

# Leczenie bólu ostrego u osób dorosłych

## Acute pain treatment in adults

dr n. med. Robert Kranc

PDF TEXT [www.gabinetprywatny.pl](http://www.gabinetprywatny.pl)

■ **Streszczenie:** W pracy próbowano odpowiedzieć na pytanie, czy w obecnych czasach potrafimy skutecznie i bezpiecznie leczyć ból ostry. Przedstawiono standard organizacyjny opieki zdrowotnej w dziedzinie świadczeń zdrowotnych z zakresu rozpoznania, leczenia oraz monitorowania bólu. Zaprezentowano zalety terapii skojarzonej wynikające z dodania koanalgetyku. Ponadto scharakteryzowano wybrane leki stosowane w leczeniu bólu ostrego oraz omówiono najczęściej popełniane błędy w terapii przeciwbólowej. **Słowa kluczowe:** ból ostry, farmakoterapia skojarzona, standardy postępowania.

■ **Abstract:** In this paper an attempt was made to answer the question of whether we are able to cure acute pain effectively and safely in these days. The organizational standard of health care in the field of health services of diagnosis, treatment and pain monitoring is presented. The advantages of combination therapy resulting from the addition of coanalgesic are presented. In addition, selected drugs used in the treatment of acute pain were characterized and the most common errors in analgesic therapy were discussed. **Keywords:** acute pain, combination pharmacotherapy, standards of conduct.

## ■ Wprowadzenie

Spośród najczęściej występujących w praktyce rodzajów bólu ostrego należy wymienić bóle głowy (w tym migrenowe), bóle zębów, bóle narządu ruchu (ból krzyża, stawów krzyżowo-biodrowych, spojenia łonowego), bóle mięśni, bóle kolkowe (np. zastój moczu, kamica nerkowa lub pęcherzyk żółciowy). Kolejne bóle, z którymi pacjent zgłasza się do gabinetu lekarskiego, to bóle na tle zapalnym (np. dróg moczowych, schorzeń otolaryngologicznych) oraz grupa bólów w zakresie jamy brzusznej (choroba wrzodowa żołądka, dwunastnicy, zaparcia). Osobną grupę stanowią bóle ostre związane z zabiegami chirurgicznymi lub urazami (wypadki komu-

nikacyjne, złamania, zwichnięcia). Wyróżnia się także bóle neuropatyczne, takie jak np. zespół cieśni nadgarstka.

W przypadku bólu ostrego, który jest następstwem urazów lub procesów chorobowych, takich jak np. ból zęba, trwający określony względnie krótki czas, pacjent bez konsultacji lekarskiej może zastosować lek przeciwbólowy dostępny bez recepty. Wybierając preparat, może odwołać się do własnych doświadczeń, jak też do zaleceń farmaceuty w aptece lub informacji z reklam telewizyjnych, internetowych oraz prasowych, dotyczących szerokiej gamy leków przeciwbólowych OTC.

Najczęściej stosowane leki przeciwbólowe to: nieopiodowe leki przeciwbólowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne (stosowane *per os*, parenteralnie lub aplikowane miejscowo) – NLPZ. Wykazują bardzo wysoką skuteczność, zwraca uwagę także ich szeroki profil działań niepożądanych, przede wszystkim ze strony przewodu pokarmowego. Na uwagę zasługują dostępne enancjomery z grupy leków NLPZ, takie jak deksketoprofen czy deksibuprofen o działaniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym, które pozwalają na zmniejszenie dawki leku nawet o połowę w stosunku do substancji macierzystej, tak aby uzyskać podobny efekt przeciwbólowy do form racemicznych (takich jak ketoprofen). Usunięcie z ketoprofenu lewoskrętnego izomera pozwala na możliwość redukcji o połowę obciążenia metabolicznego oraz na zmniejszenie profilu działań niepożądanych w stosunku do ketoprofenu.

Bezpieczną i wygodną postacią leku są formy stosowane miejscowo w terapiach krótkotrwałych, np. w bólu ostrym mięśniowo-szkieletowym oraz w stanach zapalnych stawów (np. leki zawierające diklofenak i ketoprofen). Gdy mamy do czynienia z bólem umiarkowanym, możemy dołączyć słabe opioidy z drugiego stopnia drabiny analgetycznej, takie jak tramadol czy kodeinę [1].

## ■ Skuteczne i bezpieczne leczenie bólu?

Mówiąc o farmakologicznym uśmierzaniu bólu, na samym początku należy podkreślić fakt, iż skuteczne kierowanie leczeniem

opiera się na dwóch zasadniczych elementach, tj. wyborze optymalnej dawki dla chorego oraz podawaniu leku przeciwbólowego o stałych godzinach. Podawanie leku „na żądanie” dopuszcza możliwość ponownego pojawienia się bólu, zamiast złagodzenia tego, który już występuje. Zwraca szczególnie uwagę systematyczność stosowania leku przeciwbólowego, co zapewnia stały poziom analgezji oraz zapobiega nieprawidłowej kontroli nasilenia bólu. Nieprawidłowe jest także podawanie leków tylko wtedy, gdy pacjent skarży się na ból, co jest przyczyną przerw w analgezji.

