

Leczenie bólu w gabinecie lekarza rodzinnego

Pain management in GP practice

dr n. med. Grzegorz Liczner

ORCID: 0000-0003-3505-3295

Nr art. GP.202206.05

■ **Słowa kluczowe:** ból ostry, ból przewlekły, zespoły bólowe kręgosłupa, choroby zwyrodnieniowe stawów, dna moczanowa, niesteroidowe leki przeciwzapalne, opioidy, kolchicyna, koanalgetyki.

■ **Keywords:** acute pain, chronic pain, back pain syndrome, osteoarthritis, gout, non-steroidal anti-inflammatory drugs, opioids, colchicine, coanalgesics.

■ **Abstract:** Pain is one of the most common symptoms observed in medicine and plays a fundamental role in human and animal life. Living organisms' ability to feel pain sensations allows them to develop defense mechanisms to survive and minimize the risk of tissue damage. The appearance of pain is perceived primarily as a warning signal, which may be a harbinger of an illness or a result of an injury. From the dawn of time, man has tried to relieve pain, often without knowing its cause, mechanism of formation or origin. Currently, pain management is causal and symptomatic. As a rule, it focuses on identifying the causative agent and eliminating its negative effects on tissues as soon as possible. Although the history of pain treatment dates back to ancient times, the 19th century was undoubtedly a turning point in this field. The isolation of morphine from opium and the discovery of aspirin were the foundations of the pharmaceutical industry and initiated a new era in human life – a period of constant search for a golden mean in the treatment of pain. We currently have many analgesics of natural and synthetic origin, which are more or less effective in the treatment of pain associated with cancer or the musculoskeletal system. Several of them deserve special attention.

■ Wprowadzenie

Ból definiowany jest przez Międzynarodowe Towarzystwo Badania Bólu jako subiektywne, przykre i nieprzyjemne, a tym samym negatywne wrażenie czuciowe i emocjonalne, które związane jest z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek [1]. Z odczuwaniem i uświadamianiem bólu wiąże się nocycepcja – wieloetapowy proces obejmujący transdukcję, przewodzenie, modulację i percepcję pierwotnego bodźca.

Transdukcja polega na przekształceniu bodźca chemicznego, termicznego lub mechanicznego w impuls elektryczny, który przekazywany jest z obwodowych zakończeń nerwowych nocyceptorów do zwojów nerwów rdzeniowych, a następnie do rogów tylnych rdzenia kręgowego. Uszkodzenie tkanek związane jest z uwalnianiem wielu mediatorów (substancji P, bra-

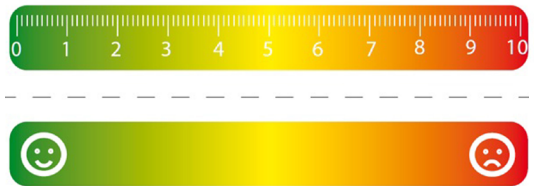
dykininy, histaminy, serotoniny, prostanoidów, cytokin), odpowiedzialnych za stan zapalny, który rozwija się w miejscu zadziałania urazu. Tkanka objęta stanem zapalnym jest wówczas silnie bolesna (hiperalgezia wywołana odsłonięciem lub podrażnieniem zakończeń nerwowych), zaczerwieniona (zwiększony przepływ krwi przez poszerzone łożysko naczyniowe) i obrzęknięta (nadmierna przepuszczalność naczyń krwionośnych), co wynika między innymi z bezpośredniego działania uwolnionych wskutek urazu amin biogennych i cytokin. W przekaźnictwie impulsów elektrycznych powstałych w procesie transdukcji do wyższych ośrodków układu nerwowego biorą udział także neurotransmitery, do których należą aminokwasy pobudzające, neorokininy i peptydy – pełnią one głównie funkcje transportowe i modulujące.

Percepcja stanowi ostatni etap powstawania bólu i wiąże się z dotarciem impulsów elektrycznych ze sznurów tylnych rdzenia kręgowego drogami rdzeniowo-wzgórzowymi do jądra brzuszno-tylnobocznego wzgórza, z którego wysyłana jest projekcja do kory somatosensorycznej w płacie ciemieniowym. Jej rola polega przede wszystkim na interpretacji stymulacji bólowej oraz wykształcaniu zachowań służących unikaniu szkodliwych bodźców (zapamiętywanie bólu), co pozwala zminimalizować uszkodzenia tkanek i narządów, a w dalszej konsekwencji przeżycie [2,3].

■ Klasyfikacja bólu i jego ocena

Obecna klasyfikacja bólu wynika z kryteriów czasowych (ból ostry lub przewlekły) bądź opiera się na definiowaniu źródeł czynników uszkadzających (ból receptorowy, neuropatyczny, psychogeny). Najprostszą metodą określenia natężenia bólu jest 10-punktowa skala VAS (*Visual Analogue Score* – ryc. 1). Pacjent posługuje się wówczas liniijką o długości 10 cm i zaznacza odpowiednią cyfrę, określając subiektywne odczucie bólu, gdzie „0” to brak bólu, a „10” oznacza jego maksymalne natężenie [4]. Ból ostry trwa średnio od kilku do kilkunastu dni, pod warunkiem, że leczenie przeciwbólowe jest prowadzone prawidłowo, a procesy gojenia nie zostały zakłócone. Ból ostry jest bólem receptorowym i związany jest najczęściej z toczącym się w danym miejscu procesem zapalnym. O bólu przewlekłym mówi się wtedy, gdy chory odczuwa dolegliwości bólowe dłużej niż 3 miesiące pomimo ustąpienia czynników szkodliwych lub wygojenia uszkodzonych tkanek. Ból przewlekły uznawany jest przez wiele osób za chorobę, która znacząco obniża jakość życia i prowadzi do zaburzeń fizjologicznych, psychologicznych oraz społecznych.

