

Gras-Ozimek Jordi, Kozińska Urszula. Pain treatment in patients with cirrhosis. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(7):978-988. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.07.099>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.07.099>
<https://zenodo.org/record/6945331>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 16.07.2022. Revised: 17.07.2022. Accepted: 31.07.2022.

Leczenie bólu u pacjentów z marskością wątroby Pain treatment in patients with cirrhosis

Gras-Ozimek Jordi ^{A,B,C,D,E,F} - jordigrasozimek@gmail.com, ORCID number 0000-0003-4589-9796. Prywatna Praktyka Lekarska, Aleja Wilanowska 93/8, 02-765 Warszawa
Kozińska Urszula ^{C,D,E} - u.kozinska@gmail.com, ORCID number 0000-0002-4718-2986
Prywatna Praktyka Lekarska, Gen.J.Skrzyneckiego 4, 35-607 Rzeszów
A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych,
D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu.

Abstract

Pain treatment in patients with cirrhosis.

Gras-Ozimek Jordi - Individual Medical Practice

Kozińska Urszula - Individual Medical Practice

Chronic pain is reported by 40% -79% of patients with cirrhosis, which is one of the most neglected symptoms among this population. Chronic pain management in patients with cirrhosis remains a difficult clinical issue since a significant number of analgesics are metabolized in the liver and potential side effects are more frequent and involve significant clinical risk. The aim of this review is to draw attention to the available pain management options in patients with cirrhosis based on an analysis of published articles. The following article is based on the literature found in the pubmed database. There are still no precise pain management guidelines in this group of patients. Treatment should include pharmacological, non-pharmacological methods and treatment of comorbidities and patients require careful observation. More research is needed in this area.

Key words: pain management, cirrhosis, chronic pain, pain, cirrhosis of the liver

Streszczenie

Leczenie bólu u pacjentów z marskością wątroby.

Gras-Ozimek Jordi - Prywatna Praktyka Lekarska

Kozińska Urszula - Prywatna Praktyka Lekarska

Przewlekły ból zgłaszany jest przez 40%–79% pacjentów z marskością wątroby pozostając jednym z najbardziej zaniedbanych objawów w tej populacji chorych. Leczenie bólu u pacjentów z ciężką dysfunkcją wątroby jest złożonym problemem terapeutycznym, gdyż znaczna część leków przeciwbólowych metabolizowana jest w wątrobie, a potencjalne działania niepożądane występują częściej i wiążą się z istotnym ryzykiem klinicznym.

Celem prezentowanego przeglądu jest zwrócenie uwagi na dostępne możliwości leczenia bólu u pacjentów z marskością wątroby w oparciu o analizę opublikowanych artykułów. Poniższy artykuł opiera się na piśmiennictwie znalezionym w bazie danych pubmed. Wciąż brak jest precyzyjnych wytycznych leczenia bólu w tej grupie chorych. Leczenie powinno uwzględniać metody farmakologiczne, nefarmakologiczne i leczenie chorób współistniejących, a pacjenci wymagają szczególnej obserwacji. Niezbędne są dalsze badania w tym zakresie.

Słowa kluczowe: pain management, cirrhosis, chronic pain, pain, cirrhosis of the liver

Wprowadzenie

Marskość wątroby definiowana jest jako przewlekły, rozlany proces chorobowy wątroby charakteryzujący się włóknieniem mięszu, zaburzeniem prawidłowej cytoangioarchitektoniki wątroby i wyodrębnieniem guzków rzekomych [51]. W Polsce liczbę pacjentów z marskością wątroby ocenia się na minimum 500 tysięcy [51]. Przewlekły ból u pacjentów z marskością wątroby jest powszechny i zgłasza go 40%–79% chorych [46,48]. Badania wskazują, iż ból pozostaje jednym z najbardziej zaniedbanych objawów w tej grupie pacjentów i wiąże się ze zwiększonym korzystaniem z opieki zdrowotnej [45,50]. Ból jest źródłem cierpienia, obniża jakość życia chorych wpływając niekorzystnie na codzienne funkcjonowanie, pogarsza aktywność zawodową oraz życie rodzinne pacjentów i ich najbliższych [7,17]. Leczenie bólu w tej populacji jest złożonym problemem terapeutycznym, gdyż znaczna część leków przeciwbólowych metabolizowana jest w wątrobie. U pacjentów tych stwierdza się również większe ryzyko działań niepożądanych [34]. Zaburzenia metabolizmu i wydalania leków u pacjentów z marskością wątroby stwarza niepewność co do bezpiecznego i skutecznego stosowania leków przeciwbólowych często skutkując niesatysfakcjonującym leczeniem bólu w tej populacji [45]. Pomimo dużej częstości występowania bólu u pacjentów z marskością wątroby, piśmiennictwo na temat leczenia bólu w tej populacji chorych pozostaje ograniczone [34]. Brakuje precyzyjnych wytycznych dotyczących leczenia przewlekłego bólu u pacjentów z marskością wątroby [30]. Poniższa praca jest próbą przedstawienia aktualnej wiedzy medycznej w zakresie leczenia bólu u pacjentów z marskością wątroby w oparciu o dostępną literaturę, wychodząc naprzeciw rosnącemu zainteresowaniu w tym zakresie oraz z uwagi na potrzebę poprawy skuteczności leczenia bólu w tej grupie chorych.

