

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY

**Małgorzata Malec-Milewska**

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. W. Orłowskiego, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

# Leczenie bólu zapalnego w gabinecie lekarza rodzinnego

## Treatment of inflammatory pain at primary care

**Streszczenie**

Zespoły bólowe narządu ruchu są najczęściej występującym rodzajem bólu przewlekłego. Mogą być one wynikiem powtarzanych przeciążeń i mikrourazów tkanek miękkich, choroby zwyrodnieniowej stawów, układowych chorób tkanki łącznej, procesów zapalnych, osteoporozy, fibromialgii, choroby nowotworowej lub urazów. Najczęściej ból w narządzie ruchu jest wynikiem choroby zwyrodnieniowej stawów i choroby kręgosłupa, a zwłaszcza jego dolnego odcinka. Głównymi czynnikami ryzyka rozwoju bólu w narządzie ruchu są: wiek, płeć żeńska, predyspozycje genetyczne i współistniejąca depresja. Ból w narządzie ruchu należy do tzw. bólu receptorowego. Ma on charakter zapalny, dlatego wymaga dołączenia (w okresach zaostrzenia dolegliwości bólowych) niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). U 30–40% chorych z bólem w narządzie ruchu współistnieje również ból o typie neuropatycznym (stan zapalny może generować powstanie tego rodzaju bólu nawet bez strukturalnego uszkodzenia nerwów). Sukces terapii zależy od dobrej oceny bólu (patomechanizmu, natężenia, charakteru, lokalizacji) i indywidualizacji leczenia dla każdego pacjenta. Farmakoterapia bólu u wszystkich pacjentów powinna być prowadzona zgodnie z drabiną analgetyczną WHO.

**Słowa kluczowe**

ból zapalny, osteoartroza (OA), ból dolnego odcinka kręgosłupa (LBP), farmakoterapia, NLPZ, opioidy, leki adiuwantowe

**Abstract**

Pain related to the musculoskeletal system is the most frequent type of chronic pain. It can be caused by overwork and frequent microinjuries of soft tissue, osteoarthritis, connective tissue diseases, inflammation, osteoporosis, fibromyalgia, neoplastic diseases, or injuries. Of these, osteoarthritis and diseases of the spine (its lower portion) are the most common. Major risk factors of musculoskeletal pain are: age, sex (female), genetic predisposition, and depressive disorders. Musculoskeletal pain is nociceptive and inflammatory in nature; hence, the introduction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is required for periods of exacerbation. In 30–40% of patients with musculoskeletal pain some features of neuropathic pain can be identified because inflammatory process may cause this type of pain even without nerve damage. Successful therapy depends on proper pain assessment (pathomechanism, severity, character, location) and unique therapy for every patient. Pharmacological treatment should be based on the WHO analgesic ladder in all cases.

**Key words**

inflammatory pain, osteoarthritis (OA), lower back pain (LBP), pharmacotherapy, NSAIDs, adjuvant therapy

## Wprowadzenie

Ból zapalny jest konsekwencją obronnej reakcji organizmu na infekcję, uszkodzenie tkanek lub proces autoimmunologiczny. Najczęściej dotyczy on narządu ruchu [choroba zwyrodnieniowa stawów – ChZS, bóle dolnego odcinka kręgosłupa (*low back pain* – LBP)]. Ból zapalny w narządzie ruchu charakteryzuje się brakiem poprawy po odpoczynku. Od bólu przecięziowego różni się stopniowym narastaniem dolegliwości i ich nasileniem się w nocy. Głównymi czynnikami ryzyka wystąpienia bólu w narządzie ruchu są: wiek, płeć żeńska, predyspozycje genetyczne i współistniejąca depresja. Ból zapalny wymaga przyjmowania (w okresach zaostrzenia dolegliwości) środków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). U 30–40% chorych z bólem w narządzie ruchu współistnieje również ból o typie neuropatycznym, ponieważ stan zapalny może powodować tego rodzaju ból nawet bez strukturalnego uszkodzenia nerwów.