Zdarza się, że nawet dokładna ocena charakteru bólu kończy się niepowodzeniem terapeutycznym bądź niewystarczającym dla chorego efektem analgetycznym. Wynika to z osobniczo



Rycina 1. Wzór skali natężenia bólu VAS

zmiennej wrażliwości i wytrzymałości ustroju na bodźce bólowe, istnienia zjawiska nakładania się różnych rodzajów bólu oraz złożonej etiologii samego bólu. Leczenie bólu jakiegokolwiek pochodzenia powinno być ukierunkowane na przyczynę, która go wywoła, co u większości chorych skutkuje trwałym ustąpieniem dolegliwości i wymaga jedynie doraźnej farmakoterapii. W pozostałych przypadkach należy wdrożyć leczenie wykraczające poza dostępne środki przeciwbólowe, obejmujące techniki inwazyjne, fizjoterapię i rehabilitację oraz pomoc psychologiczną [5].

■ Ból w chorobach zwyrodnieniowych stawów i zespołach bólowych kręgosłupa

W chorobach zwyrodnieniowych stawów oraz zespołach bólowych kręgosłupa obserwuje się najczęściej przewlekły ból receptorowy. Choroba zwyrodnieniowa stawów należy obecnie do najczęstszych przyczyn bólu przewlekłego, szczególnie u osób starszych [6]. W świetle najnowszych badań ból kręgosłupa uznawany jest za wiodącą dolegliwość układu kostno-szkieletowego. Chorobowość na świecie w tym przypadku wynosi 12–30%. Dane szacunkowe wskazują, że od 75 do 85% ludzi przynajmniej raz w ciągu swojego życia cierpi lub będzie cierpieć z powodu bólu pleców. Wysoka zapadalność na chorobę zwyrodnieniową kręgosłupa stała się istotnym problemem natury medycznej i społecznej. Ponadto Światowa Organizacja Zdrowia nadal zalicza choroby zwyrodnieniowe stawów do 10 głównych problemów zdrowotnych. Odpowiadają one w dużym stopniu za utratę zdolności do pracy i samodzielnej egzystencji polskiego społeczeństwa.

Wyczerpanie dostępnych opcji terapeutycznych, rehabilitacyjnych i uzdrowiskowych, które koncentrują się w głównej mierze na objawach choroby, a nie jej przyczynach, prowadzi wcześniej lub później do niepełnosprawności. Wówczas jedyną formą leczenia pozostaje kontrola bólu [7,8].

Zarówno w Polsce, jak i na świecie przyczyną większości konsultacji w Podstawowej Opiece Zdrowotnej jest ból pleców. Lekarz rodzinny dysponuje możliwością wykonania przeglądowego badania rentgenowskiego wybranego odcinka lub całego kręgosłupa. Planuje, modyfikuje i nadzoruje leczenie przeciwbólowe. Brak poprawy po zastosowanym leczeniu oraz niezauważalne w wynikach badań RTG przyczyny bólu pleców sprawiają, że chory kierowany jest do specjalisty. Jednakże z dostępnych danych statystycznych wynika, iż ok. 55% pacjentów podczas pierwszej wizyty u specjalisty nie dowiaduje się, co jest lub co może być przyczyną bólu kręgosłupa [9]. Stąd metodą z wyboru w leczeniu tej choroby są środki przeciwbólowe i przeciwzapalne.

■ Niesteroïdowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Podstawowym mechanizmem działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych jest hamowanie aktywności różnych izoform syntazy prostaglandyny H_2 , zwanej również cyklooksygenazą (COX), a w konsekwencji tworzenie się prostaglandyn, które biorą udział w reakcji zapalnej, przewodzeniu bodźców bólowych oraz powstawaniu gorączki [10]. Z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego (ASA) wszystkie leki z tej grupy są odwracalnymi inhibitorami cyklooksygenazy.

ASA poprzez acetylację seryny w centrum aktywnym (Ser 530 w COX-1 i Ser 516 w COX-2) nieodwracalnie inaktywuje enzym [11]. Wybiórczość wobec COX-1 i nieodwracalność działania ASA warunkuje silne i długotrwałe działanie przeciwplatekcyjne tego leku [12]. Stosowanie wyższych dawek salicylanów może spowodować niedokrwistość hemolityczną

(szczególnie u osób z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej). ASA w małej dawce hamuje wydalanie kwasu moczowego, przez co może spowodować zaostrzenie dny moczanej, natomiast w większych dawkach (> 2 g) działa urykozurycznie [13]. Z kolei indometacyna, ketoprofen i diklofenak hamują powstawanie leukotrienów.

Indometacyna stosowana jest przede wszystkim jako lek przeciwzapalny i przeciwbólowy w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS), seronegatywnych spondyloartropatiach, zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa oraz napadach dny moczanej. Poza tym zarejestrowana jest w neonatologii, gdzie wykorzystuje się ją do zamykania istotnego hemodynamicznie przetrwalego przewodu tętniczego u wcześniaków (hamuje syntezę prostaglandyny E1, która utrzymuje drożność przewodu tętniczego). Indometacyna przypomina strukturą serotoninę i może wywołać depresję, omamy, splątanie oraz objawy psychotyczne. Ponadto z działań niepożądanych powoduje niedokrwistość aplastyczną oraz małopłytkowość, przez co stała się lekiem drugiego wyboru w leczeniu bólu [14].