Podstawowe zasady leczenia bólu

U pacjentów z marskością wątroby leczenie bólu według drabiny analgetycznej WHO powinno zostać zmodyfikowane [31]. W tej populacji pacjentów często występują złożone zespoły bólowe, niemniej większość pacjentów z chorobą wątroby zgłaszających ból wymienia ból

brzucha, duży odsetek pacjentów zgłasza również ból kręgosłupa w odcinku lędźwiowo-krzyżowym, ból stawów i ból uogólniony [48]. Podobnie jak w innych grupach pacjentów, w opiece nad pacjentami z marskością wątroby i bólem zaleca się wielowymiarowe podejście do leczenia bólu. Choroby przewlekłe takie jak depresja czy lęk często współwystępują z przewlekłym bólem, są również związane z gorszymi wynikami klinicznymi i jakością życia pacjentów z marskością wątroby niezależną od bólu [41,52]. Skuteczne leczenie tych schorzeń może zmniejszyć dolegliwości bólowe w populacjach ogólnych, chociaż nie zostało to zbadane u pacjentów z chorobami wątroby [37]. Zaleca się zatem, aby ocena i leczenie chorób współistniejących była rutynową częścią opieki klinicznej, gdyż choroby współistniejące stanowią oddzielne, ale niezwykle ważne cele leczenia w wielowymiarowym podejściu terapeutycznym [34].

Metody niefarmakologiczne

Z uwagi na istotne ograniczenia farmakologiczne u pacjentów z marskością wątroby, szczególne znaczenie zyskują metody niefarmakologiczne tj. metody fizykalne, fizjoterapia, przezskórna elektryczna stymulacja nerwów (TENS), masaże, terapia poznawczo-behawioralna czy metody inwazyjne takie jak akupunktura czy blokady nerwowe (mając na uwadze zwiększone ryzyko krwawienia z powodu koagulopatii w przebiegu marskości) [34]. Choć nie ma danych dotyczących oceny tych metod w leczeniu bólu u pacjentów z marskością wątroby, wszystkie te metody mają korzystny wpływ na leczenie bólu związanego z nowotworem [44].

Metody farmakologiczne

Farmakologiczne podejście do leczenia bólu jest szczególnie trudne u pacjentów z marskością wątroby ze względu na istotne zaburzenia czynności wątroby, które prowadzą do zmian w farmakokinetyce i metabolizmie leków [8]. Wątroba jest odpowiedzialna za metabolizm większości leków przeciwbólowych, na który wpływa nie tylko czynność hepatocytów, ale i przepływ krwi w wątrobie, wiązanie leków przez białka osocza oraz wydalanie z żółcią [6,8,21]. U osób zdrowych leki podane drogą doustną przedostają się do wątroby przez żyłę wrotną, następnie po przemianie w wątrobie do aktywnych metabolitów, przedostają się do krążenia ogólnoustrojowego przez żyłę wątrobową. Metabolizm wątrobowy leków opiera się w dużej mierze na reakcjach oksydacyjno-redukcyjnych związanych z udziałem cytochromu P450, a także na sprzęganiu z kwasem hialuronowym, glicyną i glutationem oraz wydalaniem leków do żółci [34,62]. Chociaż izoformy P450 mogą funkcjonować stosunkowo dobrze w przypadku łagodnej choroby wątroby, zaobserwowano istotny spadek aktywności metabolicznej wszystkich izoform w przypadku ciężkiej choroby wątroby [23]. Marskość wątroby ma mniejszy wpływ na metabolizm leków przez glukuronidację niż na reakcje oksydacyjno-redukcyjne [39]. Zmniejszony przepływ krwi przez wątrobę i przeciek wrotno-systemowy zmniejszają metabolizm pierwszego przejścia, zwiększając w ten sposób biodostępność, ryzyko hepatotoksyczności i akumulacji toksycznych metabolitów [5,45]. Ponadto u pacjentów z marskością wątroby zmniejszona produkcja albuminy zmienia metabolizm i eliminację leków silnie wiążących się z białkami, co prowadzi do osiągnięcia wysokiego stężenia wolnego leku we krwi i wystąpienia objawów niepożądanych [45,58,62]. Co więcej, do 50% pacjentów z marskością wątroby ma współistniejące zaburzenia

