

Hiperalgacja wywołana opioidami – opis przypadku

Opioid induced hyperalgesia – case report

Krzysztof Brzeziński

Poradnia Leczenia Bólu, Instytut Medycyny Wsi w Lublinie

Streszczenie

Pacjentka leczona od 2009 r. z powodu zespołu bólowego po nieskutecznych operacjach kręgosłupa. Stwierdzono alodynię dotykową w zakresie obręczy biodrowej i kończyn dolnych. Natężenie bólu wynosiło 8/10 w skali numerycznej (*numerical rating scale* – NRS). Zastosowano fentanyl w systemie transdermalnym 50 µg/godz., morfinę o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 20 mg na bóle przebijające, amitriptylinę w dawce 50 mg/dobę oraz gabapentynę 900 mg/dobę. Po dwóch latach leczenia wystąpiły objawy w postaci zmniejszenia progu bólowego w zakresie całego ciała i uogólnionej alodynii, traktowane jako hiperalgacja. Zmniejszono dawkę fentanylu do 25 µg/godz., co nie złagodziło dolegliwości. Ze względu na intensyfikację opisywanych objawów dokonano rotacji opioidów, zastępując fentanyl buprenorfiną, początkowo w formie podjęzykowej, a następnie przezskórnej w dawce 70 µg/godz.

Hiperalgacja należy do rzadkich powikłań po przewlekłym stosowaniu opioidów. Zmniejszenie natężenia bólu i alodynii po rozpoczęciu leczenia buprenorfiną przezskórną może wskazywać właśnie na hiperalgację.

Słowa kluczowe: hiperalgacja wywołana opioidami, opioidy, leczenie bólu, ból nienowotworowy.

Abstract

The patient has been treated since 2009 for failed back surgery syndrome. She was diagnosed with tactile allodynia in the pelvic girdle and lower limbs. Pain intensity was rated 8/10 in the numerical rating scale (NRS). Fentanyl in transdermal system 50 µg/hr, immediate-release morphine 20 mg for breakthrough pain, amitriptyline 50 mg/day and gabapentin 900 mg/day were used. After two years of treatment symptoms of reduced pain threshold in the whole body and generalized allodynia occurred, which were recognized as hyperalgesia. Reduction of the fentanyl dose to 25 µg/hr gave no pain relief. Due to exacerbation of symptoms, opioid-rotation was carried out by replacing fentanyl with buprenorphine, initially administered sublingually, and then transdermally in the dose of 70 µg/hr.

Hyperalgesia is a complication of chronic use of opioids. Reduction of pain intensity and allodynia after the use of buprenorphine may confirm the validity of the diagnosis.

Key words: opioid-induced hyperalgesia, opioids, pain management, non-cancer pain.

Adres do korespondencji:

lek. med. Krzysztof Brzeziński, Poradnia Leczenia Bólu, Instytut Medycyny Wsi w Lublinie,
ul. Jaczewskiego 2, 20-090 Lublin, tel. 605 228 412, e-mail: k.brzezinski@op.pl

WPROWADZENIE

Leczenie bólu przewlekłego powinno zakładać przede wszystkim skuteczność i bezpieczeństwo stosowanych metod oraz występowanie możliwie niewielkiej liczby działań niepożądanych. Drabina analgetyczna Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) powstała jako algorytm porządkujący zasady stosowania leków różnych kategorii. Schemat ten zakłada, że rodzaj stosowanych leków zależy od natężenia bólu. W przypadku nie-

skuteczności terapii należy zatem słabe opioidy konsekwentnie zastępować opioidami z wyższego stopnia drabiny analgetycznej. Zasady te weszły do kanonu praktyki lekarskiej w leczeniu bólu nowotworowego, natomiast budzą nadal pewne kontrowersje w przypadkach nienowotworowych zespołów bólowych [1]. Wciąż często odmawia się pacjentom leczenia opioidami jedynie dlatego, że ich schorzenie nie mieści się na arbitralnie określonej liście chorób. Ustalając zasady refundacji, to urzędnicy, a nie lekarze decydują, które leki pacjent będzie mógł zastoso-

wać. Dzieje się tak pomimo doświadczeń klinicznych potwierdzających skuteczność opioidów w przypadkach chorób nienowotworowych [2, 3].

