

Farmakoterapia bólu u pacjentów w populacji geriatrycznej, zagrożenia wynikające z farmakoterapii

Pharmacotherapy of pain in geriatric patients, risks resulting from pharmacotherapy

Jarosław Woron^{1,3,4,5,6}, Barbara Gryglewska², Jarosław Gupało^{1,6}, Radosław Tymiński⁷, Magdalena Kocot-Kępska⁸

¹Pharma Consult, Pharmacotherapy Safety Team, Zakopane

²Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*

³Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii

⁴Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ *CM* Kraków

⁵Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Gabinet Konsultacyjny Farmakologii Klinicznej

⁶Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie

⁷Kancelaria Radcy Prawnego Radosław Tymiński, Warszawa

⁸Zakład Badania i Leczenia Bólu Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii UJ *CM* Kraków

Streszczenie

W Polsce mamy do czynienia z dużą populacją pacjentów ze schronifikowanym bólem. Chronifikacja bólu dotyczy ponad 8,5 miliona pacjentów, natomiast powyżej 65 roku życia co drugi pacjent przejawia cechy schronifikowanego bólu. Jedną z przyczyn chronifikacji bólu jest farmakoterapia nieprawidłowo dobrana. W pracy przedstawiono najczęstsze związane z farmakoterapią przyczyny chronifikacji bólu. *Geriatrics 2024;18:25-31. doi: 10.53139/G.20241801*

Słowa kluczowe: ból, farmakoterapia, populacja senioralna, powikłania, chronifikacja bólu

Summary

In Poland, we deal with a large population of patients with chronic pain. Chronification of pain affects over 8.5 million patients, and over the age of 65, every second patient exhibits symptoms of chronic pain. One of the causes of chronic pain is incorrectly selected pharmacotherapy. The paper presents the most common causes of pain chronification related to pharmacotherapy. *Geriatrics 2024;18:25-31. doi: 10.53139/G.20241801*

Keywords: pain, pharmacotherapy, senior population, complications, pain chronification

Każdy lekarz leczący pacjenta ma obowiązek traktowania pacjenta w sposób holistyczny, tj. leczenia całego pacjenta a nie określonego problemu zdrowotnego. Należy bowiem zwrócić uwagę, że podstawowym obowiązkiem lekarskim jest postępowanie zgodne z aktualną wiedzą medyczną (art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentyisty). W tym stanie rzeczy w przypadku decyzji o włączeniu farmakoterapii bez znaczenia jest, jaką specjalizację ma lekarz, lekarz może bowiem włączyć farmakoterapię wyłącznie wtedy, gdy pacjent ma wskazania i nie ma przeciwwskazań. Jednym z najczęstszych problemów prawnych w zakresie prawidłowej farmakoterapii jest włącznie określonych

leków bez patrzenia na dotychczas przyjmowane przez pacjenta leki, co często prowadzi do interakcji lekowych. W konsekwencji lekarz, który włącza farmakoterapię bez uwzględnienia innych przyjmowanych przez pacjenta leków, naraża się na zarzut nieprawidłowego leczenia i wszelkie związane z tym konsekwencje prawne.

W powyższym kontekście zwraca uwagę, że w Polsce mamy do czynienia z dużą populacją pacjentów ze schronifikowanym bólem. Chronifikacja bólu dotyczy ponad 8,5 miliona pacjentów, natomiast powyżej 65 roku życia co drugi pacjent przejawia cechy schronifikowanego bólu. W populacji geriatrycznej jednym z istotniejszych czynników nieskutecznej analgezji,

a nawet farmakoterapii, która działa pronocyceptywnie jest farmakoterapia nieprawidłowo dobrana, która nierzadko rozpoczyna się już przy pierwszym epizodzie bólu, z którym pacjent zgłasza się do lekarza POZ lub specjalisty. W znacznej części populacji senioralnej aktualnie występuje zespół BBLD (ból-bezsenność-lęk-depresja), który jest istotnym czynnikiem wystąpienia sensytyzacji oraz hiperalgezji wtórnej. W tabeli I zebrano najczęstsze przyczyny wystąpienia farmakoterapii nieprawidłowo dobranej w leczeniu bólu [1-3].