**W leczeniu bólu ostrego niezmiernie ważną kwestią jest zachowanie tzw. strategii leczenia bólu.**

Z bólem ostrym mamy do czynienia przy każdym typie zabiegu, do którego przeprowadzenia konieczne jest znieczulenie pacjenta. W tym przypadku

mówi się o multimodalnej strategii okołoperacyjnej, na którą składa się kilka elementów uwzględniających mechanizm powstawania bólu, prowadzenie właściwej dokumentacji medycznej, monitoring skuteczności stosowanej terapii, monitoring nasilenia bólu pooperacyjnego oraz znajomość metod pooperacyjnej analgezji. Należy dołączyć do powyższych edukację pacjentów na ten temat. Niezmiernie ważna jest również kontynuacja terapii przeciwbólowej przez lekarza rodzinnego.

Wybór właściwej farmakoterapii związany jest ze skutecznością działania samego leku przeciwbólowego oraz jego profilem bezpieczeństwa u konkretnego pacjenta. W leczeniu bólu ostrego niezmiernie ważną kwestią jest zachowanie tzw. strategii leczenia bólu. Konieczna jest odpowiedź na pytanie, dlaczego boli, co wymaga

wiedzy na temat patomechanizmu powstania bólu oraz przyczyny jego wystąpienia. Ważne jest też jak boli i gdzie boli (lokalizacja) oraz określenie, jak bardzo boli, w czym mogą pomóc skale natężenia bólu (patrz dalej). Istotną kwestią to również to, od kiedy boli oraz pozostałe informacje, które lekarz może uzyskać podczas wywiadu z pacjentem [2].

### ■ Standard organizacyjny opieki zdrowotnej w dziedzinie świadczeń zdrowotnych z zakresu rozpoznania, leczenia, monitorowania bólu

27 listopada 2017 r. odbyło się spotkanie, w którym uczestniczyło Ministerstwo Zdrowia, Polskie Towarzystwo Badania Bólu oraz Koalicja na Rzecz Walki z Bólem „Wygrajmy z Bólem”, podczas którego mówiono o projekcie rozporządzenia dotyczącego leczenia bólu w Polsce. Rozporządzenie to określa standard organizacyjny opieki zdrowotnej w dziedzinie świadczeń zdrowotnych z zakresu rozpoznania, leczenia, monitorowania bólu (niezależnie od jego przyczyny), realizowanych w podmiotach leczniczych. Jest aktem wykonawczym, dającym gwarancję realizacji uprawnień pacjenta związanych z leczeniem bólu na każdym etapie choroby. Świadczenia zdrowotne w zakresie leczenia bólu będą mogły być udzielane w podstawowej opiece zdrowotnej, ambulatoryjnej opiece specjalistycznej, leczeniu szpitalnym oraz w lecznictwie ratunkowym. W przypadku udzielania tych świadczeń zdrowotnych podstawowym narzędziem będzie Karta Oceny Nasilenia Bólu. Cały proces rozpoznania, leczenia i monitorowania bólu, zgodnie z aktem wykonawczym do Ustawy

o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, będzie się opierał na aktualnej wiedzy medycznej i wytycznych lub zaleceniach rekomendowanych przez Polskie Towarzystwo Badania Bólu.

Rozporządzenie gwarantuje skuteczną realizację prawa do leczenia bólu – zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej – wszystkim chorym, którzy cierpią z powodu bólu, w ramach świadczeń opieki zdrowotnej, bez względu na źródło tego bólu, wiek pacjenta oraz miejsce jego pobytu. W dokumencie określony jest zakres niezbędnych czynności związanych z przeprowadzeniem wywiadu z pacjentem w zakresie odczuwania bólu, badań diagnostycznych, we wszystkich podmiotach leczniczych w całym kraju. Rozporządzenie nakłada na podmioty lecznicze (szpitale, poradnie specjalistyczne, poradnie POZ oraz ratownictwo medyczne) obowiązek mierzenia stopnia natężenia bólu, leczenia bólu oraz monitorowania skuteczności tego leczenia. Projekt Rozporządzenia Ministra Zdrowia jest zwieńczeniem dwuletniej współpracy Ministerstwa Zdrowia z Polskim Towarzystwem Badania Bólu, Parlamentarnym Zespołem ds. Praw Pacjentów, Koalicją na Rzecz Walki z Bólem „Wygrajmy z Bólem” oraz Fundacją Ekspertów dla Zdrowia na rzecz poprawy jakości opieki przeciwbólowej w Polsce. Ministerstwo Zdrowia w maju tego roku podało ten dokument do konsultacji społecznych. W ciągu najbliższych miesięcy, po zakończonym procesie legislacyjnym, będzie on obowiązywał w naszym kraju.