Farmakoterapia bólu u wszystkich pacjentów powinna być prowadzona zgodnie z drabiną analgetyczną WHO. Jej istotą jest systematyczne włączanie lub zamiana analgetyków w zależności od nasilenia bólu mierzonego w 11-punktowej skali numerycznej NRS. Leki z I stopnia drabiny służą do leczenia bólu poniżej 5, leki z II stopnia do leczenia bólu poniżej 7, leki z III stopnia stosowane są w bólu powyżej 7. Leki dobierane są również adekwatnie do mechanizmu bólu, zwraca się uwagę na stopień wydolności nerek i wątroby. Na każdym stopniu stosowane są leki wspomagające i redukujące objawy niepożądane. Dużą korzyść możemy również uzyskać, właściwie łącząc leki przeciwbólowe i koanalgetyki [1–3]:

- NLPZ + paracetamol/metamizol,
- paracetamol + metamizol,
- NLPZ + SYSADOA [*symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis* – wolno działające leki objawowe stosowane w chorobie zwyrodnieniowej stawów (chondroityna, glukozamina)] – redukcja zapotrzebowania na NLPZ w ChZS,

- NLPZ systemowy + NLPZ miejscowy,
- NLPZ/paracetamol + opioid z II lub III stopnia (deksketoprofen/paracetamol z tramadolem),
- NLPZ + tryptan – zmniejszenie ryzyka nawrotu bólu,
- opioid + opioid – z wykluczeniem: dwóch leków z II stopnia, z II i z III stopnia, opioidów wykazujących mechanizm serotoninowy oraz buprenorfiny i oksykodonu, ponieważ leki te działają przeciwstawnie na receptor  $\kappa$ ,
- opioid + lek przeciwdepresyjny + lek przeciwdrgawkowy + lek działający powierzchniowo w leczeniu bólu neuropatycznego [4–8].

Przykładowe połączenia:

- ChZS: NLPZ + opioid (przy natężeniu bólu NRS > 5) + SYSADOA + duloksetyna,
- LBP: paracetamol + NLPZ + opioid (przy natężeniu bólu NRS > 5) + miorelaksant (baklofen, tizanidyna, metakarbamol, benzodiazepiny); witaminy z grupy B – stosowane w nadmiarze działają neurodestrukcyjnie [4–6].

### Leki z poszczególnych stopni drabiny analgetycznej WHO

**Analgetyki nieopiodowe z I stopnia:** paracetamol, metamizol, NLPZ.

**Opioidy z II stopnia:** tramadol, kodeina i dihydrokodeina. Nowością wprowadzoną w ostatnich latach jest możliwość zastosowania niskich dawek silnych opioidów (do 30 mg morfiny, do 20 mg oksykodonu na dobę), zamiast opioidów z II stopnia drabiny.

**Opioidy z III stopnia:** buprenorfina, tapentadol, oksykodon, morfina, fentanyl, metadon.

**Leki wspomagające i adiuwantowe:** środki przeciwwymiotne, na zaparcia, nasenne, przeciwdepresyjne, przeciwpadaczkowe, steroidy, miorelaksanty, działające powierzchniowo [1–3, 5, 6].

Farmakoterapia jest skuteczna u 85% chorych, pod warunkiem że lek zostanie dopasowany do mechanizmu powstawania bólu (tab. 1).

**Tabela 1.** Dobór leków w zależności od mechanizmu powstawania bólu, wg [8]

Typ bólu		Mechanizm	Leki
nocyceptywny	somatyczny	bodziec mechaniczny, termiczny lub chemiczny	paracetamol, NLPZ, opioidy, steroidy
	trzewny	uszkodzenie trzewne	NLPZ, opioidy, spazmolityki
	zapalny	zlokalizowany stan zapalny	NLPZ, steroidy
neuropatyczny	kauzalgia (neuralgia, radikulopatia, uszkodzenie nerwów)	obwodowe lub centralne uszkodzenie nerwów	leki przeciwdrgawkowe, opioidy, antydepresanty
	ból funkcjonalny (fibromialgia, jelito drażliwe)	dysregulacja przekąźnictwa nerwowego	antydepresanty, leki przeciwdrgawkowe, opioidy, kannabinoidy