Tabela I. Najczęstsze przyczyny farmakoterapii nieprawidłowo dobranej w leczeniu bólu
Table I. The most common reasons for incorrectly selected pharmacotherapy in the treatment of pain

- Nieprawidłowa ocena kliniczna pacjenta z bólem
- Brak uwzględnienia wpływu chorób współistniejących na przebieg bólu
- Nieprawidłowy wybór leku w stosunku do patomechanizmu powstawania bólu, jego lokalizacji i natężenia
- Jednoczesne stosowanie leków zmniejszających skuteczność analgetyków lub promujących nocycepcję
- Stosowanie monoterapii w bólu przewlekłym
- Nieprawidłowe skojarzenia leków w terapii bólu
- Niekorzystne interakcje leków
- Lekceważenie ograniczeń i przeciwwskazań do stosowania analgetyków i koanalgetyków
- Indukowanie painsomnii

Pamiętajmy, że nieprawidłowa farmakoterapia bólu nasila cierpienie pacjenta, pogarsza jakość życia pacjentów ale ma także wymiar prawny, o czym nie można zapominać w praktyce. W naszej pracy zebraliśmy 10 najczęstszych problemów jakie mogą wystąpić u pacjenta senioralnego z bólem, który jest leczony farmakologicznie [3-5].

Nieracjonalne stosowanie paracetamolu w farmakoterapii bólu

Paracetamol należy do nieopioidowych leków przeciwbólowych o działaniu przeciwgorączkowym. Stosowany jest m. in. w uśmierzaniu ostrego bólu o umiarkowanym stopniu natężenia. Jest lekiem bezpiecznym, ponieważ stężenie toksyczne jest 6-10 razy większe od poziomu terapeutycznego, a zastosowanie paracetamolu w połączeniu z lekami z grupy NLPZ istotnie zwiększa skuteczność postępowania przeciwbólowego. Ze względu na parametry farmakokinetyczne paracetamolu nie jest on skuteczny w leczeniu bólu zapalnego oraz

bólu trzewnego. W przypadku stosowania paracetamolu w bólu brzucha istotnie zwiększa się ryzyko wystąpienia powikłania pod postacią hiperalgezji trzewno-trzewnej. Typowymi przykładami nieprawidłowego zastosowania paracetamolu są ból zęba, ból u pacjenta z chorobą zwyrodnieniową stawów oraz neuralgie. Paracetamol nigdy nie stanowi alternatywy dla NLPZ w bólu zapalnym. Nie wolno zapominać także o fakcie, że paracetamol redukuje aktywność reninową osocza, co powoduje, że nie powinien on być stosowany u pacjentów odwodnionych, a także może dochodzić do zwiększenia ryzyka nefrotoksyczności w przypadku skojarzenia z innymi lekami, których profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny ma swoistego rodzaju efekt przyzwalający dla tego typu toksyczności. W praktyce należy pamiętać o interakcjach paracetamolu z innymi jednoczesowo stosowanymi lekami. W tabeli II zebrano leki, z którymi paracetamol może indukować niekorzystne interakcje wynikające zarówno z profilu farmakokinetycznego jak i sumowania działań niepożądanych [2,4,5].

Tabela II. Leki, które stosowane jednoczesowo z paracetamolem mogą indukować niekorzystne interakcje w polifarmakoterapii
Table II. Drugs that can induce unfavorable interactions in polypharmacy therapy when used simultaneously with paracetamol

- ciprofloksacyna
- fluwoksamina
- tiklopidyna
- etynyloestradiol – obecny w doustnych środkach antykoncepcyjnych oraz w hormonalnej terapii zastępczej
- warfaryna i acenokumarol
- omeprazol i esomeprazol
- diuretyki pętłowe
- deksametazon
- karbamazepina
- barbiturany
- wyciągi z dziurawca
- glukozamina

Paracetamol hamując metabolizm antywitamin K zwiększa ich aktywność antykoagulacyjną i zwiększa ryzyko występowania krwawień. W praktyce interakcja ta ma szczególne znaczenie w przypadku jednoczesowego stosowania paracetamolu i warfaryny [2,3,6].

