

Jak skutecznie i bezpiecznie stosować leki opioidowe. Indywidualny wybór opioidu w leczeniu bólu u osób chorych na nowotwór z perspektywy roku 2022

How to use opioid analgesics effectively and safely. Individual choice of the opioid in patients with cancer pain from the perspective of 2022

Aleksandra Kotlińska-Lemieszek

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Pracownia Farmakoterapii w Opiece Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu, Poznań, Polska

Streszczenie

Badania i doświadczenie kliniczne z ostatnich lat przyczyniły się do ogromnego postępu w leczeniu bólu przewlekłego lekami opioidowymi. Udowodniono, że leczenie to może być skuteczne i bezpieczne, chociaż nadal konieczne są badania nad wieloma aspektami terapii, a zasady wyboru opioidu w różnych sytuacjach klinicznych wymagają doprecyzowania. Celem pracy było podsumowanie wiedzy na temat zastosowania opioidów w leczeniu bólu u chorych na nowotwór oraz cech różnicujących poszczególne leki. W pracy zaprezentowano wyniki badań dotyczące leczenia opioidami bólu nowotworowego, w tym przede wszystkim opublikowane w bazie Cochrane. Opierając się na literaturze, omówiono podstawowe różnice pomiędzy opioidami, które mogą stanowić wskazówkę odnośnie do wyboru bądź zaniechania danego leku, wśród nich różnice w zakresie właściwości farmakokinetycznych, mechanizmów działania, uwarunkowań genetycznych oraz profilu działań niepożądanych. Pracę uzupełniono tabelami, które podsumowują badania opublikowane w bazie Cochrane, jak również przedstawiają porównanie doustnych i przezskórnych opioidów oraz zalecenia dotyczące wyboru opioidów u osób z niewydolnością wątroby i nerek.

Słowa kluczowe: opioidy, ból nowotworowy, optymalna farmakoterapia bólu.

Abstract

Research and clinical experience in recent years have brought huge progress in the treatment of chronic pain with the use of opioid analgesics. It was shown that this treatment can be effective and safe, although many aspects of therapy still need to be investigated, and the rules for choosing an opioid in various clinical situations need to be further elucidated. The aim of the study was to summarize the knowledge on the use of opioids in the treatment of pain in cancer patients and the features differentiating individual drugs in this pharmacological class. The paper presents the results of research on the treatment of cancer pain with the use of opioids, including publications of the Cochrane database. Based on the literature, the essential differences between opioids resulting from their pharmacokinetic properties, mechanisms of action, genetic variability, and their profile of adverse effects, which may be an indication for choosing or discontinuing a given drug, are discussed. The work was supplemented with tables summarizing studies published in the Cochrane database, and it presents a comparison of oral and transdermal opioids and recommendations regarding the choice of opioids in people with hepatic and renal insufficiency.

Key words: opioids, cancer pain, optimal pharmacotherapy of pain.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Aleksandra Kotlińska-Lemieszek, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej,
Pracownia Farmakoterapii w Opiece Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska, e-mail: alemieszek@ump.edu.pl

WSTĘP

Minęło ponad 35 lat od czasu, gdy Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization – WHO) ogłosiła zasady leczenia bólów nowotworowych i ponad 25 lat od rozszerzenia wskazań do zastosowania leków opioidowych w leczeniu bólu związanego z chorobami przewlekłymi nienowotworowymi [1, 2]. Na przestrzeni tych lat wprowadzono nowe leki opioidowe i wiele nowych postaci opioidów przeznaczonych do stosowania w leczeniu bólu przewlekłego. Prawdziwą „rewolucję” stanowiło wprowadzenie tabletek opioidów o zmodyfikowanym uwalnianiu, plastrów przezskórnych oraz preparatów przezśluzówkowych do zwalczania krótkotrwałych zaostrzeń bólów przewlekłych (wszystko to wydarzyło się na przestrzeni 15 lat!) (tab. 1). Badania doświadczalne i kliniczne dostarczyły wiedzy na temat mechanizmów działania i właściwości farmakokinetycznych opioidów oraz ich działań niepożądanych. Ostatnie dwie dekady obserwacji przebiegu leczenia przy zastosowaniu opioidów wzbogaciły naszą wiedzę na temat następstw długotrwałej ciągłej terapii [3]. Optymizm odnoszący się do tak znacznego postępu jest jak najbardziej uzasadniony, jednak należy pamiętać o istniejących nadal barierach w leczeniu bólu zamykających wielu chorym możliwość właściwego łagodzenia cierpienia. Brak dostępności opioidów jest powszechnym problemem w wielu krajach, a niewystarczające leczenie bólu umiarkowanego i silnego wydaje się problemem nawet w krajach o dobrze

funkcjonującym systemie ochrony zdrowia [4, 5]. Zagadnienie bezpiecznej terapii przy zastosowaniu opioidów nabrało dodatkowo znaczenia w świetle powikłań toksycznych (w tym wielu śmiertelnych), które miały miejsce w ostatnich latach w Stanach Zjednoczonych i innych krajach w związku z niewłaściwym stosowaniem leków opioidowych (zjawisko znane jako kryzys opioidowy) [6].

Opioidy stanowią obecnie bezsprzecznie podstawę leczenia pacjentów z bólem o nasileniu umiarkowanym i silnym [7–15]. Pomimo ogromnej eksplozji badań klinicznych i w modelu zwierzęcym nadal wiele praktycznych aspektów leczenia bólu przy zastosowaniu opioidów nie zostało wystarczająco udokumentowanych. „Mozaika” powstająca z małych fragmentów wiedzy na temat optymalnej opioidoterapii tworzy się powoli. Skuteczne i dobrze tolerowane leczenie jest sztuką, w której bardzo ważną rolę odrywają decyzje podejmowane przez lekarza oparte na aktualnej wiedzy i doświadczeniu klinicznym oraz uważnym monitorowaniu terapii.

Celem obecnego przeglądu narracyjnego opracowanego na podstawie analizy badań opublikowanych w bazie MEDLINE do grudnia 2022 r. było podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat zastosowania leków opioidowych w leczeniu bólu przewlekłego u osób chorych na nowotwór oraz cech różnicujących poszczególne leki tej grupy. W analizie wzięto pod uwagę wszystkie rodzaje badań i publikacji u ludzi, badania kontrolowane randomizowane, badania obserwacyjne, prace przeglądowe i rekomendacje.

Tabela 1. Dostępność preparatów przeznaczonych do leczenia bólu przewlekłego w Polsce

Lata wprowadzenia/ rozpowszechnienia w Polsce	„Kamienie milowe” farmakoterapii bólu silnego
Koniec lat 80.	Zaczęto stosować kodeinę i morfinę w postaci roztworu wodnego, pierwsze „próby” podawania podskórnego morfiny
Połowa lat 90.	Zaczęto stosować tramadol (lek o działaniu opioidowym i serotoninowym) w leczeniu bólu nowotworowego w postaci kropli i podskórnie
1994	Buprenorfina w postaci tabletek podjęzykowych
1998	Fentanyl – pierwszy preparat przezskórny opioidu
1999	Morfina w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
2002	Dihydrokodeina – pochodna kodeiny
2002	Buprenorfina – drugi opioid przezskórny
2004	Tabletki zawierające dwa analgetyki o odmiennym mechanizmie działania – tramadol i paracetamol
2004	Gabapentyna i pregabalina – nowe koanalgetyki przeznaczone do leczenia bólu neuropatycznego
2007	Preparat zawierający mniejszą dawkę fentanylu
2008	Oksykodon w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu
2009	Opioid przezśluzówkowy do leczenia bólów epizodycznych
2009	Oksykodon z naloksonem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu
2011	Tapentadol – lek o opioidowym i noradrenergicznym mechanizmie działania

BADANIA KLINICZNE OCENIAJĄCE SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO TERAPII OPIOIDOWEJ

Aktualne podsumowanie badań odnoszących się do praktyki leczenia bólu w chorobach nowotworowych przy zastosowaniu opioidów zostało przedstawione w artykule opublikowanym przez Chapman i wsp. w *Palliative Medicine*, czasopiśmie Europejskiego Towarzystwa Opieki Paliatywnej w 2020 r. [9]. Artykuł ten został opracowany na podstawie analizy prac – przeglądów systematycznych dostępnych w bazie Cochrane Database of Systematic Reviews oraz rekomendacji odnoszących się do leczenia bólu w chorobach nowotworowych opublikowanych (w języku angielskim) w ostatnich 5 latach. Autorzy tej pracy wskazali zalecane (ang. *do*) i niezalecane (ang. *do not*) sposoby doboru leków przeciwbólowych (określając poziom rekomendacji).

Wśród tych pierwszych zawarli następujące zalecenia (*do*):

- lecz ból umiarkowany i silny przy zastosowaniu opioidów, takich jak morfina (rekomendacja silna),
- rozważ zamianę opioidów (rekomendacja umiarkowana),
- rozważ podanie opioidów drogą zewnątrzoponową lub podpajęczynówkową (rekomendacja umiarkowana).

Jednocześnie na podstawie przeglądu literatury autorzy nie zalecają (*do not*):

- nie stosuj rutynowo doustnego paracetamolu w uzupełnieniu silnych opioidów w leczeniu umiarkowanego i silnego bólu nowotworowego (rekomendacja umiarkowana),
- nie stosuj rutynowo słabych opioidów (rekomendacja umiarkowana).

W odniesieniu do niesteroidowych leków przeciwbólowych autorzy wskazują na brak danych pozwalających na zdefiniowanie korzyści wynikających z zastosowania tej grupy leków u chorych na nowotwór (*don't know if there is benefit*) [9].

Powyższe zalecenia wskazują na „ubóstwo” lub całkowity brak badań odnoszących się do wielu ważnych aspektów leczenia bólu u chorych na nowotwór.

Wniosek dotyczący słabych opioidów (*nie stosuj rutynowo*) w leczeniu bólu u chorych na nowotwór wydaje się szczególnie zaskakujący. Został on sformułowany na podstawie wczesnego badania (z 1987 r.) oceniającego skuteczność leczenia przeciwbólowego prowadzonego według zasad ogłoszonych przez WHO oraz podsumowania późniejszych badań randomizowanych oceniających efekt kodeiny i tramadolu w leczeniu bólu nowotworowego (tab. 2) [16–18]. Te ostatnie wykazały niską jakość dowodów przemawiających za stosowaniem opio-

idów II stopnia drabiny analgetycznej w leczeniu bólów nowotworowych. W badaniu porównującym efekt kodeiny i niskich dawek morfiny u chorych z bólem nowotworowym o umiarkowanym nasileniu uzyskano szybszy i bardziej korzystny efekt terapeutyczny po zastosowaniu silnego opioidu przy podobnej tolerancji leczenia [17]. Należy pamiętać, że badanie to przeprowadzono na małej grupie – 240 chorych. Pokazuje ono, że leczenie niskimi dawkami silnych opioidów nie musi być dla pacjenta bardziej korzystne (stąd rekomendacja *nie stosuj rutynowo*) – efekt leczenia jest zależny od wielu czynników, między innymi nasilenia i dynamiki bólu oraz uwarunkowań genetycznych [19]. W badaniu Ventafriddu i wsp. oceniającym pierwsze dwa lata stosowania leczenia według zasad WHO (1986) leki nieopiodowe były skuteczne przez okres średnio około 19 dni, natomiast kodeina przez średnio 28 dni [16]. Po tym czasie chorzy z reguły wymagali zamiany kodeiny na silny opioid, jednak również to badanie nie przekreśla faktu, że u części chorych leki II stopnia drabiny analgetycznej skutecznie łagodzą ból przez dłuższy czas i mogą stanowić opcję leczenia w tych przypadkach, niekiedy do końca życia.