## Paracetamol

Paracetamol działa głównie ośrodkowo poprzez hamowanie syntazy tlenku azotu, aktywowanie układu opioidowego, serotoninowego i kannabinoidego CB1. Nadal dyskutowany jest wpływ paracetamolu na syntezę prostaglandyn na poziomie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Wskazaniemi do zastosowania paracetamolu są: ostry ból pooperacyjny lub pourazowy, ból towarzyszący chorobie nowotworowej oraz somatyczny – mechaniczny ból w narządzie ruchu. Paracetamol wykorzystywany jest również w leczeniu gorączki. Ostrożność należy zachować u osób odwodnionych (hamowanie aktywności reninowej osocza), można go zastosować dopiero po nawodnieniu chorego. W dawce terapeutycznej u pacjentów z wydolną wątrobą paracetamol jest dobrze tolerowany. Działanie toksyczne występuje w następstwie przedawkowania lub przewlekłego stosowania (lek metabolizowany jest przez sześć enzymów CYP). Należy zachować ostrożność podczas stosowania u osób z czynną chorobą wątroby, długotrwale nadużywających alkoholu i z niedoborami glutationu (wygłodzenie, niedożywienie), zakażonych HIV, a także u chorych ze zwiększonym ryzykiem działania hepatotoksycznego po łącznym zastosowaniu paracetamolu z induktorami enzymów CYP450 (rifampicyną, fenytoiną, karbamazepiną, barbituranami i flukonazolem). Paracetamol wchodzi w interakcje z warfaryną [1, 3].

## Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Główny mechanizm działania NLPZ polega na blokowaniu syntezy prostaglandyn poprzez wpływ na cyklooksygenazy: konstytutywną (COX-1) i indukowaną (COX-2). COX-1 występuje w organizmie człowieka w warunkach fizjologicznych (płytki krwi, śluzówka żołądka, nerki, endotelium) i bierze udział w przemianie kwasu arachidonowego do prostaglandyny E2 i I2. Działa cytoprotekcyjnie na przewód pokarmowy, wpływa korzystnie na przepływ krwi w nerkach, reguluje funkcję płytek krwi. Cyklooksygenaza COX-2 powstaje najczęściej w następstwie działania endotoksyny lub cytokin prozapalnych. Jest odpowiedzialna za powstawanie prostaglandyn indukujących wzrost przepuszczalności naczyń, obrzęk i ból. Występuje także w warunkach fizjologicznych w OUN, komórkach kanałków nerkowych, gdzie zawiaduje funkcją układu renina-angiotensyna-aldosteron. W 2002 r. odkryto cyklooksygenazę COX-3. Jest ona izomerem COX-1 i występuje w strukturach OUN, a jej aktywność jest

hamowana przez niskie stężenie metamizolu i niektórych NLPZ. Niesteroidowe leki przeciwzapalne wykazują także efekt hamowania czynnika jądrowego NF- $\kappa$ B oraz aktywują układ lipoksyn, które są endogennymi mediatorami przeciwzapalnymi. Niektóre NLPZ wykazują zdolność hamowania przechodzenia leukocytów przez ścianę naczynia do miejsca zapalenia w tkankach (nimesulid, diklofenak, ketoprofen, meloksykam). Nimesulid zmniejsza produkcję wolnych rodników tlenowych, przez co hamuje obumieranie chondrocytów oraz hamuje aktywność kolagenozy, enzymu degenerującego chrząstkę stawową. Lornoksykam i nimesulid hamują produkcję prozapalnych cytokin. Ibuprofen zwiększa uwalnianie  $\beta$ -endorfin. Ketoprofen i deksketoprofen wykazują zdolność modulacji nadrdzeniowych szlaków cholinergicznym [1–3, 9, 10].

