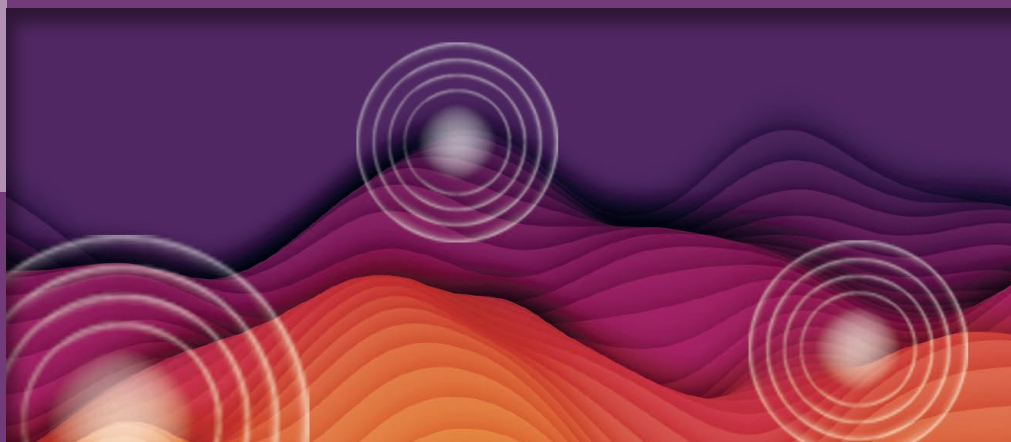


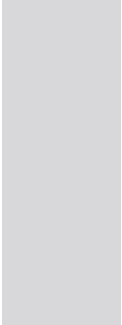


pod redakcją: Małgorzaty Malec-Milewskiej,
Jerzego Wordliczka i Jarosława Woronia

SCHEMATY LECZENIA OSTRYCH I PRZEWLEKŁYCH ZESPOŁÓW BÓLOWYCH

TOM 1. Ból ostry

me

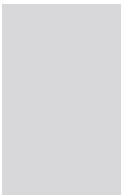


pod redakcją: Małgorzaty Malec-Milewskiej,
Jerzego Wordliczka i Jarosława Woronia

SCHEMATY LECZENIA OSTRYCH I PRZEWLEKŁYCH ZESPOŁÓW BÓLOWYCH

TOM 1. Ból ostry

me



Schematy leczenia ostrych i przewlekłych zespołów bólowych. Tom 1. Ból ostry
© Medical Education sp. z o.o. sp.k., Warszawa 2025

REDAKTORZY

dr hab. n. med. Małgorzata Malec-Milewska, prof. CMKP
prof. dr hab. n. med. Jerzy Wordliczek
dr hab. n. med. Jarosław Woron

RECENZENCI

prof. dr hab. n. med. Waldemar Goździk
Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
prof. dr hab. n. med. Piotr Knapik
Klinika Kardiologii i Intensywnej Terapii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny

PROJEKT OKŁADKI/OPRACOWANIE GRAFICZNE

Inga Król

REDAKTOR PROWADZĄCA

Barbara Walkusz

ZASTĘPCA REDAKTOR PROWADZĄCEJ

Andrzej Kowalczyk

KOORDYNATOR PROCESU WYDAWNICZEGO

Jadwiga Kowalczyk

SKŁAD I ŁAMANIE

Katarzyna Gadamska-Rewucka

REDAKCJA JĘZYKOWA

Dominika Zaborowska, Marcin Kuźma

WYDAWCA



Medical Education sp. z o.o. sp.k.
ul. Kukielki 3a
02-207 Warszawa
tel.: (22) 862 36 63/64
www.mededu.pl

Redaktorzy, Autorzy i Wydawca dołożyli wszelkich starań, aby informacje na temat metod postępowania diagnostyczno-terapeutycznego (w tym dotyczące leków i ich dawkowania) były zgodne ze współczesną wiedzą medyczną. Nie ponoszą oni odpowiedzialności za konsekwencje wynikające z wykorzystywania informacji zawartych w niniejszej publikacji. Ostateczną odpowiedzialność ponosi lekarz prowadzący leczenie.
Wszelkie prawa zastrzeżone.

Zadna część tej pracy nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie i w jakiegokolwiek sposób (elektroniczny lub inny), włącznie z fotokopiowaniem, nagrywaniem na nośniki magnetyczne, optyczne lub inne media bez zgody wydawcy.

Wydanie I

Warszawa 2025

ISBN 978-83-67696-98-2	Tom 1 – wersja drukowana
ISBN 978-83-67696-99-9	Tom 2 – wersja drukowana
ISBN 978-83-68696-00-4	Tom 1 – wersja elektroniczna
ISBN 978-83-68696-01-1	Tom 2 – wersja elektroniczna
ISBN 978-83-68696-02-8	Zestaw, wersja drukowana
ISBN 978-83-68696-03-5	Zestaw, wersja elektroniczna

WSTĘP – Małgorzata Malec-Milewska, Jerzy Wordliczek, Jarosław Woroi	5
O REDAKTORACH	7
AUTORZY	9
CZĘŚĆ I. MECHANIZMY POWSTAWANIA BÓLU	11
Rozdział 1. Mechanizmy powstawania bólu – Jerzy Wordliczek, Małgorzata Malec-Milewska	13
CZĘŚĆ II. RODZAJE BÓLU	19
Rozdział 1. Rodzaje bólu – Małgorzata Malec-Milewska, Jerzy Wordliczek	21
CZĘŚĆ III. LEKI STOSOWANE W LECZENIU BÓLU	27
Rozdział 1. Nieopioiadowe leki przeciwbólowe – Jarosław Woroi	29
Rozdział 2. Leiki przeciwbólowe drugiego szczebla drabiny analgetycznej – Jarosław Woroi	43
Rozdział 3. Silne opioiody – Jarosław Woroi	51
Rozdział 4. Farmakologiczne postępowanie w przypadku przedawkowania opioioidów – Renata Zajęczkowska, Jerzy Wordliczek	69
Rozdział 5. Koanalgetyki w farmakoterapii bólu – Jarosław Woroi	73
Rozdział 6. Kannabinoidy w leczeniu bólu – komu, kiedy i dlaczego? W jakich sytuacjach klinicznych należy rozważyć ich stosowanie i jakie są zagrożenia z tego wynikające? – Jarosław Woroi	79
Rozdział 7. Przeszkórne i powierzchniowe podawanie leków w terapii bólu – Małgorzata Malec-Milewska, Joanna Jakowicka-Wordliczek, Jerzy Wordliczek	85
Rozdział 8. Zalecane i niezalecane skojarzenia leków w farmakoterapii bólu – Jarosław Woroi	95
CZĘŚĆ IV. ZESPOŁY BÓLU OSTREGO	99
Rozdział 1. Postępowanie przeciwbólowe u pacjentów po urazie – Jerzy Wordliczek, Renata Zajęczkowska, Małgorzata Malec-Milewska	101
Rozdział 2. Postępowanie u pacjenta z bólem pooperacyjnym – Jerzy Wordliczek, Jarosław Woroi	109
Rozdział 3. Uśmierzanie bólu na oddziale intensywnej terapii – Jerzy Wordliczek, Joanna Jakowicka-Wordliczek	113
Rozdział 4. Uśmierzanie bólu ostrego u chorych po zabiegach stomatologicznych – Anna Przeklasa-Muszyńska	119
Rozdział 5. Ból kolkowy – Jerzy Wordliczek, Renata Zajęczkowska	123
Rozdział 6. Zespół bolesnego miesiączkowania (<i>dysmenorrhea</i>) – Agnieszka Pojmańska	127
Rozdział 7. Leczenie bólu ostrego w ciąży i w okresie laktacji – Agnieszka Pojmańska	133
Rozdział 8. Leczenie bólu ostrego w ciąży i okresie laktacji (ból głowy, krzyża i miednicy, ból pooperacyjny/pourazowy) – Agnieszka Pojmańska	143
Rozdział 9. Uśmierzanie bólu pooperacyjnego – Jerzy Wordliczek, Małgorzata Malec-Milewska, Renata Zajęczkowska	153
CZĘŚĆ V. BÓL OSTRY W NARZĄDZIE RUCHU	167
Rozdział 1. Pacjent z ostrym bólem krzyża – Magdalena Kocot-Kępska	169
CZĘŚĆ VI. LECZENIE BÓLU OSTREGO U DZIECI	177
Rozdział 1. Leczenie bólu ostrego u dzieci – Anna Kominek	179

Istotny postęp, jaki dokonał się w ostatnich latach w zakresie leczenia bólu, oraz obserwowany w poszczególnych dziedzinach medycyny powszechny trend do tworzenia określonych schematów i algorytmów postępowania w różnych sytuacjach klinicznych skłoniły nas wraz z grupą ekspertów z dziedziny medycyny bólu do opracowania schematów postępowania w wybranych zespołach bólu ostrego i przewlekłego. Opracowanie to zawiera szczegółowe informacje na temat zarówno patomechanizmu bólu oraz jego rodzajów, jak i farmakoterapii wraz z omówieniem poszczególnych grup leków przeciwbólowych i koanalgetyków stosowanych w medycynie bólu. Uwzględniono przy tym różne grupy wiekowe i takie okresy jak ciąża i karmienie, a także różne drogi podawania leków (w tym przezskórną). Książka omawia również schemat postępowania w przypadku rozwoju hiperalgezji poopiodowej lub przedawkowania opioidów. Ponadto przedstawiono interwencyjne metody leczenia stosowane w wybranych przypadkach bólu ostrego i przewlekłego.

W książce tej oprócz najczęściej występujących zespołów bólu ostrego (takich jak ból pooperacyjny, pourazowy, pooparzeniowy, kolkowy, miesięczkowy, ból na oddziale intensywnej terapii) omówiono także zespoły bólu przewlekłego (takie jak ból w narządzie ruchu, ból neuropatyczny, bóle głowy i twarzy, bóle miednicy mniejszej i krocza, bóle w endometriozie), oraz ból u chorego na nowotwór (w tym spowodowany przez diagnostykę i leczenie choroby nowotworowej, ból przebijający) i najczęstsze problemy u chorego na nowotwór, takie jak nudności, wymioty, zaparcie (OIBD), świąd skóry, oraz ból w okresie umierania. W opracowaniu uwzględniono rzadko występujące zespoły bólowe (takie jak ból w zespole antyfosfolipidowym, zespole Dercuma, zespole niespokojnych nóg czy zespole piekących ust), a także postępowanie przeciwbólowe u pacjentów z niewydolnością narządów.

Podstawowym założeniem autorów było opracowanie poszczególnych zagadnień w formie schematów i algorytmów postępowania, co w istotnym stopniu powinno ułatwić podejmowanie decyzji terapeutycznych.

Podręcznik ten jest skierowany przede wszystkim do lekarzy zajmujących się na co dzień leczeniem chorych cierpiących z powodu ostrego lub przewlekłego bólu, głównie anestezjologów, neurologów i specjalistów dyscyplin zabiegowych. Mamy jednak nadzieję, że książka ta będzie przydatna także dla lekarzy innych specjalności, ratowników medycznych oraz studentów kierunków medycznych w ich codziennej pracy z chorymi.

Małgorzata Malec-Milewska, Jerzy Wordliczek, Jarosław Woron

O REDAKTORACH



Małgorzata Malec-Milewska

Specjalista z zakresu anestezjologii i intensywnej terapii. Wykładowca akademicki Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Autorka ponad 300 publikacji naukowych z dziedziny anestezjologii i leczenia bólu, zwłaszcza interwencyjnych metod leczenia bólu, oraz redaktor kilkunastu podręczników uniwersyteckich z zakresu mechanizmów powstawania bólu i jego leczenia. Od 2010 r. kierownik Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii CMKP w Warszawie. Kieruje również Poradnią Leczenia Bólu KAiIT CMKP. Oprócz wymienionych funkcji profesor Małgorzata Malec-Milewska jest członkiem zarządu Polskiego Towarzystwa Badania Bólu oraz członkiem Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii, *International Association for the Study of Pain* oraz *European Society of Anaesthesiologists*.



Jerzy Wordliczek

Specjalista z zakresu anestezjologii i intensywnej terapii. Wykładowca akademicki Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum. Autor ponad 400 publikacji naukowych oraz redaktor kilkunastu podręczników uniwersyteckich z zakresu mechanizmów powstawania bólu i jego leczenia. W 2003 r. został kierownikiem pionierskiej w skali kraju Uniwersyteckiej Kliniki Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, natomiast w latach 2012–2023 kierował Kliniką Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej UJ CM oraz Kliniknym Oddziałem Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. W latach 2000–2013 pełnił również funkcję dyrektora Medycznego Centrum Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego. Oprócz wspomnianych funkcji profesor Jerzy Wordliczek jest wiceprezesem Polskiego Towarzystwa Badania Bólu oraz członkiem Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii (członek honorowy), *International Association for the Study of Pain*, oraz *European Society of Anaesthesiologists*.



