



**LEKI
PRZECIWBÓLOWE**
(analgetyki)

Dariusz Pawlak

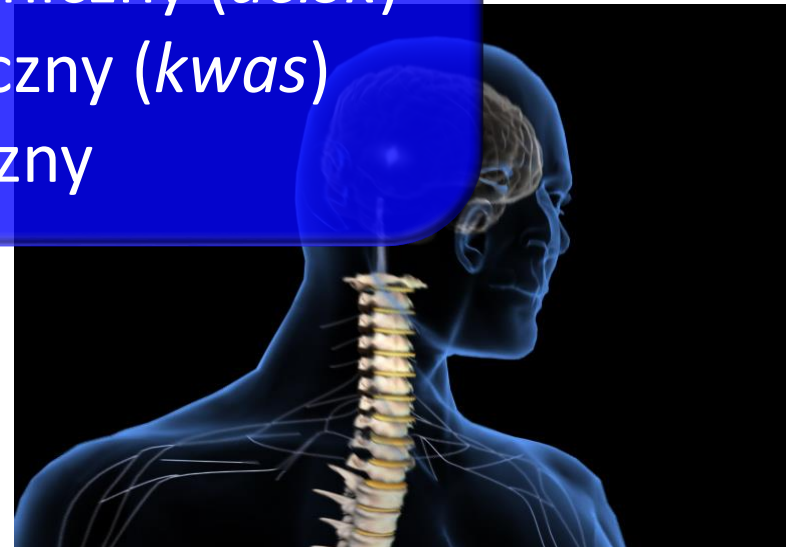
BÓL FIZJOLOGICZNY - NOCYCEPTYWNY



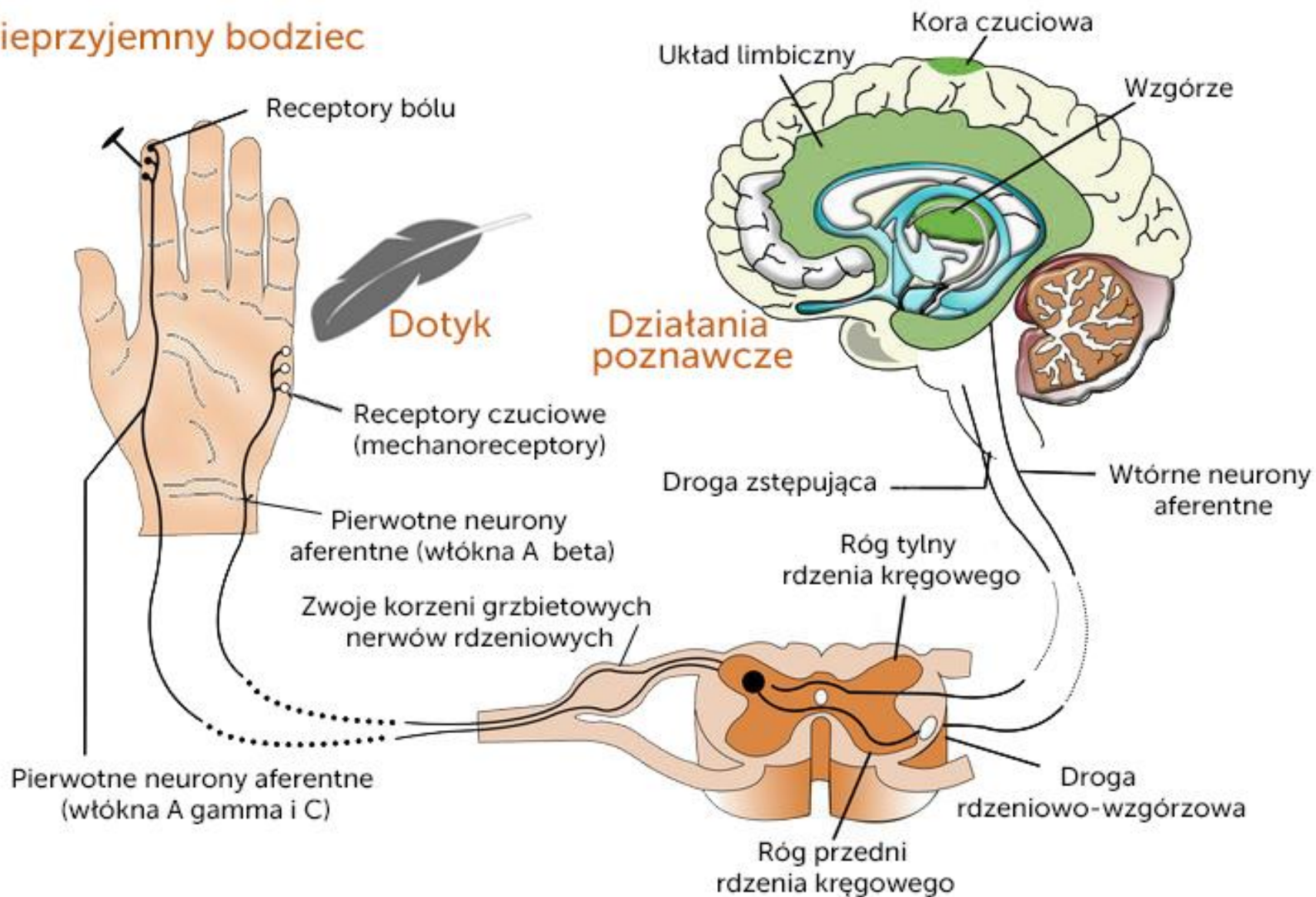
SYGNAŁ

OSTRZEGAWCZY

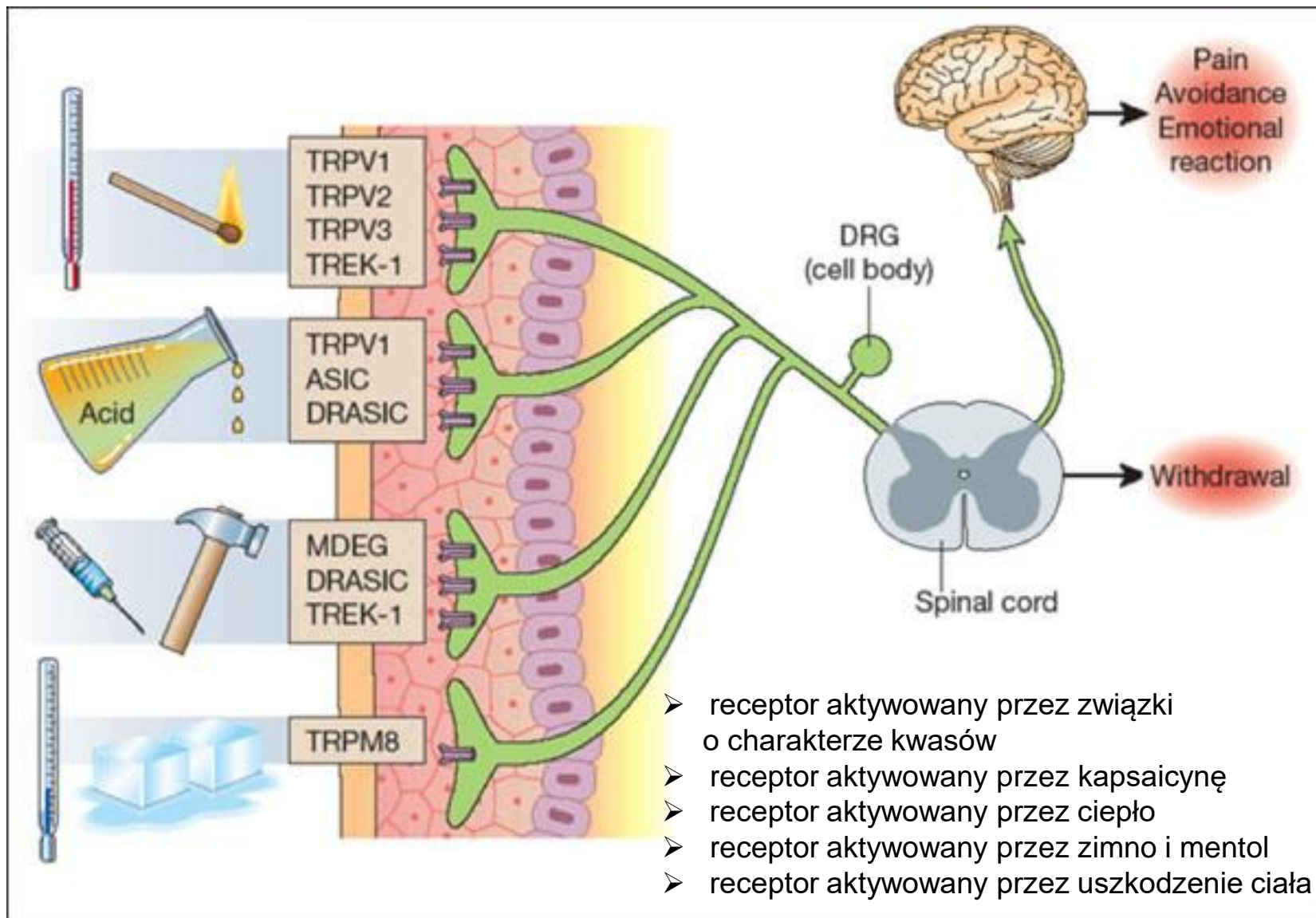
- efekt mechaniczny (*ucisk*)
- efekt chemiczny (*kwasy*)
- efekt termiczny