### Wybór leku

Wybór NLPZ nie powinien być przypadkowy i musi uwzględniać nie tylko wszystkie znane mechanizmy działania leku, lecz także stan ogólny pacjenta. U chorych w wieku podeszłym należy wybierać formy o krótkim okresie półtrwania w surowicy krwi. Stosuje się je w minimalnej skutecznej dawce, możliwie jak najkrócej oraz łączy z NLPZ miejscowymi (ketoprofen, etofenammat), co pozwala na zredukowanie dawki. U chorych z patologią układu krążenia należy wybierać te NLPZ, które powodują mniejsze ryzyko rozwoju niewydolności krążenia i zaostrzenia choroby wieńcowej, pamiętając jednak, że wszystkie leki z tej grupy – poza niską, kardioprotekcyjną dawką aspiryny – są kardiotoksyczne.

**Indometacyna (metindol)** jest prolekiem, a nie aktywną substancją. Jest przeciwwskazana w ChZS, wskazana w napadowej hemikranii i napadach migreny.

**Ketoprofen i deksketoprofen** służą do terapii ostrych bólów o podłożu zapalnym, w tym również bólu ostrego (pooperacyjnego, pourazowego). Są stosunkowo bezpieczne dla układu krążenia i dla śluzówki przewodu pokarmowego, zwłaszcza deksketoprofen (okres półtrwania 1,65 godz.). Działają silnie ośrodkowo, aktywując cholinergiczne szlaki zstępujące kontroli bólu.

**Lornoksykam** wykazuje szybki początek działania. W kościach i stawach utrzymuje się do 12 godz., ma silne działanie przeciwcytokinowe.

**Ibuprofen** można zalecać dzieciom i kobietom karmiącym – jako jedyny z NLPZ nie przechodzi do mleka. Można stosować go u kobiet w ciąży, ale

tylko w środkowym trymestrze. Wykazuje zależną od dawki (> 1200 mg) toksyczność wobec układu krążenia i śluzówki żołądka.

**Naproxen** jest lekiem z wyboru w migrenowym bólu głowy, ponieważ jego naturalne działanie przeciwplatek łagodzi jeden z patomechanizmów migreny, jakim jest rozpad płytek. Jego stosowanie wiąże się z niskim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, ale nie jest zalecany u pacjentów w wieku podeszłym ze względu na długi okres półtrwania w surowicy krwi (12–15 godz.), co jest niekorzystne dla funkcji nerek. Nie należy go zalecać osobom przyjmującym leki przeciwplatekowe i przeciwzakrzepowe. Częściej niż inne NLPZ powoduje krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego ze względu na naturalne działanie przeciwplatekowe (wycofany w Polsce z listy 75+).

**Nabumeton** to jedyny NLPZ, który ma szansę wchłonąć się u chorego leczonego wysokimi dawkami inhibitorów pompy protonowej (pH alkalizujące). Jest stosunkowo bezpieczny dla układu krążenia, ale ma długi okres półtrwania (24 godz.).

**Diklofenak** jest lekiem z wyboru w osteoartrozie i w spondyloartropatiach. Przeciwwskazany u chorych z patologią naczyń wieńcowych i mózgowych oraz z uszkodzoną wątrobą. Bezpieczny dla śluzówki przewodu pokarmowego (5 razy silniej blokuje COX-2 niż COX-1). Lek można stosować w środkowym trymestrze ciąży (do dawki 75 mg/dobę).

**Aceklofenak** jest lekiem zalecanym u chorych na RSZ, ZZSK oraz ChZS ze względu na plejotropowe działanie ochronne na chrząstkę stawową [aceklofenak jako jedyny NLPZ stymuluje syntezę glikozaminoglikanów (GAG) i hialuronianu oraz pobudza tworzenie substancji pozakomórkowej chrząstki]. Aceklofenak charakteryzuje korzystny profil bezpieczeństwa w zakresie przewodu pokarmowego i krótki okres półtrwania (4,0–4,3 godz.). Ma takie same przeciwwskazania kardiologiczne jak diklofenak. Do niedawna aceklofenak był uważany za prolek diklofenaku, co nie znalazło potwierdzenia w badaniach *in vivo*. Wydaje się zatem, że za kliniczny efekt aceklofenaku odpowiada on sam oraz jego główny metabolit, czyli 4-hydroksyaceklofenak (4-HOACE).