Stosowanie silnych opioidów może spowodować wystąpienie objawów niepożądanych [4] w postaci uzależnienia lub tolerancji na opioidy. Innym rzadkim zjawiskiem podczas długotrwałej terapii jest hiperalgeza (*opioid-induced hyperalgesia* – OIH), polegająca na paradoksalnym zwiększeniu natężenia bólu po podniesieniu dawki opioidu [5]. Poniżej przedstawiono przypadek pacjentki, u której zaobserwowano podobny mechanizm.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka była leczona w Poradni Leczenia Bólu Instytutu Medycyny Wsi w Lublinie od 2009 r. z powodu zespołu bólowego po nieskutecznych operacjach kręgosłupa. Operowano ją w 2001 r. z powodu dyskopatii lędźwiowo-krzyżowej, do zabiegu została zakwalifikowana po 4-miesięcznym okresie ciężkiego zespołu korzeniowego z niedowładem lewej kończyny dolnej. Uzyskano niewielkie zmniejszenie nasilenia bólu bez poprawy funkcji motorycznej. W 2004 r. wystąpił ból karku i potylicy, drętwienia ust i niedowład lewej kończyny górnej. Wykonano badanie rezonansu magnetycznego szyjnego odcinka kręgosłupa, stwierdzając cechy protruzji krążków międzykręgowych C4-C5 i C5-C6 z uciskiem worka oponowego. Wykonano discektomię ze spondylodezą na poziomach C4-C5 i C5-C6. Po operacji nie uzyskano zmniejszenia bólu, więc chorą skierowano do dalszego leczenia rehabilitacyjnego. Podano sterydy w okolicy otworu międzykręgowego C6 i stosowano zabiegi rehabilitacyjne, nie uzyskano jednak poprawy. Z powodu utrzymujących się dolegliwości bólowych w okolicy kręgosłupa lędźwiowego ze współistnieniem bólu w zakresie unerwienia korzeni L4-L5 wykonano powtórnie badanie metodą rezonansu magnetycznego kręgosłupa lędźwiowego. Stwierdzono zmiany bliznowate w okolicy korzenia L5 uciskające worek oponowy. Pacjentka nie zgodziła się na kolejną interwencję neurochirurgiczną.

Leczenie przeciwbólowe rozpoczęto od stosowania buprenorfiny podjęzykowo w dawce 0,6 mg/dobę, a następnie 1,2 mg/dobę w 3 dawkach podzielonych. Włączono do leczenia buprenorfinę w postaci przezskórnej w dawce 52,5 µg/godz., a następnie 70 µg/godz., dołączając karbamazepinę w dawce 600 mg/dobę w 3 dawkach podzielonych. Po kilku tygodniach wystąpiły odczyny skórne po przyklejeniu kolejnego plastra. Pacjentkę skierowano do dalszego leczenia w Poradni Leczenia Bólu.

W chwili przyjęcia chora była w stanie ogólnym dobrym, poruszała się wyłącznie przy użyciu balkonika. Zgłaszała dolegliwości bólowe w zakresie szyi

i karku, promieniujące obustronnie do barków i kończyn górnych, a także ból krzyża promieniujący do kończyn dolnych. Stwierdzono alodynię dotykową w zakresie obręczy biodrowej i kończyn dolnych. Natężenie bólu pacjentka określała na 8/10 w skali numerycznej (*numerical rating scale* – NRS). Ból przerywał sen każdej nocy, w trakcie doby występowało 4–5 epizodów bólów przebijających, ocenianych przez chorą na 10/10 w skali NRS.

Ze względu na odczyny skórne po zastosowaniu buprenorfiny przezskórnej dokonano zamiany opioidów na fentanyl transdermalny w dawce 50 µg/godz. i morfinę o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 20 mg na bóle przebijające. Jako leki adiuwantowe zastosowano amitryptylinę w dawce 50 mg w 2 dawkach podzielonych i gabapentynę, stopniowo zwiększając dawkę do 900 mg w 3 dawkach podzielonych. Po 14 dniach leczenia uzyskano zmniejszenie natężenia bólu do 4/10 w skali NRS, epizody bólu w nocy zdarzały się 2–3 razy w tygodniu, a bóle przebijające 2–3 razy na dobę i miały natężenie 6/10 w skali NRS.

