

Leczenie bólu ostrego i przewlekłego na przykładzie choroby zwyrodnieniowej stawów

Treatment of acute and chronic pain on the example of osteoarthritis

lek. Karolina Bogdanowicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Centralny Szpital Kliniczny MON, Wojskowy Instytut Medyczny

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Witold Tłustochowicz

PDF www.lekwpolisce.pl

Streszczenie: Ból jest jednym z najczęstszych objawów stanowiących powód zgłoszenia się do lekarza pierwszego kontaktu. Dolegliwości bólowe narządu ruchu dotyczą 27% populacji polskiej, w większości są to bóle mięśniowo-stawowe w przebiegu choroby zwyrodnieniowej lub zespoły przeciążeniowe. Niezwykle istotne jest zebranie dokładnego wywiadu oraz staranne badanie przedmiotowe, co pozwoli na poznanie patomechanizmu dolegliwości, a tym samym włączenie odpowiedniej terapii. W leczeniu zespołów bólowych stosuje się m.in. paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne, tramadol oraz substancje złożone. Przed włączeniem leku należy uwzględnić jego profil działania, przeciwwskazania, a także ewentualne działania niepożądane. **Słowa kluczowe:** ból, terapia, choroba zwyrodnieniowa, niesteroidowe leki przeciwzapalne, tramadol.

Abstract: Pain is one of the most common symptom and the reason of visiting general practitioner. Pain afflictions concerns about 27% of polish population, mostly this is muscoskeletal pain attributed to osteoarthritis or overuse syndrome. One of the most important thing is to make a precise medical history and careful examination, which helps us to implement appropriate treatment. In case of pain syndromes we use medicines as: paracetamol, non steroidal anti inflammatory drugs, tramadol and combined substances. Before the inclusion of new therapy should be considered specific for the substance activity profile, contraindications and adverse reactions. **Keywords:** pain, therapy, osteoarthritis, non steroidal anti inflammatory drugs, tramadol.

» Wprowadzenie

Ból jest doznaniem zarówno zmysłowym, jak i emocjonalnym, związanym z działaniem bodźca uszkadzającego (uraz, stan zapalny, przerzuty nowotworowe) lub takiego, którego działanie grozi wystąpieniem uszkodzenia [1].

Dolegliwości bólowe narządu ruchu dotyczą 27% populacji polskiej, jest to więc powszechne zjawisko, stanowiące jedną z najczęstszych przyczyn zgłaszania się do lekarza rodzinnego. Chorzy skarżą się najczęściej na bóle mięśniowo-stawowe w przebiegu choroby zwyrodnieniowej oraz bóle kręgosłupa w odcinku lędźwiowym, okolicy stawu biodrowego, barku i stawu kolanowego. Początkowo są to bóle ostre, które przy braku leczenia lub nieodpowiedniej te-

rapii mogą przekształcić się w bóle o charakterze przewlekłym, które znacznie trudniej poddają się terapii [2].

Zanim jednak podejmie się próbę leczenia, należy poznać rodzaje bólu oraz patomechanizmy prowadzące do jego powstania, co pozwoli na wdrożenie postępowania adekwatnego do zgłaszanych dolegliwości.

» Patomechanizm powstawania bólu

Jak już wcześniej wspomniano, ból stanowi syntezę doznania czuciowego związanego z działaniem bodźca uszkadzającego oraz stanu emocjonalnego, który wpływa na interpretację zachodzącego zjawiska. Odczuwanie bólu jest związane z fizjologicznym procesem zwanym

nocycepcją, na który składa się kilka powiązanych ze sobą procesów. Początkowo dochodzi do pobudzenia pierwotnych neuronów czuciowych, znajdujących się na obwodzie tzw. nocycceptorów, poprzez bodźce o odpowiednio dużej sile, co prowadzi do aktywacji kanałów jonowych. Następnie ma miejsce proces transdukcji, czyli przekształcenie energii na prądy jonowe, które zostają przewodzone przez neurony w rdzeniu kręgowym do wzgórza, a następnie do kory mózgowej, gdzie zachodzi zjawisko percepcji, czyli odczuwania. Przewodzenie bólu do wyższych ośrodków nerwowych podlega procesowi modulacji, który polega na hamowaniu lub też torowaniu informacji nocyceptywnej [3].

» Klasyfikacja bólu

Ze względów klinicznych ból można podzielić na różne kryteria, tj. przyczynę, czas trwania, lokalizację, rodzaj bodźca wywołującego, itd. Jednakże ze względu na temat opracowania skupimy się na podziale dotyczącym czasu trwania bólu.

Biorąc pod uwagę kryterium czasowe, ból dzielimy na:

- ostry – utrzymujący się do 3 miesięcy;
- przewlekły – dolegliwości trwają powyżej 3 miesięcy lub utrzymują się co najmniej przez 6 miesięcy w ciągu roku [1].