**Nimesulid** to lek korzystny w zaostrzeniu ChZS (hamuje wolne rodniki tlenowe, czyli hamuje obumieranie chondrocytów oraz aktywność kolagenazy – enzymu degenerującego chrząstkę stawową), w bólu miesięczkowym (zmniejsza siedmiokrotnie stężenie prostaglandyn we krwi miesięczkowej), w zapaleniu miazgi zęba (dobra penetracja) i łagodzeniu objawów infekcji. Najnowsze badania

pokazują, że nie ma statystycznie znamiennej różnicy w ryzyku uszkodzenia wątroby po nimesulidzie i innych klasycznych NLPZ (wzrost ryzyka: 1,88%).

**Meloksikam** jest wskazany u młodych ludzi z bólem zapalnym, np. z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (długi okres półtrwania umożliwia wygodne stosowanie raz na dobę, bardzo stabilny poziom leku w surowicy krwi, siła działania przesunięta w kierunku COX-2: 20 razy silniej blokuje COX-2). Nie powinien być stosowany u osób w wieku podeszłym, ponieważ jego okres półtrwania wydłuża się w tej grupie z 20 godz. do prawie 30 godz. (niekorzystny dla funkcji nerek). Lek ma wolny początek działania, maksymalne stężenie w surowicy uzyskuje po 5–6 gpdz., dlatego nie nadaje się do leczenia bólu, który bardzo szybko narasta, np. bólu migrenowego.

**Etorykoksylb** jest lekiem z wyboru w bólu o podłożu zapalnym – w reumatoidalnym zapaleniu stawów, zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, napadach dny moczanowej, w leczeniu ostrego bólu pooperacyjnego w przypadkach, w których dominuje ból zapalny, po operacji wymiany stawu biodrowego (zmniejsza ryzyko skostnień okołostawowych). Skuteczny w leczeniu bólu u chorego z hemofilią z wylewem dostawowym. Przeciwwskazany u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi (wzrost ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych nawet przy stosowaniu średnich dawek) [1–3, 9, 11].

#### Bezpieczeństwo stosowania, wskazania, przeciwwskazania

Pomimo że NLPZ są obciążone wieloma działaniami niepożądanymi, pacjenci postrzegają je jako bezpieczne. Ryzyko powikłań, często groźnych dla życia, jest wysokie (dodatkowo zwiększa się ono po przekroczeniu maksymalnych dawek i w przypadku stosowania łącznie więcej niż jednego NLPZ). Największe ryzyko uszkodzenia śluzówki przewodu pokarmowego wykazują: piroksykam, indometacyna, ketoprofen i naproxen. NLPZ zmniejszają skuteczność działania wszystkich grup leków hipotensyjnych, pogłębiając jednocześnie ich efekt nefrotoksyczny. Stosowane łącznie z aspiryną budzi wiele wątpliwości z uwagi na antagonizowanie przeciwplatekowego działania aspiryny. Wydaje się, że z leków z I stopnia drabiny analgetycznej w najmniejszym stopniu efekt przeciwplatekowy aspiryny odwracają: paracetamol, ketoprofen, deksketoprofen i diklofenak, a w największym: naproxen, piroksykam, indometacyna, ibuprofen i metamizol [12]. Stosowanie NLPZ

w skojarzeniu z aspiryną, glikokortykosteroidami (GKS) lub doustnymi dwufosfonianami zwiększa ryzyko owrzodzeń żołądka i dwunastnicy oraz krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego. W przypadku skojarzenia NLPZ z GKS najmniejsze ryzyko związane jest ze stosowaniem deksametazonu (brak efektu mineralokortykoidowego). Zwiększone ryzyko krwawień opisywano również u pacjentów leczonych NLPZ w skojarzeniu z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI) i inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*serotonin noradrenaline reuptake inhibitors* – SNRI), które zmniejszają wychwyt zwrotny serotoniny przez płytki krwi, pogarszając ich zdolności zlepne. Ryzyko krwawień jest też wyższe u chorych przyjmujących heparyny, także drobnocząsteczkowe. Stosowanie NLPZ z doustnymi antykoagulantami zwiększa 6–13 razy ryzyko wystąpienia krwawiącego wrzodu żołądka i dwunastnicy, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym i z niestabilną wartością wskaźnika INR (*international normalized ratio*). NLPZ mogą wpływać na farmakokinetykę doustnych antykoagulantów, m.in. poprzez ich wypieranie z połączeń z albuminami [1–3, 12].