Tematyka bólu ostrego była też podejmowana 16-18 marca tego roku w Poznaniu, gdzie już po raz dwunasty odbył się Kongres Top Medical Trends, skierowany

do lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, pediatrów, internistów oraz lekarzy pracujących w szpitalach. Uczestnicy otrzymali w pigułce najnowsze standardy postępowania i wytyczne z niemal wszystkich dziedzin medycyny. Eksperti w ciągu trzech dni opowiadali o postępach medycyny w ujęciu praktycznym. Drugiego dnia konferencji odbyła się sesja satelitarna zatytułowana „Czy w XXI wieku potrafimy skutecznie i bezpiecznie leczyć ból”, podczas której eksperci dzielili się wiedzą dotyczącą leczenia bólu ostrego, taktyką leczenia bólu przewlekłego oraz najczęstszymi błędami popełnianymi w trakcie terapii przeciwbólowej, którym poświęcono osobny rozdział niniejszej pracy [3].

## ■ Terapia skojarzona w leczeniu bólu ostrego – koanalgetyki

Podobnie jak w całej medycynie, również w leczeniu bólu ostrego zauważamy znaczny postęp. Baza PubMed oferuje nam mnóstwo nowych publikacji opisujących badania leków stosowanych w leczeniu bólu ostrego. Badania opisywane w tych pracach zostały przeprowadzone zgodnie ze standardami medycyny wiarygodnej (*Evidence based Medicine*, EBM), której te zasady weszły na stałe do świata medycyny.

Poznano patomechanizmy powstawania zespołów bólowych i wprowadzono multimodalne postępowanie terapeutyczne. Multimodalna (zbilansowana) terapia skojarzona daje możliwość zwiększenia skuteczności i/lub poprawy tolerancji i bezpieczeństwa leczenia w porównaniu z analgezą uzyskaną

przy użyciu jednego leku. Przykładowo połączenie paracetamolu i tramadolu wykorzystuje uzupełniające się właściwości farmakodynamiczne (różne mechanizmy działania) i farmakokinetyczne (różny początek i długość działania) obu leków. Za pomocą skojarzenia dwóch leków osiągamy potrójny mechanizm efektu analgetycznego, wynikający z ośrodkowego hamowania syntezy prostanoidów, wpływu na receptory opioidowe i wpływu na zstępujące szlaki kontroli bólu. Ponadto w wyniku synergizmu hiperaddycyjnego pomiędzy paracetamolem i tramadolem możemy obniżyć dawki stosowanych leków w stosunku do dawek, jakie muszą być podane w monoterapii. Nie powoduje to ograniczenia efektu analgetycznego, co więcej – potęguje go i równocześnie zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych charakterystycznych zarówno dla paracetamolu, jak i tramadolu. Standardowe drogi podawania leków coraz częściej zastępowane są innymi, np. zewnątrzoponową, podpajeczynówkową, przezskórną lub aerozolową [4].

Stosowanie terapii skojarzonej po zabiegach operacyjnych w przypadku bólu ostrego, stosowanie NLPZ i łączne podanie paracetamolu znacząco zmniejszało zapotrzebowanie na opioidy w porównaniu do przypadków, gdzie stosowano każdy z leków oddzielnie. Efekt addytywny wykazywało połączenie oksykodonu z paracetamolem u pacjentów chirurgii stomatologicznej, pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów oraz pacjentów z bólami innego pochodzenia. Podobne efekty uzyskano w przypadkach łącznego

**Kompozycja dwóch substancji czynnych, tramadolu i deksketoprofenu, zapewnia wykorzystanie co najmniej trzech mechanizmów działania analgetycznego w jednym leku.**

# SKUDEXA<sup>®</sup>

Tramadoli hydrochloridum 75 mg + Dexketoprofenum 25 mg

**NOWOŚĆ**  
PIERWSZY W POLSCE  
LEK ZŁOŻONY ZAWIERAJĄCY  
NLPZ I TRAMADOL<sup>1,5</sup>

**Skuteczna  
wielokierunkowa  
analgezyja  
w jednej tabletkie<sup>2-4</sup>**

**Analgetyk opioidowy/NLPZ w jednej tabletkie<sup>1</sup>**

**Wszechstronna analgezyja o szybkim początku  
i długim czasie działania<sup>4</sup>**

**Leczenie bólu ostrego o nasileniu  
umiarkowanym do ciężkiego<sup>1</sup>**

**Dostępne opakowania<sup>1</sup>**

**10, 20 TABLETEK**

**LEK NIREFUNDOWANY**

1. ChPL Skudexa 20.04.2017; 2. McQuay HJ et al. Br J Anaesthesia. 2016; 116:269-276; 3. Moore RA et al. BMC Anaesthesiol 2016; 16:9; 4. Moore RA et al. The Journal of Headache and Pain. 2015; 16:60; 5. IMS 05.2017.



stosowania oksykodonu z paracetamolem lub paracetamolu z morfiną [5].

Deksketoprofen + tramadol to połączenie NLPZ z opioidem wykorzystujące zjawisko synergizmu hiperaddycyjnego. Efekt terapeutyczny takiego połączenia lekowego jest silniejszy w porównaniu do zastosowania obu składników osobno. Działania substancji składowych leku nie sumują się, tylko potęgują. Kompozycja dwóch substancji czynnych, tramadolu i deksketoprofenu, zapewnia wykorzystanie co najmniej trzech mechanizmów działania analgetycznego w jednym leku.