Nieprawidłowe skojarzenia tramadolu w farmakoterapii bólu

Tramadol należy do syntetycznych leków przeciwbólowych o specyficznym, wielokierunkowym mechanizmie działania. Jest czystym, nieselektywnym, słabym

agonistą receptorów opioidowych μ , δ i κ , ze szczególnym powinowactwem do receptora μ . Inne mechanizmy działania analgetycznego wynikają z hamowania neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz nasilenia uwalniania serotoniny. Tramadol jest lekiem o plejotropowych efektach działania w farmakoterapii bólu. Wykazuje efekt analgetyczny, antyhiperalgetyczny i antysensytyzacyjny z dodatkowym działaniem przeciwlękowym w leczeniu bólu. Prawdłowo stosowany jest skutecznym i bezpiecznym lekiem w populacji senioralnej. Niestety w wielu przypadkach nietolerancja jak i niepożądane działania tego leku wynikają z jego nieprawidłowego stosowania w farmakoterapii bólu. Lek może obniżyć próg drgawkowy. Ryzyko drgawek wzrasta, gdy pacjent stosuje dawkę wyższą niż 400 mg/dobę, 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 tramadol powinien być stosowany krótkotrwale i pod ścisłym nadzorem lekarza. Tramadol w zalecanych dawkach może upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych, szczególnie w połączeniu z alkoholem i innymi substancjami psychotropowymi. Objawy 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 OUN mogą ulec nasileniu w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków hamujących OUN lub alkoholu. Częstość występowania zapań i ryzyko uzależnienia przy stosowaniu tramadolu są znacznie mniejsze w porównaniu z silnymi opioidami 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 procesie 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 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 – poor metabolizers, lub też nadmierną aktywnością u tzw. ultrarapid metabolizers. U osób słabo metabolizujących nie dochodzi do przekształcenia tramadolu w aktywny metabolit i tym

samym analgetyczna skuteczność tego leku jest obniżona, natomiast u osób szybko metabolizujących mogą z kolei wystąpić objawy toksyczne – nawet po niskiej dawce opioidu. Osłabienie efektu analgetycznego tramadolu w przypadku równoczesnego stosowania ondansetronu (lek przeciwwymiotny, antagonist receptoru 5-HT₃) tłumaczy się przede wszystkim antagonizmem ondansetronu w stosunku do receptorów serotoninowych 5-HT₃, natomiast w przypadku równoczesnego podawania karbamazepiny, która jest silnym induktorem CYP3A4, nasileniem przemiany tramadolu do nieaktywnego metabolitu N-desmetylotramadolu. W tabelach III i IV zebrano inhibitory CYP2D6 i induktory CYP3A4, które w istotny niekorzystny sposób mogą modyfikować metabolizm tramadolu, zmniejszając skuteczność analgetyczną, natomiast eskalując ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [1,2,4,5]

Tabela III. Inhibitory CYP2D6 o istotnym znaczeniu praktycznym w aspekcie indukowania interakcji farmakokinetycznych z tramadolem

Table III. CYP2D6 inhibitors of significant practical importance in terms of inducing pharmacokinetic interactions with tramadol

- bupropion
- celekoksyb
- chlorprotiksen
- difenhydramina
- fluoksetyna
- haloperidol
- hydroksyzyna
- metoklopramid
- paroksetyna
- sertralina
- tiklopidyna
- tolperyzon
- różeniec górski
- żeńszeń
- ostropest płamisty np. Sylimarol
- kurkumina

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

Table IV. Drugs that are CYP3A4 inducers that may adversely affect the metabolism of tramadol