Stan pacjentki w trakcie leczenia nie ulegał większym zmianom, natężenie bólu pozostawało na opisanym wyżej poziomie, bóle przebijające zwiększały okresowo natężenie do 8–9/10 wg NRS, co korygowano zwiększaniem dawek leków ratunkowych. Po dwóch latach stosowanego leczenia zaobserwowano zmniejszenie progu bólowego w zakresie całego ciała i uogólnioną alodynię, traktowaną jako hiperalgezę. Zmniejszono dawkę fentanylu do 25 µg/godz., co nie złagodziło dolegliwości. Ze względu na intensyfikację objawów dokonano kolejnej rotacji opioidów, włączając po raz kolejny buprenorfinę, początkowo w formie podjęzykowej, a następnie przezskórnej. Tym razem nie wystąpiły już odczyny skórne po zastosowaniu plastra z buprenorfiną, a dawkę skuteczną 70 µg/godz. udało się osiągnąć po 3 tygodniach leczenia. Na bóle przebijające pacjentka stosuje buprenorfinę podjęzykowo w dawce 0,2 mg. Okresowo, na czas 2 tygodni, do leczenia włączane są niesteroidowe leki przeciwzapalne. Leczenie wg opisanego schematu utrzymywane jest nadal z dobrym skutkiem (NRS w spoczynku 3–4/10, bóle przebijające 1–2 razy na dobę).

DYSKUSJA

Mechanizm powstawania zjawiska zwanego hiperalgezą wywołaną opioidami nie jest do końca poznany i prace nad tym zagadnieniem trwają nadal. Prawdopodobnie dużą rolę odgrywają w nim zmiany modulacji potencjału błonowego [6], zahamowanie aktywności adenylocyklazy [7], zmiana wrażliwości na ligandy receptora opioidowego [8] lub zmiana aktywności zstępującego układu hamującego bodźce bólowe [9], prawdopodobny jest także udział receptorów NMDA w jego powstawaniu [10]. Dokładne omó-

wienie wszystkich możliwych mechanizmów odpowiedzialnych za występowanie hiperalghezji przekracza ramy niniejszego artykułu.

Zjawisko OIH opisano w przypadkach stosowania dużych dawek fentanylu [11], alfentanylu [12] lub remifentanylu [13], jako zwiększone zapotrzebowanie na morfinę podawaną w bezpośrednim okresie pooperacyjnym [14]. Opisywano również podobne zjawiska wśród pacjentów używających dużych dawek opioidów w trakcie leczenia bólu w przebiegu chorób nowotworowych [15].

Należy jednak zastrzec, że doniesienia te brały pod uwagę modele doświadczalne bólu, jak również chorych, u których występował ostry ból pooperacyjny lub „ból nowotworowy”. Piśmiennictwo na temat problemu hiperalghezji w przebiegu leczenia chorób nie-nowotworowych jest bardzo ubogie, dlatego trudno wyciągać wnioski, czy opisywany zespół może również występować u pacjentów niecierpiących na nowotwór. Wychodząc z założenia, że leczenie opioidami nie różni się pod względem mechanizmu działania w tych dwóch grupach pacjentów, można przypuszczać, że zjawisko to może występować również często w obydwu grupach. Nie rozstrzygnięto, jaka jest przyczyna powstania hiperalghezji, dlatego nie mamy obecnie jasno sformułowanych wytycznych pozwalających rozpoznać ten proces. Częstość występowania hiperalghezji jest bardzo zróżnicowana, ponieważ opisywano OIH zarówno po dużych dawkach, jak i po długotrwałym stosowaniu dawek standardowych. Jednak nie stwierdzono zależności między występowaniem tego zjawiska a stężeniem opioidów w surowicy. Można to tłumaczyć tym, że niektóre leki krążą w krwiobiegu i poddają się badaniu, a część z nich wpływa bezpośrednio na receptory (dlatego jest to zagadnienie raczej z zakresu farmakodynamiki).

Z punktu widzenia klinicysty istotnym problemem jest sytuacja, kiedy należałoby brać pod uwagę, że opisane przez pacjenta objawy mogą sugerować wystąpienie hiperalghezji. Jedynymi objawami dającymi podstawę do takiego stwierdzenia są: zwiększenie natężenia bólu, brak odpowiedzi przeciwbólowej na zwiększenie dawek dotychczas stosowanych leków i pojawienie się alodynii. Empirycznym potwierdzeniem OIH jest zmniejszenie natężenia bólu po redukcji dawki, zastosowaniu małych dawek antagonistów receptorów μ lub dokonaniu rotacji opioidu [16].