Jarosław Woron

Doktor habilitowany w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, specjalista farmakologii klinicznej, kierownik Zakładu Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM w Krakowie oraz starszy asystent leczenia na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie i w Gabinetzie Konsultacyjnym Farmakologii Klinicznej. Zajmuje się praktycznymi aspektami farmakoterapii, interakcji leków, chorobami indukowanymi farmakoterapią, farmakologicznym leczeniem bólu i psychofarmakoterapią kliniczną. Członek Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Zarządu Polskiego Towarzystwa Farmakologii Klinicznej i Terapii, Polskiego Towarzystwa Fitoterapii oraz Towarzystwa Promocji Jakości Opieki Zdrowotnej w Polsce. Członek Rady Naukowej Polskiego Towarzystwa Bezpiecznej Farmakoterapii oraz Europejskiego Towarzystwa Farmakologii Klinicznej. Autor/współautor ponad 500 prac i ponad 50 książek.

AUTORZY

prof. dr hab. n. med. Alicja Bartkowska-Śniatkowska
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej,
Szpital Kliniczny im. Karola Jonschera, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

prof. dr hab. n. med. Jan Dobrogowski
Zakład Badania i Leczenia Bólu, Katedra Anestezjologii
i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Jagielloński
– Collegium Medicum, Kraków

dr n. med. Paweł Gogol
Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Oddział Chirurgii
Urazowo-Ortopedycznej, Poradnia Leczenia Bólu,
Szpital Matki Bożej Nieustającej Pomocy w Wołominie
Oddział Chirurgii Ogólnej z Pododdziałem Chirurgii Urazowo-
Ortopedycznej, Poradnia Leczenia Bólu,
Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej, Szpital Powiatowy
im. doktora Ryszarda Surmy w Czarnkowie
Neurolocus Centrum Leczenia Bólu sp. z o.o.

lek. Joanna Jakowicka-Wordliczek
Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii,
Szpital Uniwersytecki w Krakowie

dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska, EDPM
Zakład Badania i Leczenia Bólu, Katedra Anestezjologii
i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Jagielloński
– Collegium Medicum, Kraków

lek. Anna Kominek
IV Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii – Oddział
Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 2,
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie

dr n. med. Justyn Ksawery Kordecki
Poradnia Leczenia Bólu, Oddział Kliniczny Anestezjologii
i Intensywnej Terapii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny
im. Witolda Orłowskiego
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
w Warszawie
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

dr hab. n. med. Aleksandra Kotlińska-Lemieszek
Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej,
Pracownia Farmakoterapii w Opiece Paliatywnej,
Uniwersytecki Szpital Kliniczny,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

dr n. med. Piotr Krajewski
Uniwersyteckie Centrum Dermatologii Ogólnej i Onkologicznej,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

prof. dr hab. n. med. Małgorzata Krajnik
Katedra Opieki Paliatywnej, Szpital Uniwersytecki nr 1
im. dr. Antoniego Jurasza,
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

prof. dr hab. n. med. Andrzej Kübler
Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

dr n. med.; lek. dent. Łukasz Lassmann
One&Only Clinic, Gdańsk

prof. dr hab. n. med. Wojciech Leppert
Katedra Medycyny Paliatywnej, Instytut Nauk Medycznych,
Uniwersytet Zielonogórski

lek. Justyna Milewska
Oddział Ginekologii i Położnictwa, Powiatowe Centrum Zdrowia
w Otwocku
FEM Medical Clinic, Warszawa

dr hab. n. med. Małgorzata Malec-Milewska, prof. CMKP
Poradnia Leczenia Bólu, Oddział Kliniczny Anestezjologii
i Intensywnej Terapii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny
im. Witolda Orłowskiego
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
w Warszawie

lek. Krzysztof Pietrzkiewicz
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej,
Szpital Kliniczny im. Karola Jonschera, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

dr n. med. Agnieszka Pojmańska (Sękowska)

Poradnia Leczenia Bólu, Oddział Kliniczny Anestezjologii
i Intensywnej Terapii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny
im. Witolda Orłowskiego
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
w Warszawie

dr hab. n. med. Anna Przekłosa-Muszyńska

Zakład Badania i Leczenia Bólu, Katedra Anestezjologii
i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Jagielloński
– Collegium Medicum, Kraków

mgr Julia Rutkowska

Fizjodentika, Warszawa

dr n. med. Piotr Sobański

Palliative Care Station und Kompetenzzentrum
Innere Medizin, Spital Schwyz
Schwyz, Szwajcaria
Katedra i Klinika Kardiologii,
Gdański Uniwersytet Medyczny

dr n. med. Tomasz Songin

FEM Medical Clinic, Warszawa

dr n. med. Marek Suchorzewski

Indywidualna Specjalistyczna Praktyka Lekarska, Gdynia

prof. dr hab. n. med. Jacek Szepietowski

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Immunologii Klinicznej,
Wydział Medyczny, Politechnika Wrocławska
Kliniczny Oddział Dermatologiczno-Wenerologiczny,
4. Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

prof. dr hab. n. med. Bożena Targońska-Stępiak

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób
Tkanki Łącznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

prof. dr hab. n. med. Jerzy Wordliczek

Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej,
Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Kraków
Zakład Badania i Leczenia Bólu, Szpital Uniwersytecki
w Krakowie

dr hab. n. med. Jarosław Woron

Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii
oraz Gabinet Konsultacyjny Farmakologii Klinicznej,
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
Zakład Farmakologii Klinicznej,
Katedra Farmakologii,
Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński –
Collegium Medicum, Kraków

dr hab. n. med. Renata Zajączkowska, prof. UR

Zakład Medycyny Ratunkowej i Intensywnej Terapii,
Wydział Medyczny, Collegium Medicum,
Uniwersytet Rzeszowski

CZĘŚĆ I

MECHANIZMY POWSTAWANIA BÓLU

Mechanizmy powstawania bólu

Jerzy Wordliczek, Małgorzata Malec-Milewska

WPROWADZENIE

Ból jest najczęstszym objawem występującym w medycynie skłaniającym pacjenta do szukania pomocy lekarskiej. **Ból ostry** spełnia funkcję ostrzegawczo-obronną, będąc sygnałem istniejącego zagrożenia, a także objawem choroby. Jeżeli ból trwa długo, traci on rolę sygnału ostrzegawczego i staje się źródłem cierpienia prowadzącym do obniżenia jakości życia. Odnosi się to do wszystkich rodzajów bólu, bez względu na mechanizm ich powstawania. U części chorych w pewnych rodzajach bólu ostrego dochodzi do chronicznej i powstania przetrwałego bólu: pooperacyjnego, pourazowego, przewlekłego bólu kręgosłupa oraz bólu po pólpaści. U chorych z bólem przewlekłym nie obserwuje się charakterystycznego dla bólu ostrego pobudzenia układu współczulnego i wewnątrzwydzielniczego. W miejsce pobudzenia psychicznego i niepokoju pojawiają się: obniżony próg tolerancji bólu, depresyjny nastrój, nadmierna drażliwość, zdenerwowanie, zaburzenia snu, zaburzenie apetytu, obniżone libido i aktywność seksualna oraz ociężałość psychoruchowa. U części chorych występują niepokój i lęk upośledzające aktywność fizyczną. Większość pacjentów nie jest w stanie pracować zawodowo, a zmniejszone dochody obniżają standard życia i pozycję w rodzinie. Chorzy mogą postrzegać swoją sytuację jako beznadziejną, domagają się przepisywania wielu leków mających skutecznie zmniejszyć ból i cierpienie. Nadużywanie leków może z kolei prowadzić do zatrucia i uzależnień, co dodatkowo obniża aktywność fizyczną i niekorzystnie wpływa na procesy myślowe i psychikę chorego. Wielu badaczy określa **ból przewlekły** jako chorobę samą w sobie – piąty parametr życiowy, który wymaga wielokierunkowego leczenia.

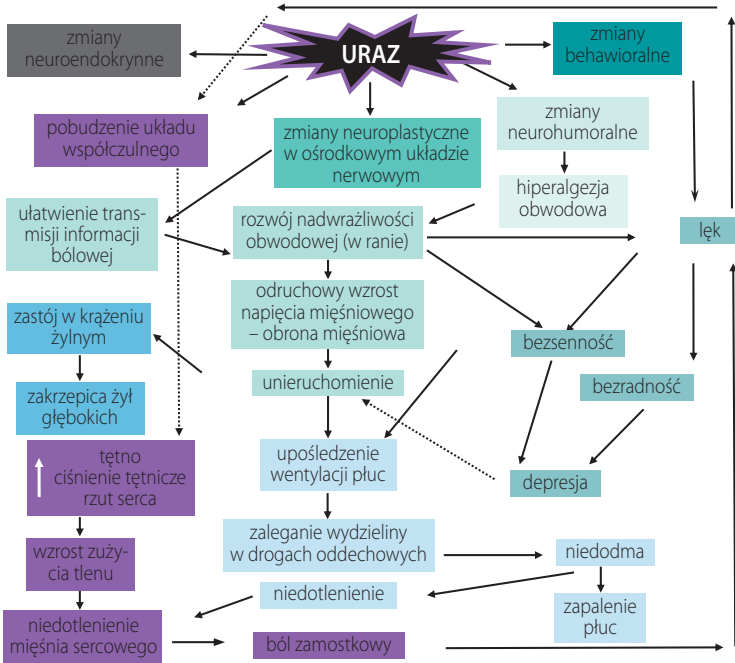
DEFINICJA I PATOMECHANIZMY BÓLU

Ból jest przykrym doznaniem czuciowym i emocjonalnym, związanym z aktualnie występującym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek. Stanowi on zawsze osobiste doświadczenie, na które w różnym stopniu wpływają czynniki biologiczne, psychologiczne i społeczne.

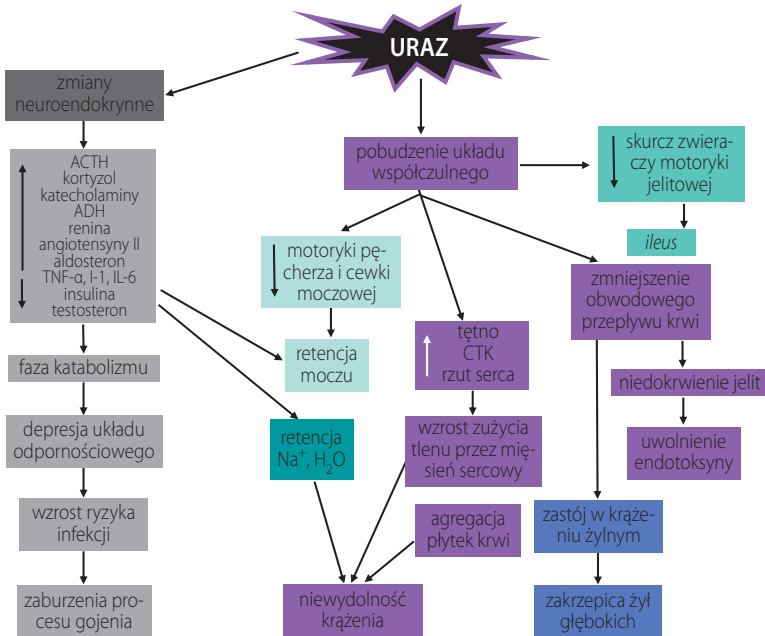
Podstawową funkcją bólu w ustroju jest jego działanie ostrzegająco-ochronne. Przemijający **ból fizjologiczny**, wywołany przez bodziec nieuszkodzający tkanek, pojawia się wtedy, gdy np. dotkniemy gorącego przedmiotu i naszą natychmiastową reakcją jest usunięcie się z obszaru zagrożenia w obawie przed uszkodzeniem. Natomiast w przypadku urazów obejmujących głębokie struktury somatyczne (skręcenia, złamania) towarzyszący im ból wymusza ograniczenie aktywności, a towarzysząca bólowi nadwrażliwość dodatkowo eliminuje wszelkie kontakty, dzięki czemu zmniejsza się potencjalne ryzyko dalszego uszkodzenia lub nasilenia zmian patofizjologicznych. Wzrost wrażliwości ułatwia także zdrowienie poprzez minimalizowanie możliwości wystąpienia dalszych uszkodzeń na drodze eliminacji wszystkich bodźców, a nie tylko bodźców szkodliwych.

Ból trzewny jest spowodowany patologicznymi procesami mającymi miejsce w narządach wewnętrznych zlokalizowanych w klatce piersiowej, jamie brzusznej oraz miednicy.

Ból występujący w czasie uszkodzenia, choroby lub pojawiający się po zabiegu chirurgicznym nosi nazwę **bólu klinicznego** i inicjuje segmentarną i ponadsegmentarną odpowiedź ośrodkowego układu nerwowego (OUN), która pomaga utrzymać ustrojowi homeostazę w okresie rozwoju procesu patologicznego. Reakcje te dotyczą przede wszystkim zmian w krążeniu (przyspieszenie akcji serca, wzrost rzutu serca, wzrost przepływu w mózgu i mięśniach) oraz oddychaniu (przyspieszenie i pogłębienie oddechów), a ich celem jest przystosowanie organizmu do działań o charakterze „walki lub ucieczki”. W przypadku braku leczenia bądź też w nieskutecznej terapii przeciwbólowej utrzymujący się ostry ból powoduje narastanie zmian patofizjologicznych w OUN (neuroplastyczność OUN) i ostra postać bólu może ulec chronifikacji oraz przekształcić się w **przewlekły zespół bólowy**. Dlatego też niezależnie od humanitarnej przesłanki uśmierzania bólu ostrego postępowanie przeciwbólowe jest konieczne do zahamowania rozwoju całej kaskady patofizjologicznych procesów w ustroju. Wpływ urazu na ustrój został zobrazowany na rycinach 1 i 2.