Ketoprofen jest jednym z najskuteczniejszych NLPZ w leczeniu bólu o dużym lub umiarkowanym nasileniu. Jego działanie polega na hamowaniu zarówno konstytutywnej COX-1, jak i indukowalnej COX-2, przez co wywiera efekt zbliżony do kwasu acetylosalicylowego – przeciwzapalny, przeciwgorączkowy, przeciwbólowy i przeciwplatekcyjny. Silne działanie przeciwbólowe wynika także z hamowania syntezy leukotrienów oraz aktywności bradykinin, odpowiedzialnych za pobudzenie bólowe zakończeń czuciowych nerwów. Ketoprofen stosowany jest w objawowym leczeniu bólu towarzyszącego chorobom reumatycznym (RZS) lub zwyrodnieniowym stawów oraz w farmakoterapii bólów pourazowych.

Odmianą ketoprofenu jest jego prawoskrętny izomer – **deksketoprofen**, o dwukrotnie większej sile działania niż mieszanina racemiczna tego leku. Oba leki są pochodnymi kwasu

propionowego, wykazują efekt typowy dla klasycznych NLPZ, stosowane są w podobnych wskazaniach, ale w różnych dawkach. Przewaga deksketoprofenu wynika przede wszystkim z wyższej skuteczności oraz ograniczenia działań niepożądanych w stosunku do ketoprofenu (uszkodzenia śluzówki przewodu pokarmowego) [15].

W leczeniu silnych dolegliwości bólowych różnego pochodzenia (napady migreny, bolesne miesiączkowanie, stan zapalny pochodzenia urazowego lub reumatycznego) doskonale sprawdza się **diklofenak**. Jako pochodna kwasu aminofenylooctowego w większym stopniu hamuje aktywność konstytutywnej cyklooksygenazy (COX-1) niż indukowalnej (COX-2). Odwracalnie hamuje agregację płytek krwi pobudzaną przez adenozynodifosforan (ADP) i kolagen. Wyjątkowym wskazaniem do stosowania diklofenaku jest rogowacenie słoneczne – działanie proapoptotyczne, przeciwingiogenne i antyproliferacyjne [16].

Metamizol działa rozkurczowo, silnie przeciwbólowo, słabiej przeciwgorączkowo i najslabiej przeciwzapalnie. W związku z tym chętniej stosowany jest w zespołach bólowych z towarzyszącą komponentą spastyczną (kolka jelitowa, kolka nerkowa). Działania niepożądane metamizolu obejmują mielosupresję z agranulocytozą oraz uszkodzenie wątroby. Częste są również reakcje uczuleniowe (anafilaksja po dożylnym podaniu metamizolu) [17].

NLPZ-y działają przeciwbólowo (hamowanie uczulającego działania prostaglandyn na zakończenia bólowe oraz wpływ na transmisję bodźców bólowych w rogach tylnych rdzenia kręgowego i OUN), przeciwgorączkowo (hamowanie powstawania PGE₂ w ośrodku termoregulacji w podwzgórzu) oraz przeciwzapalnie (blokowanie tworzenia się prostaglandyn w ognisku zapalenia).

Wybiórcze inhibitory COX-2 są bezpieczne dla żołądka w przypadku leczenia chorób stawów i dolegliwości bólowych układu ruchu, poza tym

nie hamują czynności płytek krwi. **Pariekoksyb** jest jedynym lekiem podawanym dożylnie (prolek przekształcany w wątrobie do waldekoksylu). Jednakże wybiórcze inhibitory COX-2 nie powinny być stosowane u osób ze zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Rofekoksyb, waldekoksyb i lumirakoksyb zostały wycofane z obrotu ze względu na wzrost ryzyka zakrzepicy. W Polsce dostępne są jedynie etorykoksyb i celekoksyb.

Etorykoksyb w dawkach do 150 mg na dobę hamuje w większym lub mniejszym stopniu COX-2 (indukowalną) bez wyraźnego wpływu na COX-1. Stosowany jest w objawowym leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów, RZS czy zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). **Celekoksyb** cechuje się ok. 375 razy większym powinowactwem do COX-2 niż do COX-1. Metabolizowany jest (podobnie jak etorykoksyb) przez cytochrom P450 2C9 w wątrobie, nie wpływa na czynność płytek. U ludzi zmniejsza liczbę polipów gruczolakowatych w jelicie grubym (działanie przeciwnowotworowe) [18].

Do leków z grupy NLPZ, które wykazują większe powinowactwo do COX-2 niż do COX-1, zalicza się także **nimesulid**, który szerzej omówiono w rozdziale poświęconym leczeniu dny moczanowej [19]. NLPZ znajdują się w pierwszym stopniu drabiny analgetycznej. Stosowane są głównie w monoterapii do leczenia bólu o małym i umiarkowanym nasileniu.

Nadużywanie NLPZ

Szeroka dostępność niesteroidowych leków przeciwzapalnych w sklepach i aptekach (OTC) prowadzi do świadomego nadużywania tych środków przez pacjentów, głównie w walce z bólem i gorączką. Najczęściej wybierane przez nas leki to kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, ketoprofen, metamizol oraz paracetamol. Przekroczenie dawek dobowych tych leków lub długotrwałe ich przyjmowanie sprzyja występowaniu typowych działań niepożądanych, takich jak: krwawienia z przewodu pokarmowego, wzrost ryzyka cho-

rób układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub udar mózgu) oraz uszkodzenie wątroby i nerek (tzw. nerka analgetyczna).