czynności nerek, co skutkuje upośledzeniem wydalania wielu dostępnych leków i dodatkowym ryzykiem ich toksyczności [45]. Ostre uszkodzenie nerek stwierdza się u 19% hospitalizowanych chorych z marskością wątroby [25], a prawdopodobieństwo wystąpienia zespołu wątrobowo-nerkowego u chorych z marskością wątroby i wodobrzuszem wynosi 18% w ciągu roku i zwiększa się do 40% w ciągu kolejnych 5 lat [27]. W przeciwieństwie do niewydolności nerek, w której klirens kreatyniny dokładnie odzwierciedla ich czynność, nie ma analogicznej miary funkcji metabolicznej hepatocytów, która mogłaby być wykorzystana do przewidywania metabolizmu wątrobowego określonych leków [34]. Przy wyborze leku i dawkowania wymaga się od klinicysty wysoce zindywidualizowanego podejścia do pacjenta, a także oceny uwzględniającej ryzyko nadużywania leków, nasilenie niewydolności wątroby i nerek oraz obecność encefalopatii wątrobowej, jednocześnie monitorując działania niepożądane [45].

1.Paracetamol

Paracetamol jest metabolizowany głównie przez glukuronidację, przy czym 5% ulega utlenieniu przez CYP do hepatotoksycznego związku N-acetylo-p-benzochinono iminy (NAPQI). NAPQI wymaga detoksykacji za pomocą glutationu, który może być zubożony w sytuacji przewlekłego spożywania alkoholu, ale okazuje się, że jest stosunkowo zachowany u pacjentów z marskością wątroby [4]. Istnieje powszechne błędne przekonanie dotyczące zalecenia niestosowania paracetamolu u pacjentów z marskością wątroby, mimo, iż paracetamol przyjmowany w odpowiednich dawkach jest jednym z najbezpieczniejszych leków przeciwbólowych dla pacjentów z marskością wątroby i pozostaje lekiem pierwszego wyboru w przypadku bólu o niewielkim nasileniu [45,53]. Paracetamol, chociaż związany z hepatotoksycznością, gdy jest przyjmowany w nadmiernych dawkach, może być bezpiecznie stosowany u pacjentów z marskością wątroby do 2 g dziennie (500 mg co 6 godzin) [8,34,45,49]. W badaniu z podwójnie ślepą próbą, w którym 20 pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby było leczonych paracetamolem w dawce 4 g/dobę lub placebo przez 13 dni, a następnie przez 13 dni przechodziło na alternatywne leczenie, wykazało brak znaczących zmian w badaniach laboratoryjnych [3].

2.1.Doustne NLPZ

NLPZ są metabolizowane przez wątrobę i są w dużej mierze związane z białkami osocza, co prowadzi do podwyższonych poziomów w surowicy u pacjentów z marskością wątroby [8]. Ponadto NLPZ hamują prostaglandyny, prowadząc do zmniejszenia perfuzji nerek i zwiększonego ryzyka uszkodzenia nerek i zespołu wątrobowo-nerkowego [8]. NLPZ hamują również wytwarzanie tromboksanu A₂ i mogą powodować małopłytkowość zwiększając ryzyko krwawienia [34]. Powodują również uszkodzenie błony śluzowej żołądka, dwunastnicy, prowadząc do owrzodzeń i nadżerek istotnie zwiększając ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, które u osób z dysfunkcją wątroby, z powodu trombocytopenii i koagulopatii jest wyjściowo zwiększone [45,61]. W badaniu kliniczno-kontrolnym wykazano związek między stosowaniem NLPZ a krwawieniem z żyłaków przetyku (OR=2,9) [15]. Wreszcie, NLPZ sprzyjają retencji sodu, pogarszając wodobrzusze i obrzęki [11,36,45]. Teoretycznie COX-2 inhibitory mogą zmniejszać niebezpieczeństwo krwawienia z GOPP względem klasycznych NLPZ-ów, niemniej podczas ich stosowania obserwuje się zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych [62]. Biorąc pod uwagę

niebezpieczeństwo, doustne NLPZ są przeciwwskazane w zaawansowanym uszkodzeniu i marskości wątroby [8,34].