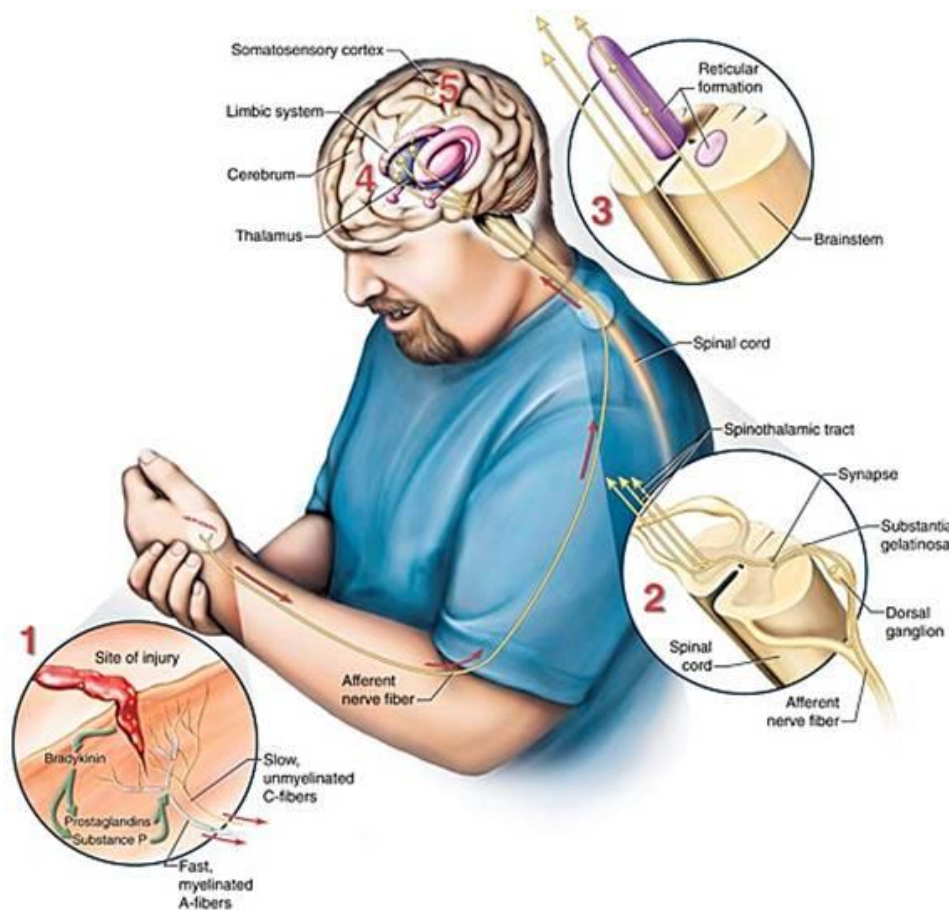
Nieprzyjemny bodziec



RECEPTORY BÓLOWE



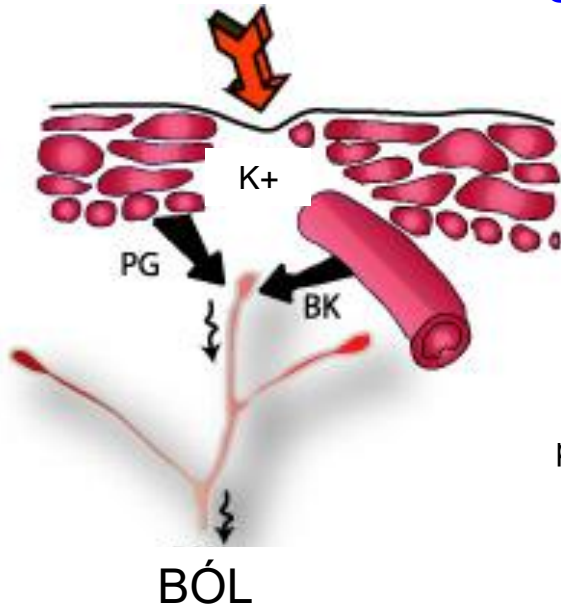
PATOFIZJOLOGICZNY BÓL POCHODZĄCY Z NOCEPTORÓW



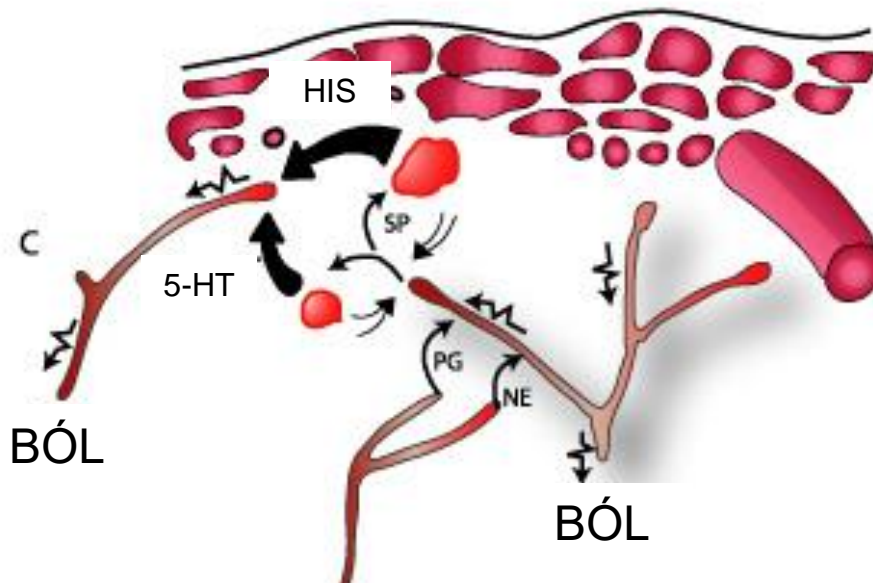
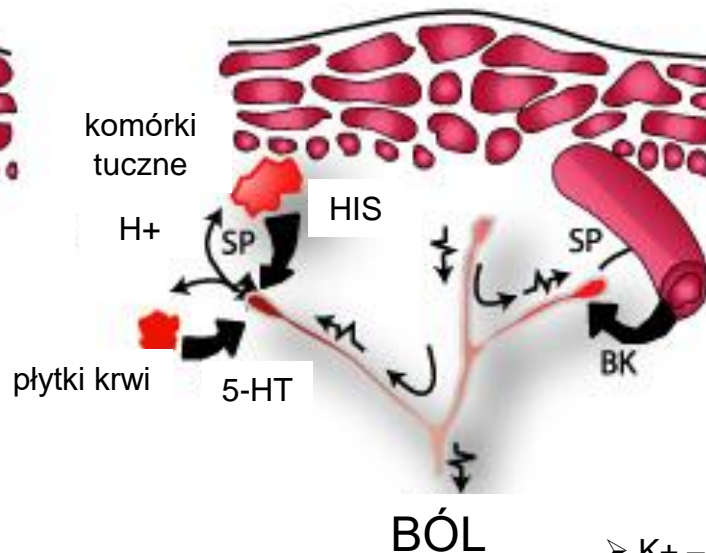
- uszkodzenie mechaniczne
- lokalny proces zapalny

- ból spoczynkowy
- hiperalgezja
- allodynia
 - mechaniczna
 - termiczna
- hipoalgezja