Należałoby sądzić, że opisywane zjawisko powinno występować u wielu pacjentów leczonych opioidami, ale badania Reznikova i wsp., przeprowadzone na dużej grupie pacjentów, nie potwierdziły tej tezy [17]. W badaniach porównywano grupy pacjentów „nowotworowych” i „nienowotworowych” leczonych słabymi i silnymi opioidami, autorzy zaś nie stwierdzili występowania hiperalghezji w żadnej z badanych grup. Ostatnio opublikowano pracę oceniającą zmiany odczuwania bólu przez pacjentów leczonych

z powodu niespecyficznego bólu krzyża [18]. Analizie poddano 3 grupy badanych: zdrowych ochotników, pacjentów leczonych opioidami i leczonych za pomocą nieopiodowych środków przeciwbólowych. Po 6-miesięcznej obserwacji nie stwierdzono znaczących różnic w reakcji na bodźce termiczne. Tak więc zarówno badanie Wong i wsp., jak i innych autorów [19] nie potwierdza tezy, jakoby hiperalghezja była zjawiskiem często spotykanym wśród pacjentów przewlekle leczonych opioidami.

Powstaje w tej sytuacji pytanie: jak często występuje hiperalghezja? Fishbain i wsp. [20] dokonali krytycznej oceny literatury dotyczącej tego problemu i stwierdzili, że zjawisko to opisywane jest najczęściej w doświadczeniach modelowych na gryzoniach lub na zdrowych ochotnikach, gdzie opioidy podawane są dożylnie. Modele wywoływania bólu znacznie różnią się między sobą, dlatego nie można wyciągać z tych badań jednoznacznych wniosków. Prace omawiające hiperalghezję w trakcie leczenia pacjentów z przewlekłymi zespołami bólowymi to najczęściej opisy przypadków [21]. Podobne spostrzeżenia przedstawili autorzy zbiorczych opracowań analizujących doniesienia dotyczące zarówno patofizjologii, jak i możliwości terapeutycznych w OIH [22, 23].

Jednym ze sposobów postępowania w przypadku domniemanej lub stwierdzonej OIH jest zmiana opioidu na buprenorfinę, która (przynajmniej z teoretycznego punktu widzenia) powinna zapewnić właściwą analgezję, bez niebezpieczeństwa wywołania lub pogłębienia objawów hiperalghezji [24]. Autorzy opracowań zbiorczych podkreślają jednak, że wymaga to dalszych badań klinicznych [2]. Opisany przypadek pacjentki po wielokrotnej, nieudanej operacji kręgosłupa traktowany był przez autora jako hiperalghezja wywołana opioidami. Dyskusyjne pozostaje, czy rozpoznanie było poprawne, ponieważ ze względów technicznych nie można było przeprowadzić dokładnego badania potwierdzającego obniżenie progu bólowego. Jedynymi okolicznościami uzasadniającymi takie podejście do problemu były brak reakcji na zwiększenie dawki dotychczas stosowanego opioidu i zmniejszenie się dolegliwości po wprowadzeniu do leczenia buprenorfiny, a więc rozpoznanie *ex juvantibus*.

Zjawisko hiperalghezji należy więc traktować jako jedno z możliwych, choć rzadkich powikłań obserwowanych podczas leczenia opioidami przewlekłych zespołów bólowych. Dalsze badania powinny być przeprowadzone w celu ustalenia mechanizmu powstawania i symptomatologii pozwalającej na rozpoznanie OIH z dużym prawdopodobieństwem.

Obowiązkiem lekarzy jest zatem dbałość o komfort życia pacjentów poprzez wdrażanie skutecznego leczenia i uważne śledzenie możliwych działań niepożądanych. W opinii autora w doborze leku najważniejszym czynnikiem jest natężenie bólu, a to, czy

pacjent cierpi z powodu choroby nowotworowej czy nienowotworowej, ma znaczenie marginalne. Wyniki niektórych badań wskazują na znacznie niższą jakość życia chorych leczonych przewlekle z powodów chorób innych niż nowotworowe [25]. W dyskusjach na temat etyki zawodu lekarza można się spotkać z tezą, że właściwe leczenie bólu to spełnienie podstawowych praw człowieka [26, 27].