2.2.Miejscowe NLPZ

Stosowanie miejscowych NLPZ pozostaje kwestią dyskusyjną i należy je stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby. Miejscowe niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są skuteczne w leczeniu bólu mięśniowo-szkieletowego, zarówno w stanach ostrych, jak i przewlekłych. Względem doustnych NLPZ mają ograniczone ogólnoustrojowe działania niepożądane gdyż są wchłaniane głównie lokalnie [16,38]. Profil bezpieczeństwa tych leków jest niejasny u pacjentów z marskością wątroby, jednak ich stosowanie jest ogólnie akceptowane, ponieważ poziom wchłaniania ogólnoustrojowego jest niski [49]. Diklofenak w żelu nie wymaga zmniejszenia dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, a farmakokinetyka i metabolizm diklofenaku są takie same jak u pacjentów bez chorób wątroby [9]. Niemniej, w przypadku stosowania żelu na duże powierzchnie skóry i długotrwale, nie można wykluczyć możliwości wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Ketoprofen w formie topikalnej należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ opisywano pojedyncze przypadki ogólnoustrojowych działań niepożądanych [10].

3.Opioidy

Stosowanie opioidów w tej populacji jest kontrowersyjne i skomplikowane. Historia nadużywania substancji jest częsta u pacjentów z marskością wątroby, a opioidy na receptę mogą prowadzić do uzależnienia [34]. Wątroba pełni istotną rolę w metabolizmie większości leków opioidowych, które metabolizowane są w wątrobie przez reakcje oksydacji z udziałem cytochromu P-450 oraz przez glukuronidację [53]. U pacjentów z marskością opioidy charakteryzować się będą wydłużonym okresem półtrwania, zwiększonym ryzykiem encefalopatii wątrobowej i ryzykiem uzależnienia w populacji z wyższym wskaźnikiem alkoholizmu [8,34,45]. Konsekwencją dysfunkcji wątroby jest kumulacja opioidów oraz zwiększone ryzyko działań niepożądanych [62]. Ponadto opioidy wydłużają czas pasażu jelitowego i powodują zaparcia, zwiększając ryzyko encefalopatii wątrobowej [1,56]. Uzasadnione może być podawanie laktulozy i/lub rifaksyminy wszystkim pacjentom przyjmującym opioidy [8]. W razie konieczności stosowania opioidów u pacjentów z marskością wątroby należy je podawać w zredukowanych dawkach i wydłużonych odstępach czasu, stosując preparaty o natychmiastowym uwalnianiu, zapewniając przy tym częste i dokładne monitorowanie pod względem ewentualnych powikłań [45].

3.1.Kodeina

Kodeina jest słabym opioidem, której efekt przeciwbólowy wynika z konwersji do morfiny. Nie powinna być powszechnie stosowana u osób z marskością wątroby z uwagi na ilość jej aktywnych metabolitów i ryzyko zmiennego efektu analgetycznego [47,62].

3.2.Tramadol

Tramadol charakteryzuje mniej nasiloną sedacją i depresją oddechową oraz mniejszy potencjał tolerancji w porównaniu z innymi opioidami [35]. W przypadku marskości wątroby metabolizm tramadolu może być zmniejszony, co może zmniejszać tworzenie aktywnego metabolitu i zmniejszać działanie przeciwbólowe [36,54]. Tramadol obniża próg drgawkowy i ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego nie powinien być w połączeniu z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny lub trójpierścieniowymi lekami

przeciwdepresyjnymi [8,45]. Potrzebne są dalsze badania, aby ustalić bezpieczeństwo tramadolu u pacjentów z marskością wątroby [34].

3.3.Morfina i hydromorfon

Metabolizm morfiny i hydromorfonu nie jest związany z cytochromem P450, a z glukuronidacją, która pozostaje upośledzona w mniejszym stopniu niż proces oksydacji u pacjentów z marskością wątroby [34,45]. Morfina jest metabolizowana do dwóch głównych metabolitów: 6-glukuronid morfiny i 3-glukuronid morfiny z neurotoksycznymi skutkami ubocznymi, takimi jak splątanie, drgawki i depresja oddechowa [28]. W przypadku niewydolności nerek, która często współwystępuje z niewydolnością wątroby, wydalanie neurotoksycznych metabolitów będzie upośledzone, dlatego morfina nie powinna być stosowana u pacjentów z dysfunkcją nerek [57]. Metabolity hydromorfonu są ogólnie uważane za wykazujące minimalną neurotoksyczność i często jest to opioid z wyboru w kontekście dysfunkcji nerek i wątroby [8].