AKTYWACJA



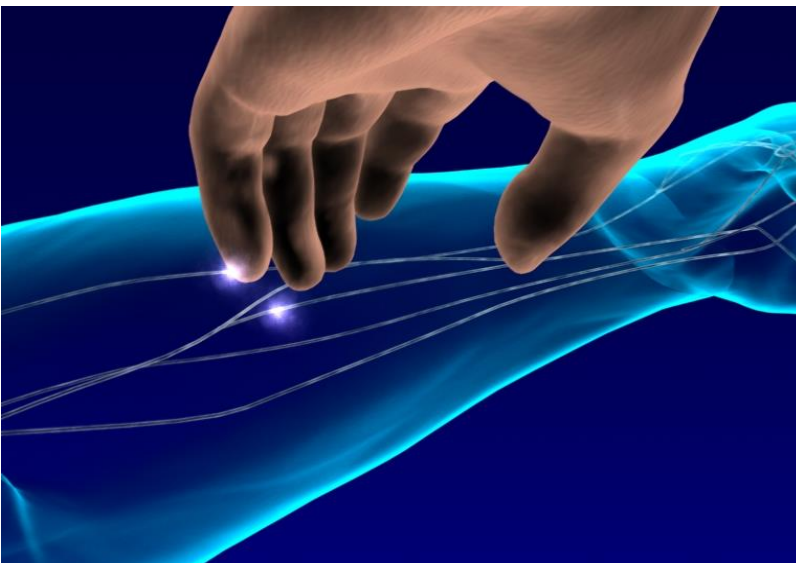
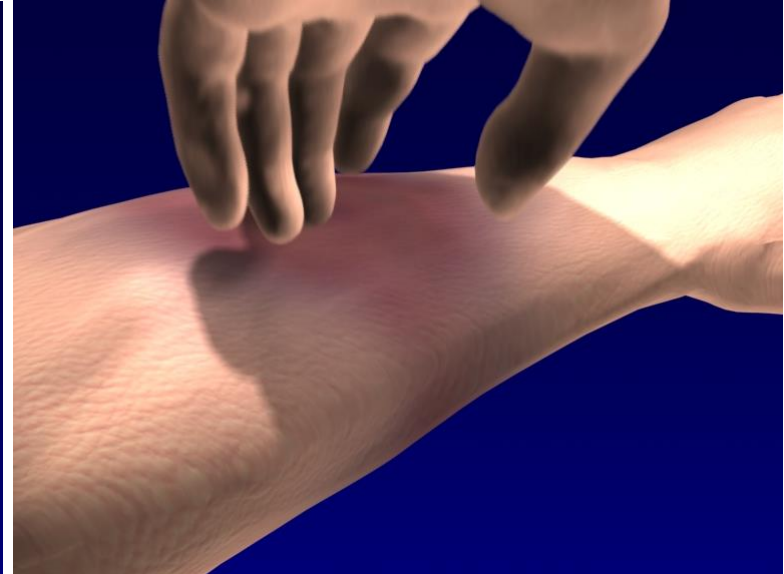
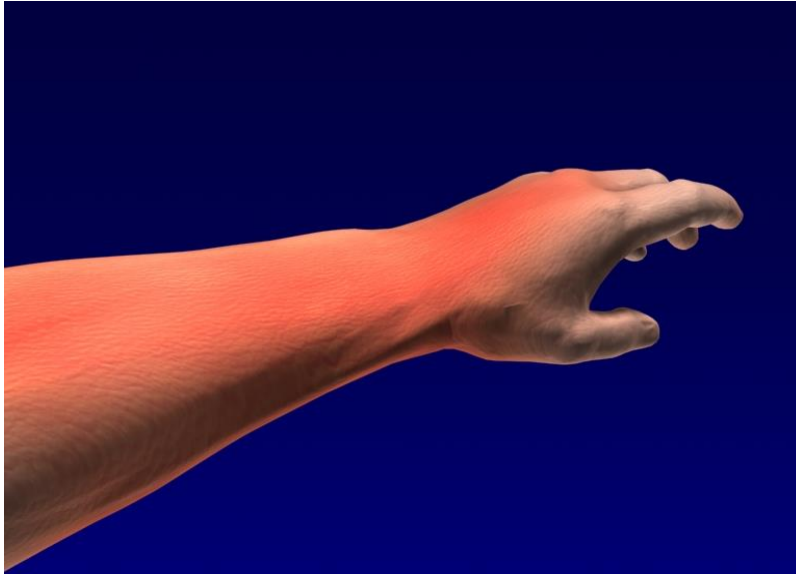
UWRAŻLIWIENIE (SENSYBILIZACJA)



- K+ – jony potasu
- H+ – jony wodoru
- PG – prostaglandyny
- BK – bradykinina
- SP – substancja P
- 5-HT – serotonina
- HIS – histamina

SZERZENIE SIĘ UWRAŻLIWIENIA NOCYCEPTORÓW

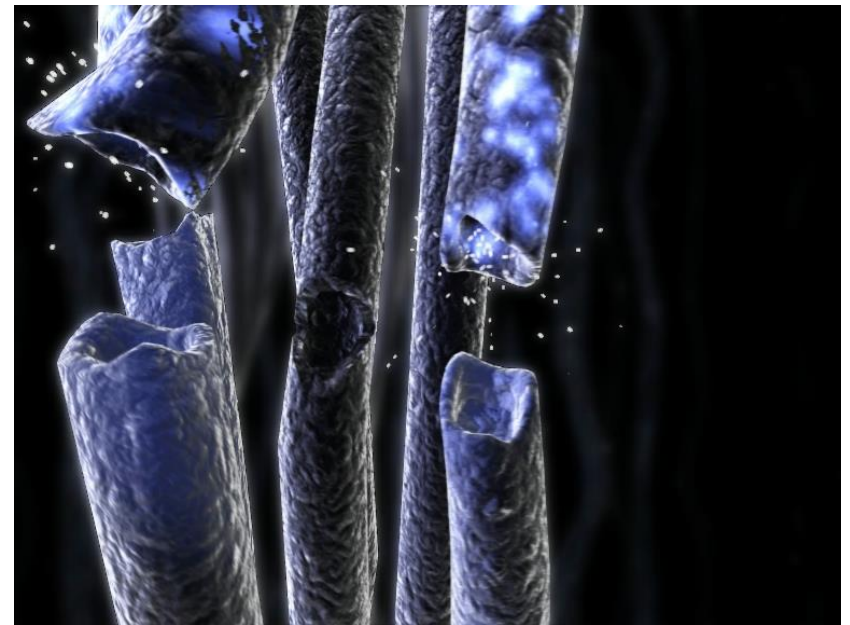
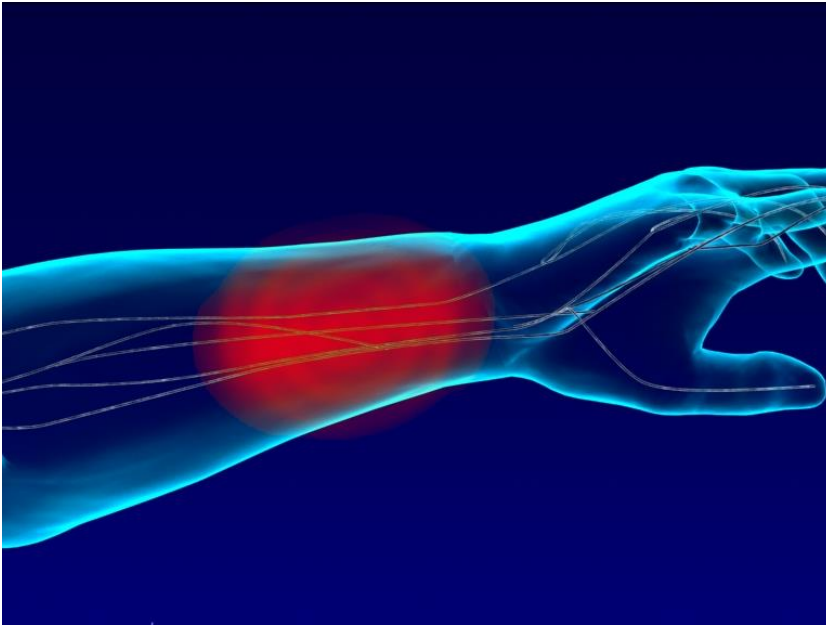
ALLODYNIA



odczuwanie dolegliwości bólowych po zadziałaniu bodźca, który w warunkach prawidłowych nie wywołuje takich odczuć

BÓL NEUROPATYCZNY

uszkodzenie włókien nerwowych (*zmiażdżenie, przecięcie, pozapalne*)



- powstanie nowych białek receptorowych, kanałów jonowych
- generowanie ektopowych impulsów nerwowych
- allodynia dotykowa – niskoprogowe mechanoreceptory
- ruchowe i czuciowe objawy ubytkowe
- ośrodkowe bóle neuropatyczne (*bóle fantomowe*)
- cechy: przeczulica, ból dokuczliwy, stały, tępy, z uczuciem szarpania, kłucia, palenia

BÓL

ze względu na miejsce powstawania:

- **somatyczny** (*ucisk, rozciąganie, zmiana temperatury*)
 - skóra (*ból powierzchniowy*)
 - mięśnie, stawy, kości, tkanka łączna (*ból głęboki*)
- **narządowy** (*wisceralny*) – ból głęboki z towarzyszącymi objawami wegetatywnymi

ze względu na czas utrzymywania się:

- **ostry**
 - pełni funkcję ostrzegawczą
 - ma ograniczony czas trwania (*szybko zanika*)
 - jest dobrze zlokalizowany
 - nasilenie zależy od natężenia bodźca
- **przewlekły**
 - postać długotrwała – powyżej 3 miesięcy (*bóle mięśniowo-stawowe, nowotworowe*)
 - charakter nawracający (*migreny*)
 - istotna rola czynników psychologicznych i środowiskowych



BÓL PRZEWLEKŁY

RECEPTOROWY
(nocyceptywny)

somatyczny

trzewny

paracetamol
NLPZ

NLPZ
spazmolityki

opioidy

opioidy

NIERECEPTOROWY

neuropatyczny
(uszkodzenie struktur
somatosensorycznych
układu nerwowego)

funkcjonalny
(psychogeny-
fibromialgia)

opioidy
leki p-drgawkowe
leki p-depresyjne

leki p-depresyjne
leki p-drgawkowe

opioidy

OCENA NASILENIA BÓLU

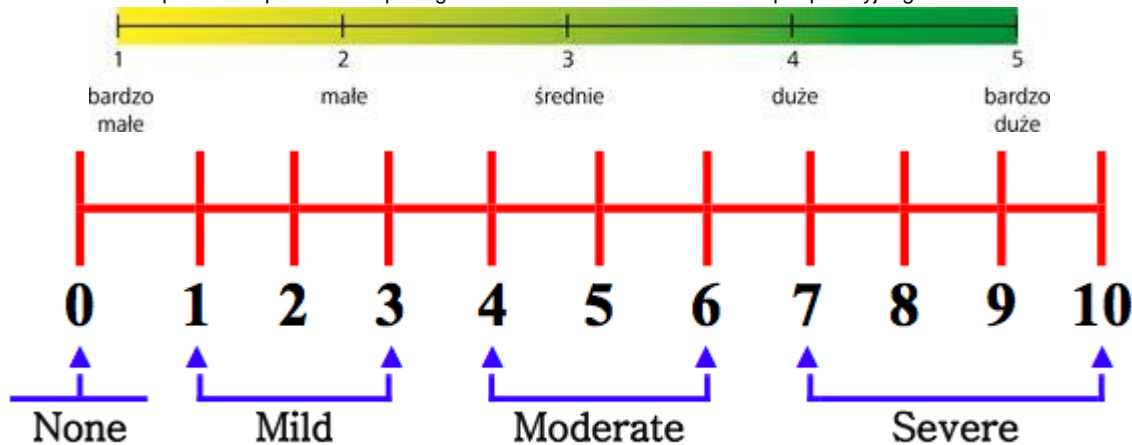


brak bólu



ból nie do zniesienia

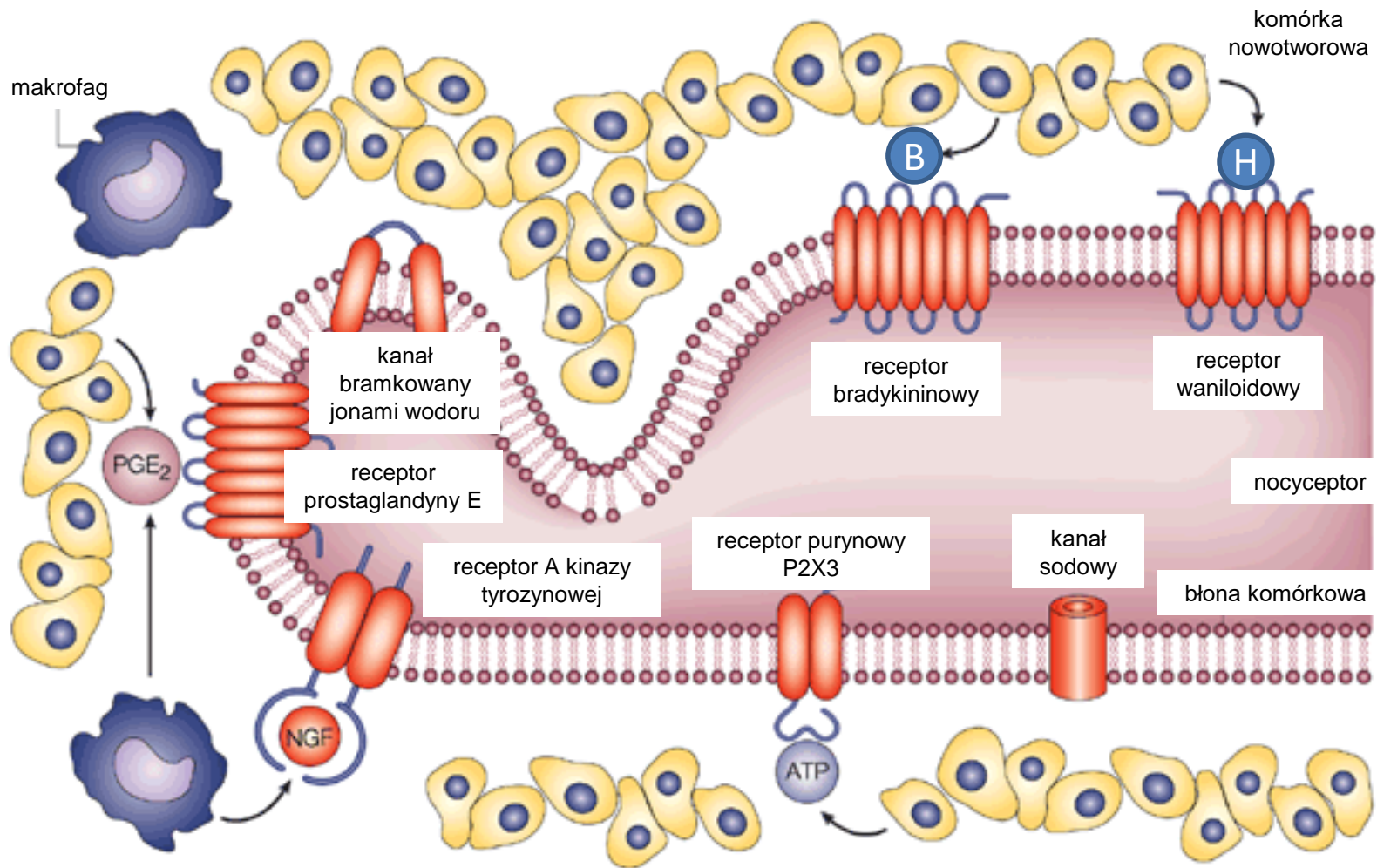
<http://www.szpitalbezbolu.pl/Regularne-monitorowanie-natenia-blu-poooperacyjnego.html>



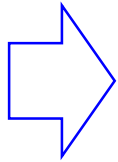


FARMAKOTERAPIA BÓLÓW NOWOTWOROWYCH

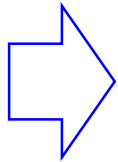
Wytyczne Światowej Organizacji
Zdrowia (WHO),
Zalecenia Europejskiego
Towarzystwa Opieki Paliatywnej



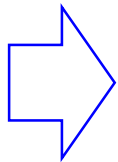
PODZIAŁ LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH



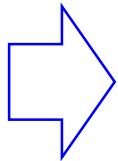
analgetyki nieopiodowe (*paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne*)



słabe opioidy
(*leki wykazujące efekt „pułapowy”*)



silne opioidy



koanalgetyki (*leki uzupełniające*)

STANDARDY WHO W ZAKRESIE LECZENIA BÓLU

Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Onkologicznego
(*European Society for Medical Oncology*)
dotyczące leczenia bólu.

