

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Otrzymano: 15.05.2008 • Poprawiono: 22.05.2008 • Zaakceptowano: 22.05.2008

Powikłania farmakoterapii bólu *Adverse drug reactions in pain pharmacotherapy*

Jarosław Woron^{1,2}, Jerzy Wordliczek³, Iwona Filipczak-Bryniarska³,
Jan Dobrogowski⁴

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

² Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie

³ Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej Katedry Chorób Wewnętrznych i Gerontologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

⁴ Zakład Badania i Leczenia Bólu Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie



Streszczenie

Leki przeciwbólowe są jednymi z najczęściej używanych leków w praktyce klinicznej. Wiele z nich dostępnych jest bez recepty. Leki przeciwbólowe mogą być przyczyną występowania w praktyce klinicznej działań niepożądanych, których ryzyko wystąpienia zwiększa się w niektórych grupach pacjentów oraz podczas stosowania polifarmakoterapii. Wiele grup leków przeciwbólowych może indukować objawy niepożądane pod postacią gastrotoksyczności, neurotoksyczności, hepatotoksyczności oraz innych objawów ze strony przewodu pokarmowego oraz ośrodkowego układu nerwowego. *Anestezjologia i Ratownictwo 2008; 2: 177-184.*

Słowa kluczowe: leki przeciwbólowe, farmakoterapia bólu, działania niepożądane

Summary

Analgesics are the most frequently prescribed drugs. Most of them are widely available and purchased without prescription. They are used very often in various chronic diseases. Increased incidence of adverse effects after these drugs is connected with the lack of good information for patients about the risk of taking analgesics for a long time, polypharmacy and wide media advertising.

The fact the various drugs often induce similar adverse reactions e.g. gastrotoxicity, nephrotoxicity, hepatotoxicity, unwanted skin reaction, and adverse reactions from gastrointestinal tract and central nervous system. *Anestezjologia i Ratownictwo 2008; 2: 177-184.*

Keywords: analgesics, pain pharmacotherapy, adverse drug reactions

Niepożądane działania leków stosowanych w farmakoterapii bólu stanowią narastający problem zarówno w lecznictwie ambulatoryjnym, jak i szpitalnym. Leki przeciwbólowe są jednymi z najczęściej sto-

sowanych, a Polacy zajmują obecnie 3 miejsce w świecie po Amerykanach i Francuzach, jeżeli chodzi o zużycie leków przeciwbólowych.

Istotnym problemem, który potęguje ryzyko wystę-

powodzenia działań niepożądanych w leczeniu bólu jest fakt, że - jak wynika z danych Polskiego Towarzystwa Badań Bólu - głównymi kryteriami w wyborze leku przeciwbólowego w polskich szpitalach jest jego cena, dostępność oraz przyzwyczajenie. Wynika z tego jednoznacznie, że kryterium bezpieczeństwa nie jest powszechnie uznanym czynnikiem warunkującym wybór leku przeciwbólowego. Tymczasem, jeżeli przyjrzymy się statystykom, to niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), najczęściej stosowane z wielu dostępnych grup leków przeciwbólowych, są odpowiedzialne za ¼ wszystkich działań niepożądanych. Hospitalizacje w wyniku ciężkich powikłań po zastosowaniu NLPZ plasują się w pierwszej piątce przyczyn przyjęć do szpitali [1].

A zatem problem wyboru leku przeciwbólowego nie może ograniczać się wyłącznie do kryteriów ceny leku, często błędnie utożsamianej z kosztem farmakoterapii i skuteczności, gdyż są to kryteria niewystarczające dla zapewnienia pacjentowi racjonalnej farmakoterapii bólu.

Istnieje wiele dowodów, że racjonalizacja i indywidualizacja farmakoterapii bólu przynosi znaczne korzyści zarówno dla pacjenta, jak i dla systemu opieki zdrowotnej.