3.4.Oksykodon

Oksykodon u pacjentów z marskością wątroby ma zwiększoną biodostępność po podaniu doustnym z powodu zmniejszonego efektu pierwszego przejścia oraz z uwagi na wydłużony czas półtrwania ze względu na znaczne wiązanie się z białkami osocza zwiększając ryzyko toksyczności [45]. Biorąc pod uwagę wahania stężenia leku, wydłużony okres półtrwania i nieprzewidywalne poziomy oksykodonu we krwi u pacjentów z chorobą wątroby, nie jest on lekiem z wyboru u pacjentów z marskością wątroby [6,43].

3.5.Metadon i fentanyl

Metadon i fentanyl nie są metabolizowane do toksycznych metabolitów, ich zastosowanie w zredukowanych dawkach może być lepiej tolerowane niż w przypadku innych opioidów [62]. Metadon jest syntetycznym opioidem o długim okresie półtrwania, który jest powszechnie stosowany jako leczenie podtrzymujące u osób uzależnionych od opioidów [34]. U pacjentów z łagodną i umiarkowaną przewlekłą chorobą wątroby $t_{1/2}$ nie ulega zmianie, jest jednak znacznie wydłużony u osób z ciężką niewydolnością wątroby [42], co może prowadzić do kumulacji w czasie [34]. Zaburzony metabolizm metadonu może powodować wydłużenie odstępu QT [62]. Fentanyl powoduje zmniejszone uwalnianie histaminy w porównaniu z innymi opioidami, co skutkuje mniejszą liczbą przypadków niedociśnienia [45]. Plastrów z fentanylem należy unikać w przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby [19].

3.6.Buprenorfina

Buprenorfina jest metabolizowana przez CYP do aktywnego metabolitu, który jest eliminowany z żółcią na drodze glukuronidacji [34]. Wymaga zmniejszenia dawki w przypadku przewlekłej choroby wątroby [14]. Charakteryzuje się zmniejszonym ryzykiem przedawkowania i działań niepożądanych [32]. Potrzeba więcej danych u pacjentów z marskością wątroby [34].

4.Koanalgetyki

Ból u pacjentów z marskością wątroby często ma charakter neuropatyczny, dlatego warto rozważyć zastosowanie leków przeciwddepresyjnych lub przeciwdrgawkowych [62]. Prawie wszystkie klasy leków przeciwddepresyjnych są w pewnym stopniu związane z ryzykiem idiosynkratycznego polekowego uszkodzenia wątroby, chociaż jest to niezmiernie rzadkie [59].

4.1.TLPD

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA) są skutecznymi lekami przeciwbólowymi w bólu o różnej etiologii. Leki należące do tej grupy podlegają metabolizmowi wątrobowemu przy udziale CYP2D6, a wydalane są przez nerki, a zatem u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby powinny być dobierane ostrożnie [34]. Stosowanie TCA jest związane z działaniem uspokajającym i antycholinergicznym, które może być nasilone u pacjentów z marskością wątroby [8,45,49]. Zalecanymi lekami z tej grupy leków jest nortryptylina zamiast amitryptyliny i imipraminy ze względu na zmniejszony efekt sedacji [6]. Co więcej, TCA mogą wywoływać lub zaostrzać encefalopatię i prowadzić do śmiertelnego przedawkowania, więc ich stosowanie nie jest zalecane w kontekście chorób wątroby [33].

4.2.Leki przeciwdrgawkowe

Gabapentyna, pregabalina i karbamazepina to leki powszechnie stosowane w bólu neuropatycznym. Preferowanymi lekami u chorych z marskością wątroby jest pregabalina i gabapentyna, gdyż nie są metabolizowane przez wątrobę [18] i ryzyko u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby nie jest znacznie zwiększone. Gabapentyna i pregabalina są wydalane przez nerki, dlatego należy dostosować dawkowanie w przypadku niewydolności nerek. Gabapentyna nie ma przekonujących doniesień o znaczącej hepatotoksyczności [24]. Niemniej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem encefalopatii wątrobowej, a także ataksji i sedacji, dlatego należy ją stosować ostrożnie i rozpoczynać od małych dawek [49,56]. Gabapentyna poza działaniem łagodzącym ból neuropatyczny może również działać na związane z nim trudności ze snem lub niepokojem [12,13,49]. Pregabalina ma rzadkie doniesienia o idiosynkratycznym uszkodzeniu wątroby i dlatego powinna być stosowana jako lek drugiego rzutu [22]. Karbamazepina z uwagi na hepatotoksyczność nie powinna być stosowana u osób z marskością wątroby [55].