Profile farmakokinetyczne obu składników wzajemnie się uzupełniają, dzięki czemu mówimy o dużej skuteczności terapeutycznej, którą wykorzystano w leczeniu bólów ostrych o znacznym natężeniu. Bardziej efektywne opanowanie bólu przy leczeniu tym preparatem daje możliwość obniżenia jego dawki w porównaniu z dawkami każdego składnika z osobna, dzięki czemu eliminujemy ryzyko wystąpienia niepożądanych działań ubocznych.

Substancje składowe zostały połączone w proporcji 3:1, co zapewnia uzyskanie optymalnego efektu przeciwbólowego przy bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa preparatu. Farmakokinetyka deksketoprofenu, który działa bardzo szybko, i farmakokinetyka tramadolu, który powoli rozwija swoje działanie w wyniku metabolizmu wątrobowego, są kompatybilne, wzajemnie się uzupełniają i zapewniają skuteczne leczenie bólu. Dodatkową korzyścią ze stosowania tego leku jest niewątpliwie poprawa jakości współpracy między lekarzem i pacjentem, gdyż chory przyjmuje tylko jedną tabletkę zamiast dwóch, łatwiej może więc kontrolować dawkowanie.

## ■ Charakterystyka wybranych leków stosowanych w farmakoterapii bólu ostrego

### Deksketoprofen

Jest organicznym związkiem chemicznym zbudowanym z reszty benzofenonu i kwasu

**Tabela 1.**  $T_{max}$  oraz okres półtrwania wybranych preparatów

L.P.	Nazwa substancji	$T_{max}$	Okres półtrwania (h)
1.	deksketoprofen	15-20 min (f. rozpuszczalna) 30 min (tabletki)	1,65
2.	diklofenak	2-3 h	2
3.	ketoprofen	1h 22 min	2
4.	nimesulid	2-3 h	3,2-6
5.	aceklofenak	1h 15 min-3 h	4-4,4
6.	naproksen	2-4 h	12-15
7.	meloksykam	5-6 h	20
8.	piroksykam	3-5 h	37,5
9.	deksibuprofen	1-2 h (tabletki) 1 h (zawiesina)	1,85-3,5
10.	ibuprofen	1-2 h (tabletki)	2

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl>, <http://urpl.gov.pl>

propionowego, należącym do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). To enancjomer o konfiguracji S(+), stanowiący część budowy chemicznej racemicznego ketoprofenu, zachowujący typowe działanie leku macierzystego.

Deksketoprofen należy do grupy silnych środków przeciwbólowych, przeciwzapalnych i przeciwgorączkowych, hamuje COX-1 i COX-2. Szeroko stosowany jest w leczeniu bólu ostrego po chirurgicznym usunięciu zęba, bólu pooperacyjnego czy też w nowotworowym bólu kości lub w bólach migrenowych. 25 mg deksketoprofenu odpowiada sile działania przeciwbólowego 50 mg ketoprofenu. Maksymalne stężenie i efekt przeciwbólowy występują po ok. 30 min od podania tabletki, a już po 15 min od podania granulatu do sporządzania roztworu doustnego. Efekt terapeutyczny utrzymuje się aż do 8 godzin.

Deksketoprofen to sól trometaminowa deksketoprofenu (DKP.TRIS – trometamol deksketoprofenu, ang. *dexketoprofen trometamol*). Połączenie z trometaminą przekłada się na łatwą rozpuszczalność w wodzie, która jest ponad sto razy lepsza w porównaniu z czystym kwasem. Rozpuszczalność jest również lepsza w przewodzie pokarmowym, gdzie lek całkowicie zostaje przyswojony.

Badania kliniczne przeprowadzone w zakresie opanowania bólu pooperacyjnego wykazały, że deksketoprofen w postaci roztworu do wstrzykiwań lub koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, podawany jednocześnie z opioidami, pozwalał na istot-

ne zmniejszenie dawki opioidów. W badaniach nad bólem pooperacyjnym, w których pacjenci otrzymywali morfinę za pomocą pompy infuzyjnej, przez nich kontrolowanej, chorzy leczeni deksketoprofenem wymagali istotnie mniejszej dawki morfiny, tj. od 30% do 45% mniej w porównaniu z pacjentami w grupie placebo [6].

Deksketoprofen może być podany doustnie, domięśniowo lub dożylnie. Postać farmaceutyczna doustnego leku w tabletkach jest

przeznaczona do objawowego leczenia bólu o nasileniu małym do umiarkowanego, np. bólu mięśniowo-kostnego, bolesnego miesiączkowania czy bólu zębów. Postać farmaceutyczna doustnego prepara-

tu rozpuszczalnego pozwala osiągnąć szybkie maksymalne stężenie leku w osoczu już po 15 min. Maksymalne stężenie jest odpowiednio 30% wyższe po podaniu granulatu w porównaniu do tabletek. Postać farmaceutyczna roztworu do wstrzykiwań/koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji jest podawana dożylnie lub domięśniowo w celu objawowego leczenia ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, gdy doustne podanie leku nie jest odpowiednie. Ma to miejsce w przypadku bólu pooperacyjnego czy bólu okolicy łędźwiowo-krzyżowej.