Ból ostry, zwany fizjologicznym, powstaje w wyniku zadziałania na nieuszkodzoną tkankę bodźcem nocyceptywnym, który powoduje reakcję pod postacią wycofania części ciała, na którą zadziałał. Natomiast ból kliniczny jest efektem naruszenia ciągłości tkanek i uruchomieniem, w konsekwencji, kaskady mediatorów stanu zapalnego, powodującego rozszerzenie naczyń, wzrost przepuszczalności naczyń dla leukocytów, przechodzenie białek osocza z naczyń włosowatych do otaczających tkanek, co klinicznie objawia się zaczerwienieniem i obrzękiem [3].

Ból przewlekły w zależności od przyczyny powstania dzielimy na receptorowy i neuropatyczny.

Przewlekły ból receptorowy jest efektem długotrwałego pobudzenia receptorów bólowych w obrębie tkanek oraz zmniejszaniem ich proggu pobudliwości (sensytyzacja obwodowa i ośrodkowa). Zmniejszenie lub redukcja przewlekłego pobudzenia powoduje stopniowe zanikanie zjawiska sensytyzacji ośrodkowej.

Przewlekły ból neuropatyczny jest związany z uszkodzeniem obwodowej, rdzeniowej lub ośrodkowej części somatosensorycznej układu nerwowego. Dochodzi do spontanicznej aktywności neuronalnej poprzez powstanie tzw. ektopowych rozruszników nerwów. Dalsza część uszkodzonego nerwu degeneruje, powodując uwolnienie czynników wzrostu i cytokin, które wpływają na nieuszkodzone dotychczas prawidłowe włókna nerwowe, co prowadzi do ich sensytyzacji. W ciągu kilku tygodni dochodzi do zmian w strukturach neuronów rogów tylnych rdzenia kręgowego, które powodują aktywację włókien dotychczas nieuczestniczących w nocycepcji [3].

» Diagnostyka bólu

Ból jest zjawiskiem dość skomplikowanym, często zmieniającym swoje natężenie i charakter w trakcie trwania. Jednym z najważniejszych elementów pozwalających na wdrożenie odpowiedniej terapii jest prawidłowo przeprowadzony wywiad z pacjentem, który pozwoli na określenie lokalizacji bólu, jego charakteru oraz czasu trwania, a także odpowiednie badanie przedmiotowe chorego.

Badania dodatkowe, tj. badania laboratoryjne oraz obrazowe, pełnią rolę pomocniczą, stanowią element potwierdzający lub też wykluczający rozpoznanie.

» Leki stosowane w terapii choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS)

Choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS) powstaje w wyniku współdziałania czynników biologicznych i mechanicznych, które zaburzają równowagę pomiędzy procesem degradacji i tworzenia chrząstki stawowej oraz warstwy podchrzęstnej kości. Istotną rolę pełni tu proces

zapałny, który przyczynia się do ograniczenia ruchomości w obrębie stawu, pojawiania się wysięków oraz – co najważniejsze – bólów stawowych, znacznie utrudniających codzienne funkcjonowanie chorych [2].

Według zaleceń American College of Rheumatology (ACR) w terapii bólu występującego w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów zaleca się stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) miejscowo i systemowo, w zależności od lokalizacji bólu, analgetyków opioidowych, chondroityny i glukozaminy oraz tzw. koanalgetyków ze szczególnym uwzględnieniem duloksetyny.

Przed podjęciem decyzji o terapii przeciwbólowej niezwykle istotne jest zebranie dokładnego wywiadu dotyczącego chorób towarzyszących: choroby wrzodowej żołądka, epizodów krwawienia w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego, schorzeń wątroby, nerek oraz przewlekłego stosowania leków – kwasu acetylosalicylowego (ASA), innych leków przeciwplatek, antykoagulantów oraz glikokortykosteroidów (GKS) przyjmowanych systemowo. Istotna jest także ocena ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie algorytmu *Heart Score*, zaproponowanego przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne [2].

» Leczenie bólu w chorobie zwyrodnieniowej

Leki pojedyncze

Celekoksyb

Celekoksyb należy do grupy selektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Jego działanie polega na wybiórczej inhibicji cyklooksygenazy – 2 (COX-2), co wiąże się z hamowaniem wytwarzania prostaglandyn. Nie wpływa na czynność płytek krwi. Charakteryzuje się działaniem przeciwzapalnym, przeciwbólowym oraz przeciwgorączkowym, ponadto zmniejsza liczbę polipów gruczolakowatych w jelitach [4]. Jak wykazano w badaniach klinicznych, jego działa-

nie przeciwbólowe jest porównywalne do innych NLPZ przy mniejszej liczbie incydentów ze strony przewodu pokarmowego.

W zestawieniu z naproxenem znacznie rzadziej wywołuje nudności oraz bóle brzucha [5]. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem celekoksybu należy wzrost wartości ciśnienia tętniczego, dlatego należy zachować ostrożność podczas włączania tego leku u osób z nadciśnieniem tętniczym w wywiadach. Poza tym może wywoływać zapalenie zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych oraz moczowych, bezsenność, zawroty głowy [4].

