie dolegliwości bólowych.

## PODSUMOWANIE

W terapii bólów lekami opioidowymi zawsze należy pamiętać o możliwości wystąpienia powikłań. Jed-

nym z nich jest hiperalgacja opioidowa. Mechanizm jej rozwoju jest złożony i nie do końca poznany, dlatego też trudno na początku terapii przewidzieć, czy i kiedy wystąpi u danego chorego. Włączając leczenie, należy jednak pamiętać, że im bardziej „czysty” agonista receptorów  $\mu$ , tym większy posiada potencjał wywoływania hiperalgacji. Jeżeli dojdzie do jej rozwoju i zostanie rozpoznana, należy podjąć decyzję o rodzaju leczenia, rozważając redukcję dawki lub rotację opioidu.

## PIŚMIENNICTWO

- Jarosz J. Standardy leczenia bólów nowotworowych. W: Leczenie bólów nowotworowych. Jarosz J (red.). Anmedia, Warszawa 2009; 21-29.
- Zajączkowska R, Krajnik M, Woron J i wsp. Leczenie bólu u pacjentów z terminalną niewydolnością narządową. *Terapia* 2011; 10 (263): 19-30.
- Hilgier M. Czym dysponujemy? W: O bólu do bólu. Hilgier M. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008; 145-164.
- Żylicz Z, Krajnik M. Leczenie bólu opornego na opioidowe leki przeciwbólowe. *Terapia* 2011; 10 (263): 31-34
- Teuteberg WG. Opioid-induced hyperalgesia. *EPERC, Fast Fact and Concepts* 2008; 142: 1-2.
- Silverman SM. Opioid induced hyperalgesia: clinical implications for the pain practitioner. *Pain Physician* 2009; 12: 679-684.
- Lee M, Silverman SM, Hansen H i wsp. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2011; 14: 145-161.
- Juni AN. Prevalence of opioid induced hyperalgesia. In: Morphine hyperalgesia: Contribution of opioid receptors, dosing regimen, and gonadal hormones. A dissertation for the degree of Doctor of Philosophy The City University of New York, New York 2008; 13-18.
- Tompkins DA, Campbell CM. Opioid-induced hyperalgesia: clinically relevant or extraneous research phenomenon? *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15: 129-136.
- Żylicz Z, Krajnik M. Hiperalgacja opioidowa jako problem w leczeniu bólu. Mechanizmy powstawania, rozpoznanie i leczenie. *Med Paliat Prakt* 2007; 1: 16-23.
- Koppert W. Opioid-induced hyperalgesia—Pathophysiology and clinical relevance. *Acute Pain* 2007; 9: 21-34.
- Akarsu M, Tuncer S, Reisli R, Otelcioğlu S. The role of magnesium in preventing postoperative hyperalgesia. *Agri* 2012; 24: 15-22.
- Kotlińska J, Rafalski P. Nocyceptyna/orfanina FQ (N/OFQ) – opioid, antyopioide czy neuromodulator? *Postepy Hig Med Dosw* 2004; 58: 209-215.
- Orońska A. Działania niepożądane opioidów. *Med Paliat Prakt* 2008; 2: 155-163.
- Żylicz Z. Hiperalgacja wywołana opioidami leczona małymi dawkami naloksonu. *Pol Med Paliat* 2004; 3: 67-69.
- Żylicz Z, Mercadante S. Czy jest wystarczająco dużo dowodów, aby zalecać kojarzone stosowanie opioidów? Czy jeden plus jeden tworzy dwa czy może więcej? *Med Paliat Prakt* 2010; 4: 111-118.
- Negus SS, Bidlack JM, Mello NK i wsp. Delta opioid antagonist effects of buprenorphine in rhesus monkeys. *Behav Pharmacol* 2002; 13: 557-570.
- Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Buprenorfina w leczeniu bólu przewlekłego – przegląd aktualnych doniesień. *Med Paliat* 2011; 2: 62-75.
- Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Ból neuropatyczny u pacjentów objętych opieką paliatywną. *Med Paliat* 2010; 2: 57-66.

20. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Oksykodon – lek pierwszego rzutu w leczeniu silnego bólu nowotworowego. *Med Paliat* 2010; 3: 123-131.
21. van Dorp EL, Kest B, Kowalczyk B i wsp. Morphine-6-glucuronide induces hyperalgesic responses to experimental heat pain in mice and healthy volunteers. *Anesthesiology* 2009; 110: 62-76.
22. Kotlińska-Lemieszek A, Bączek E, Ciałkowska-Rysz A. Morfina w leczeniu bólu u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Czy dobrze znamy ten lek? Jak go bezpiecznie stosować? *Med Paliat* 2010; 2: 67-80.