Leki z grupy NLPZ mają zastosowanie w leczeniu ostrego bólu pooperacyjnego i pourazowego, bólu miesiączkowego i migrenowego, przewlekłego bólu w chorobie nowotworowej (przerzuty do kości) oraz przewlekłego bólu zapalnego w narządzie ruchu, choć w tych przypadkach powinny być stosowane tylko w okresach zaostrzeń. Wyjątkiem jest ból zapalny, np. w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. NLPZ stanowią ważny element uśmierzania bólu w narządzie ruchu. Wykazują synergizm działania z paracetamolem, metamizolem, analgetykami opioidowymi, a w chorobie zwyrodnieniowej stawów z glukozaminą, chondroityną i duloksetyną. Duloksetyna w porównaniu z amitryptyliną nie powoduje poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, zaburzeń równowagi i chodu, nie powoduje zwiększenia masy ciała i zaburzeń potencji. Zwiększa napięcie dolnego zwieracza cewki moczowej, dlatego jest korzystna w wysiłkowym nietrzymaniu moczu. W bólu w narządzie ruchu przy dużym komponencie bólu neuropatycznego należy rozważyć dołączenie leków przeciwdrgawkowych z grupy gabapenytny i pregabaliny [4, 6, 8].

W terapii bólu przewlekłego optymalną drogą podawania leków jest droga doustna. Podanie do-

odbytnicze ze względu na środowisko alkaliczne w bańce odbytnicy jest powodem zmniejszonego wchłaniania, a długi okres latencji – słabszego efektu przeciwbólowego.

Przeciwwskazaniami do zastosowania NLPZ są: niewydolność nerek, ciężka niewydolność wątroby, niewydolność serca, choroba wieńcowa, stosowanie diuretyków, ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, astma z komponentem alergicznym, podejrzwane lub rozpoznane uczulenie na NLPZ w rodzinie, pierwszy i trzeci trymestr ciąży.

Efekty uboczne związane ze stosowaniem NLPZ dotyczą przede wszystkim: przewodu pokarmowego, układu sercowo-naczyniowego, wątroby i nerek. Im leki silniej blokują COX-1, tym są mniej bezpieczne dla przewodu pokarmowego; im silniej blokują COX-2, tym są bardziej niebezpieczne dla układu krążenia. Bezpieczeństwo narządowe leków z grupy NLPZ zależy jednak w dużym stopniu od okresu półtrwania w surowicy. Im okres ten jest krótszy, tym lek jest bezpieczniejszy dla wszystkich narządów – przewodu pokarmowego, układu krążenia, nerek i wątroby [1, 3, 9, 10].

Stosowanie wszystkich NLPZ poza aspiryną jest związane z potencjalnym wzrostem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. NLPZ zwiększają ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności krążenia, zwłaszcza po 75. roku życia. U osób po zawale serca przez 6 miesięcy nie zaleca się stosowania NLPZ bez względu na sposób leczenia. U chorych z zaawansowaną niewydolnością serca, zaburzeniami krążenia obwodowego oraz po udarze przeciwwskazane są: diklofenak, aceklofenak i etorykoksylb. Jeżeli istnieje bezwzględna konieczność zastosowania u pacjenta z chorobami układu krążenia NLPZ, stosunkowo bezpieczne są: deksketoprofen, ketoprofen, lornoksykam, nimesulid i naproksen, a najbardziej niebezpieczne: ketorolak, etorykoksylb, indometacyna, piroksybam, acemetacyna i diklofenak [9, 10].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne wchodziły w interakcje z lekami przeciwplatekcyjnymi (aspiryna, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor), co powoduje wzrost ryzyka krwawień. Ryzyko interakcji z aspiryną jest najmniejsze w przypadku ketoprofenu i deksketoprofenu, diklofenaku i paracetamolu.