Czynniki, które należy uwzględnić w wyborze leku przeciwbólowego to:

- rodzaj bólu,
- wiek pacjenta i wynikające z tego zmiany w farmakokinetyce leków, które powodują występowanie różnic w częstości działań niepożądanych. Nie można także zapominać o ograniczeniach wiekowych do stosowania leków przeciwbólowych (niemowlęta, dzieci, osoby w podeszłym wieku),
- schorzenia współistniejące, kiedy tolerancja leczenia przeciwbólowego może być zależna od niekorzystnych interakcji lek-choroba oraz szczególne okresy w życiu pacjentów, np. okres ciąży i karmienia, kiedy zmienia się ocena stosunku korzyści/ryzyko,

- inne równocześnie przyjmowane przez pacjenta leki, aby nie indukować niekorzystnych interakcji zarówno farmakokinetycznych, jak i farmakodynamicznych,
- przeprowadzenie wywiadu co do występowania w przeszłości polekowych działań niepożądanych, aby nie narażać powtórnie pacjenta na ryzyko wystąpienia powikłań farmakoterapii [2].

Dla wyboru leku przeciwbólowego oraz dla ryzyka wystąpienia polekowych działań niepożądanych istotne znaczenia ma mechanizm działania stosowanych leków.

NLPZ, których głównym mechanizmem działania jest hamowanie aktywności cyklooksygenazy, a co za tym idzie hamowanie syntezy prostanoidów o działaniu probólowym i prozapalnym, powodują równocześnie zaburzenie homeostazy w wielu tkankach i narządach, w których prostanoidy odgrywają istotne funkcje fizjologiczne. Dotyczy to w szczególności przewodu pokarmowego, nerek, układu rozrodczego, układu krwiotwórczego oraz układu sercowo-naczyniowego, gdzie prostaglandyny syntetyzowane są głównie przy użyciu cyklooksygenazy 1 (COX-1), nie wolno także zapominać, że cyklooksygenaza 2 (COX-2) może w wielu tkankach mieć charakter konstytutywny. Uświadomienie tego faktu nabrało szczególnego znaczenia po wycofaniu z rynku farmaceutycznego w 2004 roku rofekoksybu (Vioxx), który zastosowany u pacjentów z współistniejącymi czynnikami ryzyka wystąpienia ostrych incydentów wieńcowych, spowodował w wielu przypadkach zgon pacjentów, właśnie jako skutek niepożądanego działania leku.

Wprowadzenie do farmakoterapii bólu koksycybów, leków wybiórczo blokujących aktywność COX-2, opierało się na teorii istnienia 2 form cyklooksygenazy konstytutywnej (COX-1) i indukowanej (COX-2). Sądzono, że wybiórcze zablokowanie COX-2 bez naruszania funkcji COX-1, spowoduje zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w szczególności ze strony przewodu pokarmowego i nerek. Jak okazało się

Tabela 1. Wpływ nieopioidowych leków przeciwbólowych na poszczególne izoformy cyklooksygenazy

Preferencyjne inhibitory COX-1	Leki o podobnym działaniu na COX-1 i COX-2	Preferencyjne inhibitory COX-2	Selektywne inhibitory COX-2	Leki przeciwbólowe pozbawione działania przeciwzapalnego
aspiryna indometacyna acemetacyna ketoprofen	naproksen ibuprofen, piroksydam, diklofenak, nabumeton	nimesulid meloksydam	celekoksyb	metamizol paracetamol

w trakcie stosowania koksylów, COX-2 w wielu tkankach - w tym w śródbłonku - pełni funkcję konstytutywną, będąc m.in. w układzie sercowo-naczyniowym głównym źródłem prostacykliny.

W ciągu ostatnich lat z rynku farmaceutycznego wycofano, ze względu na indukowanie ciężkich działań niepożądanych (hepatotoksyczność, ciężkie skórne objawy niepożądane), następną koksyl - waldekoksyl i lumrakoksyl.

Stąd też dla określenia ryzyka wystąpienia większości działań niepożądanych indukowanych przez NLPZ niezwykle pomocny jest profil cykloksygenazowego działania tej grupy leków. Wpływ nieopioidowych leków przeciwbólowych na poszczególne izoenzymy cykloksygenazy przedstawiono w tabeli 1.