4.3.SNRI

Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), w tym wenlafaksyna i duloksetyna są powszechnie stosowane w leczeniu bólu neuropatycznego. Pacjenci z marskością wykazują znacznie wydłużony okres półtrwania ($t_{1/2}$) i zmniejszony klirens tych leków. Duloksetyna niesie ze sobą ryzyko hepatotoksyczności i nie jest zalecana u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby [60]. Wenlafaksyna w dużym stopniu zależy od metabolizmu wątrobowego CYP, co wymaga znacznego zmniejszenia dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby [29]. Niskie dawki leków SNRI mogą być stosowane w bólu neuropatycznym lub w łagodzeniu związanej z tym depresji lub zmęczenia z niewielkim ryzykiem hepatotoksyczności [12,45,49].

4.4.SSRI

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) nie są tak skuteczne jak TLPD w leczeniu bólu neuropatycznego i nie są zalecane gdyż stwarzają zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego [2,20].

5.Miejscowe środki znieczulające.

Plaster z 5% lidokainą jest z powodzeniem stosowany w leczeniu bólu neuropatycznego, jak i ostrego i przewlekłego bólu somatycznego i jest dobrze tolerowanym lekiem o niskim ryzyku, wartym rozważenia w marskości wątroby [26,40]. Charakteryzują się niską wchłanianością ogólnoustrojową, dlatego nie wymagają korekty z powodu dysfunkcji wątroby [45].

Wnioski

Ból u pacjentów z marskością wątroby jest powszechny, mimo to, brak jest precyzyjnych wytycznych dotyczących stosowania leków przeciwbólowych w tej grupie chorych. Leczenie bólu u pacjentów z marskością wątroby jest szczególnie trudne, gdyż większość leków przeciwbólowych jest metabolizowana w wątrobie. Chorzy ci są również obarczeni większym ryzykiem działań niepożądanych i powikłań. U pacjentów z dolegliwościami bólowymi o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu można zastosować paracetamol w zredukowanej dawce, zachowując przy tym ostrożność. Stosowanie doustnych NLPZ jest przeciwwskazane u pacjentów z marskością wątroby. NLPZ w formie topikalnej nie są przeciwwskazane, ale należy zachować ostrożność. Stosowanie opioidów może być konieczne, wówczas powinny być stosowane ostrożnie, z użyciem zredukowanych dawek, w wydłużonych odstępach czasowych unikając preparatów o przedłużonym uwalnianiu. W przypadku bólu neuropatycznego można rozważyć zastosowanie leków przeciwdepresyjnych lub przeciwdrgawkowych, szczególnie zastosowanie może mieć gabapentyna i pregabalina. U pacjentów z marskością wątroby należy dodatkowo zwrócić uwagę na ryzyko nadużywania leków, nasilenie niewydolności wątroby i nerek oraz obecność encefalopatii wątrobowej. Każde leczenie bólu, poza metodami farmakologicznymi za pomocą leków przeciwbólowych, powinno uwzględniać nefarmakologiczne metody leczenia bólu i leczenie chorób współistniejących, w kontekście tej grupy chorych, szczególnie istotne jest leczenie depresji i lęku. Niezbędne są dalsze badania, aby skuteczniej łagodzić dolegliwości bólowe w tej grupie chorych.

Bibliografia:

- 1.Acharya C, Betrapally NS, Gillevet PM, et al.: Chronic opioid use is associated with altered gut microbiota and predicts readmissions in patients with cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2017; 45(2):319–31.
- 2.Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P, et al.: Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2014;109(6):811-9.
- 3.Benson GD.: Acetaminophen in chronic liver disease. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1983; 33(1):95–101.
- 4.Benson GD, Koff RS, Tolman KG.: The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am.J. Ther.*, 2005; 12(2):133–41.
- 5.Blaschke TF, Rubin PC.: Hepatic first-pass metabolism in liver disease. *Clin. Pharmacokinet*, 1979; 4(6):423–32.
- 6.Bosilkovska M, Walder B, Besson M, et al.: Analgesics in patients with hepatic impairment. *Drugs*, 2012; 72(12):1645–69.
- 7.Brensilver M, Tariq S, Shoptaw S.: *Prim Care*, 2012; 39 (4): 661-669.
- 8.Chandok N, Watt KD.: Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc*, 2010;85(5):451-8.
- 9.Charakterystyka produktu leczniczego. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl> › api › rpl
- 10.Charakterystyka produktu leczniczego.<https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl> › api › rpl
- 11.Claria J, Kent JD, López-Parra M, et al.: Effects of celecoxib and naproxen on renal function in nonazotemic patients with cirrhosis and ascites. *Hepatology*, 2005;(41):579–87.
- 12.Clauw DJ.: Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*, 2014; 311:1547– 55.
- 13.Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al.: Neuropathic pain. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2017;3:17002.