Zalecane dawkowanie to 200 mg/d, w razie potrzeby istnieje możliwość zwiększenia dawki do 2 x 200 mg/d. Jeśli stosowanie leczenia nie przynosi poprawy w ciągu 14 dni, należy rozważyć zmianę leku. U chorych z zaburzeniami czynności wątroby konieczna jest redukcja dawki o połowę [4].

Deksketoprofen

Jest to hydrofilny enancjomer ketoprofenu, stosowany w krótkotrwałym leczeniu bólu o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Charakteryzuje się silnym działaniem przeciwbólowym poprzez dodatkową aktywację cholinergicznym dróg kontroli bólu oraz blokowanie uwalniania substancji P. Zapobiega przekształceniu bólu o charakterze ostrym w przewlekły, dzięki modulowaniu przewodzenia bodźców nocyceptywnych oraz ograniczeniu hiperalgezji. Modyfikacja cząsteczki leku umożliwiła zmniejszenie dawki, a tym samym zminimalizowanie ryzyka działań niepożądanych – zredukowano o połowę w porównaniu do ketoprofenu ryzyko uszkodzenia śluzówki przewodu pokarmowego (deksketoprofen stanowi obok ibuprofenu, nimesulidu oraz diklofenaku najbezpieczniejszy NLPZ dla przewodu pokarmowego). Ponadto jest to lek bezpieczny dla osób w wieku podeszłym, ze względu na najkrótszy spośród wszystkich NLPZ okres półtrwania w surowicy (1,65 h), szybki początek działania (T max 0,25–0,75 h) oraz długi czas działania (8 h). Nie bez znaczenia jest także fakt małego ry-

zyka interakcji z innymi lekami, w tym z kwasem acetylosalicylowym w dawkach leczniczych, dzięki metabolizowaniu za pomocą izoenzymów innych niż cytochrom P450.

Podczas stosowania leku należy pamiętać o możliwych działaniach niepożądanych, do których należą: nudności, wymioty, bóle brzucha oraz niestrawność.

W terapii rekomendowaną dawką jest 25 mg stosowane co 8 godzin. Całkowita dobową dawką przyjmowaną w formie doustnej nie powinna przekroczyć 75 mg [6].

Diklofenak

Należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Stanowi pochodną kwasu aminofenyllooctowego, wykazuje silne działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Działa głównie poprzez zahamowanie cyklooksygenazy: konstytutywnej (COX-1), odpowiedzialnej za syntezę prostaglandyn spełniających funkcje fizjologiczne, oraz w nieco mniejszym stopniu indukowanej (COX-2), która jest odpowiedzialna za produkcję prostaglandyn prozapalnych w miejscu objętym zapaleniem.

W chorobach reumatycznych jego działanie polega na zmniejszeniu nasilenia objawów klinicznych i subiektywnych, np. bólu spoczynkowego czy sztywności porannej. Ponadto wywiera hamujący wpływ na agregację płytek krwi, znacznie słabiej niż kwas acetylosalicylowy.

Diklofenak zwiększa ryzyko występowania zdarzeń zakrzepowych tętnic, w stopniu porównywalnym do obserwowanego w przypadku stosowania selektywnych inhibitorów COX-2. Leku nie należy stosować u chorych z zastoinową niewydolnością serca (klasy II–IV wg NYHA), chorobą niedokrwienną serca, chorobą naczyń obwodowych lub naczyń mózgowych [7].

Do najczęstszych działań niepożądanych należą: podwyższenie stężenia aminotransferaz [8], uczuleniowe reakcje skórne, bóle i zawroty głowy, odbijanie, niestrawność, nudności, bóle w nadbrzuszu, wzdęcia, brak łaknienia, ostra

niewydolność nerek, krwimocz, białkomocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, martwica brodawek nerkowych.

Rekomendowaną dawką leku jest 50-200 mg/d w 2-3 dawkach podzielonych lub 75-150 mg/d 1 x dz. w przypadku preparatów o przedłużonym uwalnianiu (retard, SR) [7].

Ketoprofen

Ketoprofen jest lekiem niezwykle skutecznym w leczeniu bólu spowodowanego uszkodzeniem tkanek, schorzeniami ortopedycznymi oraz reumatycznymi, dzięki swoim właściwościom przeciwwapalnym oraz przeciwbólowym. Jego działanie analgetyczne polega na hamowaniu powstawania cyklooksygenazy: konstytutywnej (COX-1), związanej z produkcją prostaglandyn spełniających funkcje fizjologiczne, oraz indukowanej (COX-2), odpowiedzialnej za produkcję prostaglandyn w miejscu objętym procesem zapalnym [9]. Ponadto blokuje działanie lipooksygenazy w procesie tworzenia kwasu arachidonowego, zmniejsza stężenie leukotrienów oraz wykazuje podwójne działanie: ośrodkowe i obwodowe, blokując cyklooksygenazę obecną w mózgu i syntazę tlenu azotu [9,10].