Rekomendację dotyczącą paracetamolu sformułowano, opierając się na małej liczbie danych uzyskanych na podstawie trzech niskiej jakości badań (tab. 2) [20]. Chorzy otrzymywali opioidy (w dawce 60–225 mg na dobę w przeliczeniu na morfinę doustną), a dodatkowo również niesteroidowe leki przeciwbólowe (NLPZ) i/lub leki adiuwantowe. Nie znaleziono badań oceniających skuteczność paracetamolu w leczeniu bólu łagodnego [20]. Niska skuteczność paracetamolu podawanego w uzupełnieniu opioidów w leczeniu bólu u chorych na nowotwór jest zgodna z obserwacjami klinicznymi. Obserwacje przeprowadzone z zastosowaniem dożylnym paracetamolu lub propacetamolu w bólu pooperacyjnym [21] wskazują natomiast na obiecujący efekt tej postaci leku w łagodzeniu bólów ostrych i zaostrzeń bólu nowotworowego, co znajduje potwierdzenie w klinice.

Przeglądy systematyczne odnoszące się do zastosowania opioidów oraz leków nieopiodowych w uzupełnieniu opioidów w łagodzeniu bólów w chorobach nowotworowych dostępne w bazie Cochrane zostały podsumowane w tabeli 2. [18, 20, 22–28]. Pokazują one jak trudnym procesem jest wykazanie różnic pomiędzy lekami tej samej grupy farmakologicznej. Jakość i niewielka liczba dotąd przeprowadzonych badań daje podstawy do postawienia jedynie ogólnych wniosków. Należy pamiętać, że w badaniach naukowych brak dowodu nie stanowi dowodu na nieprawdziwość badanej hipotezy. Wskazuje jedynie na konieczność przeprowadzenia dalszych poprawnych metodologicznie badań.

Tabela 2. Podsumowanie przeglądów systematycznych opublikowanych w bazie Cochrane of Systematic Reviews dotyczących leczenia bólu w chorobach nowotworowych przy zastosowaniu opioidów oraz paracetamolu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych podawanych łącznie z opioidami u osób dorosłych

Autorzy, rok publikacji	Opioidy	Liczba i rodzaj analizowanych badań/ liczba pacjentów	Wyniki i wnioski autorów
Wiffen i wsp., 2017 [22]	Wszystkie opioidy stosowane w leczeniu bólu nowotworowego (z wyjątkiem podawanych SC)	152 badania RCT analizowane w 9 przeglądach systematycznych bazy Cochrane/13524 pacjentów	Liczba i jakość opublikowanych badań jest rozczarująco niska, wskazuje jednak, że w przypadku 19 na 20 osób (w przybliżeniu) z umiarkowanym lub silnym bólem, które przyjmują opioidy i dobrze je tolerują, powinna nastąpić redukcja bólu do łagodnego lub całkowitego w ciągu 14 dni. Jest to zgodne z doświadczeniem klinicznym. U większości osób występują działania niepożądane. Chorzy mogą wymagać łagodzenia występujących objawów takich, jak zaparcia i nudności. W przypadku 1–2 osób na 10 konieczna jest zmiana leczenia z powodu złej tolerancji stosowanego opioidu
Wiffen i wsp., 2016 [23]	Morfina doustna	62 badania RCT/4241 osób	Morfina jest skutecznym lekiem w zwalczaniu bólów nowotworowych – u ponad 90% osób nastąpiło złagodzenie bólu do łagodnego lub całkowite ustąpienie bólu. Preparaty o zmodyfikowanym uwalnianiu nie różnią się pod względem skuteczności analgetycznej od morfiny o szybkim uwalnianiu. Zakres dawek morfiny w analizowanych badaniach był szeroki (25–2000 mg/dobę, średnio 100–250 mg dziennie). U niewielkiego odsetka osób nie uzyskuje się optymalnej analgezji. Około 6% osób rezygnuje z terapii z powodu działań niepożądanych. Ocena jakościowa wskazuje, że doustna morfina wykazuje skuteczność porównywalną z innymi opioidami. Badania randomizowane są nieliczne, z małą liczbą uczestników
Schmidt-Hansen i wsp., 2017 [24]	Oksykodon doustny	23 badania RCT/2648 osób	Skuteczność i tolerancja leczenia przy użyciu preparatów oksykodonu o natychmiastowym i kontrolowanym uwalnianiu jest podobna. Oksykodon zapewnia podobny poziom łagodzenia bólu i powoduje podobne działania niepożądane w porównaniu z innymi silnymi opioidami, włączając morfinę. Jedynie ryzyko wystąpienia halucynacji jest niższe w przypadku oksykodonu w porównaniu z morfiną. Dla celów klinicznych oba opioidy – oksykodon i morfina, mogą być stosowane jako leki z wyboru w leczeniu bólów nowotworowych. Wartość dowodów jest niska lub bardzo niska
Hadley i wsp., 2013 [25]	Fentanyl przeskórny	9 badań RCT/1244 osoby	W analizowanych badaniach u większości chorych leczonych fentanylem podawanym przeskórnym obserwowano redukcję bólu do nasilenia nie większego niż ból łagodny w krótkim czasie. Pacjenci stosujący fentanyl rzadziej w porównaniu z osobami leczonymi morfiną podawaną doustnie skarżyli się na zaparcia (28% vs 46%). Dowody oparte na badaniach randomizowanych kontrolowanych są ograniczone
Schmidt-Hansen i wsp., 2018 [26]	Buprenorfina – różne drogi podania (domięśniowo, podjęzykowo, przeskórnym, doodbytniczo)	19 badań RCT/1421 osób	Na podstawie dostępnych badań trudno jest określić, jakie miejsce wśród innych silnych opioidów zajmuje buprenorfina w leczeniu bólu nowotworowego. Można jednak rozważyć uznanie tego leku jako analgetyku kolejnego (czwartego) rzutu w porównaniu z terapią bardziej standardową przy użyciu morfiny, oksykodonu i fentanylu. Także w tym przypadku lek ten będzie odpowiedni tylko dla części chorych, ponieważ populacja pacjentów w opiece paliatywnej jest złożona i zróżnicowana, dostępność różnych opioidów wpływa korzystnie na zwiększenie wyboru przez pacjenta i lekarza. Preparaty buprenorfiny podawane w postaci iniekcji i podjęzykowo wydają się bardziej efektywne analgetycznie, podczas gdy skuteczność preparatu przeskórnego nasuwa więcej wątpliwości. Wartość dowodów jest bardzo niska
Strabe i wsp., 2014 [27]	Kodeina	15 badań RCT (w tym 3 z zastosowaniem kodeiny w postaci preparatów z paracetamolem)/ 721 osób	Mała liczba badań, badania krótkie (od podania jednorazowego do 21 dni leczenia), z zastosowaniem dawek w zakresie 30–120 mg. Badania wskazują, że kodeina jest bardziej skuteczna w leczeniu bólu nowotworowego niż placebo. Leczenie wiąże się z wzrostem ryzyka nudności, wymiotów i zaparć. Brak danych odnośnie do długotrwałego stosowania kodeiny
Wiffen i wsp., 2017 [18]	Tramadol doustny (z lub bez paracetamolu)	10 badań RCT/958 osób	W porównaniu z morfiną tramadol jest mniej skuteczny w łagodzeniu bólu nowotworowego. Redukcja bólu o 30% i 50% wystąpiła (odpowiednio) u 47% i 42% pacjentów (w przypadku morfiny 82% i 75%). Istnieją ograniczone bardzo niskiej jakości dowody wskazujące, że tramadol przynosi ulgę u części chorych z bólem związanym z chorobą nowotworową i jest mniej skuteczny niż morfina. Brak badań porównujących ryzyko działań niepożądanych. Miejsce tramadolu w leczeniu bólu nowotworowego i jego rola na drugim stopniu drabiny analgetycznej pozostają niejasne

Tabela 2. Cont.

Autorzy, rok publikacji	Opioidy	Liczba i rodzaj analizowanych badań/ liczba pacjentów	Wyniki i wnioski autorów
Wiffen i wsp., 2017 [20]	Paracetamol (w monoterapii lub w skojarzeniu z opioidami)	3 badania RCT/122 osoby	Nie wykazano różnic w działaniu przeciwbólowym po zastosowaniu paracetamolu lub placebo w łącznej terapii przeciwbólowej (opioidy, NLPZ, TCA itp.). Brak przekonujących dowodów, że paracetamol wpływa na poprawę jakości życia chorych, potrzebę stosowanie dawek interwencyjnych, zadawolone chorego z leczenia i preferencje chorych odnośnie do leczenia. Brak danych dotyczących działań niepożądanych i przyczyn odstąpienia od leczenia paracetamolem. Bardzo niska jakość dowodów. Niewielka liczba badań obejmujących małe grupy chorych
Derry i wsp., 2017 [28]	Niesteroidowe leki przeciwwzapalne	11 badań RCT/949 osób	Brak badań porównujących terapię przy użyciu NLPZ z leczeniem innymi analgetykami u chorych z bólem nowotworowym. Nie ma badań porównujących różne leki z grupy NLPZ. Nasilenie bólu (wyjściowo oceniane jako umiarkowane lub silne) uległo zmniejszeniu do nie większego niż tagodny w analizowanych badaniach po 1–2 tygodniach leczenia u 26–51% chorych. Wyniki analizy działań niepożądanych i przyczyn wycofania NLPZ są niespójne. Najczęstsze działania niepożądane to: pragnienie/suchość w jamie ustnej (15%), utrata apetytu (14%), senność (11%) i dyspepsja (11%). U 1 na 4 pacjentów wycofano NLPZ z powodu braku skuteczności, u 1 na 20 osób – z powodu działań niepożądanych. Nie ma badań pozwalających na porównanie lub zanegowanie stosowania NLPZ w monoterapii lub w skojarzeniu z opioidami na 3 stopniach drabiny analgetycznej. Badania wskazują, że część chorych z bólem umiarkowanym i silnym uzyska znaczącą korzyść z leczenia w ciągu 1–2 tygodni. Bardzo niska jakość dowodów