Długotrwałe stosowanie NLPZ w leczeniu bólu ze współistniejącą komponentą neuropatyczną okazuje się niewystarczające, gdyż zwiększa ryzyko chronifikacji dolegliwości. Jest to kolejna przyczyna nadużywania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. NLPZ wyłączają jedynie komponentę somatosensoryczną bólu. Stąd w patogenezie bólu uwzględnić należy tło zapalne i niezapalne. Ból pochodzenia zapalnego wynika przede wszystkim z działania bradykininy i produktów przemiany kwasu arachidonowego na zakończenia nerwowe – powyższe substancje modulują zarówno obwodowe, jak i centralne odczuwanie bodźca bólowego. Z kolei ból o etiologii niezapalnej związany jest najczęściej z uszkodzeniem lub nieprawidłowym funkcjonowaniem układu nerwowego. Sposób działania leków powinien być zatem dopasowany do mechanizmu powstawania bólu.

Skuteczność NLPZ zauważalna jest głównie w leczeniu bólu zapalnego (receptorowego, nocyceptywnego), ale nie neuropatycznego. Ten ostatni wymaga szerszej farmakoterapii – dodatkowego włączenia paracetamolu, opioidów oraz koanalgetyków [20,21].

■ Paracetamol (acetaminofen)

Lekiem, który wykazuje działanie odmienne niż klasyczne NLPZ (przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, ale nie przeciwzapalne), jest paracetamol (acetaminofen). Przyjęto, że mechanizm działania paracetamolu polega przede wszystkim na ośrodkowym blokowaniu cyklooksygenazy bez wyraźnej komponenty obwodowej [22].

Aktualnie postulowane są trzy mechanizmy działania paracetamolu. Pierwszy polega na hamowaniu „mózgowej” COX-3 na drodze mechanizmu oksydoredukcyjnego (paracetamol potrafi hamować produkcję prostaglandyn przez nienaruszone komórki i tkanki) [23]. Drugi obejmuje pobudzenie rdzeniowych, zstępu-

jących szlaków tłumiących przewodzenie bólu – hamowanie wychwytu serotoniny pobudza rdzeniowe, zstępujące szlaki serotoninerгіczne, które są zaangażowane w tłumienie przewodzenia bodźców [24]. Trzeci mechanizm skupia się na nasileniu działania anandamidu na struktury układu nerwowego, które są odpowiedzialne za przewodzenie bólu. Metabolit paracetamolu (N-arachidonylofenoloamina) potęguje aktywność endogennego kannabinoidu (anandamidu), hamuje jego wychwyt zwrotny do komórek oraz stymuluje receptor waniloidowy TRPV1. Zauważono, że zablokowanie receptorów CB₁ u szczurów całkowicie znosi analgetyczne działanie paracetamolu, co świadczy o jego roli w przewodzeniu i percepcji bólu [25].

Paracetamol, podobnie jak klasyczne niesteroidowe leki przeciwzapalne, znajduje się na pierwszym stopniu drabiny analgetycznej. Pozwala złagodzić dolegliwości bólowe o małym i umiarkowanym nasileniu, dlatego łączony jest z innymi lekami (tramadol). Dawka dobową paracetamolu nie powinna przekraczać 4 g. Za uszkodzenie wątroby przez paracetamol odpowiada gromadzący się toksyczny metabolit, który jest neutralizowany przez sprzężanie ze zredukowanym glutationem (GSH). Martwica cewek nerkowych to powikłanie rzadkie, występujące po długiej terapii dużymi dawkami paracetamolu. Paracetamol jest metabolitem fenacetyny, która jest o wiele bardziej nefrotoksyczna i została wycofana [26].

■ Opioidowe leki przeciwbólowe

Szlaki bólowe przewodzą sygnały z nocyceptorów obwodowych do rogów tylnych rdzenia kręgowego, skąd wędrują szlakiem rdzeniowo-wzgórzowo-korowym przez rdzeń kręgowy i pień mózgu do wzgórza, a następnie do układu limbicznego oraz kory mózgu. Szlak ten składa się z przewodzących włókien typu A δ (przewodzą ostre wrażenia bólowe) i wolno przewodzących włókien typu C (przewodzą ból tępy, gniotący). W przeciwnym kierunku do szlaku rdzeniowo-wzgórzowo-koro-

wego przebiegają drogi zstępujące, hamujące aktywność szlaków bólowych, które mają początek w istocie szarej otaczającej akwedukt. Zakończenia nerwowe neuronów współtworzących ten szlak znajdują się na neuronach rogów tylnych rdzenia kręgowego i używają endogennych opioidów jako neuroprzekazników (β -endorfina powstająca z proopiomelanokortyny [POMC], dynorfina). Endorfiny łączą się z klasycznymi receptorami opioidowymi: μ , δ i κ . Działanie analgetyczne wiąże się z pobudzeniem receptorów μ , endorfiny są zaś selektywne wobec receptorów κ . Wpływ na jony potasu (wypływ potasu na zewnątrz komórki, prowadzący do jej hiperpolaryzacji) oraz wpływ na jony wapnia (zahamowanie wejścia jonów wapnia do wnętrza komórki) skutkują zmniejszonym wydzielaniem neuroprzekazników przez zakończenia aksonalne aferentnych neuronów czuciowych w rogach tylnych rdzenia kręgowego oraz mniejszym pobudzeniem szlaku rdzeniowo-wzgórzowo-korowego [27,28].