Z praktycznego punktu widzenia należy stwierdzić, że im bardziej lek hamuje aktywność COX-1, tym większe jest ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w szczególności ze strony przewodu pokarmowego, nerek oraz układu oddechowego [3].

Najczęstszymi powikłaniami stosowania NLPZ są objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego i to zarówno pod postacią gastropatii, jak i enteropatii.

Grupą szczególnie narażoną na wystąpienie tych powikłań są osoby w podeszłym wieku. Ponad 80% wszystkich działań niepożądanych w następstwie stosowania NLPZ występuje w pierwszym miesiącu

leczenia, stąd też błędny jest pogląd, że krótkotrwałe stosowanie NLPZ nie wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Każdego roku u 2-5% pacjentów przyjmujących NLPZ dochodzi do rozwoju powikłań polekowych, a w ich konsekwencji do ponad 20 000 zgonów rocznie [4].

U 30-50% osób przewlekłe przyjmujących NLPZ, podczas badań endoskopowych stwierdza się nadżerki błony śluzowej żołądka, a aż 40% wrzodów występujących w następstwie stosowania NLPZ nie powoduje żadnych objawów.

Oprócz podeszłego wieku do czynników ryzyka wystąpienia uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego zaliczamy:

- unieruchomienie,
- niewydolność krążenia,
- równoczesne stosowanie innych leków o działaniu ulcerogennym,
- wysoką dawkę NLPZ,
- równoczesne stosowanie H2 blokerów, które nie zmniejszają ryzyka uszkodzenia przewodu pokarmowego, natomiast maskują jego objawy,
- chorobę wrzodową w wywiadzie,
- palenie papierosów.

Leki, które nasilają gastrotoksyczność NLPZ przedstawiono w tabeli 2 [5].

Mechanizm uszkadzającego wpływu NLPZ na przewód pokarmowy związany jest głównie

Tabela 2. Leki nasilające gastrotoksyczność NLPZ

Lek/grupa leków nasilających gastrotoksyczność NLPZ	Mechanizm interakcji
Równoczesne stosownie 2 lub większej liczby NLPZ	Łączenie NLPZ stosowanych systemowo jest błędem. Połączenie takie nie wykazuje synergizmu terapeutycznego, natomiast powoduje występowanie synergizmu działań niepożądanych
Glikokortykosteroidy	Synergiczny efekt ulcerogenny
Bifosfoniany stosowane doustnie	Bifosfoniany stosowane doustnie mogą uszkadzać górny odcinek przewodu pokarmowego potęgując efekt ulcerogenny NLPZ
Doustne leki przeciwzakrzepowe	Wzrost ryzyka krwawień ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego
Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny	Hamują wychwyt zwrotny serotoniny przez płytki krwi, upośledzając w ten sposób hemostazę miejscową
Spironolakton	Hamuje procesy włóknienia, które towarzyszą gojeniu uszkodzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego. U osób stosujących jednocześnie NLPZ i spironolakton ryzyko względne uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego wzrasta 7-krotnie
Mukolityki oraz leki wykrztuśne	Depolimeryzują śluz oraz mogą działać drażniąco na śluzówkę przewodu pokarmowego potęgując niekorzystny efekt działania NLPZ

z zahamowaniem syntezy prostaglandyn o działaniu gastroprotekcyjnym, które regulują podśluzówkowy przepływ krwi oraz produkcję wodorowęglanów. Dodatkowo NLPZ jako słabe kwasy, w kwaśnym pH żołądka są niezjonizowane i dlatego dobrze dyfundują do komórek nabłonkowych, gdzie panuje fizjologiczne pH. Tam NLPZ ulegają jonizacji, a zatem są nierozpuszczalne w tłuszczach i nie mogą dyfundować z komórek nabłonkowych powodując ich uszkodzenie. Dodatkowo NLPZ stymulują przyleganie leukocytów do śródbłonka naczyń upośledzając przepływ krwi oraz mają zdolność do hamowania angiogenezy i proliferacji komórek, upośledzając naprawę uszkodzenia.

NLPZ mogą także zmniejszać objętość soku żołądkowego, nie zmniejszając zawartości jonów wodorowych, a zatem konsekwencją tego jest zwiększenie siły uszkadzającej kwasu [6].