Stosując lek doustnie w przypadku ostrego bólu i konieczności jego szybkiego uśmierzania, zaleca się podawanie preparatu na 30 min przed posiłkami. Lek cechuje krótki okres półtrwania, który wynosi ok. 0,35 h w fazie dystrybucji (podanie doustne i domięśniowe/dożylnie), od 1 do 2,7 h (podanie domięśniowe/dożylnie) i 1,65 h (podanie doustne).

**Deksketoprofen wykazując  
bardzo krótki okres półtrwania,  
jest szczególnie proponowany  
osobom starszym w stanie  
odwodnienia.**



Deksketoprofen wykazując bardzo krótki okres półtrwania, jest szczególnie proponowany osobom starszym w stanie odwodnienia, ze względu na ryzyko uszkodzenia nerek zwłaszcza przy stosowaniu NLPZ o długim okresie półtrwania [7].

### Tramadol

Tramadol jest agonistą receptorów opioidowych otrzymywanym drogą syntetyczną. Jego mechanizm działania przeciwbólowego jest złożony i wykracza poza wpływ na receptory opioidowe. Jako lek jest stosowany w postaci racematu. Jego enancjomer D (+) ma większe powinowactwo do receptora  $\mu$  i działa silniej niż forma L (-). Ma komponentę antagonistyczną, natomiast jako częściowy agonista nie ma zastosowania w terapii zastępczej, gdyż wywołuje objawy odstawienne u osób uzależnionych od alkaloidów fenantrenowych opium. Cecha ta sprawia, że niecelowe jest łączenie kodeiny z tramadolem na drugim szczeblu drabiny analgetycznej. Jest metabolizowany w wątrobie z udziałem cytochromu P-450 do aktywnej postaci o-demetylotramadolu, który wiąże się swoiście z receptorem  $\mu$  ok. 200 razy silniej niż tramadol, wykazując przy tym sześciokrotnie silniejsze działanie przeciwbólowe. Czas półtrwania tramadolu wynosi ok. 6 godzin, zaś o-demetylotramadolu ok. 8 godzin. Lek ten wykazuje ponadto dodatkowy efekt przeciwbólowy, który związany jest z hamowaniem wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny w synapsach zstępującego układu hamowania bólu na poziomie rdzenia kręgowego.

Tramadol znalazł zastosowanie w leczeniu ostrych bólów pourazowych, pooperalcyjnych oraz w bólach związanych z choro-

bą nowotworową. Stosowany jest w premedykacji, analgezji, położnictwie oraz w bólu wieńcowym. W opiece paliatywnej wykorzystywany jest w leczeniu bólów ostrych i przewlekłych, również o komponentie neuropatycznej. To analgetyk opioidowy stosowany na II szczeblu drabiny WHO w leczeniu bólów o umiarkowanym i dużym nasileniu. O zastosowaniu tramadolu i jego dawkowaniu może zdecydować wyłącznie lekarz. W przypadku tego leku istnieje ryzyko wystąpienia uzależnienia, jest ono jednak mniejsze niż w przypadku morfiny. Tramadol może silnie upośledzać sprawność psychomotoryczną, w związku z tym nie należy podczas jego stosowania prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu [8].

### Nimesulid

Jest to lek z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Działa poprzez wybiórcze hamowanie aktywności COX-2. Lek wykazuje właściwości przeciwutleniające, zmniejsza produkcję wolnych rodników przez neutrofile, nie wpływa na chemotaksję i fagocytozę. Ponadto hamuje inaktywację  $\alpha_1$ -antytrypsyny, przez co zmniejsza aktywność proteolityczną elastazy oraz uwalnianie histaminy z pobudzonych bazofilów i mastocytów.

Nimesulid wykazuje działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne. Wchłania się szybko i całkowicie z przewodu pokarmowego. Lek w blisko 90% wiąże się z białkami osocza (zwłaszcza z albuminami). Jest zarówno szybko dystrybuowany, jak i szybko usuwany z organizmu w postaci niezmienionej oraz metabolitów. W większości metabolizowany jest w wątro-

bie, m.in. z udziałem izoenzymu CYP2C9 cytochromu P-450. Zidentyfikowano szesnaście metabolitów nimesulidu, w tym metabolitów powstałych na drodze koniugacji m.in. z kwasem glukuronowym. Metabolity powstają w procesach utleniania, redukcji, acetylacji i hydroksylacji. Głównym, a przy tym jedynym występującym w osoczu metabolitem nimesulidu jest 4-hydroksynimesulid, wykazujący aktywność farmakologiczną. Nimesulid wydalany jest w ok. 50% z moczem (jedynie 1-3% w postaci niezmiennionej), a w ok. 30% z kałem. Wskazaniem rejestracyjnym jest leczenie drugiego rzutu ostrego bólu oraz pierwotnego bolesnego miesiączkowania [9].

Nimesulid jest dostępny jako granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej (co zapewnia szybkie i dobre wchłanianie) w dawce 100 mg dwa razy na dobę po posiłkach. Nie ma konieczności zmniejszania dawki dobowej u osób w podeszłym wieku, ponadto nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u młodzieży w wieku od 12 do 18 lat. Dodatkową korzyścią jest brak wymogu modyfikowania dawkowania u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min).