W przeprowadzonym wieloośrodkowym badaniu, mającym na celu porównanie skuteczności i tolerancji ketoprofenu oraz diklofenaku sodu w leczeniu bólów reumatycznych i porazowych, ocenianych na podstawie ustąpienia bólu, stwierdzono przewagę ketoprofenu w porównaniu do diklofenaku sodu (25% vs 10%). W kolejnym, podwójnie ślepych badaniu obejmującym 165 pacjentów z bólami związanymi z urazami sportowymi, leczonymi przez 7 dni ketoprofenem w dawce 50 mg/d w formie doustnej oraz ibuprofenem w dawce 600 mg/d również w formie doustnej, stwierdzono, że zmniejszenie dolegliwości bólowych o 50% było częściej deklarowane w grupie pacjentów przyjmujących ketoprofen (76% vs. 58%). Ponadto wykazano, że ketoprofen stosowany w zalecanych dawkach (maksymalnie 200 mg/d) wykazuje dobrą tolerancję ze strony przewodu pokarmowego [10].

Do najczęstszych działań ubocznych leku należą: niestrawność, bóle brzuch, wymioty, nudności, rzadziej senność, bóle i zawroty głowy.

Rekomendowana dawka dobową to 3 x 50 mg/d (maksymalna dawka 200 mg/d).

Meloksykam

Jest to lek z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, charakteryzujący się działaniem przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Mechanizm jego działania polega na hamowaniu indukowanej cyklooksygenazy odpowiadającej za syntezę prozapalnych prostaglandyn (COX-2), a także w mniejszym stopniu konstytutywnej cyklooksygenazy (COX-1), co wiąże się ze znacznie mniejszą liczbą działań niepożądanych w obrębie żołądka oraz nerek. Maksymalny czas działania wynosi ok. 6 godzin.

Dzięki preferencyjnemu działaniu na cyklooksygenazę-1 (COX-1) w minimalnym stopniu hamuje proces agregacji płytek krwi [11]. W badaniu polegającym na wykonywaniu kontrolnej gastroskopii wśród zdrowych ochotników wykazano, że meloksykam przyjmowany w dawkach 7,5 mg i 15 mg powodował mniej uszkodzeń błony śluzowej niż piroksykam w dawce 20 mg, z wyraźną różnicą pomiędzy meloksykalem przyjmowanym w dawce 7,5 mg i piroksykalem. W badaniach klinicznych polegających na porównaniu skuteczności leczenia przeciwbólowego meloksykamu, piroksykamu i diklofenaku stwierdzono, że skuteczność meloksykamu wśród pacjentów z chorobą zwyrodnieniową jest porównywalna do skuteczności piroksykamu i diklofenaku, przy czym charakteryzuje się on większą tolerancją w obrębie przewodu pokarmowego, mniejszą liczbą perforacji oraz krwawień w metaanalizach [12].

Działania niepożądane pod postacią obręzków obwodowych i nadciśnienia tętniczego występują również często jak w grupie tradycyjnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych [13]. Poza tym do działań niepożądanych leku należą bóle głowy, rzadziej obserwuje się niedokrwistość,

nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne, senność oraz zaburzenia równowagi.

Zalecana dobową dawką w chorobie zwyrodnieniowej stawów wynosi 7,5 mg/d, z możliwością zwiększenia dawki do maksymalnie 15 mg/d. Należy pamiętać, że w chorobie zwyrodnieniowej stawów lek ten należy stosować krótkotrwale [11].

Nimesulid

Jest to lek z grupy NLPZ o profilu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym oraz przeciwzapalnym, stosowany w leczeniu bólów pourazowych, pooperacyjnych i w chorobach nowotworowych, działający poprzez wybiórcze hamowanie aktywności cyklooksygenazy-2 (COX-2). Ponadto charakteryzuje się właściwościami przeciwutleniającymi, redukuje powstawanie wolnych rodników przez granulocyty obojętnochłonne, bez wpływu na chemotaksję oraz fagocytozę, hamuje dezaktywację alfa-1 antytrypsyny, zmniejszając tym samym działanie proteolityczne elastazy oraz uwalnianie histaminy z pobudzonych komórek bazofilnych i mastocytów. Może powodować interakcje z innymi lekami metabolizowanymi przy udziale izoenzymu CYP2C9 [14,15].

Jest co najmniej równie skuteczny jak pozostałe NLPZ, ale powoduje mniej działań niepożądanych. W ostatnim czasie postuluje się jego wpływ na opóźnianie rozwoju choroby Alzheimera [14]. Charakteryzuje się dobrym profilem tolerancji i bezpieczeństwa wśród chorych z chorobami układu oddechowego w porównaniu do innych NLPZ [16]. Poza tym nie wpływa znacząco na funkcjonowanie nerek i przewodu pokarmowego [17].