Podczas stosowania NLPZ łącznie z lekami przeciwkrzepliwymi z grupy antagonistów witaminy K (acenokumarol, warfaryna) oraz dabigatranem, rywaroksabanem i apiksabanem dochodzi do interakcji leków i wzrostu ryzyka krwawień. W przypadku acenokumarolu i warfaryny wskazane jest częste



monitorowanie INR, a w przypadku pozostałych wymienionych leków redukcja dawki do 1/2 dawki zalecanej.

W większości NLPZ są słabymi kwasami i przez to mogą bezpośrednio uszkadzać śluzówkę żołądka. Hamują również produkcję prostaglandyn, powodując uszkodzenie naturalnej bariery ochronnej, upośledzają podśluzówkowy przepływ krwi, co może być przyczyną powstania nadżerek i owrzodzeń błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. W początkowej fazie leczenia NLPZ dochodzi również do odruchowego zmniejszenia objętości soku żołądkowego, co powoduje wzrost ryzyka erozji. NLPZ mogą także wywoływać enteropatie i krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego.

Choroba wrzodowa i krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie są czynnikami ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego, obok przekraczania zalecanych dopuszczalnych dawek, podeszłego wieku, nadużywania alkoholu, palenia tytoniu i jednoczesnego stosowania glikokortykosteroidów, leków przeciwzakrzepowych, przeciwplatekcyjnych oraz SSRI.

W celu zmniejszenia ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego należy przyjmować je łącznie z pokarmami, popijać dużą ilością płynu, u pacjentów z grupy ryzyka stosować IPP oraz wybierać NLPZ wybiórczo lub preferencyjnie blokujące COX-2 lub NLPZ o krótkim okresie półtrwania w surowicy krwi. W protekcji żołądka nie zaleca się stosowania H<sub>2</sub>-blokerów, ponieważ nie zapobiegają tworzeniu owrzodzeń, a mogą maskować objawy.

Niekorzystny wpływ NLPZ na funkcjonowanie nerek można zminimalizować poprzez adekwatne nawodnienie chorego. Jeśli klirens osiąga wartość poniżej 60 ml/min, istnieje ryzyko zmian czynności nerek, zatem należy starannie rozważyć użycie NLPZ. W przypadku konieczności zastosowania NLPZ w tej grupie chorych należy wybrać leki o maksymalnie krótkim okresie półtrwania w surowicy i stosować je krótko.

Wszystkie NLPZ osiągają wysokie stężenie zarówno w wątrobie, jak i drogach żółciowych. Największe ryzyko hepatotoksyczności występuje podczas stosowania fenylobutazonu i diklofenaku. Ryzyko uszkodzenia wątroby wzrasta ponad 7-krotnie przy przekraczaniu zalecanych dawek. U chorych z upośledzoną funkcją wątroby można wybrać takie leki z I stopnia drabiny analgetycznej, które nie ulegają metabolizmowi przez układ CYP (deksketoprofen, nimesulid, lornoksykam, metamizol) [1, 3, 8].

Na polskim rynku dostępne są dwa połączenia (w jednej tabletkie) tramadolu z lekami z I stopnia drabiny analgetycznej, które wykazują synergizm hiperaddycyjny: tramadol z deksketoprofenem i tramadol z paracetamolem. Paracetamol z tramadolem są jednak skuteczne tylko w bólu somatycznym o podłożu mechanicznym. W przypadku bólu zapalnego wymagają dołączenia NLPZ [7, 8].

### Tapentadol

Tapentadol charakteryzuje się niskim powinowactwem do receptora opioidowego – stąd niskie ryzyko zapaść poopiodowych, depresji oddechowej, rozwoju tolerancji i uzależnienia przy dobrym efekcie przeciwbólowym w bólu receptorowym i neuropatycznym dzięki podwójnemu mechanizmowi działania: opioidowemu i noradrenergicznemu [13–15].