Rycina 1. Oddziaływanie urazu na ustrój (na podst. Kocot-Kępska i wsp. 2020).



ACTH – kortykotropina; ADH – wazopresyna; IL – interleukina; TNF-α (tumor necrosis factor α) – czynnik martwicy nowotworów α.

Rycina 2. Oddziaływanie urazu na ustrój (na podst. Kirkpatrick i wsp. 2016).

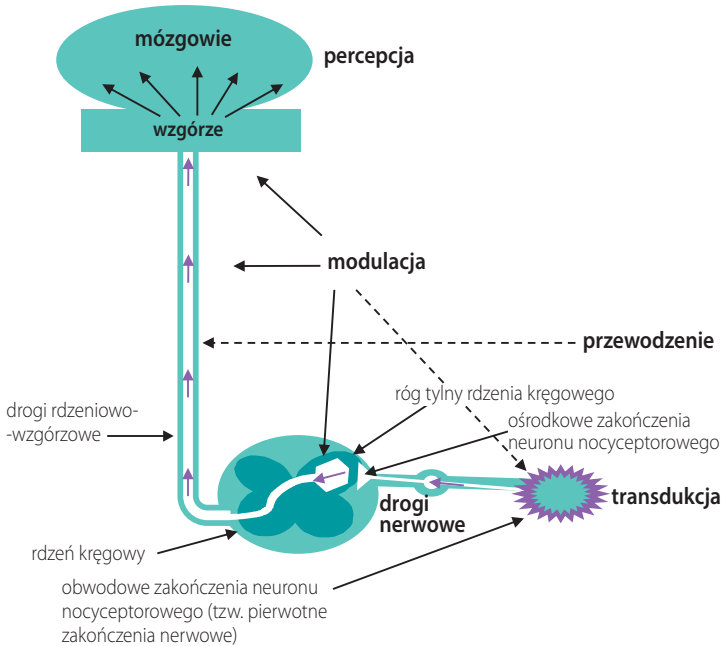
Ból może powstawać zarówno w wyniku podrażnienia receptorów bólowych – nocyceptorów (**ból receptorowy**) – jak i w następstwie uszkodzenia somatosensorycznych struktur układu nerwowego (**ból niereceptorowy – neuropatyczny**). Może pojawiać się także bez towarzyszącego uszkodzenia tkanek, jednakże jest odnoszony przez chorego do takiego uszkodzenia (**ból niereceptorowy – psychogeny**).

Ból trzewny w porównaniu z somatycznym jest słabo zlokalizowany z uwagi zarówno na małą liczbę receptorów (wisceroreceptorów) biorących udział w jego powstawaniu, jak i ubogą reprezentację pól receptorowych tego bólu w pierwotnej korze somatosensorycznej.

Natomiast rozlany charakter bólu trzewnego oraz jego zdolność do rzutowania do struktur powierzchownych (np. ból towarzyszący niedokrwieniu mięśnia sercowego rzutuje/promieniuje do lewej łopatki, żuchwy, lewego ramienia) są następstwami konwergencji ośrodkowych zakończeń somatycznych i trzewnych aferent w tych tzw. multideratomalnych polach receptorowych neuronów tylnego rogu rdzenia kręgowego, które są istotnie większe od pól otrzymujących impulsację tylko ze struktur somatycznych. Aferenty trzewne określa się także jako polimodalne, gdyż są one pobudzane przez bodźce chemiczne, mechaniczne i termiczne towarzyszące zapaleniu, niedokrwieniu/niedotlenieniu, kwasicy metabolicznej lub też rozciąganiu, zgniataniu narządów trzewnych, a odpowiadają na stymulację zupełnie różną od tej, która indukuje ból somatyczny. Należy także podkreślić, że stan zapalny lub niedotlenienie, które występują podczas rozwoju patologii, indukują proces sensytyzacji i aktywują wisceroreceptory, które w warunkach normalnych/zdrowia nie są pobudzane przez stymulację nienocyceptywną (np. rozciąganie).

Proces powstawania odczucia bólowego nosi nazwę nocycepcji i obejmuje cztery etapy: transdukcję, przewodzenie, modulację i percepcję (ryc. 3).

- W **procesie transdukcji** dochodzi do zamiany energii działającego bodźca uszkadzającego (mechanicznego, termicznego, chemicznego) na impuls elektryczny przewodzony włóknami nerwowymi. Odbywa się on w obwodowych zakończeniach neuronu nocyceptorowego (I neuron „drogi bólowej”), tzw. nocyceptorach zlokalizowanych w obwodowych (pierwotnych) zakończeniach nerwowych włókien wyspecjalizowanych w przekazywaniu informacji nocyceptywnej.
- W **procesie przewodzenia** informacja nocyceptywna zostaje przekazana do wyższych pięter układu nerwowego.



Rycina 3. Proces nocycepcji.

- Na drodze do wyższych pięter układu nerwowego informacja podlega **procesowi modulacji** (hamowania lub torowania), którego efektem jest zahamowanie bądź nasilenie uwalniania neuroprzebieżników lub też modulowanie aktywności neuronów w OUN.
- Końcowym etapem procesu nocycepcji jest **percepcja** mająca miejsce przede wszystkim w korze mózgowej i w układzie limbicznym, która pełni funkcję poznawczą i jest odpowiedzialna za uświadomienie działania stymulacji bólowej, jej ocenę oraz za reakcje afektywne i emocjonalne. Tutaj powstają: lęk, agresja, gniew oraz kształtowane są modele zachowań związanych z zapamiętanym bólem.

Oddziaływanie każdego rodzaju stymulacji/bodźców (w tym bólowych) na struktury układu nerwowego indukuje zmiany zarówno czynnościowe, jak i morfologiczne w tych obszarach, określane mianem procesów neuroplastycznych.

U wielu chorych ból przewlekły może mieć różną patogenezę (**ból mieszany**). Ból pochodzenia zapalnego powstający w wyniku uszkodzenia tkanek może mieć charakter adaptacyjny i jest pierwotnie obronnym mechanizmem organizmu, ale po pewnym czasie i przekroczeniu granic fizjologicznych, bez względu na czynnik wywołujący, staje

się bólem przewlekłym z wieloma niekorzystnymi objawami towarzyszącymi. Uszkodzenie lub choroba somatosensorycznej części układu nerwowego prowadzą do powstania bólu neuropatycznego, który stanowi znaczący problem medyczny i społeczny ze względu na cierpienie wywołane nasileniem, przewlekłością bólu oraz narastaniem objawów towarzyszących (lęk, depresja, bezsenność) i obniżeniem jakości życia. **Ból neuropatyczny** jest procesem maladaptacyjnym, ale nie każde uszkodzenie struktur nerwowych powoduje powstanie bólu. Ból neuropatyczny może wystąpić w następstwie uszkodzenia lub choroby zarówno obwodowego (obwodowy ból neuropatyczny), jak i ośrodkowego (ośrodkowy ból neuropatyczny) somatosensorycznego układu nerwowego. Najczęściej występujące zespoły bólu neuropatycznego u ludzi powstają w wyniku uszkodzenia obwodowego układu nerwowego i są spowodowane urazem lub dwoma schorzeniami – półpaścem i cukrzycą. Innym rodzajem bólu jest **ból nocyplastyczny**, definiowany jako „ból, który wynika ze zmienionej nocycepcji, pomimo braku wyraźnych dowodów na rzeczywiste lub zagrażające uszkodzenie tkanki powodujące aktywację obwodowych nocyceptorów bądź dowodów na chorobę lub uszkodzenie układu somatosensorycznego powodującego ból”. Ten typ bólu może pojawiać się samodzielnie, często występuje w stanach takich jak fibromialgia, napięciowy ból głowy lub jako **ból mieszany** w połączeniu z trwającym bólem nocyceptywnym bądź neuropatycznym, który może wystąpić np. w przewlekłym bólu krzyża.

PODSUMOWANIE

Każdy rodzaj bólu wymaga właściwego postępowania terapeutycznego, zależnego od jego patomechanizmu i natężenia. Ból ostry wymaga uśmierzania, tak aby nie doszło do jego chronifikacji, a ból przewlekły wielokierunkowego leczenia, które ma na celu poprawę jakości życia.

Wybrane piśmiennictwo

1. Kirkpatrick DR, McEntire DM, Smith TA et al. Transmission pathways and mediators as the basis for clinical pharmacology of pain. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016; 9(10): 1363-87.
2. Kocot-Kępska M, Dobrogowski J, Wordliczek J. Mechanizmy powstawania i kontroli bólu. In: Ból. Dobrogowski J, Wordliczek J, Kocot-Kępska J (eds.). Termedia, Poznań 2020: 17-23.
3. Malec-Milewska M, Wordliczek J. Podstawy diagnostyki i leczenia bólu. In: Anestezjologia i intensywna terapia. Owczuk R (ed.). PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2021: 262-370.
4. Wordliczek J, Dobrogowski J. Mechanizmy powstawania bólu. In: Leczenie bólu. Wordliczek J, Dobrogowski J (eds.). PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2017: 1-29.

CZĘŚĆ II

RODZAJE BÓLU

Rodzaje bólu

Małgorzata Malec-Milewska, Jerzy Wordliczek

WPROWADZENIE

Ból możemy podzielić ze względu na następujące kryteria:

- czas trwania
- stopień nasilenia
- patomechanizm
- miejsce odczuwania
- etiologię.

BÓL – EPIDEMIOLOGIA

- Ból ostry – dotyczy **ok. 5%** populacji ludzi na świecie.
- Ból przewlekły – dotyczy **ok. 20%** populacji (w Polsce 27%) i częstość jego występowania wzrasta wraz z wiekiem chorych (po 65. r.ż. dotyka **ok. 50%** populacji).

Najczęstsze przyczyny bólu to:

- choroba zwyrodnieniowa stawów – **34%** populacji
- bóle kręgosłupa – **18%** populacji
- bóle głowy – **15%** populacji
- ból pourazowy – **12%** populacji
- ból neuropatyczny – **7–10%** populacji

- ból u chorego na nowotwór – 1% populacji. Niezależnie od stadium zaawansowania choroby ból występuje u ok. 50% chorych na nowotwór.

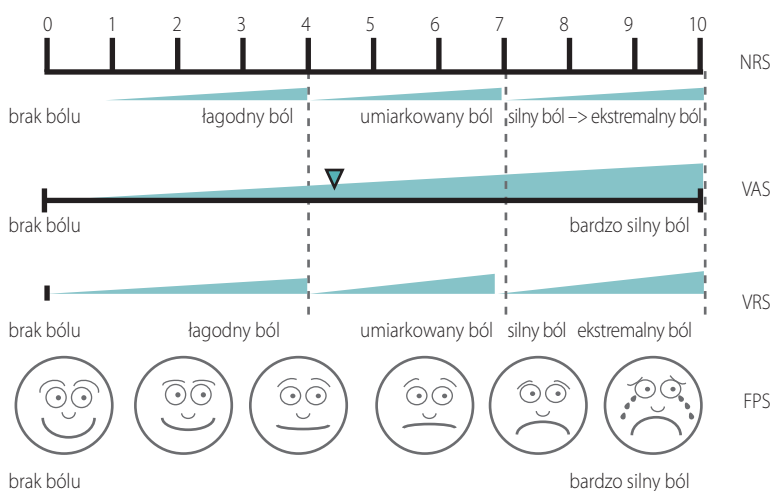
KLASYFIKACJA BÓLU ZE WZGLĘDU NA KRYTERIUM CZASU

- **Ból ostry** – utrzymuje się krótko, do 3 miesięcy, pełni funkcję ostrzegawczo-ochronną, jest normalną, przewidywalną reakcją fizjologiczną na działania bodźca szkodliwego i objawem uszkodzenia tkanek przez uraz lub chorobę. Powinien ustąpić wraz z wywołującą go chorobą, wymaga zarówno leczenia choroby podstawowej, jak i łagodzenia objawów bólowych.
- **Ból przewlekły** – to ból, który trwa przez ponad 3 miesiące lub często nawraca i utrzymuje się przez ponad 6 miesięcy w ciągu roku. Ból przewlekły traci funkcję ostrzegawczo-ochronną i wymaga szerokiego postępowania terapeutycznego, czyli leczenia z uwzględnieniem możliwości terapii ukierunkowanej na przyczynę bólu.

KLASYFIKACJA BÓLU ZE WZGLĘDU NA NASILENIE DOLEGLIWOŚCI

Ból możemy oceniać według skali numerycznej (NRS, *numerical rating scale*), wzrokowo-analogowej (VAS, *visual-analogue scale*), skali werbalnej i obrazkowej (ryc. 1).