### Meloksykam

To niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ), pochodna kwasu enolowego o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Meloksykam jest preferencyjnym inhibitorem indukowalnej cyklooksygenazy-2 (COX-2), odpowiedzialnej za syntezę prostaglandyn prozapalnych. W niewielkim stopniu hamuje konstytutywną cyklooksygenazę-1 (COX-1), odpowiedzialną za

syntezę prostaglandyn spełniających funkcje fizjologiczne. Z przewodu pokarmowego wchłania się prawie całkowicie, a obecność pokarmu nie wpływa na dostępność biologiczną tego leku. W płynie stawowym osiąga połowę stężenia w stosunku do stężenia osiąganego we krwi. Prawie całkowicie wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami. Metabolizowany jest w 95% w wątrobie z udziałem izoenzymu CYP 2C9 i w mniejszym stopniu CYP 3A4 cytochromu P-450. Bardzo słabo hamuje agregację płytek krwi, ponieważ preferencyjnie działa na COX-2. Podkreślenia wymaga fakt, że niewydolność wątroby oraz łagodna i umiarkowana niewydolność nerek nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę meloksykamu. W schyłkowej niewydolności nerek zwiększenie objętości dystrybucji może powodować zwiększenie stężenia wolnej frakcji meloksykamu, dlatego nie należy stosować dawki większej niż 7,5 mg.

Wskazaniem rejestracyjnym do stosowania meloksykamu jest krótkotrwałe leczenie objawowe zaostrzeń choroby zwyrodnieniowej stawów, długotrwałe leczenie objawowe reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) lub zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Ponadto stosowany jest w krótkotrwałym leczeniu objawowym zaostrzeń RZS i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa [10].

Ten selektywny inhibitor COX-2 zapewnia długofalowe działanie przeciwbólowe, dzięki czemu poprawia jakość życia osoby cierpiącej (*Quality of Life*), zapewnia bardzo dobrą tolerancję, a działania uboczne odnotowywane są rzadko w porównaniu z klasycznymi NLPZ. Zalety stosowania meloksykamu docenili badacze na całym świecie,

Wieloczynnikowa kontrola zapalenia<sup>1</sup>

# Nimesil®

Nimesulidum

leczenie bólu ostrego,  
pierwotne bolesne miesiączkowanie<sup>2</sup>

szybki początek działania  
przeciwbólowego po 15 minutach<sup>1</sup>

szczególnie odpowiedni w leczeniu różnych  
form ostrego bólu zapalnego<sup>3</sup>

niskie ryzyko krwawień z górnego  
odcinka przewodu pokarmowego  
vs ketoprofen i naproksen<sup>4</sup>



50%  
refundacja\*  
12+  
lat<sup>2</sup>



\* Dotyczy opakowania 30-saszetkowego. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26.04.2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.05.2018 r.

1. Na podstawie: Rainsford KD, Inflammopharmacology 2006; 14:120-37, wnioski na podstawie badań eksperymentalnych i klinicznych.
2. ChPL Nimesil® (aktualizacja 11.02.2014).
3. Kress et al. Curr Med Res Opin. 2016; 32(1): 23-36.
4. Na podstawie: Laporte J et al., Drugs Safety 2004; 27:411-20.

Nimesulid należy przepisywać wyłącznie jako lek drugiego rzutu. Najdłuższy czas nieprzerwanego stosowania nimesulidu wynosi 15 dni. Obowiązkowa informacja o leku znajduje się w dalszej części publikacji.

**BERLIN-CHEMIE**  
MENARINI



wskazując na jego dużą efektywność i bezpieczeństwo stosowania. Podkreślenia wymaga mnogość postaci zawierających meloksykam, począwszy od tabletek, roztworu do wstrzykiwań, na tabletkach ulegających rozpadowi w jamie ustnej kończąc. Ta ostatnia forma ODT (ang. *orally dissolving tablet*) jest bardzo wygodną formą leku, która może być zażywana w każdych okolicznościach, bez konieczności popijania, przy jednoczesnej eliminacji dysfagii oraz nieprzyjemnego zapachu z ust.

## ■ Najczęściej popełniane błędy w terapii przeciwbólowej

Terapia przeciwbólowa jest obarczona ryzykiem popełnienia błędu. Poniżej przedstawiono pięć najczęstszych błędów popełnianych w leczeniu bólu.

### 1. Brak oceny natężenia bólu

Pomocne w tym procesie są niewątpliwie skale: NRS (numeryczna, 0-10), która jest skalą zalecaną, VAS (liniowa, linijka o długości 10 cm) oraz skala VRS (słowna, 0-10). Pacjent podczas wywiadu lekarskiego proszony jest o ocenę bólu, jaki odczuwa w momencie badania, o wskazanie najgorszego i średniego bólu z ostatnich 24 godzin oraz najgorszego i średniego, jaki pamięta w ostatnim czasie, np. od ostatniej wizyty lekarskiej. Po zebraniu tych informacji ból przypisywany jest do poszczególnych szczebli drabiny analgetycznej. Ból do 3 punktów w skali NRS przypisywany jest do pierwszego szczebla drabiny analgetycznej (stosujemy np. paracetamol, aspirynę), ból do 6 punktów skali NRS do drugiego szczebla (gdzie zastosowanie znalazła np. kodeina), a ból powyżej 6 punktów

do szczebla trzeciego (do którego przypisane są takie leki jak morfina czy fentanyl).