Może zwiększać ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowych, zawału serca lub udaru mózgu, które mogą prowadzić do zgonu [15]. Ryzyko to zwiększa się podczas długotrwałego stosowania dużych dawek oraz u osób z chorobami serca. Dodatkowo może powodować nudności, wymioty, biegunki oraz wzrost stężenia enzymów wątrobowych.

Zalecana dawka dobową wynosi 200 mg/d w 2 dawkach podzielonych. Ważne jest, aby

maksymalny czas nieprzerwanego stosowania leku nie przekraczał 15 dni [15,18].

Paracetamol

Paracetamol jest podstawowym lekiem o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym, często stosowanym przez lekarzy wielu specjalności, także u osób z chorobą zwyrodnieniową. Mechanizm jego działania nie został do końca poznany, jednakże postuluje się silne działanie ośrodkowe. Najprawdopodobniej działa poprzez inhibicję części oksygenazy, co hamuje ośrodkową produkcję prostanoidów. Ponadto działa również poprzez aktywację zstępującego układu kontroli bólu, zwiększając tym samym stężenie serotoniny w wielu strukturach oraz hamuje neuronalną izoformę syntazy tlenu azotu i aktywuje układ kannabinoidowy przez działanie na receptory CB1 [1].

Postrzegany jest jako lek bezpieczny. Nie działa drażniąco na błonę śluzową żołądka i nerk. W przeprowadzonych trzech próbach zbadano działanie paracetamolu przyjmowanego w dawkach 1000-3900 mg/d w leczeniu choroby zwyrodnieniowej rąk. Opublikowano wyniki dwóch prób, w których stwierdzono, że paracetamol nie był skuteczniejszy niż placebo.

Dwie duże metaanalizy badań przeprowadzonych na pacjentach z chorobą zwyrodnieniową kolan i bioder w wywiadach wykazały niewielki wpływ na dolegliwości bólowe oraz wątpliwe znaczenie kliniczne [17]. Ponadto badania te dowiodły, że przewlekłe przyjmowanie paracetamolu jest związane z ryzykiem wzrostu stężenia enzymów wątrobowych. Długoterminowe obserwacje wśród populacji osób dorosłych związane z dawką przyjmowanego paracetamolu pokazały, że istnieje dawkozależny wzrost ryzyka efektów niepożądanych: śmiertelności (n = 2 próby), sercowo-naczyniowych (n = 4), żołądkowo-jelitowych (n = 1) oraz nerkowych (n = 4). Jednakże ocena tych badań powinna być ostrożnie interpretowana ze względu na nieprecyzyjne dawkowanie.

W terapii przeciwbólowej należy pamiętać o unikaniu stosowania paracetamolu u chorych

z ciężką niewydolnością wątroby, kachektycznych, leczonych karbamazepiną oraz kobiet stosujących leki antykoncepcyjne, które powodują skrócenie czasu półtrwania paracetamolu. Podsumowując, pomimo że paracetamol nie jest lekiem pozbawionym efektów ubocznych, można go stosować przez określony czas u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów, u których istnieją przeciwwskazania do leczenia NLPZ w formie doustnej. Może być bezpiecznie stosowany w połączeniu z opioidami, gdyż redukuje zapotrzebowanie na te leki, a tym samym zmniejsza ilość działań niepożądanych [1,19].

Maksymalna dawka dobowo to 4 g/d; w leczeniu przewlekłym należy unikać przekraczania dawki 2,6 g/d.

Tramadol

Jest to lek syntetyczny, agonista receptorów opioidowych o charakterze przeciwbólowym, stosowany zarówno w bólu ostrym, przewlekłym, jak i nowotworowym. Działa również poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny i noreadrenaliny w synapsach zstępującego układu antynocycyptycznego. W formie podstawowej charakteryzuje się niewielkim powinowactwem do receptorów opioidowych typu mi, kappa oraz delta, dopiero po przekształceniu w aktywny metabolit zyskuje pełną aktywność receptorową. Tramadol nie wywołuje depresji ośrodka oddechowego ani działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego. Stosowany w dawkach leczniczych nie powoduje uzależnienia fizycznego.

W badaniach eksperymentalnych, przeprowadzonych na modelach zwierzęcych, wykazano efekt przeciwzapalny leku, który jednak nie został potwierdzony w badaniach przeprowadzonych przy udziale ludzi.

Tramadol podaje się preferencyjnie w formie doustnej. Maksymalna dawka dobowo wynosi 400 mg/d. Początek działania leku o natychmiastowym uwalnianiu występuje po 45 minutach i trwa ok. 4-6 godzin, natomiast preparaty o kontrolo-

wanym uwalnianiu zaczynają działać po 1,5 godziny; ich działanie trwa do ok. 12 godzin.