U pacjentów z współistniejącymi czynnikami ryzyka uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego należy rozważyć profilaktyczne stosowanie inhibitorów pompy protonowej. W sytuacji istnienia zakażenia *Helicobacter pylori*, należy przed rozpoczęciem stosowania NLPZ zastosować leczenie eradykacyjne.

NLPZ, z racji hamowania syntezy, głównie prostaglandyn serii E, mogą upośledzać filtrację kłębuszkową i mogą być przyczyną wystąpienia ostrej niezapalnej niewydolności nerek. Także w tym przypadku, im większa wybiórczość działania leku na COX-1, tym większe ryzyko wystąpienia tego powikłania. Konsekwencją redukcji syntezy prostaglandyn w nerkach jest zatrzymanie wody w organizmie, co zwiększa ryzyko zaostrzenia przebiegu niewydolności krążenia. Zwiększenie wypełnienia łóżyska naczyniowego wraz ze zmniejszeniem syntezy naczyniorozszerzających prostaglandyn może powodować wzrost ciśnienia krwi, a u osób leczonych z powodu nadciśnienia może spowodować pogorszenie jego kontroli.

NLPZ mogą także powodować ostre śródmiąższowe zapalenie nerek jako wynik reakcji nadwrażliwości.

NLPZ mogą także indukować hepatotoksyczność. W następstwie podawania NLPZ może dojść do zaburzeń metabolicznych hepatocyta, stresu oksydacyjnego oraz indukcji apoptozy. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów stosujących diklofenak oraz nimesulid. Diklofenak może powodować bezpośredni efekt uszkodzenia hepatocyta [7]. Natomiast nimesulid, ze względu na ryzyko indukowania hepatotoksyczno-

ści, został wycofany z rynku farmaceutycznego Irlandii i Włoch. W krajach, w których nimesulid jest dostępny zalecono, aby nie stosować go dłużej niż 14 dni oraz zalecono informowanie pacjentów, przy wystąpieniu jakich objawów niepożądanych należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem, który zalecił stosownie leku.

Zmiany w metabolizmie prostaglandyn indukowane przez NLPZ mogą być przyczyną wystąpienia reakcji nadwrażliwości. W praktyce klinicznej rozróżniamy 2 postacie nadwrażliwości:

1. postać skórna - związana z wystąpieniem rumienia, pokrzywki oraz obrzęku naczynioruchowego w czasie od 15 minut do 24 godzin od podania NLPZ,
2. astma aspirynowa, objawiająca się występowaniem duszności po podaniu aspiryny lub innych NLPZ. Objawy nadwrażliwości występują również po miejscowej aplikacji NLPZ.

Warto pamiętać, że w astmie aspirynowej krzyżowa nadwrażliwość na aspirynę i inne NLPZ występuje w 95-98% przypadków.

Skóra, jako miejsce pozawątrobowego metabolizmu leków, jest narządem szczególnie predysponowanym do występowania reakcji nadwrażliwości.

Po zastosowaniu NLPZ mogą wystąpić również reakcje fototoksyczne, stąd zalecenie, aby podczas stosowania NLPZ nie ekspozować się na światło słoneczne.

Niepożądanym efektem działania NLPZ może być także uszkodzenie układu krwiotwórczego. W praktyce najczęściej mamy do czynienia z wystąpieniem anemii plastycznej (indometacyna, diklofenak, fenylbutazon, piroksydam) oraz agranulocytozy.

Jak już wspomniano, od momentu wycofania z rynku farmaceutycznego rofekoksybu, inaczej oceniamy ryzyko sercowo-naczyniowe związane ze stosowaniem NLPZ. Zgodnie z aktualnymi publikacjami [8] na temat stosowania NLPZ u pacjentów z czynnikami ryzyka powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego uznaje się, że:

- wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego jest efektem podawania wszystkich NLPZ, z wyjątkiem aspiryny,
- NLPZ antagonizują przeciwplatekrowy efekt aspiryny,
- wydaje się, że stosunkowo bezpieczny w tej populacji jest naproksen,
- wzrost ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych podczas stosowania ketoprofenu i ibuprofenu jest

umiarkowany, natomiast stosowanie diklofenaku wiąże się z większym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych niż w przypadku stosowania rofekoksybu.