### 2. Niedoścignienie indywidualnego ryzyka pacjenta

Zwraca uwagę konieczność kompleksowego spojrzenia na pacjenta zgłaszającego się do lekarza z bólem ostrym. Przykładowo stosowanie tylko NLPZ związane jest z wysokim ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Metaanaliza 28 badań opisujących powikłania górnego odcinka przewodu pokarmowego w związku ze stosowaniem NLPZ dostarcza istotnych wiadomości, które również przy wyborze leku przeciwbólowego winny byćbrane pod uwagę, zgodnie z powszechnie obowiązującymi zasadami medycyny wiarygodnej (EBM) [11].

Powikłania żołądkowo-jelitowe należą do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu NLPZ. Poza innymi dobrze zdefiniowanymi czynnikami ryzyka, takimi jak choroba wrzodowa w wywiadzie, starszym wiekiem, zakażeniem *Helicobacter pylori* i stosowaniem innych leków działających gastrotoksycznie, NLPZ mogą wpływać znacząco na stan przewodu pokarmowego. Szczególnie istotne jest ryzyko powikłań związanych ze stosowaniem leków przeciwplatekcyjnych, zwłaszcza małych dawek kwasu acetylosalicylowego (LDA).

Na uwagę zasługuje metaanaliza przeprowadzona przez naukowców z Włoch, którzy zauważyli, że tylko kilka badań skupia się na wpływie kombinacji LDA/NLPZ na przewód pokarmowy w porównaniu z monoterapią, a jeszcze mniej badań oceniło ten efekt przy użyciu wielu NLPZ. Celem tej

metaanalizy było scharakteryzowanie profilu bezpieczeństwa w stosunku do przewodu pokarmowego leków z grupy NLPZ i LDA stosowanych w monoterapii lub ich kombinacji w warunkach rzeczywistych, poprzez analizę spontanicznego systemu zgłaszania reakcji niepożądanych (ADR) w południowych Włoszech. Zastosowano metodę *case/non-case*, obowiązującą we włoskiej sieci nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (RNF). Analizie poddano przypadki między styczniem 2007 r. a grudniem 2011 r. Związek między NLPZ a podejrzanymi ADR dotyczącymi przewodu pokarmowego obliczono przy użyciu wskaźnika prawdopodobieństwa zgłaszania (ROR) z 95% przedziałami ufności jako miarę dysproporcji przy dostosowywaniu do wieku i jednoczesnego stosowania środków przeciwnowotworowych lub leków podawanych w chorobach sercowo-naczyniowych. Spośród zarejestrowanych 2816 działań niepożądanych leku zidentyfikowano 374 (13,3%) przypadków powikłań z przewodu pokarmowego. Powikłania górnego odcinka przewodu pokarmowego były najczęściej zgłaszanym typem zdarzeń. Największe skojarzenia stwierdzono dla skojarzonego stosowania NLPZ i/lub LDA, podczas gdy najniższe skojarzenia dotyczyły ich monoterapii [12].

### 3. Niedostosowanie leku do rodzaju bólu

Do każdego rodzaju bólu przypisane są różne możliwości terapii.

W przypadku grupy bólów nocyceptywnych możemy mówić o bólu somatycznym, trzewnym oraz zapalnym. Ból somatyczny może być spowodowany bodźcem mechanicznym, termicznym lub chemicznym,

a zastosowanie w jego leczeniu znalazł paracetamol, NLPZ, opioidy oraz steroidy. Ból trzewny, którego przyczyną jest uszkodzenie trzewne, leczymy stosując NLPZ, opioidy oraz spazmolityki. Natomiast ból zapalny, po jego zlokalizowaniu, leczymy z zastosowaniem NLPZ oraz steroidów.

W przypadku bólów neuropatycznych, takich jak kaudalgia (neuralgia, radikulopatia, uszkodzenie nerwów), związanych z centralnym lub obwodowym uszkodzeniem nerwów, znalazły zastosowanie leki przeciwdrgawkowe, opioidy oraz antydepresanty. Ból neuropatyczny to również ból funkcjonalny (np. fibromialgia), związany z deregulacją przekąźnictwa nerwowego, gdzie stosuje się antydepresanty, leki przeciwdrgawkowe, opioidy oraz kanabinoidy.