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

Inhibitory CYP2D6 w praktyce powodują mniejszą skuteczność analgetyczną i zwiększają ryzyko nasilenia nudności i wymiotów. Z kolei induktory CYP3A4 zwiększają ryzyko wystąpienia drgawek, a ryzyko to jest szczególnie u pacjentów w populacji senioralnej. Warto także przypomnieć, że u pacjentów stosujących tramadol nie należy podawać omeprazolu z uwagi na fakt, że lek 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 hamuje również metoklopramid, który osłabia jego działanie przeciwbólowe. Około 85% wchłoniętego leku jest metabolizowane w wątrobie i wydalane 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 potencjalnie zagrażającego życiu zespołu serotoninowego u chorych otrzymujących tramadol w skojarzeniu z takimi lekami, jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitor – SSRI), SNRI, dekstrometorfanem, linezolidem, a także i inhibitorami MAO. Tramadol może również nasilać działanie innych leków wykazujących efekty serotoninergiczne, takich jak SSRI, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (serotonin norepinephrine reuptake inhibitor – SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD), leków przeciwpsychotycznych. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tramadolu i pochodnych kumaryny ze względu na ryzyko niekontrolowanego wzrostu INR i wystąpienia wybroczyn oraz krwawień u pojedynczych pacjentów. Ze względu na swój mechanizm działania jest on skuteczny w leczeniu bólu neuropatycznego u ludzi. Zmniejsza zarówno nasilenie bólu, jak i parestezje, alodynię i ból wzbudzany [3,4,6].

W tabeli V zebrano skuteczne połączenia tramadolu w farmakoterapii bólu.

Nieprawidłowy wybór NLPZ w farmakoterapii bólu

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są jednymi z najczęściej ordynowanych leków w praktyce lekarskiej. Ich wybór musi uwzględniać profil farmakokinetyczny – farmakodynamiczny, lokalizację bólu oraz cechy leczonego pacjenta. Znaczna populacja pacjentów z bólem, wymagających stosowania NLPZ to najczęściej

Tabela V. Addytywne i synergiczne połączenia tramadolu z innymi lekami w celu poprawy efektu analgetycznego

Table V. Additive and synergistic combinations of tramadol with other drugs to improve the analgesic effect

- Niesteroidowe leki przeciwzapalne z wyjątkiem celekoksybu – jest inhibitorem CYP2D6
- Metamizol
- Paracetamol
- Lignokaina
- Tyzanidyna – dawka dobową tramadolu nie powinna przekraczać 250 mg, a tyzanidyny 8 mg na dobę
- Metokarbamol
- Tiokolchikozyd
- SYSADOA- siarczan chondroityny, glukozamina, ASU
- Pregabalina, gabapentyna, mirogabalina

pacjenci z wielochorobowością, a zatem często przyjmujący oprócz NLPZ inne leki, które mogą zarówno modyfikować działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne stosowanego NLPZ jak i mogą wpływać na ryzyko występowania powikłań. Ponad wszelką wątpliwość wiemy dzisiaj, że wybór leku w terapii bólu musi być indywidualizowany, gdyż w przypadku, gdy nie uwzględnimy cech pacjenta i leku to możemy wywołać efekty farmakoterapii jatrogenizacyjnej, która niesie ze sobą nikły 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 tej grupy leków w czopkach i iniekcjach domięśniowych z uwagi na niekorzystny wpływ podania NLPZ tymi drogami na ich profil farmakokinetyczny, a co za tym idzie szybkość działania analgetycznego oraz profil efektu przeciwbólowego, który jest zależny od stężenia leku w miejscu gdzie powstaje nocyciepcja. Im bardziej nasilony stan zapalny u pacjenta z dolegliwościami bólowymi, tym silniej hamujący w stosunku do cyklooksygenazy-2 (COX-2) NLPZ powinien być wybierany w terapii. Oczywiście nie wolno zapominać, że większość dostępnych dzisiaj NLPZ wykazuje także efekty poza cyklooksygenazowe, które są także istotnym elementem wyboru leku. W praktyce najczęściej NLPZ jest stosowanych drogą doustną i warto przypomnieć, że liczne jednoczasowo stosowane leki mogą zmieniać parametry zarówno uwalniania jak i wchłaniania NLPZ, co w oczywisty sposób może modyfikować niekorzystnie ich skuteczność terapeutyczną. Szczególnie istotne są leki, które mogą wpływać na bezpieczeństwo gastroenterolo-

giczne NLPZ jak i mogą poprzez wpływ dyspulsywny wpływać na farmakokinetykę tych leków, w szczególności na ich wchłanianie [2,3,5].