NLPZ w populacji osób z czynnikami chorób sercowo-naczyniowych powinny być stosowane tylko przy braku innej alternatywy, w najmniejszych dawkach, możliwie najkrócej.

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu NLPZ w chirurgii urazowo-ortopedycznej. NLPZ mogą wydłużać proces gojenia się złamań i asymilacji implantów wewnątrzkościowych.

W literaturze pojawiły się także opisy psychicznych działań niepożądanych po zastosowaniu NLPZ, a w szczególności po podaniu celekoksybu i indometacyny. Objawy te obejmowały halucynacje, depresję, psychozę oraz zaburzenia snu. Mechanizm tych powikłań prawdopodobnie związany jest z modulowaniem przez prostaglandyny przekazywania w OUN i hamującym działaniem NLPZ na ten proces.

W warunkach polskich nadal często stosowanym lekiem jest metamizol (Pyralgin). W wielu krajach lek ten został wycofany z uwagi na nieakceptowany stosunek korzyści/ryzyka związanego z jego stosowaniem. Niebezpieczeństwo związane ze stosowaniem metamizolu wiąże się z możliwością wystąpienia agranulocytozy w mechanizmie idiosynkrazji, a zatem nadwrażliwości osobniczej. Uszkodzenie szpiku może wystąpić po jednorazowym zastosowaniu nawet minimalnej dawki metamizolu. Nieznane są także czynniki ryzyka tego uszkodzenia. Metamizol jest prolekiem, który ulega metabolizmowi, a jednym z aktywnych metabolitów jest 4-metyloaminofenazon, który wiąże się z miejscem lizynowym na neutrofilach. W wyniku tego powstaje nowa determinanta antygenowa i może dojść do uszkodzenia neutrofilów i komórek progenitorowych w szpiku.

U pacjentów stosujących metamizol mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne, skórne reakcje nadwrażliwości, gorączka oraz astma aspirynowa.

Zgodnie z rejestracją metamizolu jest on przeciwwskazany u dzieci.

Lekiem przeciwbólowym pozbawionym działania przeciwzapalnego jest paracetamol. Ze względu na brak obwodowego efektu przeciwzapalnego nie powoduje on uszkodzenia przewodu pokarmowego ani działania nefotoksycznego. Ostra niewydolność nerek związana z ostrą martwicą cewek nerkowych występuje w przypadku przedawkowania paracetamolu.

Paracetamol może być stosowany u pacjentów z chronicznymi schorzeniami wątroby. W takich przypadkach powinien być stosowany krótko, w minimalnych skutecznych dawkach. Podczas terapii należy monitorować funkcję wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby okres półtrwania paracetamolu wydłuża się o około 75%, natomiast metabolizm leku jest taki jak u osób zdrowych. W przypadku przedawkowania może dochodzić do uszkodzenia wątroby. Mechanizm zatrucia związany jest z toksycznym oddziaływaniem jednego z metabolitów leku, którym jest n-acetylobenzochinoimina (NAPQ). Do uszkodzenia wątroby dochodzi w sytuacji wyczerpania zapasów glutationu w związku z zażyciem toksycznej dawki leku. Glutation jest niezbędny do unieszkodliwienia NAPQ. W badaniach histopatologicznych stwierdza się martwicę centralno-płacikową.

Po wyleczeniu z zatrucia zwykle nie dochodzi do trwałego uszkodzenia wątroby. Za toksyczną dawkę paracetamolu uznaje się 150 mg/kg masy ciała. Natomiast u alkoholików oraz u pacjentów intensywnie odchudzających się, kiedy może dochodzić do zmniejszenia rezerw glutationu w wątrobie, przyjęcie dawki 7,5 g paracetamolu może już być niebezpieczne.

Do niepożądanych działań, jakie mogą wystąpić podczas stosowania paracetamolu zaliczamy skórne reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczynioruchowy oraz reakcje fototoksyczne.