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwwzapalne, RCT – badanie kontrolowane z randomizacją (randomized controlled trials), TCA – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (tricyclic antidepressants)

Bardzo ciekawe i warte prześledzenia badanie odnoszące się do przydatności leków opioidowych w leczeniu bólu nowotworowego zostało przeprowadzone przez Corli'ego i wsp. [29]. Jego celem było porównanie czterech podstawowych opioidów III stopnia drabiny analgetycznej (doustnych – morfina i oksykodonu, oraz przezskórnych – fentanylu i buprenorfiny). Badanie miało charakter randomizowany. Chorzy przyjmowali losowo „przydzielony” opioid przez 28 dni. Oceniano efekt analgetyczny i profil działań niepożądanych. W badaniu tym nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności przeciwbólowej po zastosowaniu 4 badanych opioidów. Odsetek osób, u których po 28-dniowym okresie leczenia nasilenie bólu nie uległo redukcji lub uległo wzmocnieniu (tzw. *nonresponders*) mieścił się w zakresie 11,5–14,4%, natomiast odsetek osób, u których redukcja nasilenia bólu nie przekroczyła 30% (tzw. *partial responders*) – 22–26,4% (brak różnic pomiędzy badanymi opioidami). Pacjenci wymagali eskalacji dawki opioidu w zakresie 32,7–121,2% (odpowiednio dla morfina i fentanylu; $p < 0,001$ w ocenie według wzrostu wskaźnika eskalacji opioidów $> 5\%$). W przypadku stosowania oksykodonu i fentanylu zaobserwowano również większą w porównaniu z morfiną potrzebę uzupełnienia opioidu lekami adiuwantowymi (odpowiednio: $p = 0,020$ i $p = 0,033$). W przypadku buprenorfiny obserwowano największą potrzebę stosowania dodatkowych dawek opioidów (różnica nieistotna statystycznie). Konieczność zamiany lub wycofania danego opioidu (z powodu nietolerowanych objawów niepożądanych) dotyczyła najczęściej morfina (odpowiednio 22,1% i 27%). Zamianę opioidu przeprowadzano najrzadziej w przypadku stosowania oksykodonu (12% badanej grupy; $p = 0,034$ w porównaniu z morfiną), natomiast opioidem, który najrzadziej podlegał wycofywaniu był fentanyl (14,5%; $p = 0,015$). Nie wykazano różnic w zakresie działań niepożądanych, z wyjątkiem neurotoksyczności, która była istotnie wyższa w przypadku stosowania morfina doustnej. U osób leczonych morfiną zaobserwowano większe ryzyko wystąpienia delirium (15,5% pacjentów w porównaniu z 6,3% stosującymi fentanyl przezskórny; $p = 0,018$), halucynacji (13,2% osób w porównaniu z 2,4% chorymi leczonymi fentanylem; $p = 0,001$; różnica w odniesieniu do oksykodonu i buprenorfiny na granicy istotności – $p = 0,058$ i $0,056$), jak również mioklonii (4,7% leczonych morfiną doustną, niewystępowanie tego objawu u przyjmujących oksykodon, $p = 0,029$). Ta ostatnia obserwacja stanowi ważny wniosek z omawianego badania. Ryzyko działania neurotoksycznego jest wyższe w przypadku stosowania morfina drogą doustną, najprawdopodobniej w związku z obecnością w organizmie wysokich stężeń neuro-

toksycznego metabolitu (morfino-3-glukuronianu – M3G) [30, 31].

CZYNNIKI, KTÓRE DETERMINUJĄ EFEKT LEKÓW OPIOIDOWYCH – JAK DOKONAĆ WYBORU WŁAŚCIWEGO OPIOIDU W OKREŚLONEJ SYTUACJI KLINICZNEJ

Skoro dotąd przeprowadzone badania kliniczne nie rozstrzygają o wyborze leku opioidowego, wstępny wybór powinien opierać się na analizie właściwości poszczególnych leków, a dalsze decyzje – na uważnym monitorowaniu efektu przeciwbólowego i tolerancji leczenia (tab. 3, 4). O wyborze danego opioidu decyduje wiele czynników, wśród których warto wymienić:

- przyczynę i rodzaj bólu,
- przewidywany czas leczenia,
- właściwości leku (między innymi mechanizm działania, właściwości farmakokinetyczne, uwarunkowania genetyczne),
- potencjalne działania niepożądane (wczesne i związane z terapią długotrwałą) oraz ryzyko interakcji lekowych,
- drogę podania,
- dostępność leku i poziom refundacji,
- choroby współistniejące i inne stosowane przez pacjenta leki,
- wreszcie wiedzę i doświadczenie lekarza związane z zastosowaniem konkretnego leku.

Poniżej zostaną omówione najważniejsze właściwości różnicujące opioidy (nie uwzględniono interakcji leków opioidowych, ponieważ ten temat został poruszony we wcześniejszych publikacjach) [10–12, 19, 32–37].

MECHANIZM DZIAŁANIA PRZECIWBÓLOWEGO OPIOIDÓW

Leki opioidowe wykorzystywane w terapii bólu przewlekłego charakteryzują się pełnym agonizmem w stosunku do receptorów opioidowych μ odgrywających kluczową rolę w procesie analgezji [38], co dotyczy również buprenorfiny. W badaniach na zwierzętach obserwowano częściowy agonizm buprenorfiny w stosunku do receptorów μ , jednak dotyczyło to wysokich dawek, przekraczających dawki kliniczne [39, 40]. Na marginesie warto dodać, że w klinice stosowane są tylko nieliczne leki wywierające efekt analgetyczny poprzez stymulację receptorów opioidowych innych niż receptory μ . Przykład stanowi nalbufina (antagonista receptora μ i agonista receptora κ), lek stosowany w przypadku bólów ostrych. Z uwagi na działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów opioidowych μ nalbufina nie może być podawana łącznie z innymi opioidami. Opisano takie niefortunne błędne łączenie leków, które spowodowało zniesienie analgezji [41]. Buprenorfinę natomiast obok agonizmu w stosunku do receptorów μ charakteryzuje działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów opioidowych κ i δ , co

Tabela 3. Syntetyczne porównanie opioidów II stopnia drabiny analgetycznej z podkreśleniem najistotniejszych różnic [55]

Opioidy II stopnia drabiny analgetycznej			
Parametry	Tramadol	Kodeina	Dihydrokodeina
Mechanizm działania	Złożony mechanizm działania: opioidowy, (metabolit tramadolu) noradrenergiczny i serotoninowy	Agonista receptorów opioidowych	Agonista receptorów opioidowych
Wpływ czynników genetycznych	Analgezia zależna od uwarunkowań genetycznych	Analgezia zależna od uwarunkowań genetycznych	Efekt niezależny od uwarunkowań genetycznych
Działania niepożądane specyficzne dla danego opioidu	Ryzyko zespołu serotoninowego	Silniejsze w porównaniu z tramadolem działanie zapierające	–
Przeciwwskazania specyficzne dla danego opioidu	Przeciwwskazany u pacjentów z padaczką, nie należy stosować u osób przyjmujących leki przeciwdepresyjne lub inne o działaniu serotoninowym	–	–
Postacie i drogi podania	Różne drogi podania i liczne preparaty: PO IR (krople, kapsułki), PO SR, ampułki (do podawania SC i IV), tabletki złożone z paracetamolem	Nieliczne postacie: substancja do przygotowania roztworu wodnego, tabletki złożone, między innymi z paracetamolem	Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

IV – dożylnie, PO IR – preparaty doustne o natychmiastowym uwalnianiu, PO SR – preparaty doustne o powolnym uwalnianiu, SC – podskórnie

Tabela 4. Syntetyczne porównanie opioidów III stopnia drabiny analgetycznej z podkreśleniem najistotniejszych różnic [55, 59, 60]

Opioidy III stopnia drabiny analgetycznej doustne		
Parametry	Morfina	Oksykodon
Zastosowanie/ wskazania	Szerokie zastosowanie w różnych rodzajach bólu nowotworowego, z wyboru do stosowania interwencyjnego oraz w opiece nad osobami umierającymi	W różnych rodzajach bólu nowotworowego, najczęściej w postaci preparatów o przedłużonym uwalnianiu
Właściwości metabolitów	Dwa aktywne metabolity: M6G – posiada powinowactwo do receptorów opioidowych, M3G – właściwości neurotoksyczne, oba metabolity występują w surowicy w ilościach od 5 do > 20-krotnie przewyższających stężenia morfiny, podlegają kumulacji w NN	Nie ma toksycznych metabolitów, aktywny metabolit występuje w małych ilościach (niewielka istotność kliniczna)
Działania niepożądane specyficzne dla danego opioidu	W porównaniu z oksykodonom większe ryzyko działania neurotoksycznego i bardziej nasilona inhibicja układu odpornościowego	–
Postaci i drogi podania	Różne drogi podania i liczne preparaty: tabletki IR, tabletki PO SR, ampułki (do podawania SC, IV i ED), można stosować miejscowo w postaci hydrożelu o stężeniu 0,2% oraz roztworu 2% do płukania jamy ustnej (odpowienio: na bolesne owrzodzenia nowotworowe skóry lub śluzówki jamy ustnej)	W Polsce dostępne są tabletki o przedłużonym uwalnianiu (refundowane) oraz preparaty PO IR i ampułki (możliwe podawanie SC)
Opioidy III stopnia drabiny analgetycznej przezskórne		
	Buprenorfina	Fentanyl
Wskazania/ zalecenia	Preparaty TD są zalecane do stosowania w bólach stabilnych oraz u pacjentów z zaburzeniami połykania	
	Oba leki są zalecane do stosowania z wyboru u pacjentów z NN (również u pacjentów dializowanych)	
	Zalecany u osób starszych	Zalecany u osób z NW
Hiperalgia poopiodowa/ działanie antyhiperalgetyczne	Istotne działanie antyhiperalgetyczne	Istotne działanie hiperalgiczne
Działania niepożądane	Mniejsze ryzyko zapaść w porównaniu z opioidami doustnymi	
	Dobry profil bezpieczeństwa, niskie ryzyko działań niepożądanych i interakcji lekowych	Wysokie ryzyko działań niepożądanych i interakcji lekowych (między innymi ryzyko depresji oddechowej!)