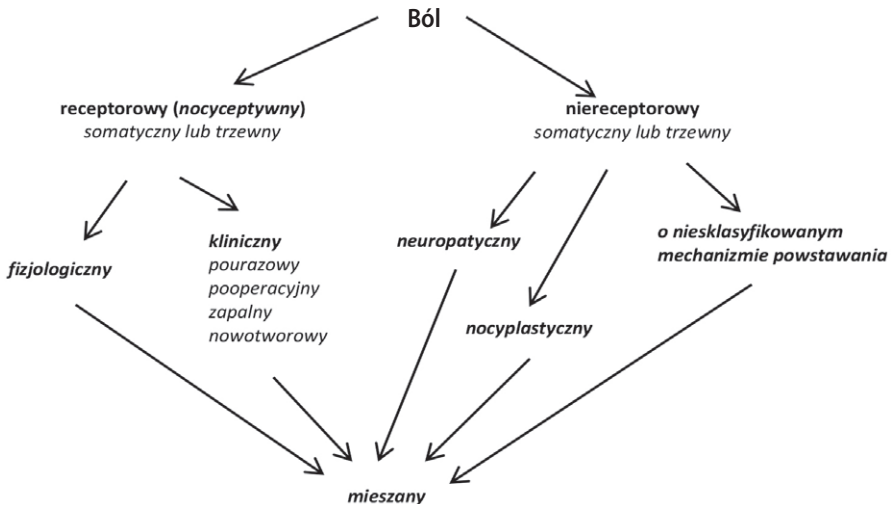
- **Łagodny** – nasilenie oceniane według skali NRS: 1–3.
- **Umiarkowany** – NRS: 4–7.
- **Silny** – NRS > 7.



Rycina 1. Skale oceny bólu.

KLASYFIKACJA BÓLU ZE WZGLĘDU NA MECHANIZM POWSTAWANIA

- **Receptorowy:** fizjologiczny i kliniczny (somatyczny lub trzewny).
- **Niereceptorowy** (somatyczny lub trzewny): neuropatyczny, nocyplastyczny oraz bóle o niesklasyfikowanym mechanizmie powstawania.
- **Mieszany** (receptorowy i/lub niereceptorowy).



Rycina 2. Rodzaje bólu ze względu na mechanizm powstawania.

Ból fizjologiczny – bodziec drażniący zakończenia nerwowe nie doprowadza do uszkodzenia tkanek. Przemijający ból fizjologiczny pojawia się wtedy, gdy np. dotkniemy gorącego/ostrego przedmiotu, co spowoduje naszą natychmiastową reakcję, czyli usunięcie się z obszaru zagrożenia w ochronie przed większym uszkodzeniem.

Ból kliniczny – bodziec (mechaniczny, termiczny, chemiczny) lub proces patologiczny (np. stan zapalny, choroba nowotworowa, uraz) spowoduje uszkodzenie tkanek. W przypadku urazów obejmujących głębokie struktury somatyczne (skręcenie, złamanie) towarzyszące im ból i nadwrażliwość wymuszają na chorym ograniczenie aktywności, dzięki czemu zmniejsza się potencjalne ryzyko dalszego uszkodzenia lub nasilenia zmian patofizjologicznych. Wzrost wrażliwości ułatwia także zdrowienie poprzez minimalizowanie możliwości wystąpienia dalszych uszkodzeń na drodze eliminacji wszystkich bodźców.

Ból somatyczny – jest łatwy do zlokalizowania, a uszkodzenie lub choroba dotyczą ograniczonego obszaru ciała: powłok ciała (tkanki miękkie – skóry, tkanki podskórnej, mięśni, powięzi i kości).

Ból trzewny – jest rozlany, trudny do zlokalizowania, a choroba lub uraz dotyczą struktur położonych wewnątrz jamy brzusznej lub klatki piersiowej.

Ból zapalny – jest konsekwencją obronnej reakcji organizmu na infekcję, uszkodzenie tkanek lub proces autoimmunologiczny. Uszkodzenie tkanek inicjuje w nich uwolnienie kaskady mediatorów prowadzących do rozwoju stanu zapalnego i procesów sensytyzacji struktur układu nerwowego. Do bólu ostrego, w którym występuje komponent zapalny, zaliczamy: migrenę, bóle miesiączkowe, bóle zębów, bóle pooperacyjne, pourazowe i kolkowe. Do bólu przewlekłego, w którym występuje komponent zapalny, zaliczamy: bóle zwyrodnieniowe (choroba zwyrodnieniowa stawów [ChZS]), bóle mięśniowo-szkieletowe (ból kręgosłupa), bóle reumatyczne (reumatoidalne zapalenie stawów [RZS], łuszczycowe zapalenie stawów [ŁZS], zeszywniające zapalenie stawów [ZZSK], dnę moczanową), bóle kostne (osteoporozę, przerzuty do kości). Ból zapalny w narządzie ruchu nasila się w spoczynku i w nocy (zwłaszcza nad ranem), a łagodniej w ruchu.

Ból neuropatyczny – jest wynikiem uszkodzenia lub choroby somatosensorycznej części układu nerwowego. Choroba może dotyczyć obwodowego (np. neuralgia popółpaścowa [PHN, *postherpetic neuralgia*], neuropatia cukrzycowa) lub ośrodkowego układu nerwowego (ból po uszkodzeniu rdzenia, po udarze, w stwardnieniu rozsianym, w chorobie Parkinsona).

Ból nocycplastyczny – wynika z zaburzonych procesów nocycepcji pomimo braku dowodów na zagrażające lub aktualne uszkodzenie tkanek i aktywację obwodowych nocyceptorów oraz braku dowodów na uszkodzenie lub chorobę układu nerwowego, która mogłaby powodować ból. Przykładami tego rodzaju bólu są zespoły bólu pierwotnego, tj.: fibromialgia, zespół jelita drażliwego, zespół bólowy miednicy mniejszej, bóle krzyża, atypowy ból twarzy oraz napięciowe bóle głowy. W zespołach tych charakterystyczny jest brak uchwytnej patologii na obwodzie przy obecności nasilonej obwodowej i ośrodkowej sensytyzacji.

Ból mieszany – koncepcja kliniczna opisująca ból indukowany co najmniej dwoma różnymi mechanizmami (najczęściej nocyceptywnym, neuropatycznym i nocycplastycznym).

KLASYFIKACJA BÓLU ZE WZGLĘDU NA MIEJSCE ODCZUWANIA

- **Zlokalizowany** – ograniczony, dający się dobrze zlokalizować w określonej okolicy ciała.
- **Wielomiejscowy** – występujący w 8–10 różnych lokalizacjach w obrębie ciała.
- **Uogólniony** – odczuwany w przynajmniej 4 z 5 obszarów ciała (4 kwadranty ciała i osiowo).

KLASYFIKACJA BÓLU ZE WZGLĘDU NA ETIOLOGIĘ

Ból pierwotny – według ICD-11 (*chronic primary pain*) – ból przewlekły, który jest „chorobą samą w sobie” i nie jest objawem choroby lub uszkodzenia ciała. W postępowaniu klinicznym nie można zidentyfikować przyczyny (źródła) bólu. Są to np. pierwotne bóle głowy i twarzy, pierwotny ból trzewny, pierwotny ból mięśniowo-szkieletowy.

Ból wtórny – według ICD-11 (*chronic secondary pain*) – ból przewlekły, który jest objawem lub następstwem choroby podstawowej. Są to np. ból spowodowany chorobą nowotworową i/lub jej leczeniem, przetrwały ból pooperacyjny i/lub pourazowy, wtórne bóle głowy i twarzy, wtórny ból neuropatyczny, wtórny ból trzewny, wtórny ból mięśniowo-szkieletowy.

PODSUMOWANIE

Zrozumienie mechanizmów powstawania i etiologii bólu pozwoli zoptymalizować jego leczenie.

Wybrane piśmiennictwo

1. Kirkpatrick DR, McEntire DM, Smith TA et al. Transmission pathways and mediators as the basis for clinical pharmacology of pain. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016; 9(10): 1363-87.
2. Kocot-Kępska M, Dobrogowski J, Wordliczek J. Mechanizmy powstawania i kontroli bólu. In: Ból. Dobrogowski J, Wordliczek J, Kocot-Kępska J (eds.). Ból. Termedia, Poznań 2020: 17-23.
3. Malec-Milewska M, Wordliczek J. Podstawy diagnostyki i leczenia bólu. In: Anestezjologia i intensywna terapia. Owczuk R (ed.). PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2021: 262-370.
4. Wordliczek J, Dobrogowski J. Mechanizmy powstawania bólu. In: Leczenie bólu. Wordliczek J, Dobrogowski J (eds.). PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2017: 1-29.

CZĘŚĆ III

LEKI STOSOWANE W LECZENIU BÓLU

Nieopiodowe leki przeciwbólowe

Jarosław Woron

WPROWADZENIE

Nieopiodowe leki zaliczane do pierwszego szczebla drabiny analgetycznej obejmują niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), paracetamol i metamizol. Stosowane w monoterapii służą do łagodzenia bólu ostrego i leczenia bólu przewlekłego o natężeniu poniżej 5 pkt w numerycznej skali bólu NRS (*numerical rating scale*).

NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWZAPALNE

NLPZ należą do najczęściej ordynowanych leków w praktyce lekarskiej. Przy ich doborze trzeba uwzględnić profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny, lokalizację bólu oraz cechy leczonego pacjenta. Znaczna populacja pacjentów z bólem wymagających stosowania NLPZ to najczęściej osoby z wielochorobowością, a zatem często przyjmujące oprócz NLPZ inne leki, które mogą zarówno modyfikować działanie przeciwbólowe oraz przeciwzapalne stosowanego NLPZ, jak i wpływać na ryzyko występowania powikłań. Ponad wszelką wątpliwość wiemy dzisiaj, że wybór leku w terapii bólu musi być indywidualizowany, gdyż jeśli nie uwzględnimy cech pacjenta i właściwości leku, to możemy wywołać efekty farmakoterapii jatrogenizacyjnej, która niesie ze sobą niekły efekt terapeutyczny przy pojawianiu się kolejnych działań niepożądanych. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami leczenia bólu NLPZ mogą być stosowane drogą doustną, dożylną lub topikalnie. Absolutnie nie zaleca się stosowania leków z tej grupy doodbytniczo ani domięśniowo z uwagi na niekorzystny wpływ podania NLPZ tymi drogami na

profil farmakokinetyczny, a co za tym idzie – na szybkość działania analgetycznego oraz profil efektu przeciwbólowego, który jest zależny od stężenia leku w miejscu powstania bólu. Im bardziej nasilony jest stan zapalny u pacjenta z dolegliwościami bólowymi, tym silniej hamujący w stosunku do cyklooksygenazy 2 (COX-2) NLPZ powinien być wybierany. Oczywiście nie wolno zapominać, że większość dostępnych obecnie NLPZ wywołuje także efekty pozacyklooksygenazowe, które są bardzo istotnym elementem przy wyborze leku.

Tabela 1. Pozacyklooksygenazowe efekty działania NLPZ.

hamowanie aktywności biologicznej cytokin (interleukiny, TNF- α)
hamowanie aktywności indukowanej syntazy tlenu azotu
hamowanie aktywności substancji P
hamowanie aktywności biologicznej bradykininy
modulacja receptorów histaminowych
hamowanie enzymów powodujących degradację chrząstki stawowej
aktywacja nadrdzeniowych szlaków cholinergiczych
modulacja funkcji receptorów waniloidowych (TRPV)
wpływ na aktywność lipooksygenazy
efekt terapeutyczny w ostrym napadzie dny moczanowej

TNF- α (*tumor necrosis factor α*) – czynnik martwicy nowotworów α ; TRPV – *transient receptor potential vanilloid type 1*.

Tabela 2. Efekty addycyjne i synergiczne w terapii skojarzonej bólu przy użyciu NLPZ i innych leków.

NLPZ + metamizol
NLPZ + paracetamol
NLPZ+ leki z grupy SYSADOA
NLPZ + analgetyki opioidowe
NLPZ + koanalgetyki
NLPZ+ spazmolityki muskulotropowe, np. drotaweryna
NLPZ + leki miorelaksujące z wyjątkiem tolperyzonu i pridinolu
NLPZ systemowe + NLPZ miejscowe

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; SYSADOA (*symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis*) – wolno działające leki objawowe w chorobie zwyrodnieniowej stawów.

Kryteriami wyboru NLPZ są: charakterystyka bólu i jego natężenie, profil pacjenta, wielochorobowość, inne przyjmowane jednocześnie leki, historia wcześniejszego przyjmowania NLPZ – skuteczność i ewentualne działania niepożądane, potencjalne przeciwwskazania i ograniczenia do stosowania NLPZ.

Tabela 3. Różnice w profilu działania NLPZ.

Leki o dominującym efekcie analgetycznym oraz działaniu antysensytyzacyjnym	Leki wielofunkcyjne w aspekcie licznych działań pozacyklooksigenazowych oraz o zbilansowanym wpływie w zakresie stosunku hamowania COX-1/COX-2	Leki preferencyjnie i wybiórczo hamujące aktywność COX-2, najsilniejszy w grupie efekt przeciwzapalny
deksketoprofen ketoprofen ibuprofen	diklofenak aceklofenak acemetacyna lornoksykam naproksen	nimesulid meloksykam etorykoksyb celekoksyb

COX (cyclooxygenase) – cyklooksigenaza.

Tabela 4. Preparaty złożone stosowane w farmakoterapii bólu, zawierające NLPZ.

Tramadol + deksketoprofen	synergizm efektu analgetycznego w bólu zapalnym
Ibuprofen + paracetamol	addycyjny efekt analgetyczny
Diklofenak + omeprazol	potencjalizacja efektu przeciwzapalnego i przeciwbólowego diklofenaku poprzez interakcję farmakokinetyczną z omeprazolem, redukcja ryzyka gastropatii indukowanej przez NLPZ
Naproxen + esomeprazol	redukcja ryzyka gastropatii indukowanej przez NLPZ

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne.