Stosowanie paracetamolu nie jest związane ze wzrostem ryzyka wystąpienia astmy indukowanej przez lek.

Tabela 3. Stosowanie leków przeciwbólowych w okresie ciąży, a ryzyko wystąpienia działań niepożądanych

I trymestr	II trymestr	III trymestr
Szczególnie niebezpieczny okres przypada pomiędzy 4 a 8 tygodniem ciąży z uwagi na tworzenie narządów zarodka. Stosowanie NLPZ zwiększa ryzyko poronienia. Opioidowe leki przeciwbólowe podawane w tym okresie mogą powodować dystrofię wewnątrzmaciczną płodu	NLPZ można stosować tylko w przypadku bezwzględnej konieczności, gdyż nie można wykluczyć działania dysmorfogenetycznego	NLPZ przedłużają okres ciąży, porodu, zmniejszają ilość płynu owodniowego, zwiększa się także ryzyko przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego

Tabela 4. Częste objawy niepożądane występujące podczas stosowania OLP

Objaw niepożądany	Leczenie/zapobieganie
Zaparcie - występuje na stałym poziomie od początku terapii, leczone utrzymuje się na stałym poziomie lub nasila się	Zaleca się profilaktykę za pomocą diety oraz - od początku podawania OLP - leki przeczyszczające. Poleca się kojarzenie leków przeczyszczających o różnych mechanizmach działania wzajemnie uzupełniających się (laktuloza, bisacodyl, dokusan sodowy, leki o działaniu osmotycznym, obwodowi antagoniści receptorów opioidowych np. alvimopan oraz leki prokinetyczne działające na całej długości przewodu pokarmowego np. cisaprid (pamiętając o ograniczeniach do jego stosowania)
Nudności, wymioty - występują głównie podczas początkowych 7-14 dni leczenia, mają charakter przemijający	Stosuje się leki przeciwwymiotne - metoklopramid, domperidon, neuroleptyki - haloperidol, lewomepromazyne, tetyloperazyne. Leki te można łączyć z glikokortykosteroidami (deksametazon, metyloprednizolon). W przypadku ich nieskuteczności należy rozważyć podanie setronów
Zaburzenia w oddawaniu moczu - występują najczęściej na początku terapii, szczególnie nasilone u mężczyzn z przerostem gruczołu krokowego	Stosuje się leczenie objawowe lub - w przypadku znacznego nasilenia - wskazana jest zmiana OLP
Nadmierna sedacja, uczucie znużenia są szczególnie nasilone na początku leczenia	Można rozważyć zmniejszenie dawki lub zmianę OLP
Zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia snu, dysforia, koszmary senne - objawy te występują ze stałym natężeniem lub narastają w trakcie leczenia	Można rozważyć zmniejszenie dawki lub zmianę OLP

Tabela 5. Rzadkie objawy niepożądane występujące podczas stosowania OLP

Objaw niepożądany	Leczenie/zapobieganie
Świąd	Można próbować zmiany OLP, objawowo stosuje się neuroleptyki (antagonizm wobec receptorów D2), nalbufinę, nalokson, propofol, ondansetron, leki przeciwhistaminowe I generacji
Zaburzenia hormonalne i seksualne - brak miesiączki, mlekotok, zaburzenia erekcji, spadek libido, impotencja	Zmiana OLP
Reakcje nadwrażliwości związane z uwalnianiem histaminy	Można dokonać zmiany na buprenorfinę, pomocniczo stosuje się leki przeciwhistaminowe

Tabela 6. Bardzo rzadkie działania niepożądane występujące podczas stosowania OLP

Objaw niepożądany	Leczenie/zapobieganie
Depresja oddechowa - występująca jako konsekwencja przedawkowania OLP lub ich interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami	Redukcja dawki OLP, unikanie niekorzystnych interakcji leków
Obrzęki - opisywane w przypadku stosowania kodeiny, morfiny i metadonu	Zmiana OLP
Halucynacje, objawy psychotyczne - występują głównie w przypadku przedawkowania OLP	Redukcja dawki, unikanie niekorzystnych interakcji leków
Hiperalgacja, mioklonie - głównie w przypadku stosowania wysokich dawek OLP	Zmiana OLP, objaw niepożądany opisywany głównie po morfinie
Bóle stawów- związane prawdopodobnie ze spadkiem poziomu kortyzolu	Pomocne może być podanie glikokortykosteroidów