- 14.Cone EJ, Gorodetzky CW, Yousefnejad D, et al.: The metabolism and excretion of buprenorphine in humans. *Drug Metab Dispos*, 1984;12(5):577-81.
- 15.De Ledinghen V, Heresbach D, Fourdan O, et al.: Anti-inflammatory drugs and variceal bleeding: a case-control study. *Gut*, 1999; 44(2):270–3.
- 16.Derry S, Moore RA, Rabbie R.: Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012;9(9):CD007400.
- 17.Dobrogowski J, Wordliczek J, Szczudlik A, et al.: Zasady stosowania silnie działających opioidów u pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego - przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. -in- Tomaszewski, W. E. (ed.) *Kompleksowe leczenie choroby zwyrodnieniowej stawów*. Agencja Wydawnicza Medsportpress Sp. z o.o., pp. 235–263.
- 18.Doğan S, Ozberk S, Yurci A.: Pregabalin-induced hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011;23(7):628.
- 19.Durogesic (Fentanyl Transdermal System) for transdermal administration [package insert on the Internet]. Janssen Pharmaceuticals. 2016. revised 3/2017 [cited 12/2017]. Available from: https://www.janssenmd.com/pdf/duragesic/duragesic_pi.pdf
- 20.Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al.: Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc*, 2010;85(3 Suppl):S3-14.
- 21.Dwyer JP, Jayasekera C, Nicoll A.: Analgesia for the cirrhotic patient: a literature review and recommendations. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014;29(7):1356-60.
- 22.Einarsdottir S, Björnsson E.: Pregabalin as a probable cause of acute liver injury. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2008;20(10):1049.
- 23.Frye RF, Zgheib NK, Matzke GR, et al.: Liver disease selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism. *Clin Pharmacol Ther*, 2006;80(3):235-45.
- 24.Gabapentin [Internet]. *Livertox.nlm.nih.gov*. 2017. [cited 4 August 2017]. Available from: <https://livertox.nlm.nih.gov/Gabapentin.htm>
- 25.Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A.: Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*, 2008; 48: 2064–2077.
- 26.Gimbel J, Linn R, Hale M, et al.: Lidocaine patch treatment in patients with low back pain: results of an open-label, nonrandomized pilot study. *Am J Ther*, 2005;12(4):311-9.
- 27.Gines A, Escorsell A, Gines P, et al.: Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology*, 1993; 105: 229–236.
- 28.Hasselström J, Eriksson S, Persson A, et al.: The metabolism and bioavailability of morphine in patients with severe liver cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol*, 1990;29(3):289-97.
- 29.Holliday SM, Benfield P.: Venlafaxine. *Drugs*, 1995; 49(2):280–94.
- 30.Holman A, Parikh N, Clauw DJ, et al.: Contemporary management of pain in cirrhosis: Toward precision therapy for pain. *Hepatology*, 2022 Jun 5.
- 31.Imani F, Motavaf M, Safari S, et al.: The therapeutic use of analgesics in patients with liver cirrhosis: a literature review and evidence-based recommendations. *Hepat Mon*, 2014; 14(10): e23539.
- 32.Johnson RE, Fudala PJ, Payne R.: Buprenorphine: considerations for pain management. *J Pain Symptom Manage*, 2005;29(3):297-326.
- 33.Kerr GW, McGuffie AC, Wilkie S.: Tricyclic antidepressant overdose: a review. *Emerg Med J*, 2001 ;18(4):236-41.
- 34.Klinge M, Coppler T, Liebschutz JM, et al.: The assessment and management of pain in cirrhosis. *Curr Hepatol Rep*, 2018; 17(1):42-51.
- 35.Kotb HI, Fouad IA, Fares KM, et al.: Pharmacokinetics of oral tramadol in patients with liver cancer. *J Opioid Manag*, 2008;4:99-104.