W praktyce najczęściej NLPZ jest stosowanych drogą doustną i warto przypomnieć, że liczne jednocześnie stosowane leki mogą zmieniać parametry zarówno uwalniania, jak i wchłaniania NLPZ, co w oczywisty sposób może niekorzystnie modyfikować ich skuteczność terapeutyczną. Leki z grupy inhibitorów pompy protonowej (PPI, *proton pump inhibitor*) należy stosować tylko w przypadku istotnego klinicznie ryzyka uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego. Ponieważ wszystkie (z wyjątkiem nabumetonu) leki z grupy NLPZ są słabymi kwasami, podwyższenie pH w żołądku będące konsekwencją stosowania PPI zmniejsza ich wchłanianie. Warto pamiętać, że koksyby jako NLPZ wybiórczo blokujące COX-2 mają optymalny profil bezpieczeństwa w stosunku do górnego odcinka przewodu pokarmowego. Podobnie NLPZ w postaci rozpuszczalnej; z uwagi na szybsze wchłanianie w porównaniu z formami stałymi są preferowane u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, a także u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują inne leki, które mogą indukować działanie dyspulsyjne.

Skuteczność przeciwbólowa, a zwłaszcza przeciwzapalna, NLPZ zależy m.in. od parametru, jakim jest objętość dystrybucji (V_d). Ten parametr farmakokinetyczny opisuje dystrybucję leku w ustroju. Jest on definiowany jako hipotetyczna objętość płynów ustrojowych, w której podany lek po równomiernym rozmieszczeniu osiągałby takie samo stężenie jak we krwi. W praktyce liczbową wartość tego parametru informuje o rozmieszczeniu leku w danych kompartmentach ustroju i w praktyce oznacza, że:

- $V_d < 7 \text{ l}$ (ok. 10% masy ciała) – lek ulega dystrybucji jedynie w łożysku naczyniowym
- $V_d = 7\div 20 \text{ l}$ (ok. 30% masy ciała) – lek przenika do przestrzeni pozanaczyniowej i ulega rozmieszczeniu w płynach pozakomórkowych
- $V_d = 20\div 40 \text{ l}$ (ok. 60% masy ciała) – lek ulega rozmieszczeniu w całkowitej wodzie organizmu
- $V_d > 40 \text{ l}$ (nawet gdy jest to powyżej 100% masy ciała) – lek w znacznym stopniu wiąże się ze strukturami wewnątrzkomórkowymi, ulega optymalnej dystrybucji do tkanek obwodowych, w których może ulegać kumulacji.

Im wyższa objętość dystrybucji, tym lepsza penetracja do kompartmentów obwodowych, w tym tych, w których toczy się proces zapalny będący przyczyną bólu. Gromadzące się w miejscu zapalenia cytokiny oraz jony wodorowe mogą także w istotny sposób wpływać na dystrybucję NLPZ w miejscu zapalenia. Wybór NLPZ musi uwzględniać także pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Warto pamiętać, że u przyjmujących kwas acetylosalicylowy w dawkach przeciwpłytkowych nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych w przypadku stosowania takich NLPZ jak ketoprofen i deksketoprofen. Niskim ryzykiem interakcji z lekami przeciwpłytkowymi charakteryzują się koksyby oraz nimesulid. Natomiast u pacjentów po udarach, ostrych zespołach wieńcowych, z chorobą wieńcową oraz z niewydolnością serca nie zaleca się stosowania diklofenaku i aceklofenaku. Dla obydwu leków w tym zakresie wydano komunikaty bezpieczeństwa.

Tabela 5. Działania niepożądane indukowane przez NLPZ.

Działanie nefrotoksyczne	Działania niepożądane w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego	Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego	Działanie hepatotoksyczne
Rzadko występuje jako konsekwencja stosowania w monoterapii, zwykle nefrotoksyczność jest konsekwencją połączenia z lekami modyfikującymi aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron (inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany, spironolakton), paracetamolem, a także z diuretykami pętlowymi; unikać stosowania NLPZ o długim obwodowym okresie półtrwania, unikać odwodnienia.	Decyzję o stosowaniu NLPZ należy podejmować indywidualnie na podstawie stosunku korzyści do ryzyka; należy pamiętać o interakcjach z lekami przeciwzakrzepowymi i przeciwpłytkowymi.	Unikać jednoczesnego stosowania z lekami, które mogą uszkadzać górny odcinek przewodu pokarmowego i/lub indukować refluks (sole potasu, tetracykliny, teofilina, leki o działaniu dopaminergicznym, estrogeny, antagoniści wapnia z grupy pochodnych 1,4-dihydropirydyny). W przypadku ryzyka gastropatii do rozważenia włączenie PPI; w zakresie enteropatii unikać leków żółciopędnych oraz indukujących refluks żółciowy.	NLPZ mogą powodować hepatotoksyczność, głównie w mechanizmie idiosynkrazji; unikać jednoczesnego stosowania z innymi lekami i suplementami diety o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym i alkoholem.

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; PPI (proton pump inhibitor) – inhibitory pompy protonowej.

Także indywidualizacja wyboru NLPZ jest niezbędna w celu ochrony nerek przed potencjalną nefrotoksycznością spowodowaną terapią NLPZ. Warto przypomnieć, że jeżeli dochodzi do zaburzenia funkcji nerek u pacjenta leczonego NLPZ, to najczęściej jest to konsekwencją interakcji z innymi równocześnie stosowanymi przez pacjenta lekami, dlatego też tak ważna jest indywidualizacja farmakoterapii. Pacjentowi otrzymującemu NLPZ należy zawsze zapewnić odpowiednią, adekwatną do zapotrzebowania podaż płynów. Szczególną uwagę przy doborze NLPZ należy zachować w populacji geriatrycznej. Pacjenci do niej należący o wiele częściej cierpią na dolegliwości bólowe, w których zastosowanie mają NLPZ. Warto także przypomnieć, że nie w każdej sytuacji możemy zastąpić NLPZ paracetamolem. W praktyce wybór NLPZ wymaga indywidualizacji z uwagi zarówno na cechy bólu, jak i na cechy pacjenta. Nieuwzględnienie tych czynników może być przyczyną jatrogenizacji pacjenta.

PARACETAMOL

Paracetamol jest zalecany w bólu niezapalnym o słabym lub umiarkowanym nasileniu. W monoterapii nie jest skuteczny w bólu zapalnym, neuropatycznym i nocyplastycznym, ale działa w bólu receptorowym i zmniejsza nasilenie hiperalgezji mechanicznej, termicznej i indukowanej opioidami. Mechanizm działania paracetamolu nie został do końca poznany. Działa on głównie ośrodkowo – hamuje izoformy COX w ośrodkowym układzie nerwowym, zwiększa uwalnianie serotoniny w strukturach ośrodkowego układu nerwowego i zmniejsza syntezę tlenu azotu, z kolei metabolit paracetamolu aktywuje ośrodkowe kanały waniloidowe TRPV₁ i działa za pośrednictwem układu kannabinoidowego (przez receptory CB₁). Paracetamol słabo działa także na obwodowe COX, nie ma jednak typowego działania przeciwzapalnego. Aktywuje obwodowe kanały potasowe Kv7, co może być jednym z mechanizmów przyczyniających się do silnego efektu antyhiperalgetycznego paracetamolu. Lek nie uszkadza przewodu pokarmowego ani nerek (jak NLPZ), ale u chorych odwodnionych może powodować niewydolność nerek, podobnie jak w przypadku sumowania się działań niepożądanych z innymi lekami zmniejszającymi aktywność reninową osocza. W przypadku umiarkowanych zaburzeń wątroby paracetamol powinien być stosowany możliwie krótko, w minimalnych skutecznych dawkach, a podczas terapii należy monitorować funkcję wątroby. Hepatotoksyczność paracetamolu związana jest z jego metabolizmem wątrobowym przez cytochrom CYP2E1 (fizjologicznie ok. 5–10% metabolizmu) do N-acetyloparabenzochinoiminy, która przy braku odpowiedniego stężenia glutatio- nu w wątrobie (np. w stanach niedożywienia) lub przedawkowaniu paracetamolu nie

jest wystarczająco neutralizowana i wówczas może uszkodzić hepatocyty. Podobny efekt może wystąpić w przypadku skojarzenia paracetamolu z induktorami CYP3A4. W praktyce klinicznej paracetamol może być stosowany łącznie z NLPZ, metamizolem, opioidami, adiuwantami. Połączenie paracetamolu z tramadolem jest szczególnie korzystne w kontekście zastrzeżeń dotyczących dawkowania obydwu leków w populacji geriatrycznej, gdyż unikalny synergizm obydwu substancji pozwala na zmniejszenie ich dawek w celu osiągnięcia efektu analgetycznego. W przypadku monoterapii wymagane do uzyskania analgezji dawki leków byłyby znacznie wyższe, co w efekcie zwiększałoby ryzyko działań niepożądanych w tej wrażliwej grupie chorych. W przypadku stosowania paracetamolu możliwe jest wystąpienie hepatotoksyczności już przy dawkach klinicznych u chorych wyniszczonych, odwodnionych, stosujących leki przeciwpadaczkowe, przeciwgruźlicze, inne induktory CYP2E1, spożywających regularnie alkohol, stosujących preparaty roślinne. Istotne są liczne interakcje, w tym z induktorami CYP3A4, a także warfaryną, acenokumarolem i omeprazolem.

METAMIZOL

Metamizol jest zaliczany do grupy nieopiodowych leków przeciwbólowych. W przeciwieństwie do NLPZ jest on pozbawiony działania przeciwzapalnego, co znacznie ogranicza jego działania niepożądane. W 2012 r. zidentyfikowano nowe metabolity metamizolu, co zmieniło zasadnicze podejście do stosowania leku w praktyce zarówno ambulatoryjnej, jak i klinicznej. Dotyczy to nie tylko poszerzenia wskazań do zastosowania metamizolu, lecz także stwarza nowe możliwości wykorzystania go w leczeniu skojarzonym. Metabolity metamizolu mają działanie hamujące syntezę prostaglandyn, głównie przez hamowanie aktywności COX-1 i COX-2. Metamizol dodatkowo wpływa na układ kannabinoidowy. Działa na oba typy receptorów kannabinoidowych CB₁ i CB₂. Wpływ ten przekłada się na działanie zarówno przeciwbólowe, jak i przeciwgorączkowe i powoduje, że metamizol w przypadku gorączki pomaga także wtedy, gdy inne leki przeciwgorączkowe są nieskuteczne. Efekt przeciwgorączkowy metamizolu jest silniejszy niż efekt paracetamolu, a porównywalny z efektem przeciwgorączkowym NLPZ. Wynika to – jak już wspomniano – zarówno z działania leku na receptory kannabinoidowe, jak i z wpływu na ośrodkową syntezę prostaglandyn. Metamizol oprócz działania analgetycznego wykazuje nadrdzeniowy efekt spazmolityczny, wynikający z hamowania wychwytu zwrotnego adenozyiny, co przekłada się na działanie spazmolityczne w stosunku do mięśniówki gładkiej przewodu pokarmowego, dróg żółciowych, a także układu moczowego, a mechanizm tego efektu jest różny od mechanizmu działania spazmolityków

muskulotropowych i butylobromku hioscyny. Metamizol jest wskazany w leczeniu bólu ostrego oraz gorączki, czyli w krótkich terapiach. Warto przypomnieć, że nie ma ograniczenia czasowego do stosowania metamizolu. Metamizol ma bardzo szerokie wskazania w leczeniu bólu. W tabeli 6 zebrano najczęstsze wskazania do stosowania go w praktyce klinicznej.

Tabela 6. Wskazania do stosowania metamizolu.

ból ostry (pooperacyjny/pourazowy)
ból u chorego na nowotwór
ból trzewny (kolka, ból miesięczkowy – w skojarzeniu z NLPZ)
zespół jelita nadwrażliwego
ból brzucha w przebiegu poopoioidowych zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego
ból w narządzie ruchu (ból krzyża)
ból zęba – w skojarzeniu z NLPZ
migrena/bóle głowy

Metamizol w porównaniu z innymi analgetykami charakteryzuje się niskim ryzykiem indukowania interakcji z innymi jednocześnie stosowanymi lekami. Należy go ostrożnie stosować z neuroleptykami, pochodnymi fenotiazyny z uwagi na ryzyko wystąpienia ciężkiej hipotermii. Metamizol zwiększa stężenie metotreksatu w surowicy, co nasila jego toksyczność – efekt ten jest zależny od stosowanych dawek poszczególnych leków. Metamizol może przyspieszać metabolizm leków przez indukcję CYP3A4. **Przeciwwskazania do stosowania metamizolu obejmują:** nadwrażliwość na substancję czynną, a także inne pochodne pirazolonu i pirazolidyny, np. produkty lecznicze zawierające propyfenazon, fenazon lub fenylobutazon, szczególnie u pacjentów, u których po zastosowaniu któregoś z tych leków wystąpiła agranulocytoza. Przeciwwskazaniem jest także nadwrażliwość na substancje pomocnicze obecne w postaciach leku zawierających jako składnik czynny metamizol. Przeciwwskazaniami do stosowania metamizolu są zespół astmy analgetycznej i znana nietolerancja na leki przeciwbólowe objawiające się pokrzywką oraz obrzękiem naczynioruchowym. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów, którzy reagują skurczem oskrzeli lub inną reakcją anafilaktoidalną na salicylany, paracetamol lub inne nieopiodowe leki przeciwbólowe, w tym takie NLPZ jak diklofenak, ibuprofen, indometacyna lub naproksen. Nie należy podawać metamizolu pacjentom z zaburzeniami czynności szpiku kostnego (np. po leczeniu cytostatykami) ani pacjentom, u których występują zmiany w obrazie morfologicznym krwi – agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość. Z innych przeciwwskazań należy wymienić ostrą niewydolność nerek lub wątroby, ostrą porfirię wątrobową oraz wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, a także III trymestr ciąży.