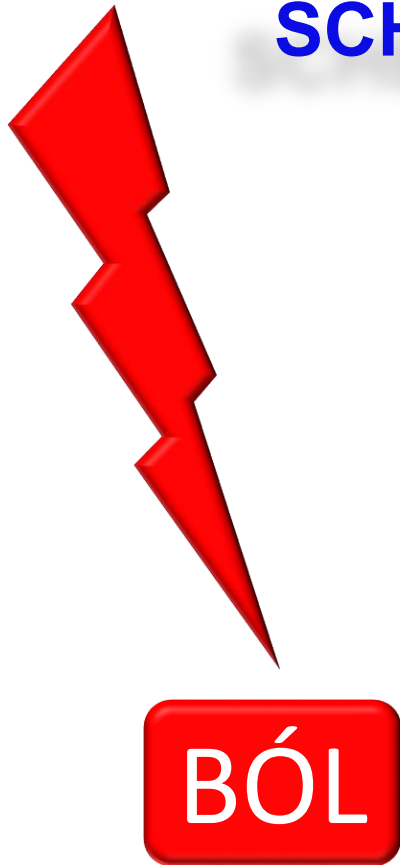


Leki przeciwbólowe należy stosować:

- doustnie - o ile to możliwe (*trzeba pamiętać o alternatywnych drogach podania*)
- według „zegarka” (*w stałych odstępach czasu zależnych od konkretnego preparatu – parametrów farmakokinetycznych*)
- z zapewnieniem dawek „ratujących” na wypadek nasilenia bólu (*samoistny ból przebijający: 1/12-1/6 dobowej dawki opioidu*)
- zgodnie z koncepcją „drabiny” analgetycznej

SCHEMAT TERAPII BÓLU wg WHO

„drabina analgetyczna”



3

- silne leki opioidowe
- +/- nieopiodowe leki p-bólowe
- +/- koanalgetyki

ból nadal się utrzymuje



2

- słabe leki opioidowe
- +/- nieopiodowe leki p-bólowe
- +/- koanalgetyki

ból nadal się utrzymuje



1

- nieopiodowe leki przeciwbólowe
- +/- koanalgetyki

koanalgetyki: leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, leki przeciwdrgawkowe

STRATEGIA LECZENIA BÓLU

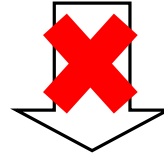
- stosowanie leków silniejszych (*wyższego stopnia*), kiedy słabsze przestają być skuteczne
- regularne podawanie leków (*zgodnie z właściwościami farmakologicznymi w celu zapewnienia stałego stężenia terapeutycznego*)
- kojarzenie leków przeciwbólowych z lekami nasilającymi ich efekt, działającymi przyczynowo lub zmniejszającymi efekty niepożądane
- konieczność zapobiegania i leczenia działań niepożądanych leków przeciwbólowych (*przede wszystkim – zaparcć*)
- wybór drogi podania leków nieprzysparzającej dodatkowych trudności choremu (*zawsze, kiedy to tylko możliwe – droga doustna lub transdermalna*)
- konieczność zwalczania wszystkich dolegliwości związanych z chorobą podstawową
- zapewnienie troskliwej i wszechstronnej opieki choremu

**NIESTEROIDOWE
LEKI
PRZECIWZAPALNE**



FOSFOLIPIDY BŁONY KOMÓRKOWEJ

GLIKOKORTYKOSTEROIDY



fosfolipaza A_2
($FL-A_2$)

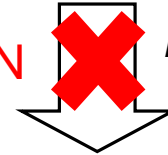
KWAS ARACHIDONOWY

cyklooksygenaza 1
(COX-1)



cyklooksygenaza 2
(COX-2)

ZYLEUTON



lipooksygenaza 5
(LO-5)

NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWZAPALNE

CYKLICZNE
NADTLENKI
(PGH_2)

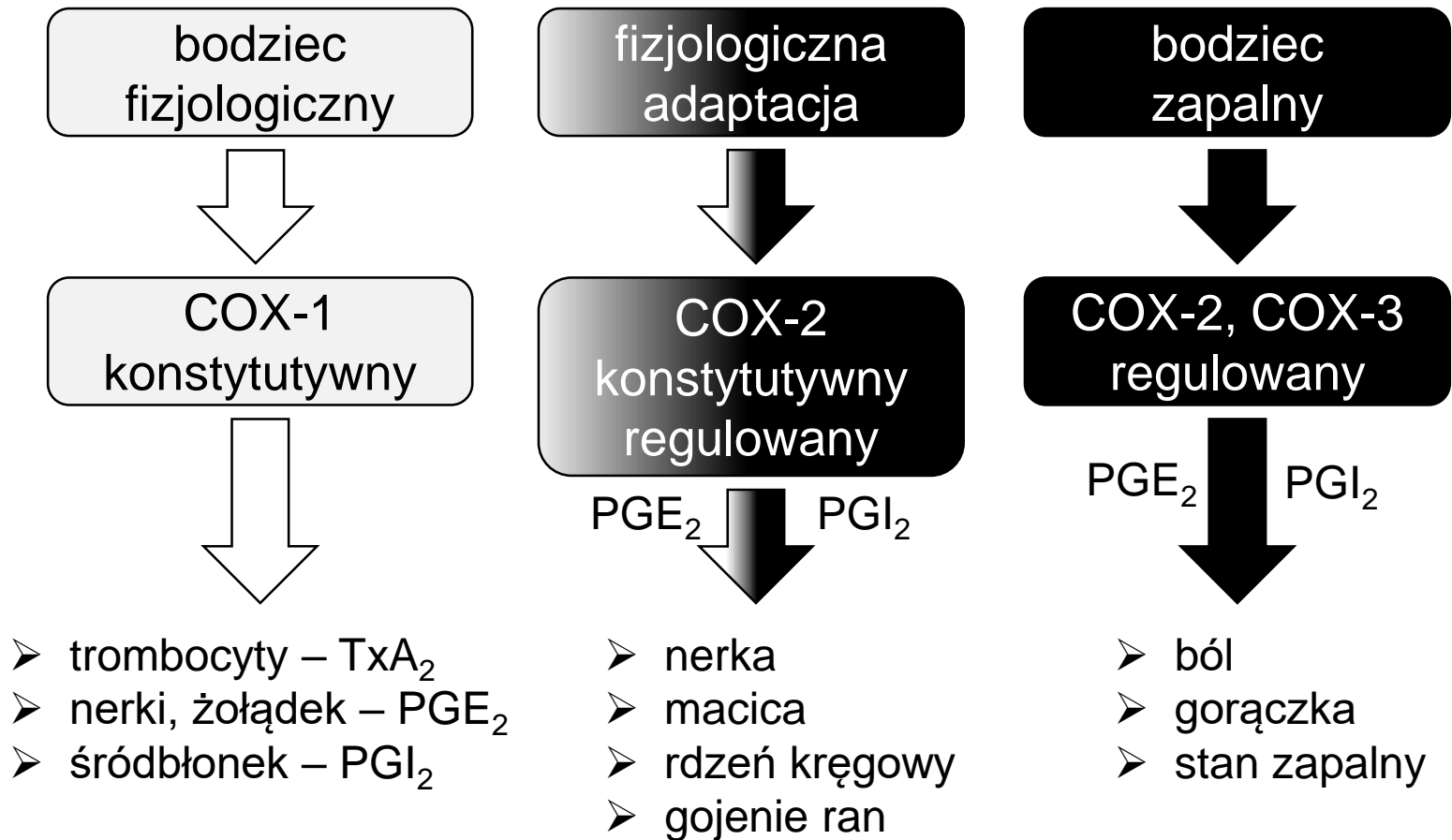
LEUKOTRIENY

prostaglandyny:

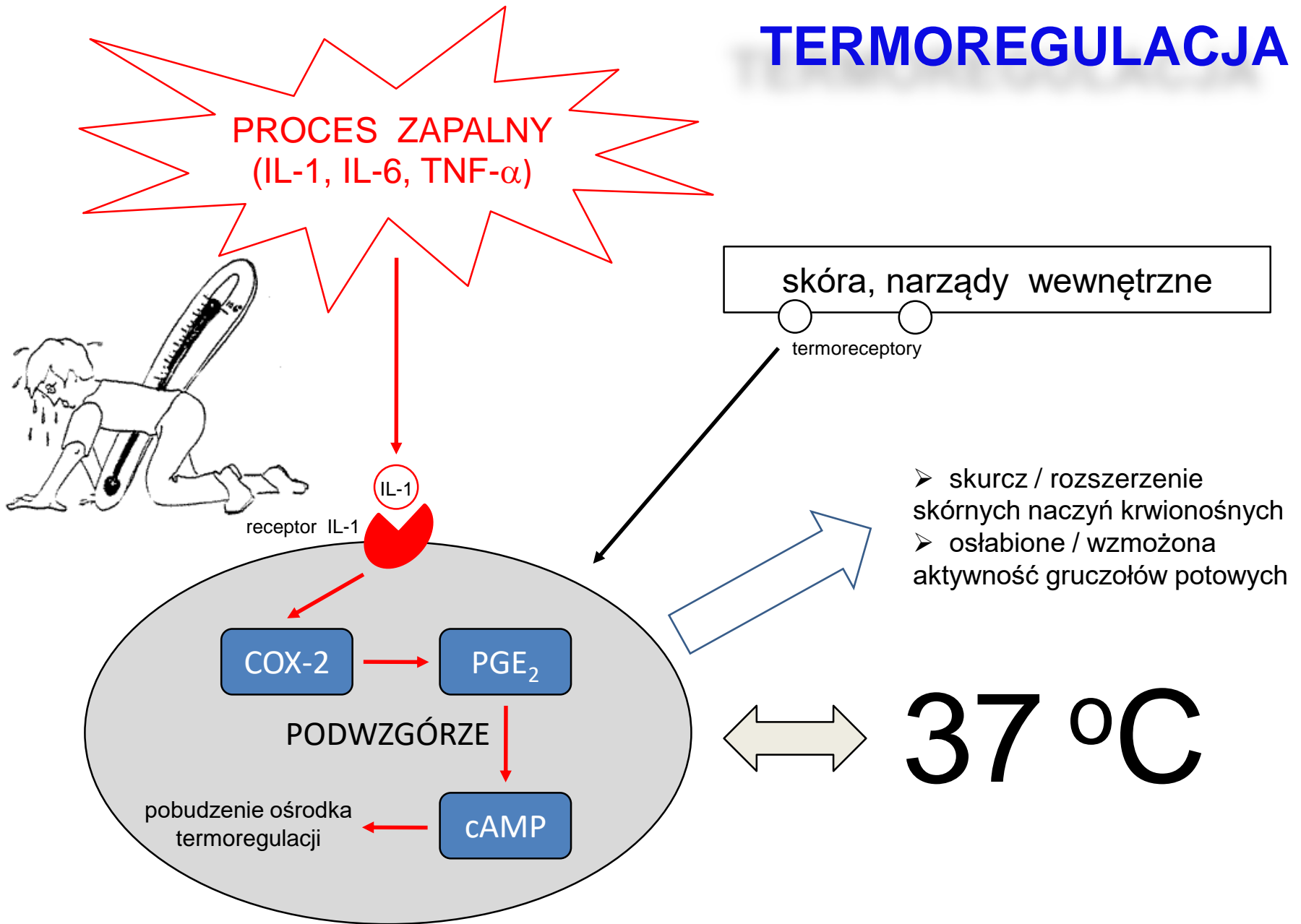
- PGI_2
 - PGE_2
 - PGD_2
 - PGF_2
- tromboksan A_2
(TxA_2)