Do czystych agonistów receptorowych zaliczane są: **morfina, oksykodon, dihydrokodeina, petydyna, fentanyl, sulfentanyl, alfentanyl, remifentanyl, metadon i loperamid**. Łączy ich wspólne działanie na: **ośrodkowy układ nerwowy** (efekt przeciwbólowy, euforyzujący, przeciwkaszlowy, zwężenie źrenicy, depresja ośrodka oddechowego, efekt uspokajający i nasenny), **układ sercowo-naczyniowy** (rozszerzenie naczyń, w tym wieńcowych, spadek ciśnienia tętniczego krwi, zmniejszenie zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen), **układ pokarmowy** (nudności i wymioty przez podrażnienie dna komory IV, zaparcia przez zwiększone napięcie mięśniówki gładkiej jelit, zwiększenie napięcia zwieracza bańki wątrobowo-trzustkowej oraz ciśnienia żółci w pęcherzyku żółciowym), **układ moczowo-płciowy** (retencja moczu spowodowana zwiększeniem napięcia zwieraczy dróg moczowych, przedłużenie porodu), **układ hormonalny** (zahamowanie wydzielania hormonu luteinizującego, czyli owulacji, zmniejszenie płodności, stymulacja wydzielania

ADH i prolaktyny), **układ immunologiczny** (zahamowanie funkcji komórek NK) i **na skórę** (zaczerwienienie skóry, świąd, wysypka, związane ze stymulacją wyrzutu histaminy z mastocytów) [29].

Morfina jest naturalnym alkaloidem opium, który został po raz pierwszy wyizolowany z maku lekarskiego w 1805 r. Morfina ulega glukuronidacji, w wyniku której powstaje czynny metabolit 6-glukuronian o zdecydowanie silniejszym działaniu i dłuższej aktywności. Lek może być podawany drogą doustną, paraenteralną oraz podskórną. Morfina znalazła zastosowanie w leczeniu bólu o dużym nasileniu (bóle pooperacyjne, nowotworowe) [30].

Petydyna jest opioidem syntetycznym, zawierającym komponentę cholinolityczną. Nie ma właściwości przeciwkaszlowych, daje słabsze efekty kurczące mięśniówkę gładką, jest bezpieczniejsza w przypadku porodu i schorzeń dróg żółciowych. Rzadziej wywołuje zaparcia, nie powoduje skurczu źrenicy. Nie powinna być jednak stosowana przez dłuższy czas (metabolizm do toksycznej norpetydyny). Służy głównie do krótkiego leczenia bólów ostrych [31].

Fentanyl jest syntetycznym opioidem, który działa ok. 100 razy silniej niż morfina, co wynika m.in. z lepszej rozpuszczalności tego leku w tłuszczach i łatwiejszego przenikania przez barierę krew-mózg. Znalazł zastosowanie przede wszystkim w anestezjologii (premedykacja, podtrzymywanie znieczulenia ogólnego). W postaci przezskórnego systemu terapeutycznego z powodzeniem stosowany jest w leczeniu bólów przewlekłych, opornych na inne środki przeciwbólowe, głównie w chorobach nowotworowych i zaawansowanych chorobach zwyrodnieniowych stawów [32,33].

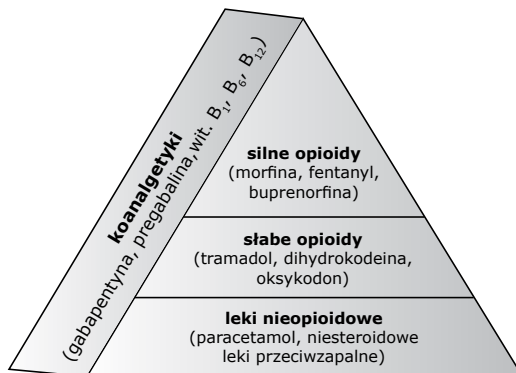
Buprenorfina jest z kolei częściowym agonistą receptorów μ i antagonistą receptorów κ . Wolno dysocjuje od receptora μ , stąd ma dłuższe działanie przeciwbólowe. Stosowana jest w bólach średnich i silnych we wskazaniach podobnych jak opisany wyżej fentanyl oraz w leczeniu uzależnień od morfiny [34]. Bupre-

norfina wywołuje zdecydowanie mniej działań niepożądanych niż fentanyl, szczególnie tych związanych z depresyjnym wpływem na układ oddechowy. Wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu bólu nocyceptywnego i neuropatycznego. Z uwagi na odmienną farmakokinetykę (dłuższy czas wymagany do osiągnięcia zadowalającego efektu analgetycznego) zalecana jest u osób starszych [35].

Tramadol jest działającym ośrodkowo agonistą receptorów opioidowych μ , δ i κ oraz blokerem wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny w synapsach zstępującego układu przewodzenia bólu w rdzeniu kręgowym. Często łączony jest z paracetamolem lub deksketoprofenem – pozwala to zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych związanych ze stymulacją receptorów opioidowych (zaparcia, nudności, wymioty, zawroty głowy, senność). Tramadol to jeden z najczęściej stosowanych leków opioidowych, szczególnie w bólach pooperacyjnych, pourazowych i nowotworowych (bólach o umiarkowanym i dużym nasileniu). Wchodzi w interakcje z lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (leki nasenne, uspokajające, psychotropowe) [36].

Pozycja **oksykodonu** w drabinie analgetycznej zależna jest od dawki leku. Warunkowo dopuszcza się stosowanie oksykodonu na II szczeblu, ale małych dawek – do 20 mg/dobę, podobnie jak morfiny – do 30 mg/dobę. Poza tym zastrzeżeniem oksykodon zajmuje miejsce na III szczeblu drabiny analgetycznej. Wykazuje skuteczność w krótkotrwałym leczeniu bólów pooperacyjnych, choć jest też coraz częściej stosowany w leczeniu otwartym, szczególnie przez lekarzy rodzinnych i medycyny paliatywnej. Działa ośrodkowo (na poziomie mózgu i rdzenia kręgowego) oraz obwodowo. Podawany jest doustnie lub podskórnie, rzadziej dożylnie [37]. Pacjenci przyjmujący oksykodon najczęściej skarżą się na zaparcia, nudności i wymioty, co wynika z pobudzenia receptorów opioidowych w przewodzie pokarmowym. Doskonałym roz-

wiązaniem w tej sytuacji okazało się połączenie oksykodonu z naloksonem, który przeciwdziała występowaniu zapań spowodowanych przez opioid w ścianie jelita. Na ryc. 2 przedstawiono drabinę analgetyczną.