■ Czy agranulocytoza u pacjentów przyjmujących metamizol jest istotnym problemem klinicznym?

Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną nie zidentyfikowano i nie ustalono nowych czynników ryzyka wystąpienia agranulocytozy ani na podstawie zebranych danych naukowych, ani na podstawie analizy danych z europejskiej bazy działań niepożądanych (EV, *Eudra Vigilance*) za okres ostatnich 10 lat. Stwierdzono stabilność zgłaszania przypadków agranulocytozy związanej ze stosowaniem metamizolu (MIA, *metamizole induced agranulocytosis*) w Europie w ciągu ostatniej dekady, co potwierdziła analiza danych z europejskiej bazy EV, wykonana przez *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) w lipcu 2024 r. w ramach procedury arbitrażowej. Nowsze badania wskazują na niższą śmiertelność (2,5–10%) w przebiegu agranulocytozy w UE, niż zgłaszano wcześniej (ok. 16% w roku 2017, a wcześniej nawet >20%), co wskazuje na większą świadomość ryzyka, szybszą diagnozę i podejmowanie właściwego leczenia neutropenii i/lub agranulocytozy. Liczba zgłoszeń przypadków MIA różni się w zależności od regionu Europy. Ta etniczna zależność, obserwowana w szacunkach ryzyka MIA, jest znana od dekad. Szczególnie narażeni na ryzyko ciężkich działań niepożądanych po metamizolu są Skandynawowie, Brytyjczycy, Irlandczycy, i w tych krajach metamizol jest niedostępny od lat 70. lub 80. ubiegłego stulecia. Obecnie dostępne dane wskazują, że predyspozycje genetyczne mogą wpływać na różną częstość występowania przypadków agranulocytozy wśród pacjentów z różnych państw członkowskich UE. Dane z Polski nie wskazują na zwiększone ryzyko MIA u polskich pacjentów. Nie zidentyfikowano nowych danych, które wskazywałyby na zmianę charakteru i wielkości ryzyka agranulocytozy, z wyjątkiem czasu wystąpienia działania niepożądanego (TTO, *Time To Onset*). Z przeprowadzonej przez PRAC analizy danych wynika, że MIA zwykle pojawiała się szybko (średnio po 7–14 dniach), przy czym co najmniej 30–50% przypadków występowało w 1. tygodniu leczenia, a z czasem ich liczba malała. Nie zidentyfikowano danych, które pozwoliłyby porównać ryzyko związane z krótkim i ryzyko związane z długim stosowaniem metamizolu, ani umożliwiających określenie, jak to ryzyko zmienia się z czasem. Wiele przypadków występuje niedługo po rozpoczęciu stosowania leku, więc nie ma dowodów na to, że ryzyko zwiększa się po tygodniu stosowania lub podczas długotrwałego leczenia. Czynniki ryzyka, które mogą pogorszyć rokowanie MIA, są znane i obejmują małą liczbę neutrofilów, poważne infekcje, podatność pacjenta (w tym podeszły wiek, obecność chorób współistniejących i neutropenię po zastosowaniu metamizolu w wywiadzie), a także jednoczesne podawanie leków wywołujących zależną od dawki toksyczność szpiku kostnego. Na podstawie dostępnych danych ryzyko MIA nadal jest uważane za niskie/bardzo niskie. Warto pamiętać, że zidentyfikowano popu-

lacje pacjentów, u których ryzyko wystąpienia agranulocytozy jest wysokie. Agranulocytoza po metamizolu jest klasyfikowana jako reakcja idiosynkratyczna, a zatem nie jest dawkozależna, ale wynika z kontaktu pacjenta z lekiem. Jednym z elementów ograniczania ryzyka agranulocytozy jest zapobieganie sumowaniu się działań niepożądanych jednocześnie przyjmowanych leków w polifarmakoterapii. Nie zaleca się stosowania metamizolu u pacjentów równocześnie przyjmujących inne leki, które jako działanie niepożądane mogą powodować wystąpienie agranulocytozy, a jeżeli takie połączenia są uzasadnione klinicznie, to należy monitorować tak prowadzoną terapię pod kątem występowania objawów mogących świadczyć o agranulocytozie.

INTERAKCJE NIEOPIOIDOWYCH LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH

■ Interakcje niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Interakcje NLPZ mają głównie mechanizm farmakokinetyczny, związany z ich metabolizmem wątrobowym przy udziale izoenzymów cytochromu P450 oraz z hamowaniem aktywności tych izoenzymów przez niektóre NLPZ. Nie bez znaczenia są także interakcje na etapie wydalania nerkowego stosowanych jednocześnie z NLPZ leków, których toksyczność może wzrastać. W tabeli 7 zebrano interakcje farmakokinetyczne na etapie wydalania, które dotyczą większości stosowanych w praktyce klinicznej NLPZ.

Tabela 7. Interakcje na etapie wydalania NLPZ z innymi jednocześnie stosowanymi lekami.

Lek/grupa leków indukujące interakcje o znaczeniu klinicznym	Konsekwencja interakcji
Diuretyki pętlowe (w największym stopniu interakcje dotyczą furosemidu, w mniejszym torasemidu, co wiąże się z profilem farmakokinetycznym tych leków)	redukcja efektu diuretycznego, wzrost ryzyka nefrotoksyczności
Takrolimus, cyklosporyna	wzrost ryzyka nefrotoksyczności
Metotreksat	w zależności od dawki NLPZ możliwe zwiększenie toksyczności metotreksatu
Sole litu	NLPZ w zależności od dawki mogą indukować wzrost stężenia soli litu, wskazane monitorowanie stężenia litu w surowicy
Digoksyna	wzrost toksyczności digoksyny
Pochodne sulfonilomocznika	wzrost ryzyka hipoglikemii
Antybiotyki aminoglikozydowe	wzrost ryzyka nefrotoksyczności
Spironolakton	wzrost ryzyka uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne.

W praktyce na ryzyko nefrotoksyczności NLPZ mają wpływ:

- profil hamowania izoform COX
- obwodowy okres półtrwania zastosowanego NLPZ
- stopień nawodnienia pacjenta
- stosowanie skojarzonej diuretykoterapii
- inne jednocześnie stosowane leki, które osłabiają mechanizmy cytoprotekcji nerek; najważniejsze z nich zebrano w tabeli 8.

Tabela 8. Leki, które mogą zwiększać ryzyko uszkodzenia nerek podczas jednoczesnego przyjmowania przez pacjenta NLPZ.

inhibitory konwertazy angiotensyny
antagoniści receptora AT ₁
eplerenon
spironolakton
diuretyki pętlowe – zwłaszcza furosemid, z uwagi na profil farmakokinetyczny leku
paracetamol – lek ma zdolność do redukcji aktywności reninowej osocza

Leki z grupy NLPZ mogą indukować interakcje farmakokinetyczne, które związane są z ich metabolizmem wątrobowym oraz wpływem hamującym na niektóre z nich (tab. 9, 10).

Tabela 9. Interakcje farmakokinetyczne NLPZ a izoenzymy cytochromu P450.

Izoenzym cytochromu P450	Metabolizm	Inhibitor
CYP1A2	diklofenak naproksen	
CYP2C8	diklofenak ibuprofen naproksen	
CYP2C9	aceklofenak celekoksyb diklofenak ibuprofen indometacyna (acemetacyna) kwas acetylosalicylowy kwas mefenamowy naproksen nimesulid lornoksykam meloksykam	diklofenak
CYP2C19	ibuprofen indometacyna (acemetacyna) nimesulid	
CYP2D6		celekoksyb
CYP3A4	celekoksyb diklofenak etorykoksyb meloksykam	aceklofenak diklofenak

Tabela 10. Potencjalne interakcje leków na etapie wchłaniania.

Lek/grupa leków o istotnym wpływie na niekorzystne interakcje leków na etapie wchłaniania	Konsekwencje kliniczne
Inhibitory pompy protonowej	Podwyższenie pH w górnym odcinku przewodu pokarmowego wpływa na zmniejszenie wchłaniania głównie leków o charakterze słabych kwasów; dodatkowo leki te mogą indukować dysbiozę, która wtórnie wpływa m.in. na aktywność izoenzymów cytochromu P450.
Antagoniści receptora H ₂	Podwyższenie pH w górnym odcinku przewodu pokarmowego wpływa na zmniejszenie wchłaniania głównie leków o charakterze słabych kwasów.
Leki propulsyjne (w największym stopniu metoklopramid oraz itopryd, w mniejszym stopniu prukalopryd, renzapryd oraz felcisetrag)	Mogą zmieniać kinetykę wchłaniania leków.
Analgetyki opioidowe	Jako działanie niepożądane mogą indukować OIBD (<i>opioid induced bowel dysfunction</i>), co może wpływać na szybkość wchłaniania leków z przewodu pokarmowego.
Leki indukujące dyspulsję (dotyczy to szczególnie leków o obwodowej aktywności antycholinergicznej, a także analogów GLP-1)	Dyspulsja jest jednym z czynników niekorzystnie wpływających na kinetykę wchłaniania leków z przewodu pokarmowego; dotyczy to zwłaszcza postaci leków w kontrolowanym uwalnianiu.

GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) – peptyd glukagonopodobny 1.

■ Interakcje niesteroidowych leków przeciwzapalnych z lekami przeciwzakrzepowymi, przeciwplatekowymi

W przypadku jednoczesnego stosowania NLPZ z doustnymi antykoagulantami z grupy antywitamin K zaleca się monitorowanie INR (*international normalized ratio*) i ewentualną korektę dawkowania leków przeciwzakrzepowych. W sytuacji stosowania nowych doustnych antykoagulantów, szczególnie gdy pacjent przyjmuje rywaroksaban lub apiksaban, nie zaleca się podawania diklofenaku i aceklofenaku z uwagi na interakcję farmakokinetyczną na poziomie CYP3A4.

Najmniejsze ryzyko interakcji z lekami przeciwplatekowymi występuje w przypadku stosowania preferencyjnych (nimesulid, meloksykam) i wybiórczych inhibitorów COX-2 (koksyby). Jeżeli jako lek przeciwplatekowy stosowany jest kwas acetylosalicylowy, to nie zaleca się jednoczesnego podawania ibuprofenu i deksibuprofenu.

■ Interakcje z lekami przeciwdepresyjnymi

W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwdepresyjnych hamujących wychwyt zwrotny serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) oraz serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor*) wzrasta ryzyko krwawień. Dotyczy to zwłaszcza krwawień ze strony przewodu pokarmowego. Poziom ryzyka zależy od cech rezydualnych pacjenta, chorób współistniejących i stosowanych leków, zarówno NLPZ, jak i przeciwdepresyjnych. W tabeli 11 sklasyfikowano leki przeciwdepresyjne pod względem ryzyka krwawień.

Tabela 11. Ryzyko wystąpienia krwawienia podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych.

Wysokie ryzyko krwawienia	Średnie ryzyko krwawienia	Niskie ryzyko krwawienia
duloksetyna fluoksetyna klomipramina paroksetyna sertralina	amitryptylina citalopram doksepina fluwoksamina wenlafaksyna	agomelatyna bupropion maprotylina mianseryna mirtazapina reboksetyna trazodon wortioksetyna

Nie bez znaczenia są także interakcje farmakokinetyczne między NLPZ a lekami przeciwdepresyjnymi. Najważniejsze z nich zebrano w tabeli 12.

Tabela 12. Skojarzenia NLPZ z lekami z grup SSRI i SNRI a wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

SSRI/SNRI	Metabolizm wątrobowy przy udziale izoenzymów cytochromu P450	Implikacje kliniczne
Citalopram/escitalopram	3A4, 2C19, 2D6	Nie zaleca się łączenia z diklofenakiem, indometacyną, celekoksybem.
Duloksetyna	1A2, 2D6	Nie zaleca się łączenia z celekoksybem.
Fluoksetyna	2D6, 3A4, 2C9, 2C19	Nie zaleca się łączenia z diklofenakiem, indometacyną, celekoksybem, ibuprofenem.
Fluwoksamina	2D6, 1A2	Nie zaleca się łączenia z celekoksybem.
Paroksetyna	2D6, 3A4	Nie zaleca się łączenia z celekoksybem i diklofenakiem.
Sertralina	2D6, 3A4, 2C9, 2C19	Nie zaleca się łączenia z diklofenakiem, indometacyną, celekoksybem, ibuprofenem.
Wenlafaksyna	2D6, 3A4	Nie zaleca się łączenia z celekoksybem i diklofenakiem.
Wortioksetyna	2D6, 3A4, 2C9	Nie zaleca się łączenia z celekoksybem i diklofenakiem, indometacyną, ibuprofenem.