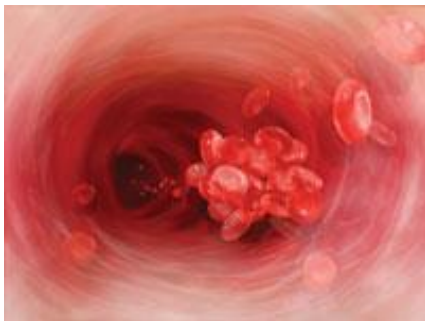
LTB_4
 LTC_4
 LTD_4
 LTE_4

EKSPRESJA, REGULACJA, FUNKCJA COX 1-2-3

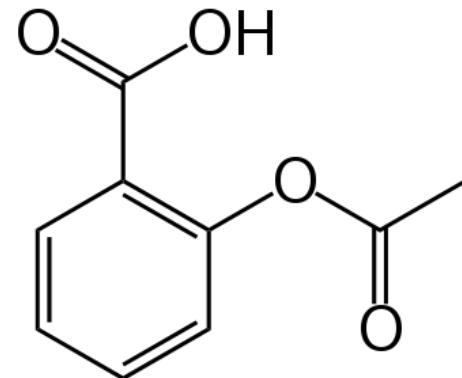


TERMOREGULACJA

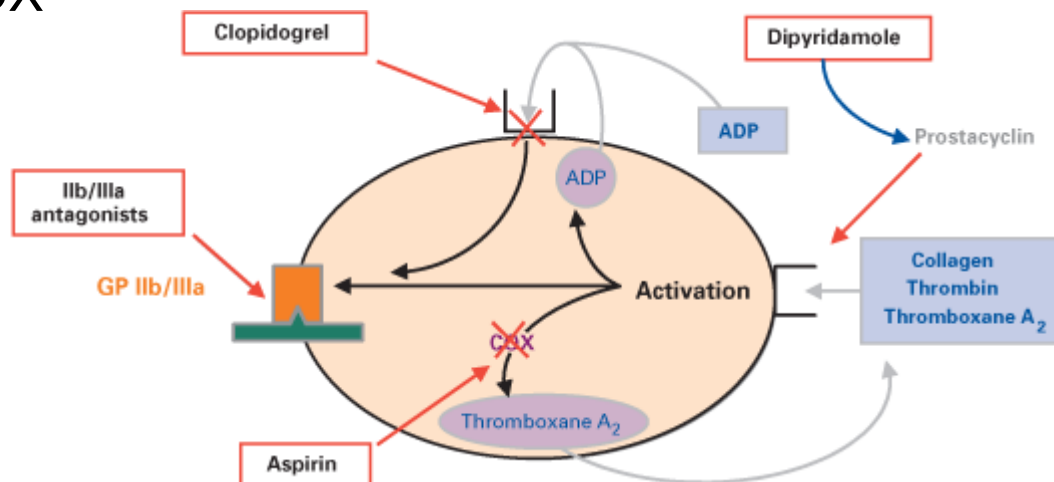




kwas acetylosalicylowy



- najstarszy niesteroidowy lek przeciwzapalny – 1899 rok
- efekt przeciwbólowy, przeciwzapalny i przeciwgorączkowy
- silny inhibitor syntezy tromboksanu (TxA_2): 50-150mg – działanie antyagregacyjne wobec krwinek płytkowych – nieodwracalna blokada trombocytarnej COX



- w dawce 325-500mg działa przeciwbólowo
(*efekt zbliżony do paracetamolu 500mg*)

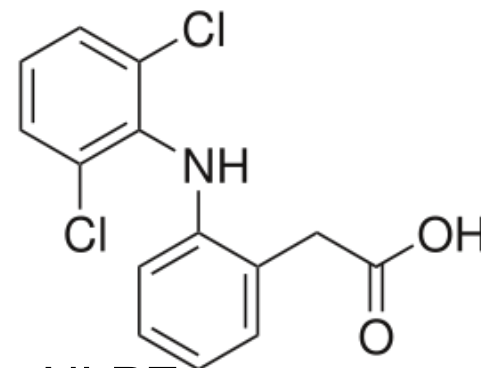
kwas acetylosalicylowy



- działanie przeciwzapalne w dużych dawkach 4g/24godz. (*liczne działania niepożądane*)
- na poziomie żołądka występuje efekt „pułapki jonowej”
- zmniejsza ryzyko wystąpienia raka okrężnicy, choroby Alzheimera
- **działania niepożądane:**
 - dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego:
 - uszkodzenie śluzówki żołądka, mikrokrwawienie, bezobjawowy wrzód żołądka
 - zgaga, nudności
 - u dzieci poniżej 12-16 roku życia istnieje możliwość wystąpienia rzadkiego zespołu Reye'a (*uszkodzenie wątroby z encefalopatią*), szczególnie przy zakażeniach wirusowych (*grypa, odra, różyczka*)
 - duże dawki:
 - zespół salicylowy: dzwonienie w uszach, zawroty głowy, upośledzony słuch, nudności i wymioty
 - może pojawić się wyrównana zasadowica metaboliczna
 - u osób z predyspozycjami może wywołać astmę aspirynozależną

diklofenak

pochodna kwasu fenylooctowego

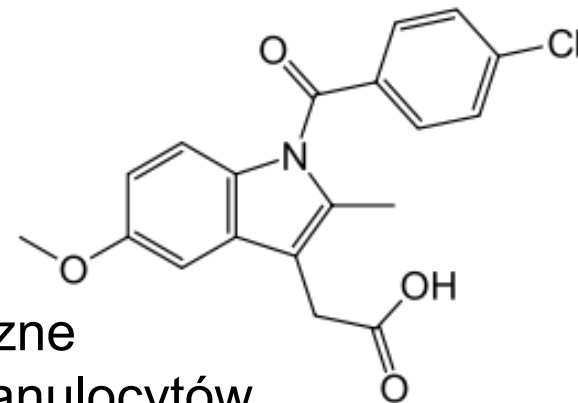


- najpowszechniej stosowany NLPZ w Europie
- uważany za jeden ze skuteczniejszych leków z grupy NLPZ
- działanie przeciwbólowe ma charakter „pułapowy”
- może być stosowany doraźnie (*zwalczanie umiarkowanych bólów*):
 - bolesne miesiączkowanie
 - bóle pooperacyjne
 - dna
- długotrwale w chorobach reumatycznych:
 - reumatoidalne zapalenie stawów
 - choroba zwyrodnieniowa stawów
- zwiększa wydzielenie kwasu moczowego z moczem
- zmniejsza ryzyko wystąpienia raka okrężnicy, choroby Alzheimera
- **działania niepożądane:**
 - wywołuje mniej zaburzeń żołądkowo-jelitowych wobec innych NLPZ
 - wzrost aktywności aminotransferaz
 - zawroty głowy