- 36.Lee CR, McTavish D, Sorkin EM.: Tramadol. *Drugs*, 1993; 46(2):313–40.
- 37.Lin EH, Katon W, Von Korff M, et al.: Effect of improving depression care on pain and functional outcomes among older adults with arthritis: a randomized controlled trial. *Jama*, 2003; 290(18):2428–9.
- 38.Massey T, Derry S, Moore RA, et al.: Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010;(6):CD007402.
- 39.Mazoit JX, Sandouk P, Scherrmann JM, et al.: Extrahepatic metabolism of morphine occurs in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 1990;48(6):613-8.
- 40.Meier T, Wasner G, Faust M, et al.: Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain*, 2003; 106(1):151–8.
- 41.Nardelli S, Pentassuglio I, Pasquale C, et al.: Depression, anxiety and alexithymia symptoms are major determinants of health related quality of life (HRQoL) in cirrhotic patients. *Metab Brain Dis*, 2013;28(2):239-43.
- 42.Novick DM, Kreek MJ, Fanizza AM, et al.: Methadone disposition in patients with chronic liver disease. *Clin Pharmacol Ther*, 1981;30(3):353-62.
- 43.Oshlack B, Chasin M, Minogue JJ, et al.: Controlled release oxycodone compositions. 5,656,295. United States patent US. 1997 Aug 12;
- 44.Pan CX, Morrison RS, Ness J, et al.: Complementary and alternative medicine in the management of pain, dyspnea, and nausea and vomiting near the end of life. A systematic review. *J Pain Symptom Manage*,2000;20(5):374-87.
- 45.Rakoski M, Goyal P, Spencer-Safier M, et al.: Pain management in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*, 2018;11(6):135-140.
- 46.Rakoski MO, McCammon RJ, Piette JD, et al.: Burden of cirrhosis on older Americans and their families: analysis of the health and retirement study. *Hepatology*, 2012;55:184–91.
- 47.Rhee C, Broadbent AM.: Palliation and liver failure: palliative medications dosage guidelines. *J Palliat Med*, 2007;10:677-685.
- 48.Rogal SS, Bielefeldt K, Wasan AD, et al.: Inflammation, psychiatric symptoms, and opioid use are associated with pain and disability in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015;13:1009–16.
- 49.Rogal SS, Hansen L, Patel A, et al.: AASLD Practice Guidance: palliative care and symptom- based management in decompensated cirrhosis. *Hepatology*, 2022.
- 50.Rogal SS, Winger D, Bielefeldt K, et al.: Healthcare utilization in chronic liver disease: the importance of pain and prescription opioid use. *Liver Int*, 2013;33(10):1497-503.
- 51.Simon K: Marskość wątroby - epidemiologia, etiopatogeneza, przebieg naturalny, powikłania, możliwości leczenia przyczynowego. -in- Zaawansowane choroby wątroby : patofizjologia, obraz kliniczny i leczenie, Pazgan-Simon M, Simon K, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla, 2019;13–29.
- 52.Singh N, Gayowski T, Wagener MM, et al.: Depression in patients with cirrhosis. Impact on outcome. *Dig Dis Sci*, 1997;42(7):1421-7.
- 53.Soleimanpour H, Safari S, Shahsavari Nia K, et al.: Opioid drugs in patients with liver disease: a systematic review. *Hepat Mon*, 2016; 16(4): e32636.
- 54.Stamer UM, Lehnen K, Höthker F, et al.: Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain*, 2003; 105(1):231–8.
- 55.Syn WK, Naisbitt DJ, Holt AP, et al.: Carbamazepine-induced acute liver failure as part of the DRESS syndrome. *Int J Clin Pract*, 2005;59(8):988-91.
- 56.Tapper EB, Henderson JB, Parikh ND, et al.: Incidence of and Risk Factors for Hepatic Encephalopathy in a Population-Based Cohort of Americans With Cirrhosis. *Hepatol Commun*, 2019 ;3(11):1510-1519.

57. Tegeder I, Lötsch J, Geisslinger G.: Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet*, 1999;37(1):17-40.
58. Verbeeck RK.: Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008;64(12):1147-61.
59. Voican CS, Corruble E, Naveau S, et al.: Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry*, 2014;171(4):404-15.
60. Vuppalanchi R, Hayashi PH, Chalasani N, et al.: Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Duloxetine hepatotoxicity: a case-series from the drug-induced liver injury network. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010;32(9):1174-83.
61. Woron J: Nieopiodowe leki przeciwbólne w leczeniu bólu. -in- *Kompendium Leczenia Bólu*, Malec-Milewska M, Woron J, Wydawca Medical Education, Warszawa, 2017;23-43.
62. Zajackowska R, Woron J, Krajnik Małgorzata et al.: Leczenie bólu u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością narządową. -in- *Leczenie bólu*, Wordliczek J, Dobrogowski J, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2017; 635-641.