Nieprawidłowa farmakoterapia bólu trzewnego

Ból brzucha bywa nieswoistym objawem chorób narządów jamy brzusznej oraz narządów położonych poza nią. Może być spowodowany uszkodzeniem narządów wewnętrznych, zaburzeniami metabolicznymi lub chorobami czynnościowymi. Jest to ból tępy, słabo zlokalizowany, może narastać i ustępować stopniowo (ból kolkowy), często towarzyszą mu objawy vegetatywne (nudności, wymioty, pocenie się) lub dyskomfort, często zlokalizowany symetrycznie po obu stronach linii pośrodkowej ciała, może się nasilać w spoczynku. Ból trzewny jest skutkiem pobudzenia nocyceptorów zlokalizowanych w otrzewnej, trzewnej błonie śluzowej, mięśniach gładkich lub krezce. Jest to ból tępy, stały lub nawracający, kolkowy, nie zawsze związany z uszkodzeniem narządu wewnętrznego, słabo zlokalizowany, towarzyszą mu nasilone objawy vegetatywne. W tabeli VI zebrano leki zalecane i niezalecane w leczeniu bólu trzewnego [3,4,6].

Tabela VI. Leki zalecane i niezalecane w farmakoterapii bólu trzewnego w populacji geriatrycznej

Table VI. Drugs recommended and not recommended in the pharmacotherapy of visceral pain in the geriatric population

Leki zalecane	Leki niezalecane
<ul style="list-style-type: none"> • Spazmolityki muskulotropowe – drotaweryna, alweryna, mebeweryna • Metamizol • NLPZ • Tramadol • Buprenorfina • Oksykodon • Metadon • Tapentadol 	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol • Papaweryna - z uwagi na ryzyko działań niepożądanych • Butylobromek hioscyny – z uwagi na ryzyko działań niepożądanych • Fentanyl

Leki ograniczające skuteczność analgezji

Warto pamiętać, że skuteczność farmakoterapii bólu może być zredukowana poprzez jednoczesne stosowanie leków, które w różnych mechanizmach farmakodynamicznych mogą wpływać na mechanizmy działania analgetyków. W tabeli VII zebrano leki, które stosowane łącznie z analgetykami mogą ograniczać efektywność analgezji.

Tabela VII. Leki, które z uwagi na swój profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny mogą ograniczać skuteczność analgezji

Table VII. Drugs which, due to their pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, may limit the effectiveness of analgesia

- Neuroleptyki fenotiazynowe
- Chlorprotiksen
- Difenhydramina
- Doksylamina
- Doksepina
- Benzodiazepiny – stosowane w sposób przewlekły
- Niebenzodiazepinowe leki nasenne – stosowane w sposób przewlekły
- Mianseryna
- Mirtazapina – jest antagonistą receptora 5-HT3
- Pridinol
- Karbamazepina

Nieprawidłowy dobór analgetyków opioidowych w terapii bólu

Warto przypomnieć, że w grupie analgetyków opioidowych nie ma efektu klasy, co w praktyce oznacza, że wyboru leku z tej grupy należy dokonywać w sposób zindywidualizowany. Także dawkowanie tej grupy leków musi być mierzalne, co oznacza kontekstowość w stosunku do natężenia bólu. Miareczkowane dawki skutecznie ogranicza również ryzyko występowania objawów niepożądanych. Najczęstszym błędem jest stosowanie fentanylu w bólu trzewnym i neuropatycznym [4,6].

Nieprawidłowe postępowanie u pacjentów z poopiodowymi zaburzeniami funkcji przewodu pokarmowego

Mimo że analgetyki opioidowe (AO) są wysoce skuteczne w leczeniu bólu, jedną z głównych wad ich zastosowania jest negatywny wpływ na funkcjonowanie przewodu pokarmowego. Wywołane opioidami zaburzenia funkcji jelit obejmują wiele objawów, określanych jako poopiodowe zaburzenia jelitowe. OIBD (poopiodowe zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego) jest najbardziej dolegliwym objawem niepożądanym stosowania AO, który wynika z farmakodynamicznego mechanizmu ich działania, na które nie obserwuje się zjawiska tolerancji. Do grup ryzyka wystąpienia tego powikłania należą pacjenci leczeni analgetykami opioidowymi: w podeszłym wieku, stosujący polifarmakoterapię z użyciem leków, które zaburzają perystaltykę przewodu pokarmowego oraz pacjenci w terminalnym okresie choroby nowotworowej. OIBD nie jest zaparciem w klasycznym tego słowa rozumieniu, w OIBD mamy do czynienia