indometacyna

pochodna kwasu indoloocetowego



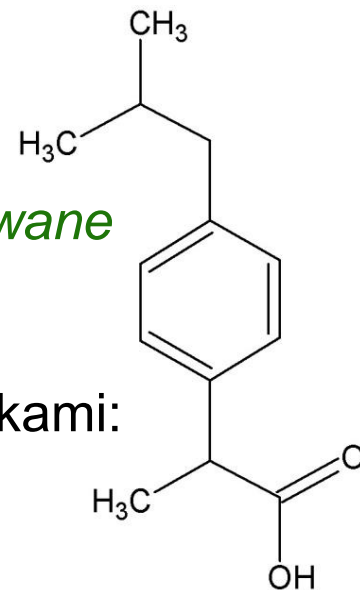
- silne działanie przeciwzapalne, przeciwreumatyczne
- oprócz hamowania COX hamuje chemotaksję granulocytów wielojądrzastych i biosyntezę mukopolisacharydów
- **wskazania:**
 - zaostrzenie reumatoidalnego zapalenia stawów
 - hipertermia w przebiegu białaczek
 - silne hamowanie COX-1 zostało wykorzystane przez neonatologów do zamykania przetrwałego przewodu tętniczego u wcześniaków
- zastosowanie miejscowe w stanach zapalnych: tkanek miękkich, ścięgien, torebek stawowych
- **działania niepożądane:**
 - lek bardzo toksyczny
 - nadżerki, owrzodzenia żołądka i dwunastnicy
 - bóle, zawroty głowy, uczucie zmęczenia
 - ogranicza zdolność obsługi urządzeń mechanicznych



ibuprofen

pochodna kwasu fenylopropionowego

- lek najmniejtoksyczny spośród NLPZ (*stosowanie preferowane przez Europejską Unię Antyreumatyczną*)
- wysoki stopień wiązania z białkami osocza (98%)
- możliwość licznych, niebezpiecznych interakcji z innymi lekami:
 - heparyna – zwiększone ryzyko krwawienia
 - metotrksat – uszkodzenie szpiku kostnego
 - sulfonamidy – uszkodzenie kłębuszków nerkowych



- **zastosowanie:**

- reumatoidalne zapalenie stawów
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa
- rwa kulszowa
- zespół bolesnego barku
- bóle głowy
- bolesne miesiączkowanie
- bóle mięśniowo-stawowe towarzyszące różnym schorzeniom

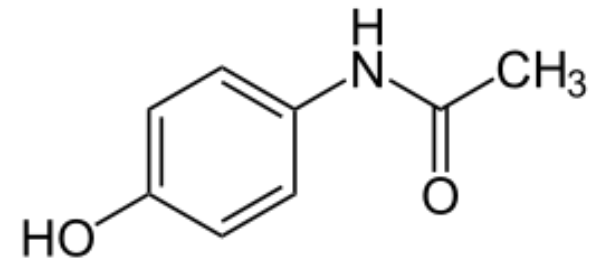
- **działania niepożądane:**

- lek bezpieczny, stosunkowo nieliczne działania niepożądane o niewielkim nasileniu ze strony przewodu pokarmowego

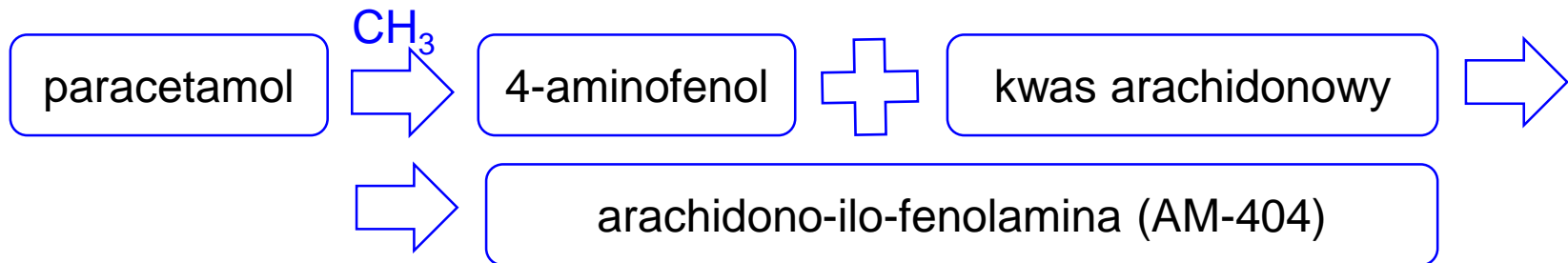


paracetamol

pochodna aniliny

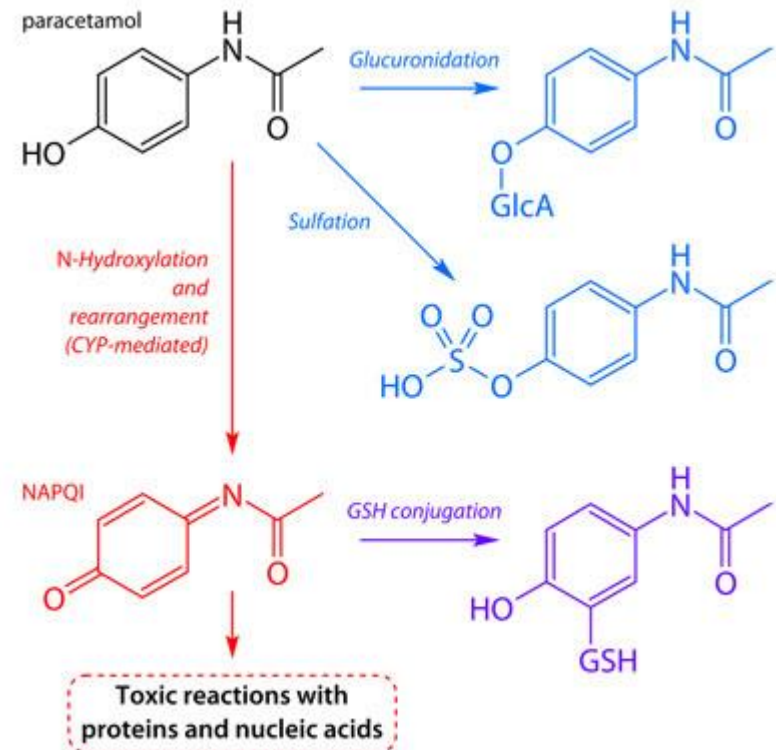


- podstawowy lek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy stosowany u dzieci (*brak działania przeciwzapalnego*)
- **nie modyfikuje „obwodowej” aktywności COX**
- łatwo przenika barierę krew-mózg



- działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe oparte jest o zahamowanie syntezy PGE na poziomie rdzenia kręgowego oraz mózgu stymulowanej bodźcami nocycyptywnymi
- w dawkach terapeutycznych jest dobrze tolerowany, może być stosowany u osób z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy

- wydalany pod postacią glukuronianów i siarczanów
- wysokie dawki – wyczerpanie zdolności sprzęgania z kwasem glukuronowym lub siarkowym, w wyniku mikrosomalnej oksydacji dochodzi do powstawania *N-acetylo-p-benzochinonoiminy*
- w nieuszkodzonym hepatocycie *N-acetylo-p-benzochinonoimina* „buforowana” jest przez grupy **sulfhydrylowe glutationu (SH)** powstają nietoksyczne koniugaty (*dramatyczny spadek glutationu*)
- w niewydolnym hepatocycie dochodzi do wyczerpania mechanizmów kompensacyjnych i jego martwicy
- leczenie zatrucia paracetamolem: ***N-acetylocysteina (Solmuco)***
- zastosowanie:
 - terapia umiarkowanych bólów
 - leczenie stanów gorączkowych