Rycina 2. Drabina analgetyczna

■ Leczenie dny moczanowej

Dna moczanowa jest chorobą metaboliczną, polegającą na krystalizacji moczanu sodu w płynie stawowym wskutek hiperurykემii (kwas moczowy w surowicy krwi > 7 mg/dl). **Wytrącanie się kryształów moczanu sodu** powoduje aktywację komórek zapalnych i wydzielanie cytokin (IL-1, TNF-alfa, IL-8, prostaglandyn, leukotrienów), jak również chemotaksję neutrofilów, które **po sfagocytowaniu kryształów** ulegają rozpadowi z uwolnieniem enzymów proteolitycznych do płynu stawowego, co z biegiem czasu prowadzi do trwałych uszkodzeń stawów. Złogi moczanów odkładają się także w tkankach miękkich okołostawowych (małżowina uszna) [38]. Z klinicznego punktu widzenia wyróżnia się ostre napady dny (nawracające, ostre zapalenia stawów z gorączką, wymiotami, bólami głowy), okres międzynapadowy (wolny od objawów) oraz przewlekłą dnę (obecność ciągłego stanu zapalnego w stawach mimo stosowanego leczenia).

Leczenie ostrego napadu dny polega na zmniejszeniu aktywności komórek zapalnych. Lekiem z wyboru jest **kolchicyna** – alkaloid wyizolowany z ziemowita jesiennego, który hamu-

je tubulinę i formowanie mikrotubul, co zaburza migrację krwinek białych oraz fagocytozę kryształów moczanów. Kolchicyna w niewielkim stopniu hamuje powstawanie leukotrienu B₄ (jeden z leukotrienów produkowanych przez leukocyty w odpowiedzi na bodźce zapalne, który odpowiada za adhezję leukocytów do śródbłonka, a następnie przejście tych komórek do tkanek). Wskazania do stosowania kolchicyny, oprócz ostrego napadu dny moczanowej, obejmują profilaktykę napadów dny w okresie międzynapadowym, zapobieganie napadom gorączki śródziemnomorskiej, leczenie zapalenia osierdza oraz zapobieganie wystąpieniu migotania przedsionków po operacjach kardiologicznych i zabiegach ablacji. **Podawana jest doustnie: 1 mg co 6 godz. w 1. dobie napadu dny, co 8 godz. w 2. dobie i co 12 godz. w 3. dobie.** Dożylnie podanie kolchicyny wymaga zachowania szczególnej ostrożności, gdyż uszkadza naczynia i tkanki po wynaczynieniu oraz cechuje się wysokim ryzykiem uszkodzenia szpiku. Działania niepożądane obserwowane są u ok. 50% pacjentów pod postacią biegunki z kurczowymi bólami brzucha, uszkodzeń szpiku, wyłysienia, neuropatii obwodowej (uszkodzenie mikrotubul w aksonach) lub miopatii. Zatrucie kolchicyną objawia się piekącym bólem gardła, krwawą biegunką, krwiomoczem, skąpomoczem, wstrząsem, postępującą depresją OUN [39,40].

Długotrwałe leczenie dny moczanowej polega na obniżaniu stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi. **Allopurynol** jest inhibitorem dehydrogenazy ksantynowej (oksydazy ksantynowej), odpowiedzialnej za przekształcanie hipoksantyny w ksantynę, a ksantyny w kwas moczowy. Lek ma strukturę podobną do hipoksantyny i jest przekształcany przez oksydazę ksantynową do alloksantyny (okspurynolu) – metabolitu odpowiedzialnego za hamowanie enzymu. Allopurynol zmniejsza stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększa stężenie bardziej rozpuszczalnej ksantyny i hipoksantyny. Słabo hamuje syntezę puryn. W pierwszych tygo-

dniach leczenia może spowodować napady dny i powinien być stosowany ostrożnie do momentu obniżenia stężenia kwasu poniżej < 6 mg/dl. Działania niepożądane allopurynolu obejmują zaburzenia żołądkowo-jelitowe pod postacią nudności i wymiotów oraz biegunki. Czasami występuje neuropatia obwodowa i zespół nadwrażliwości (gorączka, osutka, eozynofilia, obrzęk naczynioruchowy). Allopurynol nasila także działanie doustnych antykoagulantów.

Nowym, silnym inhibitorem oksydazy ksantynowej o odmiennej od puryn strukturze jest **febuksostat**. Stosowany w pojedynczej dawce (40–80 mg/dobę) jest skuteczniejszy i bezpieczniejszy od allopurynolu. Inhibitory oksydazy ksantynowej wchodzi w niebezpieczną interakcję z azatiopryną i merkaptopuryną – oba leki są rozkładane przez oksydazę ksantynową. Ich jednoczesne stosowanie wymaga więc korekcji dawek [41].

W leczeniu dny moczanowej znajdują zastosowanie również niektóre NLPZ (indometacyna, nimesulid), które hamują powstawanie prozapalnych prostaglandyn, wykazują działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. **Indometacyna** należy do leków, które inicjują przerwanie ostrego napadu dny moczanowej. Stosowana jest w dawkach podzielonych, nieprzekraczających łącznie 150 mg na dobę. Dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego, jeszcze lepiej gdy jest podawana miejscowo na skórę – doskonale przenika do tkanki podskórnej, mięśniowej, ścięgien, błony maziowej [42]. **Nimesulid** zasługuje na szczególną uwagę, gdyż wykazuje właściwości antyoksydacyjne (zmniejsza produkcję wolnych rodników przez neutrofile). Działa wybiórczo na COX-2 oraz hamuje uwalnianie histaminy z bazofilów i komórek tucznych (działanie przeciwalergiczne).