Tabela 7. Leki, które mogą być przyczyną wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG

Lek/grupa leków	Przykłady
Leki antyarytmiczne	amiodaron, sotalol, chinidyna
Chemioterapeutyki i antybiotyki	ciprofloksacyna, erytromycyna, klarytromycyna
Leki przeciwnowotworowe	doksorubicyna
Leki przeciwdepresyjne	fluoksetyna, paroksetyna, trazodon, wenlafaksyna
Leki przeciwhistaminowe	loratadyna, feksofenadyna
Leki przeciwmalaryczne	chinina
Leki przeciwgrzybicze	flukonazol, ketokonazol
Leki przeciwpsychotyczne	chloropromazyna, klozapina, haloperidol, kwetiapina, sertindol, tiorydazyna, ziprasidon
Inne	cisaprid, fosfenytoina, sole litu, sildenafil, spironolakton, kwas walproinowy

W nielicznych przypadkach, przy stosowaniu wysokich dawek paracetamolu, opisano pojedyncze epizody wystąpienia duszności.

Szczególnym okresem, w którym ryzyko wystąpienia niepożądanych działań leków przeciwbólowych nabiera wyjątkowego znaczenia jest okres ciąży oraz karmienia piersią [9]. Ryzyko związane ze stosowaniem leków przeciwbólowych w okresie ciąży przedstawiono w tabeli 3.

W całej ciąży bezwzględnie przeciwwskazane jest stosowanie metamizolu.

W okresie karmienia piersią preferowanym lekiem przeciwbólowym jest paracetamol. Z NLPZ w przypadku konieczności poleca się stosowanie ibuprofenu. Opioidowe leki przeciwbólne z wyjątkiem petydyny, mogą być stosowane krótkotrwale (1-2 dni).

U kobiet karmiących przeciwwskazane jest stosowanie metamizolu.

Stosowanie NLPZ może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i leki te nie są zalecane u kobiet, które planują zajście w ciążę.

Istnieją dowody na to, że NLPZ mogą powodować zaburzenia płodności poprzez wpływ na owulację. Działanie to jest przemijające i ustępuje po zakończeniu terapii.

Opioidowe leki przeciwbólne (OLP), w stosunku do innych grup leków przeciwbólowych, charakteryzują się wysokim bezpieczeństwem stosowania, jednak warunkiem *sine qua non* ich bezpieczeństwa jest stosowanie przez lekarzy, którzy znają zarówno korzyści, jak i ryzyko, jakie wiąże się z ich podawaniem [10]. Do dnia dzisiejszego brak jest danych na temat toksyczności narządowej opioidów. Stanowi to ważną zaletę tej grupy leków w stosunku do leków nieopiodowych. Działania niepożądane, jakie mogą

pojawić się podczas stosowania OLP, z podziałem na częste, rzadkie i pojedyncze, przedstawiono w tabelach: 4, 5 oraz 6.

W przypadku stosowania kodeiny oraz tramadolu należy pamiętać, że leki te ulegają metabolizmowi wątrobowemu do aktywnych, działających przeciwbólowo metabolitów, a przemiany te zachodzą przy udziale izoenzymu 2D6 cytochromu P450. Szybkość tego metabolizmu jest uwarunkowana genetycznie, a w populacji kaukaskiej aż 5-10%, to osoby wolno metabolizujące. Efektem tego może być zmiana skuteczności przeciwbólnej kodeiny i tramadolu. Metabolizm tych leków przy udziale CYP 2D6 powoduje również znaczne ryzyko interakcji z wieloma lekami hamującymi aktywność tego izoenzymu, co bezpośrednio przekłada się na częstotliwość występowania polekowych działań niepożądanych.

Klasycznym przykładem błędnego skojarzenia leków jest stosowanie metoklopramidu jako leku przeciwwymiotnego u pacjentów, u których w wyniku podania tramadolu doszło do wystąpienia nudności i wymiotów.