SNRI (serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor) – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny; SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny.

Warto pamiętać, że ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego nie jest zależne tylko od stosowania NLPZ. Jest wiele leków, które wpływają niekorzystnie na dobrostan przewodu pokarmowego i w tym mechanizmie mogą zwiększać ryzyko gastrotoksyczności NLPZ. Najważniejsze z nich zebrano w tabeli 13.

Tabela 13. Leki zwiększające ryzyko wystąpienia gastrotoksyczności podczas stosowania NLPZ.

Wpływ na górny odcinek przewodu pokarmowego	Leki, które mogą indukować to powikłanie, istotne implikacje kliniczne
Uszkodzenie przełyku	Bisfosfoniary. Sole potasu – szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów leżących wskazane są rozpuszczalne lub płynne postacie soli potasu. Sole żelaza – wskazane płynne postacie soli żelaza z uwagi na krótszy czas kontaktu z błoną śluzową przewodu pokarmowego. Tetracykliny – wskazane rozpuszczalne postacie np. doksycykliny.
Refluks żołądkowo-przełykowy	Antagoniści wapnia. Leki o działaniu dopaminergicznym. Nitraty. Progestageny – minimalne ryzyko w przypadku progestagenów stosowanych w doustnej hormonalnej antykoncepcji. Teofilina.
Wzrost ryzyka krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego	Antykoagulanty. Leki przeciw płytkowe. Miłorząb japoński. SNRI. SSRI. Żeń-szeń.

SNRI (*serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor*) – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny; SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitor*) – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny.

Leki z grupy NLPZ są także wykorzystywane w multimodalnej terapii bólu u chorych na nowotwory, stąd też niektóre leki stosowane w systemowym leczeniu nowotworów mogą zwiększać ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Przedstawiono je w tabelach 14 i 15.

Tabela 14. Leki stosowane w leczeniu systemowym mogące uszkadzać przewód pokarmowy.

antracykliny
cytarabina
dakarbazyna
fluoropirymidyny
gemcytabina
ifosfamid
metotreksat
po pochodne platyny
prokarbazyna
taksany

Tabela 15. Leki ukierunkowane molekularnie, które mogą indukować działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego.

bewacyzumab
bortezomib
erlotynib
gefitynib
imatynib
sorafenib
sunitynib
temsylolimus

■ Interakcje metamizolu

Metamizol należy ostrożnie stosować z neuroleptykami, pochodnymi fenotiazyny, z uwagi na ryzyko ciężkiej hipotermii.
Metamizol zwiększa stężenie metotreksatu w surowicy, nasilając jego toksyczność. Metamizol może przyspieszać metabolizm leków przez indukcję CYP3A4.

■ Interakcje paracetamolu

Paracetamol może w terapii skojarzonej powodować interakcje, są to głównie interakcje farmakokinetyczne. Istotne klinicznie interakcje przedstawiono w tabeli 16.

Tabela 16. Najistotniejsze interakcje paracetamolu.

Lek/grupa leków indukujące interakcje z paracetamolem	Konsekwencje kliniczne interakcji
Inhibitory CYP1A2 (szczególnie cyprofloksacyna)	zahamowanie metabolizmu paracetamolu, wzrost ryzyka hepatotoksyczności
Warfaryna, acenokumarol	wzrost ryzyka krwawień
Diuretyki pętlowe	osłabienie efektu diuretycznego, paracetamol redukuje aktywność reninową osocza
Leki będące induktorami CYP3A4 (np. karbamazepina, deksametazon)	indukcja CYP3A4 powoduje aktywację toru metabolicznego do N-acetylo-p-benzochinonoiminy o istotnym działaniu hepatotoksycznym

Warto przypomnieć, że paracetamolu nie należy stosować w bólu zapalnym i trzewnym, co wynika wprost z profilu farmakokinetycznego tego leku.

Wybrane piśmiennictwo

1. Aoki T, Narumiya S. Prostaglandins and chronic inflammation. Trends Pharmacol Sci. 2012; 33: 304-11.
2. Leczenie bólu u chorych na nowotwory. Wordliczek J, Zajączkowska R, Woron J (eds.). PZWL, Warszawa 2020.
3. Martindale. The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press, London 2020.
4. Phillis JW, Horrocks LA, Farooqui AA. Cyclooxygenases, lipooxygenases, and epoxygenases in CNS: their role and involvement in neurological disorders. Brain Res Rev. 2006; 52: 201-43.
5. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011; 31: 986-1000.
6. Samad TA, Sapirstein A, Woolf CJ. Prostanoids and pain: unraveling mechanisms and revealing therapeutic targets. Trends Mol Med. 2002; 8: 390-6.
7. Shear NH. Drug Eruption & Reaction Manual. CRC Press, Boca Raton 2023.
8. Smyth EM, Grosser T, Wang M et al. Prostanoids in health and disease. J Lipid Res. 2009; 50(Suppl S4): 23-8.
9. Woron J. Korzystne i niekorzystne interakcje leków stosowanych w farmakoterapii bólu. Medical Education, Warszawa 2018.
10. Woron J, Siwek M, Wasik A. Interakcje leków w psychiatrii. Asteriamed, Gdańsk 2019.

Leki przeciwbólowe drugiego szczebla drabiny analgetycznej

Jarosław Woron

WPROWADZENIE

Do opioidów z drugiego szczebla drabiny analgetycznej zaliczamy trzy leki: tramadol, kodeinę i dihydrokodeinę.

TRAMADOL

Tramadol jako lek macierzysty nie jest opioidem. Istotne klinicznie powinowactwo do receptora opioidowego ma dopiero jego aktywny wątrobowy metabolit O-demetylotramadol. Tramadol należy do syntetycznych leków przeciwbólowych o specyficznym, wielokierunkowym mechanizmie działania. Jest czystym, nioselektywnym, słabym agonistą receptorów opioidowych μ , δ i κ (mi, delta i kappa) o szczególnym powinowactwie do receptora μ . Inne mechanizmy działania analgetycznego wynikają z hamowania neuronalnego wychwyty zwrotnego noradrenaliny oraz nasilenia uwalniania serotoniny. Siła działania tramadolu określana jest jako $\frac{1}{10}$ do $\frac{1}{5}$ siły działania morfiny. Tramadol jest racemiczną mieszaniną dwóch enancjomerów. Enancjomery (–) oraz (+) działają w obrębie układu monoamin, natomiast działanie na receptory opioidowe wykazuje jedynie enancjomer (+) O-demetylotramadolu, który słabiej niż np. tapentadol penetruje do ośrodkowego układu nerwowego. Tym samym relatywny udział poszczególnych mechanizmów działania w efektach analgetycznych tramadolu może się zmieniać w czasie. Cząsteczka macierzysta podlega metabolizowaniu, więc mechanizm monoaminowy może się zmniejszać, natomiast mechanizm opioidowy nasilać. Po

podaniu doustnym lek wchłania się w ponad 90%. Średnia biodostępność wynosi 70% i jest niezależna od posiłku. Tramadol wiąże się z białkami w 20%. Okres półtrwania leku wynosi ok. 6 h niezależnie od drogi podania. Krzywa zależności dawka–efekt w zakresie dawek terapeutycznych ma przebieg liniowy, co jest bardzo istotną cechą leku pod względem przewidywalności efektu analgetycznego w korelacji z dawką leku. W badaniach eksperymentalnych tramadol (ale nie jego główny metabolit) hamował potencjał czynnościowy w izolowanych nerwach. Jest to działanie podobne do działania leków znieczulenia miejscowego i w przypadku tramadolu nie jest ono zależne od wpływu na receptor opioidowy ani też na układ monoamin. Tramadol wpływa na kontrolę bólu w sposób plejotropowy. Farmakologiczne mechanizmy działania tramadolu przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Farmakologiczne mechanizmy działania tramadolu.

działanie noradrenergiczne i serotonergiczne
działanie na receptory opioidowe
wpływ na bramkowane napięciem kanały jonowe
wpływ na receptory glutaminergiczne
wpływ na receptory α_2 -adrenergiczne
wpływ na receptory adenozynowe
zmniejszenie aktywności probólowej PGE ₂ , cytokin
zmniejszenie aktywności biologicznej substancji P
modulacja obwodowej i ośrodkowej nadpobudliwości neuronalnej
modulacja funkcji receptorów cholinergicznyc – M ₁ , M ₃

Wskazaniem do zastosowania tramadolu jest leczenie bólu o nasileniu umiarkowanym lub silnym. Dawkowanie powinno być dostosowane do nasilenia dolegliwości bólowych oraz osobniczej wrażliwości pacjenta. Preparaty krótko działające (np. kapsułki, krople) stosuje się doustnie w dawce 50–100 mg co 6 h, natomiast preparaty o przedłużonym działaniu – 50–200 mg 2 razy na dobę. Dawka całkowita tramadolu nie powinna przekraczać 400 mg/24 h. U pacjentów w wieku podeszłym modyfikacja dawki jest konieczna w przypadku niewydolności wątroby lub nerek, co wynika z profilu farmakokinetyczno-farmakodynamicznego tego leku. W takiej sytuacji zaleca się wydłużenie odstępu między dawkami. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby, a w przypadku umiarkowanej niewydolności tych narządów zaleca się wydłużenie odstępu między dawkami. Tramadol może być podawany także dożylnie i podskórnie. Żeby ocenić zapotrzebowanie na lek przeciwbólowy, należy powoli podać dożylnie wstępną dawkę tramadolu (100 mg), a następnie kontynuować podawanie leku po 50 mg co 10–20 min aż do osiągnięcia satysfakcjonującego poziomu uśmierzania bólu (całkowita dawka wstępna nie powinna przekraczać 250 mg tramadolu). Terapię nale-

zy następnie kontynuować, stosując tramadol dożylnie w dawce 50–100 mg co 4–6 h. W badaniach dotyczących ostrego bólu pooperacyjnego u ludzi obliczono NNT (*number needed to treat*) dla dawek 50 mg, 100 mg oraz 150 mg tramadolu – wynoszą one odpowiednio: 7,1, 4,8 oraz 2,4. Dodatkowo w badaniach eksperymentalnych i klinicznych wykazano efekt synergistyczny przy łącznym stosowaniu w terapii bólu. Synergizmy, które mogą być wykorzystane w praktyce, zaprezentowano w tabeli 2.

Tabela 2. Addytywne i synergistyczne połączenia tramadolu z innymi lekami poprawiające efekt analgetyczny.

niesteroidowe leki przeciwzapalne (z wyjątkiem celekoksybu, który jest inhibitorem CYP2D6)
metamizol
paracetamol
lidokaina
tyzanidyna (dawka dobową tramadolu nie powinna przekraczać 250 mg, a tyzanidyny 8 mg/24 h)
metokarbamol
tiokolchikozyd
SYSADOA – siarczan chondroityny, glukozamina, ASU
pregabalina, gabapentyna, mirogabalina

ASU - niezmydlające się frakcje oleju sojowego i oleju awokado; SYSADOA (*symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis*) – wolno działające leki objawowe stosowane w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów.

Tramadol należy stosować ostrożnie u pacjentów: uzależnionych od opioidów, po urazie głowy, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości niejasnego pochodzenia, z zaburzeniami oddechowymi oraz w przypadku podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Lek może obniżać próg drgawkowy. Ryzyko drgawek wzrasta, gdy pacjent stosuje dawkę wyższą niż 400 mg/24 h, a także przy równoczesnym stosowaniu leków obniżających próg drgawkowy. Tramadol cechuje bardzo niski potencjał wywoływania lekozależności oraz rozwoju tolerancji, jednakże u pacjentów z pozytywnym wywiadem nadużywania leków powinien on być stosowany krótko i pod ścisłym nadzorem lekarza. Tramadol w zalecanych dawkach może upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych, szczególnie w połączeniu z alkoholem i innymi substancjami psychotropowymi. Działania niepożądane, które mogą wystąpić u 10% pacjentów, to nudności i zawroty głowy. Często ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$) występują także: bóle głowy, senność, wymioty, zaparcia, suchość jamy ustnej, nadmierna potliwość, zmęczenie. Objawy z ośrodkowego układu nerwowego mogą się nasilać w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków hamujących ośrodkowy układ nerwowy lub alkoholu. Częstość występowania zaparć i ryzyko uzależnienia przy stosowaniu tramadolu są znacznie mniejsze niż w przypadku stosowania silnych opioidów w dawkach ekwianalgetycznych. W przypadku zatrucia należy pamiętać, że lek w niewielkim stopniu jest eliminowany przy zastosowaniu hemodializy czy hemofiltracji. U ludzi tramadol jest metabolizowany w procesach

N- i O-demetylacji oraz sprzęgania produktów O-demetylacji z kwasem glukuronowym. Za efekt analgetyczny odpowiada O-demetylotramadol – główny metabolit tramadolu powstający przy udziale CYP2D6. Jest on 2–4 razy silniejszy od substancji macierzystej. Izoenzym 2D6 jest polimorficzny, a jego genetycznie uwarunkowana odmiana może skutkować niepełną funkcją, którą obserwuje się u ok. 18% osób populacji kaukaskiej – są to tzw. wolni metabolizerzy (*poor metabolizers*), lub też nadmierną aktywnością u tzw. *ultrarapid metabolizers*. U osób słabo metabolizujących nie dochodzi do przekształcenia tramadolu w aktywny metabolit, tym samym analgetyczna skuteczność leku jest obniżona, natomiast u osób szybko metabolizujących mogą wystąpić objawy toksyczne nawet po niskiej dawce opioidu. Osłabienie efektu analgetycznego tramadolu w przypadku równoczesnego stosowania ondansetronu (lek przeciwwymiotny, antagonist receptorów 5-HT₃) tłumaczy się przede wszystkim antagonizmem ondansetronu w stosunku do receptorów serotoninowych 5-HT₃, natomiast w przypadku równoczesnego podawania karbamazepiny (silny induktor CYP3A4) – nasileniem przemiany tramadolu w nieaktywny metabolit N-demetylotramadol. W tabelach 3 i 4 zaprezentowano inhibitory CYP2D6 i induktory CYP3A4, które w istotny niekorzystny sposób mogą modyfikować metabolizm tramadolu, zmniejszając jego skuteczność analgetyczną, a eskalując ryzyko działań niepożądanych.