ED – zewnątrzoponowo, IV – dożylnie, M6G – morfino-6-glukuronian, M3G – morfino-3-glukuronian, NN – niewydolność nerek, NW – niewydolność wątroby, PO IR – preparaty doustne o natychmiastowym uwalnianiu, PO SR – preparaty doustne o powolnym uwalnianiu, SC – podskórnie, TD – przezskórne

stanowi jedną z cech wyróżniających ten opioid. W przypadku buprenorfiny wykazano dodatkowo powinowactwo tego leku do receptora nocycetynowego (NOP; N/OFQ – nociceptin/orphanin FQ receptor). Badania wskazują, że agonizm w stosunku do tego nadal mało znanego receptora przyczynia się do nasilenia analgezji i zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych [40, 42, 43]. Dodatkowo, niektóre spośród leków opioidowych wywierają efekt analgetyczny lub inne działanie ważne dla analgezji poprzez oddziaływanie na inne (nieopiodowe) mechanizmy. Na przykład tramadol poprzez zwiększenie stężenia serotoniny i noradrenaliny w szczególności synaptycznej powoduje nasilenie aktywności

zstępujących układów antynocycetynowych: serotoniny i noradrenergicznego [44, 45] Działanie serotonergiczne tramadolu może mieć korzystny wpływ na analgezję, jednak jednocześnie zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu serotoniny [46, 47]. Z tego względu leku tego nie należy stosować u osób narażonych na to powikłanie (do tej grupy należy zaliczyć pacjentów przyjmujących inne leki stymulujące układy serotoniny, np. leki przeciwdepresyjne, szczególnie z grupy selektywnie hamujących wychwyty serotoniny) [47]. Tapentadol obok działania agonistycznego w stosunku do receptorów opioidowych μ , hamuje wychwyty zwrotny noradrenaliny, co nasila działanie analgetyczne tego leku (efekt

synergistyczny) [48, 49]. Metadon hamuje wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny i jednocześnie wykazuje powinowactwo do receptorów N-metylo-D-asparaginowych (NMDA). Dzięki tej ostatniej właściwości (antagonizm) metadon może spowolnić rozwój tolerancji na działanie opioidów. Z tego powodu jest zalecany między innymi w leczeniu bólu jako opioid II wyboru w przypadku, kiedy obserwuje się trudności w leczeniu silnego bólu i narastającą tolerancję na inne (wcześniej stosowane) opioidy [42, 50]. Warto dodać, że lek ten jako antagonist receptorów NMDA prawdopodobnie „wygasa” również zjawisko ośrodkowej sensytyzacji oraz hiperalgezji indukowanej opioidami, dwa niekorzystne zjawiska dla przebiegu analgezji, jednak ten aspekt działania metadonu nie został dotąd wystarczająco potwierdzony [51, 52]. Indukcja dróg antynocycetywnych i antagonizm w stosunku do receptorów NMDA może mieć istotne znaczenie w leczeniu bólów neuropatycznych [52, 53].

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNE OPIOIDÓW

Poszczególne opioidy różnią się pod względem właściwości farmakokinetycznych zależnych od procesów wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji z organizmu [19, 54]. Poniżej omówiono różnicowanie leków opioidowych pod względem metabolizmu i eliminacji z organizmu, ponieważ te cechy bezpośrednio wpływają na ich efekt i przydatność w terapii. Podsumowanie zaleceń odnośnie do wyboru opioidów u osób z niewydolnością wątroby i nerek przygotowane zgodnie z charakterystyką produktów leczniczych oraz aktualną literaturą przedstawiono w tabeli 5 [55–62].

Pod względem przebiegu procesów metabolizmu opioidy można podzielić na dwie grupy:

- opioidy (aktywne leki) przekształcane w procesie metabolizmu do nieaktywnych pochodnych – fentanyl, metadon, tapentadol i (zasadniczo) buprenorfina,
- opioidy posiadające aktywne metabolity (obok metabolitów nieaktywnych) – kodeina, tramadol, morfina i oksykodon [54, 63].

W przypadku opioidów metabolizowanych do nieaktywnych pochodnych – jeżeli zaistnieją okoliczności, które spowodują zwolnienie metabolizmu tych leków (w wyniku np. choroby wątroby lub interakcji lekowych), to może to wpłynąć na nasilenie ich efektu terapeutycznego, odwrotnie – jeżeli nastąpi przyspieszenie metabolizmu tych opioidów (np. na skutek interakcji lekowych), wówczas efekt analgetyczny będzie pomniejszony. Opioidy metabolizowane do nieaktywnych pochodnych nie będą stanowiły istotnego zagrożenia u chorych z upośle-

dzoną diurezą i niewydolnością nerek (ponieważ kumulacji ulegać będą jedynie nieaktywne związki) [54, 55, 63]. Ponadto buprenorfina oraz metadon i/ lub ich pochodne podlegają częściowo eliminacji z organizmu drogą przewodu pokarmowego, co dodatkowo zmniejsza ryzyko kumulacji [55]. Warto w tym miejscu dodać, że buprenorfina posiada wprawdzie aktywny metabolit, którym jest norbuprenorfina, jednak metabolit ten w warunkach prawidłowych nie przenika lub w niewielkim stopniu przenika przez barierę krew-mózg i w związku z tym nie odgrywa istotnej roli w analgezji (wymieniono wśród opioidów nie posiadające aktywnych metabolitów) [64]. Literatura nie wskazuje na istotne znaczenie tego metabolitu w praktyce, w związku z czym buprenorfinę omówiono w tej grupie opioidów. Wszystkie leki metabolizowane do aktywnych pochodnych i eliminowane z moczem w postaci aktywnych cząstek wymagają ostrożnego stosowania u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek [19, 34, 35, 37, 55–57]. Szczególną uwagę należy zwrócić na rolę metabolitów morfiny: M3G i morfino-6-glukuronianu (M6G) [56, 63]. Zarówno aktywny opioidowy metabolit morfiny (M6G), jak i metabolit neurotoksyczny (M3G) występują we krwi w stężeniach wielokrotnie przekraczających stężenie macierzystego leku (zwłaszcza po podaniu morfiny drogą doustną) [31, 63]. Pod względem siły działania M6G przewyższa efekt opioidowy morfiny. Z tego względu kumulacja tego metabolitu w sytuacji np. odwodnienia pacjenta lub zaburzonej czynności nerek zwiększa ryzyko działania toksycznego opioidu. Kumulacja M3G spowoduje wystąpienie działań neurotoksycznych, takich jak mioklonie, hiperalgezja i delirium. W związku z takimi właściwościami metabolitów morfiny należy unikać podawania tego opioidu u osób z upośledzoną czynnością nerek [55–57]. Jeżeli jednak będzie to konieczne, to (w zależności od stopnia niewydolności nerek) należy obniżyć dawkę morfiny, wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami i (z wyboru) podawać lek drogą podskórną (ominięcie efektu „pierwszego przejścia”) [57]. W odróżnieniu od morfiny aktywny metabolit oksykodonu (oksymorfon), chociaż posiada aktywność opioidową, w prawidłowych warunkach nie odgrywa istotnej roli w działaniu leku, ponieważ występuje we krwi w niskich stężeniach [65]. Jednak u osób z niewydolnością nerek przy przewlekłym stosowaniu oksykodonu, oksymorfon może podlegać kumulacji [56]. Metabolit ten może odgrywać niewielką rolę w efekcie oksykodonu również u ultraszybkich metabolizatorów CYP2D6 (ponieważ za przemianę oksykodonu do oksymorfonu jest odpowiedzialny izoenzym CYP2D6), jednak brak badań w pełni wyjaśniających ten aspekt [65, 66]. Kodeina i tramadol swoje działanie przeciwbólne zawdzięczają aktywnym

Tabela 5. Zalecenia dotyczące wyboru opioidów u osób z ciężką niewydolnością wątroby i nerek na podstawie charakterystyki produktu leczniczego oraz przegląd literatury [55–62]

Zalecenia	Ciężka niewydolność wątroby	Ciężka niewydolność nerek
Uwagi/zalecenia dotyczące wszystkich opioidów	<p>U chorych z NW i NN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • efekt opioidów jest nasilony, między innymi ze względu na upośledzenie aktywności enzymów metabolizujących leki i obniżony klirens, jak również zwiększone przenikanie leków przez barierę krew-mózg • zaleca się stosowanie z wyboru preparatów opioidów o natychmiastowym uwalnianiu, jednak (szczególnie w razie ich braku) można stosować również inne postacie leków, np. plastry przezskórne • opioidy należy stosować od niższych dawek początkowych, z ostrożnym miareczkowaniem 	
Opioidy II stopnia drabiny analgetycznej		
Stosuj ostrożnie, uważnie monitoruj	–	<p>Kodeina i tramadol – należy rozpocząć leczenie od niższych dawek, rozważyć wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami, ostrożnie miareczkować, zwiększając dawkę o 30–50% pod kontrolą efektu, jeżeli lek jest dobrze tolerowany.</p> <p>Kodeina maksymalnie w dawce 30 mg co 6 godz.</p> <p>Tramadol od 12–25 mg co 8–12 godz. do maksymalnie 200 mg/24 godz.</p> <p>Dihydrokodeina – należy stosować ostrożnie rozpoczynając od niskich dawek</p>
Niezalecane	<p>Kodeina i tramadol – niezalecane ze względu na zwolniony metabolizm do opioidowych pochodnych (t ½ tramadolu może wydłużyć się nawet 3-krotnie) i w związku z tym ograniczone, nieprzewidywalne działanie analgetyczne</p> <p>Dihydrokodeina – niezalecana z uwagi na brak badań w tej grupie chorych</p>	–
Opioidy III stopnia drabiny analgetycznej		
Zalecane/bardziej bezpieczne	<p>Fentanył – konieczna redukcja dawki początkowej, z reguły fentanył TD stosowany od dawki 12,5 µg/godz.¹, niższe dawki mogą być wystarczające, SC - miareczkowanie od 12 µg co 1 godzinę na żądanie lub SCCI od 100 µg/24 godz.</p>	<p>Fentanył – zaleca się redukcję dawki początkowej o 25–50%, niższe dawki mogą być wystarczające, stosowanie preparatów TD zaleca się wyłącznie w przypadku bólu stabilnego – od dawki 12 µg/godz. lub 50% dawki ekwiwalentnej wcześniej stosowanego opioidu</p> <p>Buprenorfina² SL – zaleca się redukcję dawki początkowej o 25–50%, stosowanie preparatów TD zaleca się wyłącznie w przypadku bólu stabilnego – od dawki 8,75 µg/godz. lub 50% dawki ekwiwalentnej wcześniej stosowanego opioidu</p> <p>Metadon – zaleca się redukcję dawki początkowej o 50%, konieczne bardzo wolne miareczkowanie (zalecana konsultacja specjalisty poradni leczenia bólu)</p>
Stosuj ostrożnie, w mniejszych dawkach, uważnie monitoruj	<p>Buprenorfina² – zaleca się redukcję dawki początkowej o 25–50% (niezależnie od drogi podania), buprenorfina TD – niezalecana w ciężkiej NW z powodu wydłużonego klirensu</p> <p>Należy unikać buprenorfiny u osób z cholestazą³</p> <p>Morfina⁴ PO – od 2,5–5 mg co 6–8 godz., SC – od 1,5–2,5 mg co 2–4 godz. na żądanie, SCCI: od 10 mg/24 godz.)</p>	<p>Oksykodon – zaleca się redukcję dawki początkowej o 25% (gdy eGFR < 50 ml/min) i o 50% (gdy eGFR < 10 ml/min)</p>

Tabela 5. Cont.