W praktyce klinicznej szybko uwalniane preparaty służą do określenia zapotrzebowania dobowego pacjenta na lek, następnie włącza się leki o kontrolowanym uwalnianiu, pozostawiając lek o szybkim uwalnianiu jako opcję dodatkową. Na początku terapii tramadolem zalecane jest stosowanie mniejszych dawek celem wyodrębnienia chorych źle tolerujących tego typu leczenie [1,20].

Do najczęstszych działań niepożądanych leku należą: zawroty głowy, nudności i wymioty, zaparcia, uczucie zmęczenia, suchość w jamie ustnej, nadmierne pocenie się, reakcje skórne. Po zbyt szybkim podaniu dożylnym oraz u osób osłabionych lub po wysiłku fizycznym mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca, tachykardia, omdlenie.

Leki złożone

Wprowadzenie leków złożonych do leczenia bólu, tzw. multimodalna analgezja, pozwoliło na zrównoważoną i skuteczną terapię bólu. Konceptcja leczenia skojarzonego polega na wykorzystaniu zjawiska synergizmu hiperaddycyjnego, tj. zwiększeniu skuteczności działania leków poprzez połączenie ich zróżnicowanych mechanizmów przeciwbólowych. Osiągany efekt terapeutyczny jest silniejszy w porównaniu do działania pojedynczych składowych [21] i pozwala na osiągnięcie skutecznej kontroli bólu. Zastosowanie takiego rozwiązania umożliwia m.in. zmniejszenie dawki poszczególnych leków, a także może znacznie zredukować ryzyko działań niepożądanych [20].

Deksketoprofen i tramadol

Jest to lek skuteczny w leczeniu różnego rodzaju bólu: receptorowego, zapalnego, neuropatycznego, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u osób dorosłych. Zaletą skojarzenia deksketoprofenu i tramadolu jest wykorzystanie ich odmiennych mechanizmów i miejsc działania (zw. synergizm hiperaddycyjny). Deksketoprofen charakteryzuje się obwodowym działaniem przeciwzapalnym i przeciwbólowym poprzez aktywację zstępującego układu cholinergicznego i hamowanie uwalniania substancji P. Tramadol natomiast wywiera wpływ ośrodkowo poprzez pobudzenie receptorów opioidowych i hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny.

Deksketoprofen i tramadol różnią się profilami farmakokinetycznymi, co wykorzystuje się w leczeniu bólu celem osiągnięcia szybkiego i długotrwałego efektu przeciwbólowego. Początek działania leku polega na hamowaniu działania cyklooksygenazy poprzez deksketoprofen, co powoduje zmniejszenie produkcji prostaglandyn i tromboksanu. Następnie dochodzi do inhibicji obwodowego wytwarzania substancji P, do którego wkrótce dołącza się aktywacja zstępujących układów kontroli bólu – noradrenergicznego i serotonergicznego, poprzez działanie tramadolu. Finalnie dochodzi do aktywacji ośrodkowego działania deksketoprofenu, czyli aktywacji zstępującego, cholinergicznego mechanizmu kontroli bólu. Dzięki skojarzeniu tych dwóch leków osiągamy efekt przeciwbólowy i przeciwzapalny, jednocześnie uzyskując możliwość zmniejszenia dawek skutecznych, a tym samym redukując ryzyko działań niepożądanych.

Tabela 1. T max oraz okresy półtrwania wybranych preparatów

L.P.	Nazwa substancji	T MAX(H)	Okres półtrwania (H)
1	Celekoksyb	2-3	8-12
2	Diklofenak	2	2
3	Ketoprofen	0,5-2	2
4	Meloksykam	5-6	20
5	Nimesulid	2-3	3,2-6
6	Paracetamol	1	2-4
7	Tramal	2	5-6

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL.

Poza tym, jak wykazano w badaniach przedklinicznych, deksketoprofen antagonizuje wpływ tramadolu na hamowanie pasażu w przewodzie pokarmowym, istotnie redukując nasilenie popioidowych zaburzeń jelitowych (OIBD – *opioid-induced bowel dysfunction*), co może zwiększać skuteczność leczenia przeciwbólowego i zapobiegać zaparciom [20]. Do najczęstszych działań niepożądanych leku należą nudności, wymioty i zawroty głowy.

Rekomendowana dawka to 1 tabletki złożona z 75 mg chlorowodoru tramadolu i 25 mg deksketoprofenu. Całkowita dobową dawkę nie powinna przekraczać 3 tabletek.

Paracetamol i tramadol

Preparat złożony składający się z nieopioidowego leku o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym oraz opioidowego leku przeciwbólowego [20] stosowany jest w terapii bólu o nasileniu umiarkowanym i dużym. Połączenie tych dwóch substancji charakteryzuje się synergizmem hipperaddycyjnym.