Tabela 3. Silne inhibitory CYP2D6 o istotnym znaczeniu praktycznym w aspekcie indukowania interakcji farmakokinetycznych z tramadolem.

bupropion
celekoksyb
chloroprotysen
difenhydramina
fluoksetyna, paroksetyna, sertralina
haloperidol
hydroksyzyna
metoklopramid
tiklopidyna
suplementy diety (różeniec górski, żeń-szeń, ostropest plamisty, kurkumina)

Tabela 4. Leki będące induktorami CYP3A4, które mogą niekorzystnie wpływać na metabolizm tramadolu.

aprepitant
deksametazon
karbamazepina
modafinil
omeprazol
pioglitazon
prednizon
ryfampicyna
wyciągi z dziurawca, wyciągi z jeżówki purpurowej

Inhibitory CYP2D6 w praktyce zmniejszają skuteczność analgetyczną i zwiększają ryzyko nasilenia nudności i wymiotów. Z kolei induktory CYP3A4 zwiększają ryzyko wystąpienia drgawek, a ryzyko to występuje szczególnie u pacjentów z populacji senioralnej. Warto także przypomnieć, że stosującym tramadol nie należy podawać omeprazolu z uwagi na fakt, że lek ten jest induktorem CYP3A4. Zgodnie z danymi dotyczącymi interakcji leki hamujące CYP3A4, takie jak ketokonazol czy klarytromycyna, mogą hamować metabolizm tramadolu przez N-demetylację i prawdopodobnie metabolizm aktywnego O-demetylotramadolu. Metabolizm tramadolu hamowany jest również przez metoklopramid, który osłabia jego działanie przeciwbólowe. Około 85% wchłoniętego leku jest metabolizowane w wątrobie i wydalone z moczem (90%) oraz kałem (10%). U pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby okres półtrwania tramadolu może być nieznacznie wydłużony. Z oddziaływaniem tramadolu na układ monoamin wiąże się ryzyko wystąpienia zagrażającego życiu zespołu serotoninowego u chorych otrzymujących tramadol w skojarzeniu z takimi lekami jak: selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotonininy (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*), inhibitory wychwytu zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (SNRI, *serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor*), deksrometorfan, linezolid, a także inhibitory MAO. Tramadol może również nasilać działanie innych leków wywołujących efekty serotoninergiczne, takich jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tramadolu i pochodnych kumaryny ze względu na ryzyko niekontrolowanego wzrostu INR (*international normalized ratio*) i wystąpienia wybroczyn oraz krwawień (u pojedynczych pacjentów).

Ze względu na mechanizm działania tramadol jest skuteczny w leczeniu bólu neuropatycznego u ludzi – zmniejsza zarówno nasilenie bólu, parestezje, alodynie, jak i ból wzbudzany. Współczynnik NNT obliczony na podstawie dostępnych badań klinicznych z randomizacją wynosi 4,4, natomiast współczynnik NNH (*number needed to harm*) – 4,2. W praktyce warto pamiętać, że niektóre leki (zaprezentowane w tabeli 5) mogą redukować skuteczność analgetyczną tramadolu zarówno w mechanizmie farmakokinetycznym, jak i farmakodynamicznym.

Tabela 5. Leki, które ze względu na profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny mogą ograniczać skuteczność terapeutyczną tramadolu.

neuroleptyki fenotiazynowe
chlorprotyksen
difenhydramina
doksylamina
doksepina
benzodiazepiny (stosowane przewlekłe)
niebenzodiazepinowe leki nasenne (stosowane przewlekłe)
mianseryna
mirtazapina (jest antagonistą receptora 5-HT ₂)
prydynol
karbamazepina

WSKAZANIA DO STOSOWANIA TRAMADOLU

Tabela 6. Wskazania do stosowania tramadolu.

ból w narządzie ruchu
ból neuropatyczny
ból ostry i pooperacyjny
ból nocyplastyczny
fibromialgia
ból trzewny

Szczególnym wskazaniem do stosowania tramadolu może być ból nocyplastyczny. To właśnie z uwagi na mechanizm działania tramadolu, w tym korzystny wpływ leku na dysfunkcje zstępujących szlaków kontroli bólu oraz działanie ośrodkowe w przypadku stosowania leku, zmniejsza się natężenie objawów bólu nocyplastycznego. Warto pamiętać, że długotrwały ból może wiązać się z pojawianiem się stanów depresyjnych, co niejednokrotnie wiąże się także z negatywnym wpływem na pamięć i funkcje poznawcze, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi już zaburzeniami tych funkcji. Wykazano, iż przewlekły i silny ból może przyczyniać się do rozwoju zaburzeń pamięci niezależnie od wieku pacjentów. Stwierdzono również, że podczas silnego bólu może rozwinąć się amnezja lub głęboka utrata pamięci, dlatego pacjent może odczuwać zmniejszenie bólu lub nawet przejść w stan bez bólu. Dane z piśmiennictwa potwierdzają korzystny wpływ tramadolu na poprawę pamięci u ludzi. Trzeba przypomnieć, że tramadol jest lekiem o działaniu wielowątkowym. **Tramadol to lek o działaniu analgetycznym, antyhiperalgetycznym, antysensytyzacyjnym oraz przeciwłękowym i przeciwdepresyjnym o szerokim spektrum wskazań w terapii bólu.**

NOWE POŁĄCZENIE TRAMADOLU Z MAGNEZEM (TRABUMAG)

Trabumag jest lekiem złożonym zawierającym dwie substancje czynne: tramadol w postaci chlorowodoru tramadolu oraz magnez w postaci magnezu mleczanu dwuwodnego. Magnez jest fizjologicznym antagonistą receptorów NMDA (N-metylo-D-asparaginianowych), które znajdują się w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym. Receptory te są związane z zaburzoną percepcją bólu objawiającą się klinicznie jako hiperalgezia i alodynia. Jony magnezu hamują receptory NMDA, co prowadzi do ich dezaktywacji. Magnez stosowany w skojarzeniu z tramadolem nasila działanie analgetyczne tramadolu, co umożliwia zastosowanie mniejszej dawki tramadolu.

KODEINA

Kodeina – naturalny opioid (metylomorfina) – nie ma właściwości przeciwbólowych. Jej działanie przeciwbólowe jest związane z przekształcaniem w morfinę oraz kodeino-6-glukuronian, który stanowi jej główny metabolit. Właściwości analgetyczne tej pochodnej kodeiny wykazano w badaniach na zwierzętach. Nie wiadomo jednak, czy podobnie działa u ludzi. Morfina powstaje z kodeiny na drodze O-demetylacji przy udziale izoenzymu CYP2D6 i stanowi <5% metabolitów. Z kolei norkodeina, która powstaje w reakcji N-demetylacji z udziałem CYP3A4, jest metabolitem o marginalnym znaczeniu dla efektu analgetycznego. Zastosowanie kodeiny z inhibitorami izoenzymu CYP2D6 prowadzi do zmniejszenia efektu przeciwbólowego, podobnie jak u pacjentów będących genetycznie wolnymi metabolizatorami CYP2D6. Z kolei u bardzo szybkich metabolizatorów zachodzi zjawisko wybuchu morfinowego z uwagi na szybkie powstawanie morfiny; zwiększa się ryzyko uzależnienia i wystąpienia działań niepożądanych. Z tego względu kodeina nie może być stosowana u dzieci do 12. r.ż. Ze względu na różnice genetyczne występujące także w populacji polskich pacjentów nie zaleca się stosowania kodeiny jako leku pierwszego wyboru w farmakoterapii bólu.

DIHYDROKODEINA

Dihydrokodeina jest lekiem zbliżonym do kodeiny zarówno pod względem budowy, jak i siły działania analgetycznego. Metabolizm leku przebiega analogicznie do metabolizmu kodeiny – ok. 30% leku ulega glukuronidacji, ok. 30% jest przekształcane w nordihydrokodeinę, dihydromorfinę oraz ich glukuroniany, a pozostała część zostaje wydalona z ustroju w postaci niezmienionej. W odróżnieniu od kodeiny dihydrokodeina jest lekiem aktywnym, działającym przeciwbólowo. Warto pamiętać, że dihydrokodeina dzia-

ła w sposób tożsamy także u wolnych metabolizerów. Dołączenie inhibitora CYP2D6 hamuje metabolizm dihydrokodeiny do dihydromorfiny, nie wpływając na efekt przeciwbólowy.

Wybrane piśmiennictwo

1. Bazire S. Psychotropic Drug Directory. Lloyd-Reinhold Publications, London 2021.
2. Bianchi M, Broggin M, Balzarini P et al. Effects of tramadol on synovial fluid concentrations of substance P and interleukin-6 in patients with knee osteoarthritis: comparison with paracetamol. *Int Immunopharmacol.* 2003; 3(13-14): 1901-8.
3. Cepeda MS, Camargo F, Zea C et al. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (3): CD005522.
4. Greco MC, Navarra P, Tringali G. The analgesic agent tapentadol inhibits calcitonin gene-related peptide release from isolated rat brainstem via a serotonergic mechanism. *Life Sci.* 2016; 145: 161-5.
5. Hansten PD, Horn JR. The Top 100 Drug Interactions. H&H Publications, 2019.
6. Kaski JC, Kjeldsen KP (eds.). The ESC Handbook on Cardiovascular Pharmacotherapy. Oxford University Press, 2019.
7. Khan Z, Ferguson C, Jones R. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia.* 1999; 54(2): 146-65.
8. Mavilia MG, Wu GY (eds.). Handbook of GI Pharmacotherapeutics. Humana Press, Switzerland 2021.
9. Minami K, Yokoyama T, Ogata J et al. The tramadol metabolite O-desmethyl tramadol inhibits substance P-receptor functions expressed in *Xenopus* oocytes. *J Pharmacol Sci.* 2011; 115(3): 421-4.
10. Sahbaie P, Shi X, Guo TZ et al. Role of substance P signaling in enhanced nociceptive sensitization and local cytokine production after incision. *Pain.* 2009; 145(3): 341-9.
11. Sawynok J. Adenosine receptor targets for pain. *Neuroscience.* 2016; 338: 1-18.
12. Sawynok J, Reid AR, Liu J. Spinal and peripheral adenosine A1 receptors contribute to antinociception by tramadol in the formalin test in mice. *Eur J Pharmacol.* 2013; 714(1-3): 373-8.
13. Schou WS, Ashina S, Amin FM et al. Calcitonin gene-related peptide and pain: a systematic review. *J Headache Pain.* 2017; 18(1): 34.
14. Seybold V. The role of peptides in central sensitization. *Sensory Nerves.* Springer, Berlin 2009: 451-91.
15. Shear NH. Drug Eruption & Reaction Manual. CRC Press, Boca Raton 2021.
16. Smith H, Elliott J. Alpha2 receptors and agonists in pain management. *Curr Opin Anesthesiol.* 2001; 14(5): 513-8.
17. Tyminiński R, Woron J (eds.). Niekorzystne interakcje leków – aspekty kliniczne i prawne. Medical Tribune Polska, Warszawa 2020.
18. Woron J, Siwek M, Wasik A. Interakcje leków w psychiatrii. Asteriamed, Gdańsk 2019.

Silne opioidy

Jarosław Woron

WPROWADZENIE

Do grupy silnych opioidów, które są dostępne w Polsce, zaliczamy:

- buprenorfinę
- oksykodon
- morfinę
- fentanyl
- sulfentanyl
- remifentanyl
- nalbufinę
- metadon
- tapentadol.

BUPRENORFINA

Buprenorfina jest częściowym agonistą receptora MOR (μ), antagonistą receptora KOR (κ) i DOR (δ), a także agonistą receptora nocycetynowego ORL-1 (*opioid-receptor-like1* – receptor orfaninowy). Wpływ buprenorfiny na receptor KOR nie jest jednoznaczny, ponieważ w zależności od badania, w którym oceniano buprenorfinę, lek zachowywał się jak agonista lub antagonist receptoru KOR lub nie działał wcale przez ten typ receptora opioidowego. Buprenorfina w stosunku do receptorów MOR, DOR, KOR ma silne powinowactwo, natomiast średnie lub nawet słabe powinowactwo wykazuje do receptora ORL-1. Lek charakteryzuje się niską aktywnością wewnętrzną po