Dzieje się tak, dlatego że tramadol, jak już wspomniano, ulega metabolizmowi do O-demetylotramadolu, przy użyciu CYP 2D6. O-demetylotramadol działa silniej przeciwbólowo niż lek macierzysty i charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania niż tramadol. Metoklopramid będąc silnym inhibitorem CYP 2D6 zaburza metabolizm tramadolu i może zmniejszać skuteczność przeciwbólową leku oraz zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Stosowany w farmakoterapii bólu metadon, może być przyczyną wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG, co związane jest ze wzrostem ryzyka wystąpienia potencjalnie śmiertelnych, komorowych zaburzeń

rytmu serca typu *torsade de pointes*. Metadon jest metabolizowany przy udziale izoenzymu CYP 3A4 cytochromu P450 i należy unikać kojarzenia go z lekami będącymi inhibitorami tego izoenzymu, gdyż zwiększa to ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca.

Metadonu nie należy też kojarzyć z innymi lekami, które wydłużają odstępek QT w zapisie EKG. Najczęściej stosowane w praktyce klinicznej leki, które mogą wydłużać odstępek QT w zapisie EKG przedstawiono w tabeli 7.

Ważne jest również, aby unikać kojarzenia metadonu z lekami, które powodują bradykardię (leki beta adrenolityczne, werapamil, digoksyna) oraz hipokaliemię (diuretyki, glikokortykosteroidy, leki przeczyszczające o działaniu drażniącym).

Pacjentami szczególnie wrażliwymi na niepożądane działania są osoby w podeszłym wieku.

Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku rozpoczęcia leczenia od OLP o silnym działaniu.

Stosowanie nawet małych dawek buprenorfiny

(35ug/h) w formie przezskórnej, co odpowiada doustnej dawce morfiny na poziomie 30-60 mg, może być związane z wystąpieniem objawów niepożądanych, głównie ze strony ośrodkowego układu nerwowego [11].

Jak wynika z przedstawionych informacji, istotne znaczenie dla zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych podczas farmakoterapii bólu ma indywidualizacja leczenia, ocena ryzyka wystąpienia indukowanych terapią działań niepożądanych oraz unikanie niekorzystnych interakcji leków w politerapii. Ważna jest także umiejętność szybkiego i prawidłowego reagowania na pojawiające się objawy niepożądane.

Adres do korespondencji:

Jarosław Woron
Zakład Farmakologii Klinicznej
Katedry Farmakologii UJ CM
31-531 Kraków; ul.Śniadeckich 10
Tel./Fax: (012) 424 88 83
E-mail: j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo

1. Mann R, Andrews E: *Pharmacovigilance*. Chichester: Wiley; 2007.
2. Cobert B: *Manual of drug safety and pharmacovigilance*. Sudbury: Jones&Barlet; 2007.
3. Edwards RI: *Drug Safety*. Hong Kong: Adis International; 2000.
4. Lee A: *Adverse Drug Reaction*. Glasgow: Pharmaceutical Press; 2006.
5. Kostka-Trąbka E, Woron J: *Interakcje leków w praktyce klinicznej*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2006.
6. Chan FKL, Graham DY: Prevention of NSAID gastrointestinal complications- review and recommendations based on risk assesment. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1051-61.
7. Rubenstein JH, Laine L: The hepatotoxicity of NSAID. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 373-80.
8. Patrignani P, Capone ML, Tacconelli S: NSAIDs and cardiovascular disease. *Heart* 2008; 4: 395-7.
9. Woron J: Bezpieczeństwo farmakoterapii bólu w położnictwie i ginekologii. Praca zbiorowa. W: *Postępowanie przed- i pooperacyjne w ginekologii i położnictwie*. Red. T.Paszowski. Lublin: IZT; 2007: 45-54.
10. Forbes K: *Opioids in cancer pain*. Oxford: Oxford University Press; 2007.
11. Kaestli LZ: Use of transdermal drug formulations in the elderly. *Drugs&Aging* 2008; 4: 269-80.