Po doustnym podaniu dochodzi do szybkiego zmniejszenia bólu poprzez działanie paracetamolu, do którego wkrótce dołącza się efekt przeciwbólowy tramadolu. W terapii przewlekłego bólu zalecane są leki w postaci o kontrolowanym uwalnianiu, natomiast w przypadku bólu ostrego formy szybko działające, najlepiej w postaci rozpuszczalnej. Stosowanie leku o przedłużonym uwalnianiu sprawia, że jego stężenie utrzymuje się na podobnym poziomie, co jest niezwykle istotne w leczeniu bólu o stałym natężeniu. Ponadto redukuje

to ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia bólu pomiędzy podawaniem kolejnych dawek. Udowodniono, że stosowanie leków w formie o przedłużonym uwalnianiu (SR) zmniejsza częstość występowania nudności i wymiotów [20].

Początkowa dawka jednorazowa dla tabletek o standardowym uwalnianiu wynosi 2 tabl. 37,5 mg tramadolu + 325 mg paracetamolu lub 1 tabl. 75 mg tramadolu + 650 mg paracetamolu, natomiast dla tabletek o przedłużonym uwalnianiu: 1-2 tabl. 75 mg tramadolu + 650 mg paracetamolu. Dawka maksymalna wynosi 8 tabletek 37,5 mg tramadolu + 325 mg/d paracetamolu lub 4 tabletki 75 mg tramadolu + 650 mg/d paracetamolu. U osób powyżej 75. r.ż. oraz u osób z zaburzeniami funkcjonowania wątroby lub nerek należy rozważyć wydłużenie odstępów między dawkami [22].

Paracetamol i kodeina

To preparat multimodalny stosowany w leczeniu bólu o średnim i dużym nasileniu, nieustępującego po zastosowaniu leków przeciwbólowych o działaniu obwodowym. Jest nieskuteczny w terapii bólu fantomowego oraz neurogenego [22]. W chwili obecnej to rzadko stosowane połączenie leków przeciwbólowych, pomimo wykazywania synergizmu. Jest to związane z interakcjami farmakokinetycznymi pomiędzy lekami. Kodeina wykazuje działanie przeciwbólowe po przekształceniu do morfino-glukuronoidów z udziałem CYP2D6, co za tym idzie – w przypadku, gdy pacjent ma niedobór lub nie posia-

Tabela 2. Przykłady połączenia leków w farmakoterapii bólu

L.P.	Analgetyk	Lek skojarzony z analgetykiem	Wpływ skojarzenia na efekt przeciwbólowy
1	Analgetyk opioidowy	Analgetyk nieopioidowy	Addycja lub synergizm
2	Tramadol	Paracetamol	Synergizm hipperaddycyjny w bólu niezapalnym
3	Tramadol	Deksketoprofen	Synergizm hipperaddycyjny w bólu zapalnym
4	Kodeina	Paracetamol	Niewielki efekt addycyjny

Źródło: Woróń J. Korzystne i niekorzystne interakcje leków stosowanych w farmakoterapii bólu. Biblioteka Lekarza Praktyka: 48.

da całkowicie tego enzymu, nie będzie odpowiedniego efektu analgetycznego. Należy wspomnieć, że w Europie aż 6-14% populacji wolno metabolizuje CYP2D6, co wiąże się z dość późno osiąganym efektem analgetycznym kodeiny, często po kilkunastu godzinach od przyjęcia leku. Ponadto kodeina powoduje spowolnienie perystaltyki jelit, co sprawia, że paracetamol wchłania się znacznie wolniej w początkowym odcinku jelita cienkiego i tym samym znacznie później osiąga stężenie terapeutyczne [20].

Do najczęstszych działań niepożądanych należą: dezorientacja, senność, płytki oddech, zwężenie źrenic, nudności, wymioty, zaparcia i brak apetytu.

Zalecana dawka to 1-2 tabletki 500 mg paracetamolu + 30 mg kodeiny w zależności od nasilenia bólu. Maksymalna dawka dobową to 6 tabletek na dobę, w przypadku bólu o bardzo dużym nasileniu – 8 tabletek na dobę. Czas trwania leczenia należy ograniczyć do 3 dni [23].

Paracetamol i ibuprofen

Jest to połączenie leków przeciwbólowych nieopiodowych o zróżnicowanych profilach farmakokinetyczno-farmakodynamicznych. Wynikiem ich działania jest synergizm działania przeciwbólowego i przeciwgorączkowego.

Paracetamol charakteryzuje się działaniem przeciwbólowym oraz przeciwgorączkowym, co wykorzystywane jest w leczeniu bólu ostrego o umiarkowanym natężeniu. Zastosowanie w połączeniu z lekami należącymi do grupy NLPZ znacznie zwiększa skuteczność w leczeniu bólu pooperacyjnego, pourazowego oraz zwyrodnieniowego.