### 4. Niewłaściwe połączenia lekowe

Bardzo często mamy do czynienia z sytuacją, kiedy pacjent przyjmuje leki samodzielnie, a oprócz tego preparaty przepisane mu przez lekarza. Obecnie mamy do czynienia z sytuacją, kiedy asortyment leków przeciwbólowych jest bardzo duży i pacjent ma do niego wolny dostęp, ponieważ leki te należą do grupy, w przypadku której nie jest wymagana recepta (grupa leków OTC, *over the counter*). Istotnym jest fakt, że niektóre leki można łączyć zupełnie bezpiecznie, a nawet korzystnie. Łącząc opioid z lekiem nieopiodowym, obserwujemy działanie addycyjne lub synergistyczne. Po połączeniu tramadolu z paracetamolem mamy do czynienia z synergizmem hiperaddycyjnym w bólu niezapalnym, a po jego połączeniu z deksketoprofenem – z synergizmem hiperaddycyjnym w bólu zapalnym. Po połączeniu kodeiny z paracetamolem obserwujemy niewielki

efekt addycyjny. Łącząc NLPZ z paracetamolem, metamizolem, uzyskujemy synergizm działania przeciwbólowego i przeciwgorączkowego, synergizm hiperaddycyjny w przypadku skojarzenia deksketoprofenu i metamizolu, efekt addycyjny przy skojarzeniu ibuprofenu z paracetamolem [13].

### 5. Nieuwzględnianie interakcji lekowych

Z sytuacją tą mamy do czynienia szczególnie u osób starszych cierpiących także na inne schorzenia, w przypadku których również prowadzona jest farmakoterapia. Ta grupa chorych sięga jeszcze dodatkowo po suplementy diety. NLPZ osłabiają działanie diuretyczne diuretyków (szczególnie pętlowych), co powoduje wzrost ryzyka nefrotoksyczności. W przypadku jednoczesnego stosowania beta-adrenolityków nasercowych NLPZ hamują uwalnianie reniny i prostacykliny i tym samym zmniejszają skuteczność beta-adnerolityku. NLPZ zwiększając całkowity opór naczyń obwodowych, zmniejszają skuteczność klonidyny, natomiast zmniejszając efekt hipotensyjny, powodują wzrost ryzyka nefrotoksyczności w przypadku sartanów i inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE). Leki przeciwbólowe łączone jednocześnie ze spironolaktonem, miłorzębem japońskim, żeń-szeniem, czosnkiem, wyciągiem z pomidorów czy też z kwasami omega-3 powodują wzrost ryzyka krwawień.

## Podsumowanie

Obecnie dzięki szerokiej gamie leków przeciwbólowych oraz możliwościom, jakie daje terapia skojarzona, potrafimy skutecznie i bezpiecznie leczyć ból ostry. Dodatkowo

standard organizacyjny opieki zdrowotnej w dziedzinie świadczeń zdrowotnych z zakresu rozpoznania, leczenia oraz monitorowania bólu reprezentuje wytyczne, które niebawem będą obowiązywały w Polsce i lekarz będzie musiał zaimplementować je do swojej codziennej praktyki lekarskiej. Dzięki badaniom nad lekami oraz nowoczesnym technologiom lekowym, w terapii bólu dysponujemy preparatami o coraz większej skuteczności, a jednocześnie z coraz większym profilem bezpieczeństwa. © P

### Piśmiennictwo:

1. Kocot-Kępska M. Nowoczesne metody leczenia bólu przewlekłego. *Lek w Polsce* 2014;1:46-56.
2. Kuthan RT. Ulga w bólu. *Gabinet Prywatny* 2017;05:5-20.
3. <https://www.termedia.pl/Konferencje?Program&e=724&p=5198>. Dostęp internetowy 20.03.2018
4. Woron J, Filipczak-Bryniarska I, Krzanowska K, Wordliczek J. Izomery – nowoczesne rozwiązania w farmakologii bólu. *Medical Tribune* 2012; 13 i 14.
5. Woron J, Dąbrowski J, Wordliczek J. Wybór opioidów i ich dawkowanie w leczeniu bólu. *Medycyna po dyplomie* 2011;4 (181): 77-82.
6. Moore RA, Gay-Escoda C, Figueiredo R. Dexametopfen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. *J Headache Pain* 2015;16:541.
7. Sjövall S, Kokki M, Nokela A. Intravenous dexketoprofen induces less injection pain than racemic ketoprofen. *J Clin Pharm Ther.* 2015 Aug;40(4):431-5.
8. Faria J, Barbosa J, Moreira R, Comparative pharmacology and toxicology of tramadol and tapentadol. *Eur J Pain* 2018 Jan 25.
9. Shikhkerimov RK. The use of nimesulide in the treatment of acute low back pain. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2016;116(5):28-32.
10. Pollak RA, Gottlieb IJ, Hakakian F. Efficacy and Safety of Intravenous Meloxicam in Subjects with Moderate-to-Severe Pain Following Bunionectomy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin J Pain* 2018 Mar 16.
11. Castellsague J et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012 Dec 1;35(12):1127-46.
12. Rafaniello C, et al. Risk of gastrointestinal complications associated to NSAIDs, low-dose aspirin and their combinations: Results of a pharmacovigilance reporting system. *Pharmacol Res.* 2016 Feb;104:108-14. !!!!!
13. American Geriatric Society Panel on Chronic Pain in Older Persons. AGS practice guidelines: the management of chronic pain in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 1998;46:635-651.

dr n. med. Robert Kranc  
robertkranc@op.pl

Oddano do publikacji: 27.02.2018 Copyright© Medyk Sp. z o.o.