Pacjenci z dną moczanową nie powinni przyjmować ASA w dawce przeciwplatek, która hamuje wydalanie moczanów w nerkach i może nasilić dolegliwości bólowe w przebiegu dny [43].

■ Koanalgetyki

Efekt przeciwbólowy można wzmocnić, stosując leki z innych grup niż opioidy czy niesteroidowe leki przeciwzapalne. Określane są one jako koanalgetyki. Wykazują szczególne właściwości farmakodynamiczne, które są przydatne w zwalczaniu pewnych rodzajów bólu (ból przewlekły, ból neuropatyczny). Do najczęściej stosowanych koanalgetyków należą **leki przeciwdrgawkowe** (karbamazepina, kwas walproinowy), **leki przeciwddepresyjne** (TCA, SSRI, SNRI, inhibitory MAO) oraz **leki obniżające próg bólowy** (gabapentyna, pregabalina).

Na uwagę zasługują również **preparaty witaminowe**, szczególnie witaminy z grupy B (B_1 , B_6 , B_{12}), które regulują funkcjonowanie układu nerwowego. Niedobór witaminy B_{12} prowadzi do upośledzenia przewodnictwa w nerwach obwodowych oraz zmian degeneracyjnych w sznurach tylnych rdzenia kręgowego i drogach korowo-rdzeniowych. Zmiany te mogą ulec utrwaleniu, jeżeli niedobór cyjanokobalaminy utrzymuje się dłużej niż 3 miesiące. Podobnie niedobór tiaminy (B_1), jak i pirydoksyny (B_6) zaburza czynności nerwów obwodowych. Stąd pomysł na stworzenie preparatów wieloskładnikowych, które stosuje się w urazach ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, rwie kulszowej czy chorobach neurodegeneracyjnych.

Przykładowym połączeniem witamin z grupy B z klasycznymi NLPZ dostępnymi na rynku jest **diklofenak z tiaminą (B_1), pirydoksyną (B_6) i cyjanokobalamina (B_{12})** [44,45].

■ Leczenie bólu w gabinecie lekarza rodzinnego

Zadania medycyny rodzinnej w kontekście opieki nad chorym sprowadzają się przede wszystkim do zachowania ciągłości leczenia. Kontynuacja terapii przeciwbólowej wdrożonej w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej lub szpitalu jest trudna, gdyż wymaga stałego nadzoru nad chorym, nieustannej modyfikacji dawek leków, a nawet ich odstawienia ze wzglę-

du na często spotykane działania niepożądane. Znajomość drabiny analgetycznej stanowi znaczne ułatwienie w zabezpieczeniu przeciwbólowym pacjenta, choć bywa niewystarczająca. Wynika to ze złożonego charakteru dolegliwości bólowych, na które wpływają czynniki środowiskowe, socjalno-bytowe pacjenta oraz naturalny przebieg choroby. W związku z tym opracowano szereg wytycznych skupiających się na leczeniu bólu towarzyszącego konkretnej jednostce chorobowej lub bólu o złożonej etiologii, który przysparza najczęściej problemów zarówno pacjentowi, jak i lekarzowi.

Najczęściej przepisywanymi farmaceutykami w gabinecie lekarza rodzinnego są niesteroidowe leki przeciwzapalne (głównie paracetamol, ibuprofen, ketoprofen, diklofenak, nimesulid) oraz słabe opioidy (głównie tramadol). Zadowalające efekty przeciwbólowe przynoszą preparaty łączone (tramadol z paracetamolem lub tramadol z deksketoprofenem). Substancje pochodzące z dwóch różnych grup (NLPZ, opioidy) i o odmiennym mechanizmie działania wywierają efekt synergistyczny, którego skuteczność przeciwbólowa przewyższa działanie każdego leku z osobna. Stosowanie preparatów łączonych pozwala uzyskać kontrolę bólu, ułatwia dawkowanie leków (mniejsze zapotrzebowanie ze względu na efekt synergistyczny) oraz minimalizuje ryzyko działań niepożądanych. Uzupełnieniem farmakoterapii są koanalgetyki, które obniżają próg bólowy lub nasilają działanie analgetyczne zażywanych leków. Do najczęściej stosowanych koanalgetyków w gabinecie lekarza rodzinnego zaliczamy preparaty witamin z grupy B (o ile nie znajdują się w połączeniu z diklofenakiem lub innym NLPZ), pregabalinę, gabapentynę oraz amitrypylinę (TCA).

■ Podsumowanie

Ból jest objawem nieswoistym wielu chorób i wymaga wnikliwej oceny lekarskiej, nawet jeśli znana jest jego przyczyna. Określenie cha-

rakteru bólu decyduje o rodzaju farmakoterapii i jakości życia chorego. Aktualnie dysponujemy wieloma środkami przeciwbólowymi o różnych mechanizmach działania, które stały się lekami celowanymi w wybranych schorzeniach. Przedstawiony wyżej zarys farmakoterapii bólu powinien ułatwić czytelnikowi wybór złotego środka, lecz nie można zapominać o innych, czasami równie skutecznych metodach walki z bólem – fizjoterapii, rehabilitacji oraz pomocy psychologicznej.