### Buprenorfina

W przypadku nagłego przerwania terapii buprenorfiną nie występuje zespół odstawienny. Dzięki wolno narastającej tolerancji możliwa jest długotrwała terapia. Istnieje pułap dla depresji oddechowej. Lek jest bezpieczny u chorych z niewydolnością nerek. Jego stosowanie wiąże się z mniejszym ryzykiem zapaść. Buprenorfina dobrze wchłania się przez skórę, a forma plastra jest wygodna w stosowaniu [1, 3].

### Oksykodon

Oksykodon jest skuteczny w bólu w narządzie ruchu. Nie ma konieczności redukcji dawki u chorych w wieku podeszłym. Charakteryzuje się małą liczbą interakcji (podwójny metabolizm) oraz mniejszym ryzykiem zapaść poopiodowych (w preparatach łączonych z naloksonem) [13].

### Piśmiennictwo

1. Malec-Milewska M, Woron J. Kompendium leczenia bólu. Wyd. III poprawione. Medical Education, Warszawa 2017.
2. Sękowska A, Malec-Milewska M. Ból ostry i przewlekły – optymalny wybór terapii. Biblioteka lekarza praktyka. Medical Education, Warszawa 2017.
3. Wordliczek J, Dobrogowski J. Leczenie bólu. Wordliczek J, Dobrogowski J (red.). PZWL, Warszawa 2017.
4. Kocot-Kępska M, Przeklasa-Muszyńska A, Dobrogowski J. Leki przeciwdepresyjne stosowane w terapii bólu. W: Farmakoterapia bólu. Dobrogowski J, Wordliczek J, Woron J (red.). Termedia, Poznań 2014: 105-157.
5. Woron J, Adamczyk A, Malec-Milewska M, Jakowicka-Wordliczek J. Stosowanie koanalgetyków u pacjentów z bólem neuropatycznym w przebiegu choroby nowotworowej. Med Paliat Prakt 2014; 8: 85-90.
6. Woron J, Jakowicka-Wordliczek J, Filipczak-Bryniarska J, Dobrogowski J. Koanalgetyki w leczeniu bólu.

- W: Chory na nowotwór. Kompendium leczenia bólu. Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J (red.). Medical Education, Warszawa 2013: 95-111.
7. Woroń J. Połączenie tramadolu z deksketoprofenem. Biblioteka lekarza praktyka. Medical Education, Warszawa 2017.
  8. Woroń J, Wordliczek J, Dobrogowski J. Leki złożone w farmakoterapii bólu. *Terapia* 2017; 8: 23-33.
  9. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C i wsp. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in for European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016; 354: i4857
  10. Lindhardsen J, Gislason GH, Jakobsen S i wsp. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1515-1521.
  11. Kress HG, Batov A, Basiński A i wsp. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Res Opin* 2016; 32: 23-36.
  12. Hohlfeld T, Saxena A, Schror K. High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs-pharmacological mechanisms and clinical relevance. *Thromb Haemost* 2013; 109: 825-833.
  13. Baron R, Jansen JP, Binder A i wsp. Tolerability, Safety, and Quality of Life with Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR in patients with severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled Open-label, Phase 3b/4 Trial. *Pain Pract* 2016; 16: 600-619.
  14. Sanchez Del Agula MJ, Schenk M, Kern KU i wsp. Practical consideration for the use of tapentadol prolonged release for the management of severe chronic pain. *Clin Ther* 2015; 37: 94-113.
  15. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Wordliczek J, Dobrogowski J. Tapentadol – stan wiedzy na rok 2017. *Terapia* 2017; 8: 15-22.

**Adres do korespondencji:**

dr hab. Małgorzata Malec-Milewska  
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny  
im. prof. W. Orłowskiego  
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego  
ul. Czerniakowska 231  
00-416 Warszawa  
e-mail: [lmilewski@post.home.pl](mailto:lmilewski@post.home.pl)  
[kl.anestezjologii@szpital-orlowskiego.pl](mailto:kl.anestezjologii@szpital-orlowskiego.pl)