PODSUMOWANIE

Jednym z objawów niepożądanych stosowania opioidów jest hiperalgezia. Nasza wiedza na temat mechanizmu powstawania tego zjawiska jest nadal niedostateczna, jednak należy wnikliwie rozważyć możliwość wystąpienia OIH u pacjentów zgłaszających zwiększenie natężenia bólu w trakcie prowadzonego leczenia. Jednym ze sposobów postępowania w takich przypadkach jest zastosowanie buprenorfiny.

PIŚMIENICTWO

- Eriksen J., Sjøgren P., Bruera E. i wsp. Critical issues on chronic non-cancer pain: an epidemiological study. *Pain* 2006; 125: 172-179.
- Sng B.L., Schug S.A. The role of opioids in managing chronic non-cancer pain. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38: 960-966.
- Portenoy R.K., Foley K.M. Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases. *Pain* 1986; 25: 171-176.
- Orońska A. Działania niepożądane opioidów. *Med Paliat Prakt* 2008; 2: 155-163.
- Koppert W. Opioid-induced hyperalgesia – pathophysiology and clinical relevance. *Acute Pain* 2007; 9: 21-34.
- Claphan D.E., Neer D.J. G protein subunits. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 167-203.
- Aimone L.D., Yaksh T.L. Opioid modulation of capsaicin-evoked release of substance P from rat spinal cord in vivo. *Peptides* 1989; 10: 1127-1131.
- Borgland S.L. Acute opioid receptor desensitization and tolerance: is there a link? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 147-154.
- Heinricher M.M., Morgan M.M., Fields H.L. Direct and indirect actions of morphine on medullary neurons that modulate nociception. *Neuroscience* 1992; 48: 533-543.
- Rivat C., Laulin J.P., Corcuff J.B. i wsp. Fentanyl enhancement of carrageenan-induced longlasting hyperalgesia in rats: prevention by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine. *Anesthesiology* 2002; 96: 381-391.
- Celerier E., Rivat C., Jun Y. i wsp. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology* 2000; 92: 465-472.
- Kissin I., Lee S.S., Arthur G.R., Bradley Jr E.L. Time course characteristics of acute tolerance development to continuously infused alfentanil in rats. *Anesth Analg* 1996; 83: 600-605.
- Vinik H.R., Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in human. *Anesth Analg* 1998; 86: 1307-1311.
- Koppert W., Schmelz M. The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21: 65-83.
- Żylicz Z., Krajnik M. Hiperalgezia 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.
- Reznikov I., Pud D., Eisenberg E. Oral opioid administration and hyperalgesia in patients with cancer or chronic nonmalignant pain. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 311-318.
- Wang H., Akbar M., Weinsheimer N. i wsp. Longitudinal observation of changes in pain sensitivity during opioid tapering in patients with chronic low-back pain. *Pain Med* 2011; 12: 1720-1726.
- Fishbain D., Lewis J.L., Gao J. Are psychoactive substance (opioid)-dependent chronic pain patients hyperalgesic? *Pain Practice* 2011; 11: 337-343.
- Fishbain D.A., Cole B., Lewis J.E. Do opioids induce hyperalgesia in humans? An Evidence-based structured review. *Pain Med* 2009; 10: 829-839.
- Żylicz Z. Hiperalgezia wywołana opioidami leczona małymi dawkami naloksonu. *Pol Med Paliat* 2004; 3: 67-69.
- Lee M., Silverman S., Hansen H. i wsp. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2011; 14: 145-161.
- Angst M.S., Clark J.D. Opioid-induced hyperalgesia. A qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006; 104: 570-587.
- 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.
- Fredheim O.M.S., Kaasa S., Fayers P. i wsp. Chronic non-malignant pain patients report as poor health-related quality of life as palliative cancer patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 143-148.
- Brennan F., Carr D.B., Cousins M. Pain management: a fundamental human right. *Anesth Analg* 2007; 105: 205-221.
- Anwari J.S. Pain management: citizenship or human right? *Anesth Analg* 2008; 106: 678.