Ibuprofen, będący kolejną składową leku, jest jednym z najczęściej stosowanych substancji w uśmierzaniu bólu o umiarkowanym lub słabym nasileniu, zarówno w terapii miejscowej, jak i systemowej. Jego działanie polega głównie na hamowaniu syntezy prostaglandyn uczestniczących w rozwoju odczynu zapalnego, np. prostaglandyny E2. Ponadto powoduje hamowanie czynnika jądrowego NF-kB, który bierze udział

w regulacji transkrypcji genowej prozapalnych cytokin i procesu zapalnego. Poza tym może blokować powstanie selektyn oraz indukować apoptozę komórek wpływających na rozwój zapalenia, szczególnie w obrębie stawów. Jego działanie blokuje migrację leukocytów przez ścianę naczyń do miejsca objętego procesem zapalnym, redukuje przyleganie neutrofilów do śródbłonna, hamuje aktywność elastazy, zmniejsza tworzenie wolnych rodników oraz hamuje apoptozę chondrocytów.

Podczas terapii preparatem skojarzonym paracetamolu i ibuprofenu należy pamiętać o przyjmowaniu odpowiedniej ilości płynów. Nie zaleca się włączania leku u chorych przyjmujących jednocześnie diuretyki pętlowe [20].

Do najczęstszych działań niepożądanych leku należą: niestrawność, ból brzucha, nudności, bóle głowy, pokrzywka i świąd, wymioty, biegunka.

Zalecana dawka to 1-2 tabletki zawierające 200 mg ibuprofenu i 325 mg paracetamolu jednorazowo. W razie potrzeby dawkę można powtarzać do 3 x/d, maksymalnie do 6 tabl./d [24].

» Podsumowanie

Dolegliwości bólowe stanowią jedną z najczęstszych przyczyn zgłaszania się do lekarza rodzinnego. Przed podjęciem decyzji dotyczących terapii przeciwbólowej niezwykle istotne jest zebranie dokładnego wywiadu dotyczącego chorób przewlekłych, a także stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie algorytmu *Heart Score*, zaproponowanego przez Europejskie Towarzystwa Kardiologiczne [2].

W leczeniu zespołów bólowych stosuje się m.in. paracetamol, niesteroidowe leki przeciwapalne, tramadol oraz substancje złożone.

Przed włączeniem leku należy uwzględnić jego profil działania, przeciwwskazania, a także ewentualne działania niepożądane. Dzięki temu zyskamy możliwość doboru terapii adekwatnej do stanu pacjenta.

© P

Piśmiennictwo:

1. Malec -Milewska M, Sękowski A. Ból ostry i przewlekły. Biblioteka Lekarza Praktyka. Medical Education. Warszawa 2018.
2. Woron J. Nowe możliwości leczenia bólu. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii – eterokoksyb. <https://www.praktyczna-ortopedia.pl/artykul/nowe-mozliwosci-leczenia-bolu-skutecznosci-i-bezpieczenstwo-terapii-eterykoksyb>.
3. Gasik R [red.]. Terapia bólu w chorobach układu ruchu. Wydanie II. Bonnier Business Polska sp. z o.o. Warszawa 2014.
4. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=913>.
5. Clemett D, Goa KL. Celecoxib: a review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain. *Drugs*. 2000 Apr;59(4):957-80. 6. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=1738>.
7. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=215>.
8. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3033#section=Interactions>. 9. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=444>.
10. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, Bagnasco M. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis. 2013 Sep-Oct;31(5):731-8. 11. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=526>.
12. Noble S, Balfour JA. Meloxicam. *Drugs*. 1996 Mar;51(3):424-30; discussion 431-32.
13. Meloxicam. Fleischmann R, Iqbal I, Slobodin G. *Expert Opin Pharmacother*. 2002 Oct;3(10):1501-12.
14. Singla AK, Chawla M, Singh A. Nimesulide: some pharmaceutical and pharmacological aspects--an update. *J Pharm Pharmacol*. 2000 May;52(5):467-86. 15. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=596>.
16. Bennett A, Vila D. Nimesulide – a non-steroidal anti-inflammatory drug, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor. *Vutr Boles*. 2000;32(1):33-6.
17. Bennett A, Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Expert Opin Pharmacother*. 2000 Jan;1(2):277-86. 18. https://www.mp.pl/pacjent/leki/leki/doctor_subst.html?id=538.
19. Kloppenburg M, Kroon FPB, Blanco FJ, Doherty M, Dziedzic KS, Greibrokk E, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis.
20. Woron J. Korzystne i niekorzystne interakcje leków stosowanych w farmakoterapii bólu. Biblioteka Lekarza Praktyka. Medical Education 2018.
21. Kranc R. Leczenie bólu ostrego u osób dorosłych. *Gabinet Prywatny* 2018;02:9-23.
22. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=13975>.
23. http://chpl.com.pl/data_files/Efferalgan_codeine.pdf.
24. <https://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=4568>.

lek. Karolina Bogdanowicz
kbogdanowicz@wim.mil.pl

Nadesłano: 29.03.2019; Copyright© Medyk Sp. z o.o.