Zalecenia	Ciężka niewydolność wątroby	Ciężka niewydolność nerek
Przeciwwskazane/ niezalecane (można stosować wyłącznie gdy brak alternatywnego leku)	Oksykodon – konieczna redukcja dawki początkowej o 50%, dawki IR od 2,5 mg co 8 godz. i dodatkowo na żądanie w razie potrzeby co 2–4 godz. (t ½ oksykodonu może wydłużyć się nawet 4-krotnie, u osób z łagodną i umiarkowaną NW biodostępność wzrasta o około 50%) Oksykodon/nalokson – przeciwwskazany w umiarkowanej i ciężkiej NW z powodu znacznie zwiększonej biodostępności naloksonu po podaniu PO (wzrost AUC > 10000%) Metadon ⁵ – tylko pod nadzorem specjalisty, konieczne bardzo wolne miareczkowanie od obniżonych dawek początkowych Tapentadol – niezalecany w ciężkiej NW z powodu braku badań (może być ostrożnie stosowany u osób z umiarkowaną NW, od 25–50 mg 1x dziennie, biodostępność leku może wzrosnąć 2–4,5-krotnie u osób z łagodną i umiarkowaną NW)	Morfina PO lub SC – zaleca się uważne miareczkowanie dawki od 1,25–2,5 mg – dawka podawana początkowo tylko na żądanie, a następnie w odstępach odpowiadających długości działania (z reguły co 8–12 godz.) Oksykodon/nalokson – niezalecany z powodu znacznie zwiększonej biodostępności naloksonu po podaniu PO (wzrost AUC > 3900%) Tapentadol – niezalecany w ciężkiej NN z powodu braku badań (może być stosowany ostrożnie, od niskich dawek gdy eGFR > 30 ml/min)

AUC – pole pod krzywą, IR – preparaty o natychmiastowym uwalnianiu, NN – niewydolność nerek, NW – niewydolność wątroby,

PO – droga doustna, SL – droga podjęzykowa, SC – droga podskórna, SCCI – ciągły wlew podskórny, TD – droga przezskórna,

¹Po zastosowaniu fentanylu w postaci transdermalnej u osób z ciężką niewydolnością wątroby zaobserwowano zwiększone o około 75% (w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby) wartości pola pod krzywą oraz wzrost o 35% maksymalnego stężenia fentanylu w surowicy, czas połowicznej eliminacji leku po odklejeniu plastra nie uległ zmianie [62]

²Efekt terapeutyczny buprenorfiny u osób z ciężką niewydolnością wątroby lub nerek może ulec nasileniu, co może mieć między innymi związek z przenikaniem do OUN norbuprenorfiny, aktywnego metabolitu buprenorfiny, który w normalnych warunkach nie przekracza bariery krew-mózg, metabolit ten cechuje silne działanie depresyjne na OUN [64, 148]

³Ponieważ znaczna część buprenorfiny (około 2/3 dawki) jest wydalana w postaci metabolitów sprzężonych z kwasem glukuronowym z żółcią [55]

⁴U osób z ciężką niewydolnością wątroby biodostępność morfiny podanej doustnie zwiększa się z około 35% do 100%. Morfina może spowodować spazm zwieracza Oddiego i z tego powodu jest przeciwwskazana u osób z kolką żółciową [55, 59, 149]

⁵W przypadku metadonu (leku o długim okresie półtrwania) objawy toksyczności pojawiają się z opóźnieniem, z reguły między 7 a 10 dniem od wprowadzenia leku lub podwyższenia dawki [55]

metabolitom (odpowiednio: morfinie i O-demetylotramadolowi). To zagadnienie zostanie omówione poniżej. Oba opioidy należy stosować ostrożnie u osób z upośledzoną czynnością nerek [55, 57].

Pogłębiająca się dysfunkcja nerek rozwijająca się w sposób ostry lub w wyniku przewlekłej choroby, nierzadko trudna do bieżącego oszacowania, stanowi częstą sytuację w grupie pacjentów leczonych z powodu bólu [67, 68]. Niewydolność wątroby stanowi znacznie rzadsze powikłanie w tej grupie chorych. Podejmując leczenie bólu u chorych z upośledzoną czynnością wątroby należy unikać leków, w przypadku których następuje istotna zmiana właściwości farmakokinetycznych [59, 61]. Do leków takich należą np. tramadol i oksykodon – czas połowicznej eliminacji obu tych leków u osób z upośledzoną czynnością wątroby może wydłużyć się nawet 3–4-krotnie. Biodostępność oksykodonu wzrasta o 50% u osób z łagodną do umiarkowanej niewydolności wątroby [55, 59, 61]. Biodostępność tapentadolu w tej grupie może zwiększyć się nawet od 2- do > 4-krotnie [55]. Opioidem zalecanym w przypadku pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby jest natomiast fentanyl [59]. Morfinę i buprenorfinę należy stosować

ostrożnie, rozpoczynając od niskich dawek, ponieważ klirens obu leków ulega zwolnieniu [55, 59]. Należy pamiętać, że buprenorfiny nie należy przepisywać osobom z żółtaczką, ponieważ jest w znacznym stopniu wydalana z żółcią. Z uwagi na brak badań, nie zaleca się stosowania tapentadolu i dihydrokodeiny u osób z ciężką niewydolnością wątroby [55, 59].

U chorych z zaburzoną czynnością wątroby i nerek nie należy stosować doustnych preparatów oksykodonu zawierających nalokson, ponieważ biodostępność tego ostatniego środka (stężenie we krwi) zwiększa się bardzo znacznie w obu tych sytuacjach. Według danych zawartych w charakterystyce produktu leczniczego „pole pod krzywą”, opisujące stężenia naloksonu we krwi zwiększa się w przypadku umiarkowanej i ciężkiej niewydolności wątroby – w zakresie 10 666–11 518%, natomiast u osób z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek odpowiednio o 3910% i o 7612% [55]. Należy zwrócić uwagę na bardzo znaczny wzrost biodostępności naloksonu zarówno w przypadku umiarkowanego jak i ciężkiego stopnia niewydolności wątroby i nerek (choć w charakterystyce produktu leczniczego jedynie umiarkowana

i ciężka niewydolność wątroby stanowią przeciwwskazanie do zastosowania tego preparatu!) [55]. Nalokson występujący w wyższych stężeniach we krwi może spowodować odwrócenie efektu analgetycznego oksykodonu i innych podanych jednocześnie opioidów, co mogłoby być błędnie rozpoznane jako oporność na leczenie opioidami [69–71].

GENETYCZNE UWARUNKOWANIA ODPOWIEDZI NA LEKI OPIOIDOWE

Temat jest nadal mało poznany. Wśród czynników determinujących efekt terapeutyczny analgetyków należy wymienić: zróżnicowanie genetyczne w zakresie budowy receptorów opioidowych, białek transportujących opioidy oraz aktywności enzymów metabolizujących leki [19]. Zróżnicowanie odpowiedzi na dany lek w populacji może mieć związek z polimorfizmem pojedynczych nukleotydów w sekwencji DNA (*single nucleotide polymorphism* – SNP). Najlepiej poznany SNP w odniesieniu do terapii przeciwbólowej jest polimorfizm w genie kodującym receptor opioidowy μ polegający na zamianie adeniny na guaninę w pozycji 118 (OPRM1 118A > G). Osoby z dwoma allelami GG118 wykazują większe zapotrzebowanie na opioidy w porównaniu z heterozygotami i homozygotami 118AA i jednocześnie doświadczają mniejszej liczby działań niepożądanych opioidów [19, 72, 73]. Wykazano również zwiększoną wrażliwość na ból i zwiększone zapotrzebowanie na leki opioidowe w przypadku SNP polegającego na substytucji waliny przez metioninę w pozycji 158 genu dla katecholo-O-metylotransferazy (COMT; Val158Met) lub innych mutacji genu COMT, enzymu odgrywającego ważną rolę w inaktywacji dopaminy, adrenaliny i noradrenaliny w OUN [74, 75].

Odwrótnie – zmniejszone zapotrzebowanie na opioidy wykazano w przypadku polimorfizmu C3435T w genie ABCB1 kodującym glikoproteinę P(gpP) [19, 76]. GpP jest to białko transportowe zależne od ATP (*efflux pump*, ATP-binding-cassette B1) obecne w barierach tkankowych, modyfikujące między innymi wchłanianie leków i innych substancji z przewodu pokarmowego, ich przenikanie przez barierę krew-mózg oraz eliminację z organizmu z moczem lub żółcią. GpP odgrywa ważną rolę w dystrybucji niektórych opioidów, takich jak morfina, fentanyl i metadon oraz ich aktywnych metabolitów (jak M3G, M6G i norbuprenorfina) [19, 77, 78]. GpP reguluje poziom opioidów – substratów gpP w OUN, co warunkuje ich ośrodkowe działanie. Zwiększona aktywność gpP powoduje „wyrzucanie” opioidów z przestrzeni OUN i ograniczenie działania przeciwbólowego. Zahamowanie aktywności gpP wywiera efekt przeciwny (nasilenie

działania). Należy pamiętać, że poza zmiennością genetyczną, również niektóre leki mogą modyfikować aktywność gpP.