Tabela VIII. Leki stosowane w leczeniu OIBD

Table VIII. Drugs used to treat OIBD

- Naldemedyna
- N-metylonalotrekson
- Naloksegol
- Oksykodon z naloksonem, pod warunkiem, że optymalnie wybranym AO jest oksykodon

z perystaltyką asynchroniczną i żaden lek przeczyszczający nie będzie skuteczny w terapii OIBD. Jedynym wyjątkiem są makrogole, co wynika z mechanizmu ich działania. W praktyce w przypadku OIBD wskazane są leki z grupy obwodowych antagonistów receptorów opio-

idowych, które skutecznie zmniejszają nasilenie OIBD nie odwracając analgezji [1,3,5]. W tabeli VIII zebrano leki, które są skuteczne w terapii OIBD.

Skojarzenia leków w farmakoterapii bólu

W przypadku farmakoterapii bólu należy zawsze dążyć do racjonalnej polifarmakoterapii bólu, co w praktyce poszerza spektrum terapeutyczne oraz wpływa na ograniczenie ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych. W tabeli IX zebrano dostępne na polskim rynku farmaceutycznym skojarzenia leków w złożonych produktach leczniczych.

Tabela IX. Skojarzenia leków stosowanych w leczeniu bólu, które dostępne są jako złożone produkty lecznicze

Table IX. Combinations of drugs used in the treatment of pain that are available as combination medicinal products

Skojarzenie leków dostępne w postaci leku	Uzasadnienie merytoryczne połączenia
Tramadol + deksketoprofen	Połączenie jest przykładem synergizmu hiperaddycyjnego, skojarzony NLPZ i słaby opioid nie tylko sumują ale dodatkowo potencjalizują efekt analgetyczny, do stosowania w szczególności w bólu zapalnym
Tramadol + paracetamol	Wzajemna potencjalizacja efektu analgetycznego poszczególnych składników leku złożonego, połączenie nieskuteczne w bólu zapalnym
Paracetamol + ibuprofen	Sumowanie efektów analgetycznych poszczególnych składników leku złożonego, z uwagi na możliwość indukowania nefropatii wskazane optymalne nawodnienie pacjenta podczas jego stosowania
Diklofenak + omeprazol	Skojarzenie wskazane dla pacjentów, którzy wymagają podczas stosowania NLPZ podawania leków z grupy inhibitorów pompy protonowej z uwagi na istotne klinicznie ryzyko wystąpienia gastropatii. Omeprazol w mechanizmie farmakokinetycznym – hamowanie aktywności CYP2C9, CYP2C19 potencjalizuje działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne diklofenaku
Diklofenak + zespół witamin B	Witaminy z grupy B nie poprawiają skuteczności leków stosowanych w terapii bólu receptorowego
Metamizol + drotaweryna	Połączenie rekomendowane do stosowania w bólu trzewnym oraz bólu o charakterze kolki
Metamizol + kofeina + witamina B1	Efekt addycyjny metamizolu i kofeiny w leczeniu bólu głowy
Metamizol + butylobromek hioscyny	Do stosowania w bólu o charakterze kolki, wadą leku jest bardzo niska dawka metamizolu w pojedynczej tabletki, która wynosi 250 mg, co ogranicza wartość terapeutyczną tego leku
Paracetamol + kodeina	Kodeina nie jest wskazana w leczeniu bólu z uwagi na fakt, że za efekt przeciwbólowy odpowiedzialny jest wątrobowy metabolit kodeiny powstający przy udziale CYP2D6, który wykazuje zmienność genetyczną także w populacji polskiej, efekt analgetyczny kodeiny jest niemożliwy do przewidzenia w praktyce. Znaczne ryzyko uzależnienia z uwagi na możliwość szybkiej generacji morfino-glukuronidów – zjawisko „wybuchu morfinowego”
Ibuprofen + kodeina	Kodeina nie jest rekomendowana w leczeniu bólu
Paracetamol + kofeina	Efekt addycyjny w leczeniu bólów głowy
Paracetamol + difenhydramina	Z uwagi na fakt, że ból który ulega zaostrzeniu w nocy ma charakter zapalny, nieracjonalne jest podawanie paracetamolu na noc jako dominującego analgetyku. Co więcej połączenie z difenhydraminą, która wykazuje działanie antycholinergiczne sprzyja chronifikacji bólu z uwagi na indukowanie dysfunkcji nadrdzeniowych szlaków cholinergiczných
Oksykodon + nalokson	Redukowanie ryzyka występowania poopiodowych zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego

Brak stosowania koanalgetyków w bólu niereceptorowym

Koanalgetyki, czyli leki uzupełniające, są stosowane w farmakoterapii bólu w celu potencjalizacji efektu działania analgetyków, uzupełnienia ich działania o dodatkowe mechanizmy farmakodynamiczne, szczególnie przydatne w zwalczaniu bólu z komponentem neuropatycznym. Ponadto koanalgetyki wykorzystywane są w celu zwalczania objawów niepożądanych innych grup leków stosowanych w leczeniu bólu. W praktyce klinicznej z grupy koanalgetyków najczęściej stosowane są leki przeciwdrgawkowe, leki przeciwddepresyjne, antagoniści receptora NMDA (N-methyl-D-aspartate), a także leki miejscowo znieczulające i kalcytonina [3-6]. W tabeli X zebrano leki zlecane jako koanalgetyki skojarzonej farmakoterapii bólu.

Tabela X. Koanalgetyki stosowane w farmakoterapii bólu

Table X. Coanalgesics used in the pharmacotherapy of pain

- Duloksetyna
- Milnacipran
- Wenlafaskyna – tylko w dawkach 150-225 mg, w niższych dawkach dobowych może chronifikować ból
- Amitryptylina – maksymalna dawka dobową 75 mg, lek z uwagi na profil farmakodynamiczny nie jest wskazany jako lek pierwszego wyboru u pacjentów w podeszłym wieku
- Pregabalina
- Gabapentyna
- Mirogabalin
- Kwas walproinowy
- Lamotrygina
- Topiramet

Farmakoterapia indukująca painsomnię – bolesny sen

U pacjentów z bólem w populacji senioralnej często występują zaburzenia snu. Warto pamiętać, że nieprawidłowy wybór leku stosowanego w zaburzeniach snu może doprowadzać do zwiększenia ryzyka sensytyzacji jak i objawów hiperalgezji wtórnej. Painsomnia jest definiowana jako niemożność zaśnięcia lub utrzymania snu związana z niekontrolowanym bólem lub sen indukowany farmakologicznie bez skutecznej redukcji nasilenia dolegliwości bólowych, co sprzyja chronifikacji bólu [1-4]. Leki, które mogą być przyczyną wystąpienia painsomnii zebrano w tabeli XI.

Tabela XI. Leki, które mogą indukować painsomnię
Table XI. Drugs that can induce painsomnia

- Neuroleptyki fenotiazynowe
- Doksepina
- Difenhydramina
- Doksylamina
- Hydroksyzyna

W praktyce farmakoterapia bólu u pacjenta w populacji senioralnej musi być skuteczna, bezpieczna, kontekstowo i optymalnie skojarzona. Racjonalne stosowanie analgetyków jest jednym z istotniejszych elementów zapobiegania chronifikacji bólu.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ Jarosław Woron
Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM
ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków
☎ (+48 12) 424 88 81
✉ j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo/References

1. red. Dobrogowski J, Wordliczek J, Woron J. Farmakoterapia bólu, Termedia, Poznań 2014.
2. Bajwa ZH, Wootton RJ, Warfield CA. Principles and Practice of Pain Medicine, Mc Graw Hill, New York 2017.
3. red. Malec- Milewska M, Woron J. Kompendium Leczenia Bólu, Medical Education, Warszawa 2017.
4. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. Pharmacotherapy. McGrawHill, NewYork 2023.
5. Woron J. Korzystne i niekorzystne interakcje leków stosowanych w farmakoterapii bólu. Medical Education, Warszawa 2018.
6. red. Wordliczek J, Zajączkowska R, Woron J. Leczenie bólu u chorych na nowotwory, PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2020.