Nadesłano: 08-03-2022

Adres do korespondencji: redakcja@gabinetprywatny.pl

Piśmiennictwo:

- Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 2011;11:770.
- McMahon S, Koltzenburg M. Wall and Melzack's Textbook of Pain. Edinburgh: Churchill Livingstone 2005.
- Dobrogowski J, Wordliczek J. *Medycyna Bólu*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2004.
- Boonstra AM, Schiphorst Preuper HR, Reneman MF, Posthumus JB, Stewart RE. Reliability and validity of the visual analogue scale for disability in patients with chronic musculoskeletal pain. *Int J Rehabil Res*. 2008;31(2):165-169.
- Dobrogowski J, Zajączkowska R, Dutka J, Wordliczek J. Patofizjologia i klasyfikacja bólu. *Pol. Przegl. Neurol*. 2011;7(1):20-30.
- Gagliese L, Melzack R. Chronic pain in elderly people. *Pain* 1997;70:3-14.
- Mills S EE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):273-283.
- Wong AY, Karppinen J, Samartzis D. Low back pain in older adults: risk factors, management options and future directions. *Scoliosis Spinal Disord*. 2017;12:14.
- Licciardone JC. The epidemiology and medical management of low back pain during ambulatory medical care visits in the United States. *Osteopath Med Prim Care*. 2008;2:11.
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971;231(25):232-235.
- Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res*. 2003;15;110(5-6):255-258.
- Semin SK. Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. *Thromb Hemost*. 1997;23(4):349-356.
- Caspi D, Lubart E, Graff E i wsp. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis Rheum*. 2000;43:103-108.
- Nalamachu N, Wortmann R. Role of indomethacin in acute pain and inflammation management: a review of the literature. *Postgrad Med*. 2014;126(4):92-97.
- Gaskell H, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;25;5(5): CD007355.
- Tong J. Gan. Diclofenac: an update om its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(7):1715-1731.
- Jasiecka A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci*. 2014;17(1):207-214.
- Lee Y, Rodriguez C, Dionne RA. The role of COX-2 in acute pain and the use of selective COX-2 inhibitors for acute pain relief. *Curr Pharm Des*. 2005;11(14):1737-1755.
- Szamborski W, Niklas A, Filipiak KJ, Kaczmarczyk J, Dobrowolska A, Tykarski A. Niesteroïdowe leki przeciwpalnące a powikłania sercowo-naczyniowe i gastroenterologiczne – algorytm wyboru. *Varia Medica*. 2018;2(2):116-124.
- Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth*. 2008;18(10):915-921.
- Botting RM. Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3? *Clin Infect Dis*. 2000;31 Suppl 5 S202-210.
- Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol *Am J Ther*. 2005;12(1):46-55.
- Ashton J. Pro-drugs for indirect cannabinoids as therapeutic agents. *Curr Drug Deliv*. 2008;5(4):243-247.
- Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm* 2014;71(1):11-23.
- Zylicz Z, Krajnik M. Jak powstaje ból? *Neurofizjologia bólu dla początkujących*. *Polska Medycyna Paliatywna*. 2003;2(1):49-56.
- Samborski W, Sikorska D, Niklas A, Filipiak KF, Kaczmarczyk J, Dobrowolska A, Tykarski A. NLPZ a powikłania sercowonaczyniowe i gastroenterologiczne – algorytm wyboru. *Varia Medica*. 2018;2,6:571-578.
- Bovill JG. Mechanisms of actions of opioids and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 1997;15:9-15.
- Lipp J. Possible mechanisms of morphine analgesia: *Clin Neuropharmacol*. 1991;14(2):131-147.
- Baldini AG, Von Korff M, Lin E HB. A Review of Potential Adverse Effects of Long-Term Opioid Therapy: A Practitioner's Guid. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012;14(3): PCC.11m01326.
- Christrup LL. Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997;41(1 Pt 2):116-122.
- Ngan Kee WD. Epidural pethidine: pharmacology and clinical experience: *Anaesth IntensiveCare*. 1998;26(3):247-255.
- Stanley TH. Fentanyl. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29(5 Suppl):S67-71.
- Woodhouse A, Hobbes A FT, Mather LE, Gibson M. A comparison of morphine, pethidine and fentanyl in the postsurgical patient-controlled analgesia environment. *Pain*. 1996;64(1):115-121.
- Webster L, JGudin J, Raffa RB, Kuchera J, Rauck R, Fudin J, et al. Understanding Buprenorphine for Use in Chronic Pain: Expert Opinion. *Pain Med*. 2020 Apr 1;21(4):714-723.
- Zylicz Z. Co przemawia za buprenordfiną w wyborze analgetyki opioidowej? *Medycyna Paliatywna w Praktyce*. 2013;7(3-4):85-90.
- Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):879-923.
- Riley J, Eisenberg E, Müller-Schwefe G, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. COxycodone: a review of its use in the management of pain. *Med Res Opin*. 2008;24(1):175-192.
- Conway N, Schwartz S. Diagnosis and management of acute gout. *Med Health R I*. 2009;92(11):356-358.
- McKenzie BJ, Wechalekar MD, Johnston RV, Schlesinger N, Buchbinder R. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;26; 8(8): CD006190.
- Dalbeth N, Lutterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. *Clin Ther*. 2014;36(10):1465-1479.
- Seth R, Kydd A SR, Buchbinder R, Bombardier C, Edwards CJ. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(10): CD006077.
- Kirby BS, McTigue JC, Edwards NL. Leczenie bólu w dniu moczonowej [tłum. lek. Perzanowska-Brzeszkiewicz K]. *Medycyna po Dyplomie*. 2010;19(1):101-108.
- Durme C, Wechalekar MD, Buchbinder R, Schlesinger N, van der Heijde D, Landewé R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;16;(9):CD010120.
- Mancini I, Body JJ. Treatment of cancer pain: the role of coanalgesics. *Rev Med Brux*. 1998;19(4): A319-322.
- Buesing S, C osta M , S chilling J M, M oeller-Bertram T. V itamin B₁₂ as a Treatment for Pain. *Pain Physician*. 2019;22(1): E45-E52.