Wśród enzymów metabolizujących leki wykazujących zróżnicowaną, uwarunkowaną genetycznie aktywność należy wymienić: izoenzym CYP2C9, CYP2C19 oraz CYP2D6 cytochromu P450 [19]. Jak wiadomo, ten ostatni (izoenzym CYP2D6) warunkuje przebieg metabolizmu i ostateczny efekt przeciwbólowy kodeiny oraz tramadolu [79]. Izoenzym CYP2D6 katalizuje reakcję konwersji obu wymienionych opioidów do ich aktywnych pochodnych, odpowiednio: morfiny i O-demetylotramadolu. W przypadku osób, u których nie stwierdza się aktywności lub stwierdza się bardzo niską aktywność tego enzymu (odpowiednio: tzw. słabych metabolizerów, *poor metabolizers* – PM, lub pośrednich metabolizerów, *intermediate metabolizers* – IM) nie wystąpi (lub wystąpi bardzo nikiły) efekt analgetyczny kodeiny, a efekt tramadolu będzie ograniczony do działania poprzez mechanizmy nieopiodowe). PM i IM w odniesieniu do enzymu CYP2D6 stanowią odpowiednio około 5–10% i 2–11% rasy kaukaskiej [19]. U osób z uwarunkowaną genetycznie nasiloną aktywnością CYP2D6 (ultraszybkich metabolizerów, *ultra-rapid metabolizers* – UM), którzy stanowią od jednego do kilku procent populacji rasy kaukaskiej, efekt kliniczny kodeiny i tramadolu może być nasilony (nasilenie analgezji i wzrost ryzyka działań niepożądanych). Co istotne, opisano przypadki wystąpienia depresji oddechowej u osób dorosłych ultraszybkich metabolizerów 2D6 po zastosowaniu kodeiny i tramadolu [66, 80]. W obu przypadkach do wystąpienia tego poważnego powikłania przyczyniły się inne współlistniejące czynniki (upośledzona czynność nerek i interakcje lekowe), co dodatkowo wskazuje na konieczność uważnego dawkowania opioidów (również „słabych” opioidów) u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i polifarmakoterapią [33, 67, 81, 82]. Znane są również przypadki depresji oddechowej po zastosowaniu kodeiny lub tramadolu u osób < 18. r.ż. poddanych tonsilektomii lub adenotomii oraz śmierci niemowlęcia karmionego piersią przez matkę o fenotypie UM, która zażywała kodeinę [83, 84]. Z powodu zmiennego i trudnego do przewidzenia metabolizmu kodeiny i tramadolu oba leki są przeciwwskazane u osób < 12. r.ż., tramadol jest przeciwwskazany u osób < 18. r.ż. poddawanych zabiegom tonsilektomii i adenotomii, a jednocześnie wydano ostrzeżenia odnoszące się do stosowania obu leków przez matki karmiące (niezalecane) oraz osoby młodociane, u których występują czynniki sprzyjające problemom w oddychaniu, takie jak otyłość, obturacyjny bezdech senny lub ciężkie choroby płuc [55, 85]. Jak dotąd nie prowadzone są w Polsce rutynowo badania określające aktywność enzymu CYP2D6. Znajomość profilu pacjenta w tym względzie byłaby pomocna w doborze opioidu [86].

RYZIKO DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH ZWIĄZANYCH Z TERAPIĄ PRZY ZASTOSOWANIU OPIOIDÓW

Z zastosowaniem opioidów związane jest ryzyko wystąpienia wielu objawów niepożądanych, wspólnych dla całej grupy leków. Niektóre z tych działań występują częściej w przypadku konkretnych opioidów, co może być dodatkową wskazówką przy wyborze leku. Jak pokazują badania, około 80% pacjentów w trakcie leczenia opioidami zgłasza działania niepożądane; prawie połowa skarży się na występowanie ≥ 4 objawów ubocznych – wśród nich są to najczęściej zaparcia, nudności i senność [3, 14, 87–89]. Wymienione objawy niepożądane występują już w krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia. Niektóre z nich (nudności i senność) ustępują z reguły spontanicznie w ciągu kilku dni dzięki rozwojowi tolerancji na te objawy, inne wymagają zastosowania terapii wspomagającej (np. środków przeczyszczających), jednak to leczenie zwykle nie sprawia większych trudności. Z przewlekłym stosowaniem opioidów wiąże się ryzyko z reguły trudniejszych do zaobserwowania, często rozwijających się „podstępnie”, potencjalnie poważnych działań niepożądanych [3, 90, 91]. Wiedza na ten temat pogłębia się w ostatnim czasie dzięki postępowi badań podstawowych i badaniom kohortowym prowadzonym na dużych grupach chorych na podstawie danych gromadzonych w bazach elektronicznych. Duże obawy budzi obecnie ryzyko zaburzeń hormonalnych, w tym szczególnie hipogonadyzmu oraz hipokortyzolemii, występujących u osób długotrwale, nieprzerwanie przyjmujących opioidy [92–96]. Niepokoją również doniesienia wskazujące na możliwość działania immunosupresyjnego opioidów, wzrost ryzyka infekcji oraz (szczególnie) efekt promujący rozwój nowotworów [97–101]. Ze stosowaniem przewlekłym opioidów wiążą się również inne (poza wymienionymi powyżej) zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (np. pseudoniedrożność poopoidowa i zaburzenia jelitowe wywołane opioidami), ryzyko upadków i złamań, ryzyko zaburzeń oddechu w czasie snu oraz powikłania ze strony serca, jak również ryzyko nagłej śmierci, nie tylko na skutek przedawkowania [3, 102–115]. Zaburzenia jelitowe wywołane opioidami (*opioid-induced bowel dysfunction* – OIBD) poza zaparciem obejmują także uczucie „pieczenia” za mostkiem, nudności, wymioty, wzdęcia i bóle brzucha [103, 104]. Opioidy mogą powodować spadek ciśnienia krwi, hypotonię ortostatyczną, bradykardię i inne zaburzenia rytmu (metadon może wydłużyć odstęp QT oraz spowodować zaburzenia rytmu typu torsade de pointes) [55, 109]. Wykazano zwiększone ryzyko zawału serca w przypadku osób, którym przepisywa-

no leki opioidowe w porównaniu z osobami, które nie pobierały recept na leki tej grupy [3, 110, 111]. Przegląd literatury wskazuje, że ryzyko działań niepożądanych może być różne dla różnych opioidów i jest szczególnie wysokie, gdy pacjent stosuje dawki opioidu > 100 – 200 mg/dobę w przeliczeniu na morfinę doustną oraz jednocześnie pobiera inne leki nasilające ryzyko działań niepożądanych opioidów, co zostało najlepiej wykazane w odniesieniu do leków działających depresyjnie na OUN [106, 107, 111, 114, 116–121].

Z zastosowaniem tzw. słabych opioidów wiąże się mniejsze ryzyko poważnych działań niepożądanych, z wyjątkiem toksyczności serotoninowej (charakterystycznej dla tramadolu) [47, 122]. Podawanie morfiny wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia powikłań neurotoksycznych w porównaniu z innymi opioidami z III stopnia drabiny analgetycznej, o czym wspomniano powyżej [24, 29]. Cechą różnicującą opioidy jest również zdolność wywoływania hiperalgezji – wyższa w przypadku morfiny, niższa – w przypadku buprenorfiny [123–125] oraz działanie antyhiperalgetyczne – silniejsze w przypadku buprenorfiny w porównaniu z fentanylem [126]. Buprenorfina wykazuje również niższy w porównaniu z fentanylem potencjał działania depresyjnego na ośrodek oddechowy – wykazano występowanie efektu pułpowego na to niekorzystne działanie w przypadku buprenorfiny [127]. W porównaniu z morfiną doustną opioidy przezskórne w mniejszym stopniu powodują zaparcie stolca [25, 128, 129]. W odniesieniu do działania depresyjnego na oś przysadka-podwzgórze wykazano silniejsze działanie fentanylem, oksykodonu i metadonu w porównaniu z hydrokodonem (syntetyczną pochodną kodeiny), słabsze działanie buprenorfiny w porównaniu z metadonem oraz tapentadolu w porównaniu z oksykodonem/naloksonem. Stopień inhibicji układu hormonalnego jest również zależny od wysokości dawki oraz od rodzaju stosowanego preparatu (silniejsze oddziaływanie opioidów podawanych w postaci preparatów o przedłużonym uwalnianiu) [130–135].

Badania pokazują również, że poszczególne opioidy wywierają różnicowany wpływ na układ odpornościowy. Morfina i fentanyl wykazują silne właściwości immunosupresyjne, chociaż co ciekawe w przypadku fentanylem zaobserwowano ustąpienie tego działania już po kilku dniach regularnego podawania leku [136–140]. Badania z oksykodonem i metadonem pokazały tylko nieznaczny efekt obu leków na układ immunologiczny, natomiast w przypadku badań z buprenorfiną – nie zaobserwowano takiego efektu lub był nikły [140, 141]. Co ciekawe tramadol wykazywał w badaniach działanie immunostymulujące, co może wynikać z działania serotonergicznego tego leku [142, 143].

Podsumowując powyższe dane, można stwierdzić, że zgodnie z aktualnym stanem wiedzy buprenorfina i oksykodon charakteryzują się bardziej korzystnym profilem działań niepożądanych w porównaniu z (odpowiednio) fentanylem i morfiną. Mając na uwadze dbałość o bezpieczeństwo leczenia, należałoby zdaniem Autorki artykułu leki te stosować preferencyjnie (z wyboru; jak w każdym przypadku opioidoterapii – pod kontrolą efektu). Do czasu bliższego rozpoznania zagadnień związanych z ryzykiem powikłań neurotoksycznych po zastosowaniu morfiny oraz jej silnym działaniem immunosupresyjnym, zastosowanie morfiny należałoby ograniczyć do osób z bólem niepodatnym na inne opioidy, o krótkim przewidywanym czasie leczenia oraz do sytuacji kiedy zachodzi potrzeba szybkiego miareczkowania opioidu [3].

PODSUMOWANIE

Wzrasta liczba osób, które wymagają długotrwałego leczenia przeciwbólowego z użyciem opioidów. Wybór terapii pozostaje trudny. Musi opierać się na najlepszej wiedzy i uważnym monitorowaniu farmakoterapii. Problemem będzie zarówno uzyskanie satysfakcjonującej skuteczności utrzymującej się w czasie, jak również optymalne bezpieczeństwo.

Jeżeli dany opioid okaże się nieskuteczny, częściowo skuteczny lub spowoduje działania niepożądane, można zamienić go na inny lub zastosować terapię skojarzoną dwoma opioidami [10, 11, 14, 144–147]. Badania obserwacyjne i praktyka kliniczna wskazują, że taka strategia z reguły okazuje się skuteczna. Badania analizujące cechy różnicujące opioidy trwają i jak się wydaje wyniki tych badań powinny stać się podstawą sformułowania przyszłych zaleceń.

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Dostępne: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43944>.
2. Portenoy RK Opioid therapy for chronic non-malignant pain: current status. W: Progress in pain research and management, vol 1. Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain: new concepts and critical issues. Fields HL, Liebeskind JC (red.). IASP Publications, Seattle 1994; 247-287.
3. Kotlińska-Lemieszek A, Żylicz Z. Less well-known consequences of the long-term use of opioid analgesics: a comprehensive literature review. Drug Des Devel Ther 2022; 16: 251-264.
4. Silbermann M, Calimag MM, Eisenberg E i wsp. Evaluating pain management practices for cancer patients among health professionals: a global survey. J Palliat Med 2022; 25: 1243-1248.
5. Greco MT, Roberto A, Corli O i wsp. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. J Clin Oncol 2014; 32: 4149-4154.
6. Vadivelu N, Kai AM, Kodumudi V i wsp. The opioid crisis: a comprehensive overview. Curr Pain Headache Rep 2018; 22: 16.
7. Wood H, Dickman A, Star A, Boland JW. Updates in palliative care – overview and recent advancements in the pharmacological management of cancer pain. Clin Med (Lond) 2018; 18: 17-22.
8. Bennett M, Paice JA, Wallace M. Pain and opioids in cancer care: benefits, risks, and alternatives. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2017; 37: 705-713.
9. Chapman EJ, Edwards Z, Boland JW i wsp. Practice review: evidence-based and effective management of pain in patients with advanced cancer. Palliat Med 2020; 34: 444-453.
10. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S i wsp. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol 2012; 13: e58-68.
11. Fallon M, Giusti R, Aielli F i wsp. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2018; 29: iv166-91.
12. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain – United States, 2016. MMWR Recomm Rep 2016; 65: 1-49.
13. WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents. Geneva: World Health Organization, 2018. Dostępne: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537492/> (cytowane: 10.12.2022).
14. Wordliczek J, Kotlińska-Lemieszek A, Leppert W i wsp. Pharmacotherapy of pain in cancer patients – recommendations of the Polish Association for the Study of Pain, Polish Society of Palliative Medicine, Polish Society of Oncology, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy and Association of Polish Surgeons. Pol Przegl Chir 2018; 90: 55-84.
15. Paice JA, Bohlke K, Barton D i wsp. Use of opioids for adults with pain from cancer or cancer treatment: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2023; 41: 914-930.
16. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A i wsp. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. Cancer 1987; 59: 850-856.
17. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI i wsp. Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain. J Clin Oncol 2016; 34: 436-442.
18. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. Dostępne: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012508.pub2/full>.
19. Twycross R, Ross J, Kotlińska-Lemieszek A i wsp. Variability in response to drugs. J Pain Symptom Manage 2015; 49: 293-306.
20. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA i wsp. Oral paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2017; 7: CD012637.
21. McNicol ED, Ferguson MC, Haroutounian S i wsp. Single dose intravenous paracetamol or intravenous propacetamol for postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev 2016; 2016: CD007126.
22. Wiffen PJ, Wee B, Derry S i wsp. Opioids for cancer pain – an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev 2017; 7: CD012592.
23. Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2013; (7): CD003868.
24. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S i wsp. Oxycodone for cancer-related pain. Cochrane Database Syst Rev 2017; 8: CD003870.

25. Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ. Transdermal fentanyl for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (10): CD010270.
26. Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M i wsp. Buprenorphine for treating cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (3): CD009596.
27. Straube C, Derry S, Jackson KC i wsp. Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (9): CD006601.
28. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA i wsp. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD012638.
29. Corli O, Floriani I, Roberto A i wsp. Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids. *Ann Oncol* 2016; 27: 1107-1115.
30. Sivanesan E, Gitlin MC, Candiotti KA. Opioid-induced hallucinations: a review of the literature, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Anesth Analg* 2016; 123: 836-843.
31. Kotlińska-Lemieszek A, Bączyk E, Ciałkowska-Rysz A, Łuczak J. Morphine in the treatment of pain in patients with the advanced cancer. Do we know it well? How to use it safely? *Palliat Med* 2010; 2: 67-80.
32. Barnett M. Alternative opioids to morphine in palliative care: a review of current practice and evidence. *Postgrad Med J* 2001; 77: 371-378.
33. Kotlińska-Lemieszek A, Deskur-Śmielecka E. Safe pharmacotherapy of symptoms in patients with end-stage kidney disease – results of a questionnaire performed on physicians working in palliative care units. *Palliat Med* 2018; 9: 139-151.
34. Kotlińska-Lemieszek A. Drug interactions of opioid analgesics – weak opioids. *Palliat Med* 2011; 3: 11-18.
35. Kotlińska-Lemieszek A. Drug interactions of opioid analgesics – strong opioids. *Palliat Med* 2011; 3: 51-61.
36. Kotlińska-Lemieszek A, Klepstad P, Haugen DF. Clinically significant drug-drug interactions involving medications used for symptom control in patients with advanced malignant disease: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2019; 57: 989-998.e1.
37. Kotlińska-Lemieszek A, Klepstad P, Haugen DF. Clinically significant drug-drug interactions involving opioid analgesics used for pain treatment in patients with cancer: a systematic review. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 5255-5267.
38. James A, Williams J. Basic opioid pharmacology – an update. *Br J Pain* 2020; 14: 115-121.
39. Lutfy K, Cowan A. Buprenorphine: a unique drug with complex pharmacology. *Curr Neuropharmacol* 2004; 2: 395-402.
40. Webster L, Gudin J, Raffa RB i wsp. Understanding buprenorphine for use in chronic pain: expert opinion. *Pain Med* 2020; 21: 714-723.
41. Hartree C. Caution with nalbuphine in patients on long-term opioids. *Palliat Med* 2005; 19: 168.
42. Coluzzi F, Rullo L, Scerpa MS i wsp. Current and future therapeutic options in pain management: multi-mechanistic opioids involving both MOR and NOP receptor activation. *CNS Drugs* 2022; 36: 617-632.
43. Gudin J, Fudin J. A narrative pharmacological review of buprenorphine: a unique opioid for the treatment of chronic pain. *Pain Ther* 2020; 9: 41-54.
44. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 879-923.
45. Subedi M, Bajaj S, Kumar MS, Yc M. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomed Pharmacother* 2019; 111: 443-451.
46. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1112-1120.
47. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin syndrome: pathophysiology, clinical features, management, and potential future directions. *Int J Tryptophan Res* 2019; 12: 1178646919873925.
48. Romualdi P, Grilli M, Canonico PL i wsp. Pharmacological rationale for tapentadol therapy: a review of new evidence. *J Pain Res* 2019; 12: 1513-1520.
49. Baron R, Jansen JP, Binder A i wsp. Tolerability, safety, and quality of life with tapentadol prolonged release (PR) compared with oxycodone/naloxone PR in Patients with severe chronic low back pain with a neuropathic component: a randomized, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. *Pain Pract* 2016; 16: 600-619.
50. Poulain P, Berleur MP, Lefki S i wsp. Efficacy and safety of two methadone titration methods for the treatment of cancer-related pain: the EQUIMETH2 trial (methadone for cancer-related pain). *J Pain Symptom Manage* 2016; 52: 626-636.
51. Trafton JA, Ramani A. Methadone: a new old drug with promises and pitfalls. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13: 24-30.
52. McNicol ED, Ferguson MC, Schumann R. Methadone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5: CD012499.
53. Takemura M, Niki K, Okamoto Y i wsp. Tapentadol in cancer patients with neuropathic pain: a comparison of methadone, oxycodone, fentanyl, and hydromorphone. *Biol Pharm Bull* 2021; 44: 1286-1293.
54. Mercadante S. Opioid metabolism and clinical aspects. *Eur J Pharmacol* 2015; 769: 71-78.
55. Charakterystyka Produktów Leczniczych. Electronic medicines compendium (emc). Dostępne: <https://www.medicines.org.uk> (cytowane: 15.12.2022).
56. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 497-504.
57. The Renal Drug Database. Dostępne: <https://renaldrugdatabase.com> (cytowane: 15.12.2022).
58. Tobin DG, Lockwood MB, Kimmel PL i wsp. Opioids for chronic pain management in patients with dialysis-dependent kidney failure. *Nat Rev Nephrol* 2022; 18: 113-128.
59. Wilcock A, Charlesworth S, Prentice W i wsp. Prescribing in chronic severe hepatic impairment. *J Pain Symptom Manage* 2019; 58: 515-537.
60. Wilcock A, Charlesworth S, Twycross R i wsp. Prescribing non-opioid drugs in end-stage kidney disease. *J Pain Symptom Manage* 2017; 54: 776-787.
61. Soleimanpour H, Safari S, Shahsavari Nia K i wsp. Opioid drugs in patients with liver disease: a systematic review. *Hepat Mon* 2016; 16: e32636.
62. Bosilkovska M, Walder B, Besson M i wsp. Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications. *Drugs* 2012; 72: 1645-1669.
63. Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 613-624.
64. Ohtani M, Kotaki H, Sawada Y, Iga T. Comparative analysis of buprenorphine- and norbuprenorphine-induced analgesic effects based on pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 272: 505-510.
65. Feng XQ, Zhu LL, Zhou Q. Opioid analgesics-related pharmacokinetic drug interactions: from the perspectives of evidence based on randomized controlled trials and clinical risk management. *J Pain Res* 2017; 10: 1225-1239.
66. Stamer UM, Stüber F, Muders T, Musshoff F. Respiratory depression with tramadol in a patient with renal impairment and CYP2D6 gene duplication. *Anesth Analg* 2008; 107: 926-929.
67. Deskur-Śmielecka E, Kotlińska-Lemieszek A, Niemir ZI, Wiczorowska-Tobis K. Prevalence of renal impairment in palliative care inpatients: a retrospective analysis. *J Palliat Med* 2015; 18: 613-617.
68. Deskur-Śmielecka E, Kotlińska-Lemieszek A, Chudek J, Wiczorowska-Tobis K. Assessment of renal function in geriatric

- palliative care patients – comparison of creatinine-based estimation equations. *Clin Interv Aging* 2017; 12: 977-983.
69. Kang JH, Lee GW, Shin SH, Bruera E. Opioid withdrawal syndrome after treatment with low-dose extended-release oxycodone and naloxone in a gastric cancer patient with portal vein thrombosis. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: e15-17.
 70. Burns E, McWilliams K, Ross C. A cautionary tale of oral naloxone. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: e1-2.
 71. Mercadante S, Ferrera P, Adile C. High doses of oxycodone-naloxone combination may provide poor analgesia. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1471-1472.
 72. Walter C, Lötsch J. Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118A > G genetic variant for pain treatment. *Pain* 2009; 146: 270-275.
 73. Zhang X, Liang Y, Zhang N i wsp. The relevance of the OPRM1 118A > G genetic variant for opioid requirement in pain treatment: a meta-analysis. *Pain Physician* 2019; 22: 331-340.
 74. Rakvåg TT, Klepstad P, Baar C i wsp. The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. *Pain* 2005; 116: 73-78.
 75. Reyes-Gibby CC, Shete S, Rakvåg T i wsp. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. *Pain* 2007; 130: 25-30.
 76. Campa D, Gioia A, Tomei A i wsp. Association of ABCB1/MDR1 and OPRM1 gene polymorphisms with morphine pain relief. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 559-566.
 77. Mercer SL, Coop A. Opioid analgesics and P-glycoprotein efflux transporters: a potential systems-level contribution to analgesic tolerance. *Curr Top Med Chem* 2011; 11: 1157-1164.
 78. Coluzzi F, Scerpa MS, Rocco M, Fornasari D. The impact of P-glycoprotein on opioid analgesics: what's the real meaning in pain management and palliative care? *Int J Mol Sci* 2022; 23: 14125.
 79. Crews KR, Monte AA, Huddart R i wsp. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT genotypes and select opioid therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2021; 110: 888-896.
 80. Gasche Y, Daali Y, Fathi M i wsp. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 2004; 351: 2827-2831.
 81. Kotlińska-Lemieszek A, Zaporowska-Stachowiak I. Polypharmacy in hospice patients – current situation, threats associated with adverse effects and drug-drug interactions and therapeutical implications. *Palliat Med* 2013; 5: 79-87.
 82. Kotlińska-Lemieszek A, Paulsen Ø, Kaasa S, Klepstad P. Polypharmacy in patients with advanced cancer and pain: a european cross-sectional study of 2282 patients. *J Pain Symptom Manage* 2014; 48: 1145-1159.
 83. Kelly LE, Rieder M, van den Anker J i wsp. More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children. *Pediatrics* 2012; 129: e1343-1347.
 84. Madadi P, Koren G, Cairns J i wsp. Safety of codeine during breastfeeding: fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine. *Can Fam Physician* 2007; 53: 33-35.
 85. FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. Dostępne: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-restricts-use-prescription-codeine-pain-and-cough-medicines-and> (cytowane:12.02.2023)
 86. Matic M, Nijenhuis M, Soree B i wsp. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6 and opioids (codeine, tramadol and oxycodone). *Eur J Hum Genet* 2022; 30: 1105-1113.
 87. Corli O, Santucci C, Corsi N i wsp. The burden of opioid adverse events and the influence on cancer patients' symptomatology. *J Pain Symptom Manage* 2019; 57: 899-908.e6.
 88. Els C, Jackson TD, Kunyk D i wsp. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2017: CD012509.
 89. Kalso E, Edwards JE, Moore AR, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112: 372-380.
 90. Chou R, Turner JA, Devine EB i wsp. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a national institutes of health pathways to prevention workshop. *Ann Intern Med* 2015; 162: 276.
 91. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Castañón E i wsp. Chronic opioid therapy in long-term cancer survivors. *Clin Transl Oncol* 2017; 19: 236-250.
 92. Birthi P, Nagar VR, Nickerson R, Sloan PA. Hypogonadism associated with long-term opioid therapy: a systematic review. *J Opioid Manag* 2015; 11: 255-278.
 93. McWilliams K, Simmons C, Laird BJ, Fallon MT. A systematic review of opioid effects on the hypogonadal axis of cancer patients. *Support Care Cancer* 2014; 22: 1699-1704.
 94. Bawor M, Bami H, Dennis BB i wsp. Testosterone suppression in opioid users: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2015; 149: 1-9.
 95. Lamprecht A, Sorbello J, Jang C i wsp. Secondary adrenal insufficiency and pituitary dysfunction in oral/transdermal opioid users with non-cancer pain. *Eur J Endocrinol* 2018; 179: 353-362.
 96. De Vries F, Bruin M, Lobatto DJ i wsp. Opioids and their endocrine effects: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 1020-1029.
 97. Novy DM, Nelson DV, Koyyalagunta D i wsp. Pain, opioid therapy, and survival: a needed discussion. *Pain* 2020; 161: 496-501.
 98. Nguyen J, Luk K, Vang D i wsp. Morphine stimulates cancer progression and mast cell activation and impairs survival in transgenic mice with breast cancer. *Br J Anaesth* 2014; 113 Suppl 1: i4-13.
 99. Boland JW, Pockley AG. Influence of opioids on immune function in patients with cancer pain: from bench to bedside. *Br J Pharmacol* 2018; 175: 2726-2736.
 100. Boland JW, McWilliams K, Ahmedzai SH, Pockley AG. Effects of opioids on immunologic parameters that are relevant to anti-tumour immune potential in patients with cancer: a systematic literature review. *Br J Cancer* 2014; 111: 866-873.
 101. Shao YJ, Liu WS, Guan BQ i wsp. Contribution of opiate analgesics to the development of infections in advanced cancer patients. *Clin J Pain* 2017; 33: 295-299.
 102. Farmer AD, Gallagher J, Bruckner-Holt C, Aziz Q. Narcotic bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 361-368.
 103. Dzierżanowski T. Opioid induced bowel dysfunction in cancer patients. *Palliat Med* 2012; 4: 57-66.
 104. De Giorgio R, Zucco FM, Chiarioni G i wsp. Management of opioid-induced constipation and bowel dysfunction: expert opinion of an Italian multidisciplinary panel. *Adv Ther* 2021; 38: 3589-3621.
 105. Yue Q, Ma Y, Teng Y i wsp. An updated analysis of opioids increasing the risk of fractures. *PLoS One* 2020; 15: e0220216.
 106. Miller M, Stürmer T, Azrael D i wsp. Opioid analgesics and the risk of fractures among older adults with arthritis. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 430-438.
 107. Correa D, Farney RJ, Chung F i wsp. Chronic opioid use and central sleep apnea: a review of the prevalence, mechanisms, and perioperative considerations. *Anesth Analg* 2015; 120: 1273-1285.

108. Mubashir T, Nagappa M, Esfahanian N i wsp. Prevalence of sleep-disordered breathing in opioid users with chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2020; 16: 961-969.
109. Behzadi M, Joukar S, Beik A. Opioids and cardiac arrhythmia: a literature review. *Med Princ Pract* 2018; 27: 401-414.
110. Li L, Setoguchi S, Cabral H, Jick S. Opioid use for noncancer pain and risk of myocardial infarction amongst adults. *J Intern Med* 2013; 273: 511-526.
111. Carman WJ, Su S, Cook SF i wsp. Coronary heart disease outcomes among chronic opioid and cyclooxygenase-2 users compared with a general population cohort. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 754-762.
112. Singleton JH, Abner EL, Akpunonu PD i wsp. Association of nonacute opioid use and cardiovascular diseases: a scoping review of the literature. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e021260.
113. Ray WA, Chung CP, Murray KT i wsp. Prescription of long-acting opioids and mortality in patients with chronic non-cancer pain. *JAMA* 2016; 315: 2415-2423.
114. Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM i wsp. Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 85-92.
115. Chung CP, Dupont WD, Murray KT i wsp. Comparative out-of-hospital mortality of long-acting opioids prescribed for non-cancer pain: a retrospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2019; 28: 48-53.
116. Dublin S, Walker RL, Jackson ML i wsp. Use of opioids or benzodiazepines and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 1899-1907.
117. Kotlińska-Lemieszek A. Should midazolam drug-drug interactions be of concern to palliative care physicians? *Drug Saf* 2013; 36: 789-790.
118. Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T i wsp. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: a population-based nested case-control study. *PLoS Med* 2017; 14: e1002396.
119. Park TW, Saitz R, Ganoczy D i wsp. Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study. *BMJ* 2015; 350: h2698.
120. Yang BR, Oh IS, Li J i wsp. Association between opioid analgesic plus benzodiazepine use and death: a case-crossover study. *J Psychosom Res* 2020; 135: 110153.
121. Li Y, Delcher C, Wei YJJ i wsp. Risk of opioid overdose associated with concomitant use of opioids and skeletal muscle relaxants: a population-based cohort study. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 108: 81-89.
122. Musich S, Wang SS, Schaeffer JA i wsp. Safety events associated with tramadol use among older adults with osteoarthritis. *Popul Health Manag* 2021; 24: 122-132.
123. Lee M, Silverman SM, Hansen H i wsp. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2011; 14: 145-161.
124. Velayudhan A, Bellingham G, Morley-Forster P. Opioid-induced hyperalgesia. *BJA Edu* 2014; 14: 125-129.
125. Tompkins DA, Campbell CM. Opioid-induced hyperalgesia: clinically relevant or extraneous research phenomenon? *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15: 129-136.
126. Koppert W, Ihmsen H, Körber N i wsp. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain* 2005; 118: 15-22.
127. Dahan A, Yassen A, Bijl H i wsp. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br J Anaesth* 2005; 94: 825-34.128.
128. Abdulla A, Adams N, Bone M i wsp. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing* 2013; 42 Suppl 1: i1-57.
129. Boland JW, Boland EG. Pharmacological therapies for opioid induced constipation in adults with cancer. *BMJ* 2017; 358: j3313.
130. Aurilio C, Ceccarelli I, Pota V i wsp. Endocrine and behavioural effects of transdermal buprenorphine in pain-suffering women of different reproductive ages. *Endocr J* 2011; 58: 1071-1078.
131. Bliesener N, Albrecht S, Schwager A i wsp. Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 203-206.
132. Hallinan R, Byrne A, Agho K i wsp. Hypogonadism in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Int J Androl* 2009; 32: 131-139.
133. Rubinstein A, Carpenter DM. Elucidating risk factors for androgen deficiency associated with daily opioid use. *Am J Med* 2014; 127: 1195-1201.
134. Rubinstein AL, Carpenter DM. Association between commonly prescribed opioids and androgen deficiency in men: a retrospective cohort analysis. *Pain Med* 2017; 18: 637-644.
135. Coluzzi F, Billeci D, Maggi M, Corona G. Testosterone deficiency in non-cancer opioid-treated patients. *J Endocrinol Invest* 2018; 41: 1377-1388.
136. Franchi S, Moschetti G, Amodeo G, Sacerdote P. Do all opioid drugs share the same immunomodulatory properties? A review from animal and human studies. *Front Immunol* 2019; 10: 2914.
137. Suzuki M, Sakurada T, Gotoh K i wsp. Correlation between the administration of morphine or oxycodone and the development of infections in patients with cancer pain. *Am J Hosp Palliat Care* 2013; 30: 712-716.
138. Molina-Martínez LM, González-Espinosa C, Cruz SL. Dissociation of immunosuppressive and nociceptive effects of fentanyl, but not morphine, after repeated administration in mice: fentanyl-induced sensitization to LPS. *Brain Behav Immun* 2014; 42: 60-64.
139. Beilin B, Shavit Y, Hart J i wsp. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg* 1996; 82: 492-497.
140. Martucci C, Panerai AE, Sacerdote P. Chronic fentanyl or buprenorphine infusion in the mouse: similar analgesic profile but different effects on immune responses. *Pain* 2004; 110: 385-392.
141. Filipczak-Bryniarska I, Nazimek K, Nowak B i wsp. In contrast to morphine, buprenorphine enhances macrophage-induced humoral immunity and, as oxycodone, slightly suppresses the effector phase of cell-mediated immune response in mice. *Int Immunopharmacol* 2018; 54: 344-353.
142. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L i wsp. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg* 2000; 90: 1411-1414.
143. Gaspani L, Bianchi M, Limioli E i wsp. The analgesic drug tramadol prevents the effect of surgery on natural killer cell activity and metastatic colonization in rats. *J Neuroimmunol* 2002; 129: 18-24.
144. Kotlińska-Lemieszek A. Rotation, partial rotation (semi-switch), combining opioids, and titration. Does 'opioid plus opioid' strategy make a step forward on our way to improving the outcome of pain treatment? *J Pain Symptom Manage* 2010; 40: e10-12.
145. Schuster M, Bayer O, Heid F, Laufenberg-Feldmann R. Opioid rotation in cancer pain treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 135-142.
146. Mercadante S. Opioid combination: rationale and possible clinical applications. *Ann Palliat Med* 2013; 2: 189-196.
147. Reddy A, Yennurajalingam S, Bruera E. Dual opioid therapy using methadone as a coanalgesic. *Exp Op Drug Safety* 2015; 14: 181-182.