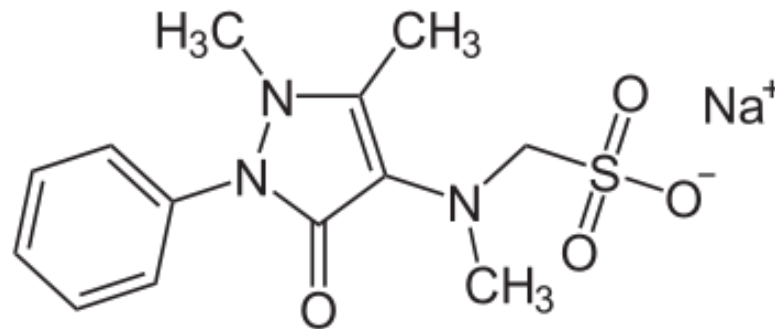
paracetamol

- **przeciwwskazania:**
 - ciężkie upośledzenie funkcji wątroby i nerek
 - niedokrwistość
 - niedobór dehydrogenazy G-6-P
- **działania niepożądane:**
 - rzadko reakcje alergiczne
 - uszkodzenie szpiku (*neutro-, trombo-, pancytopenia*)



metamizol

pochodna pirazolonu



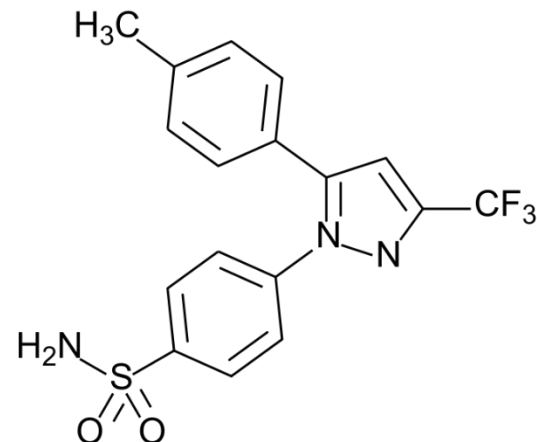
- silne działanie przeciwbólowe
- słaby efekt przeciwzapalny porównaniu z innymi NLPZ
- dodatkowe działanie spazmolityczne
- hamowanie, głównie w rdzeniu kręgowym i mózgu COX-1-2-3
- **stymulacja w uwalnianiu endogennych endorfin?**
(Herman Z.: Farmakologia i farmakoterapia dla lekarzy. PZWL 2007)
- podanie dożylnie – powolna iniekcja lub krótkotrwały wlew
- wskazania:
 - lek interwencyjny – ostre bóle przebijające
 - bóle pochodzenia otrzewnowego
 - kolka nerkowa, wątrobowa, jelitowa
- wydalany przez nerki (**obserwowane czasami czerwone zabarwienie moczu spowodowane metabolitem metamizolu – kwasem rubazonowym**)
- **działania niepożądane:**
 - możliwość wywołania agranulocytozy (0.01%)



celekoksyb

poходna sulfonamidów

- inhibitor **COX-2** (*ok. 1000 razy silniej niż COX-1*)
- biodostępność (p.o.): 50-70%
- metabolizm przez układ **CYP2C9** do nieczynnych substancji
- wskazania:
 - terapia rodzinnej polipowatości gruczołakowatej jelita grubego (*FAP – familial adenomatous polyposis*)
 - reumatoidalne zapalenie stawów (*z wykluczeniem chorych kardiologicznych: miażdżycy, nadciśnienie tętnicze*)
 - zapalenia kostno-stawowe (*ograniczenie jak wyżej*)
- **działania niepożądane:**
 - zaburzenia żołądkowo-jelitowe (*biegunki, niestrawność, uczucie ucisku w nadbrzuszu*)
 - bóle głowy
 - obwodowe obrzęki
 - wzrost ciśnienia tętniczego krwi
 - epizody natury sercowo-naczyniowej



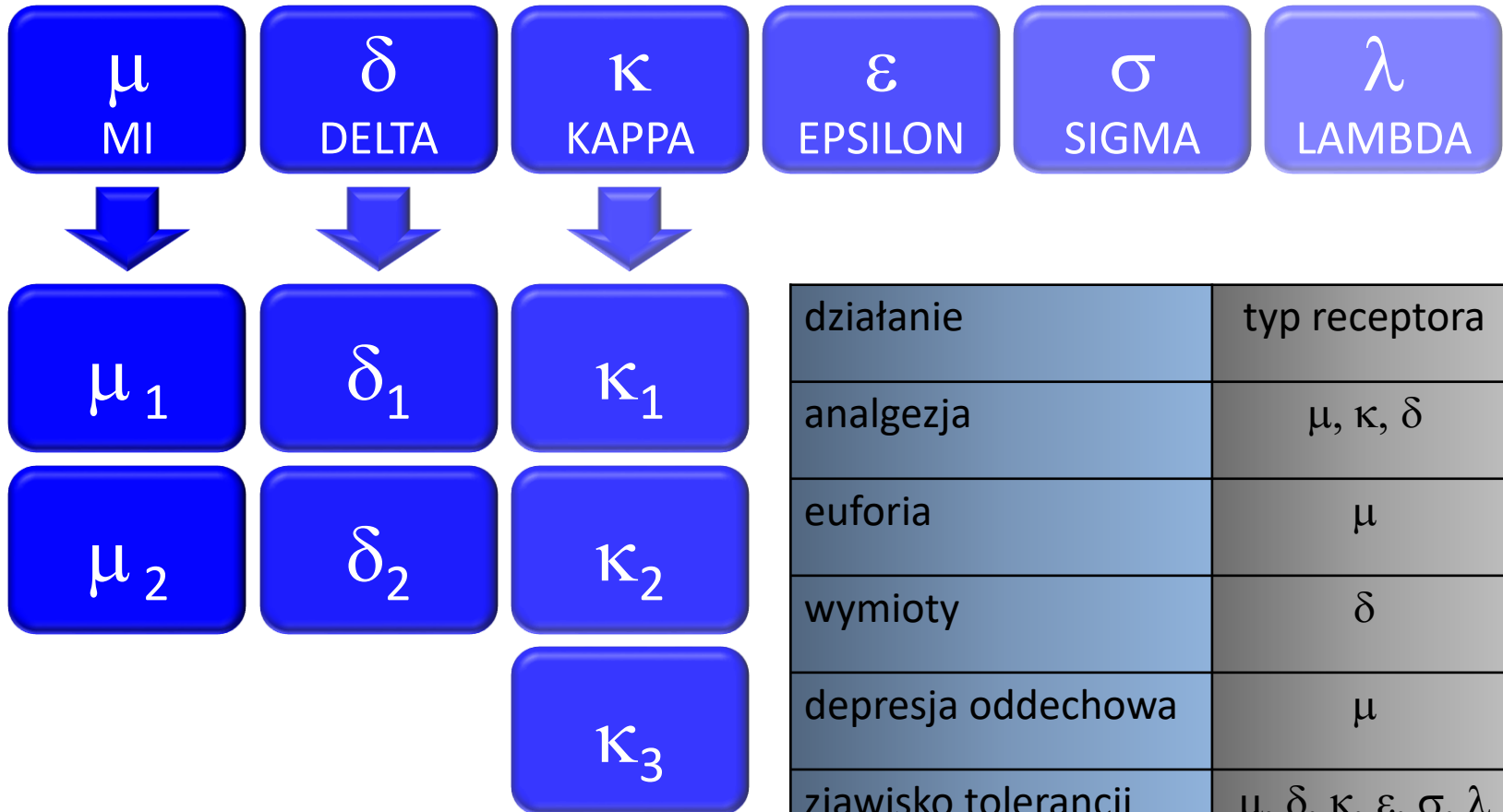
lek	dawka p-bólowa	maksymalna dawka	uwagi
kwasy acetylosalicylowy <i>Aspiryna</i>	325-650mg (p.o.)	4000mg	umiarkowane działanie p-bólowe,
diklofenak <i>Voltaren</i>	50mg (p.o.)	150mg	porównywalny do kwasu acetylosalicylowego, dłuższe działanie
ibuprofen <i>Ibuprom</i>	200-400mg (p.o.)	2400mg	200mg odpowiada 650mg paracetamolu, 400mg porównywalne do połączeń paracetamolu z kodeiną
ketoprofen <i>Ketonal</i>	25-75mg (p.o.)	300mg	25mg porównywalne z 400mg ibuprofenu i silniejsze działanie niż 650mg aspiryny, 50mg silniejsze niż połączenie paracetamolu z kodeiną
kwasy mefenamowy <i>Mefacit</i>	250-500mg, (p.o.)	1250mg	porównywalny do paracetamolu, lepsze efekty w bolesnym miesiączkowaniu
meloksikam <i>Meloxic</i>	7.5-15mg (p.o.)	15mg	zarejestrowany do wskazań: choroba zwyrodnieniowa stawów, reumatoidalne zapalenie stawów

lek	dawka p-bólowa	maksymalna dawka	uwagi
nabumeton <i>Coxalgan</i>	500-1000mg (p.o.)	2000mg	zarejestrowany do wskazań: choroba zwyrodnieniowa stawów, reumatoidalne zapalenie stawów
naproksen <i>Naproxen 500</i>	250-500mg, (p.o.)	1000mg	250mg porównywalne do 650mg paracetamolu, dłuższe działanie
celekoksib <i>Celebrex</i>	200-400mg (p.o.)	400mg	selektywny inhibitor COX-2, odpowiada 550mg naproksenu lub 400mg ibuprofenu
paracetamol <i>Apap</i>	500-1000mg (p.o.)	4000mg	działanie p-bólowe porównywalne do kwasu acetylosalicylowego, brak działania p-zapalnego
metamizol <i>Pyralginum</i>	500-1000mg (p.o., i.m., i.v.)	3000mg	bardzo przydatny lek interwencyjny, bóle kolkowe, przebijające, brak efektu przeciwzapalnego

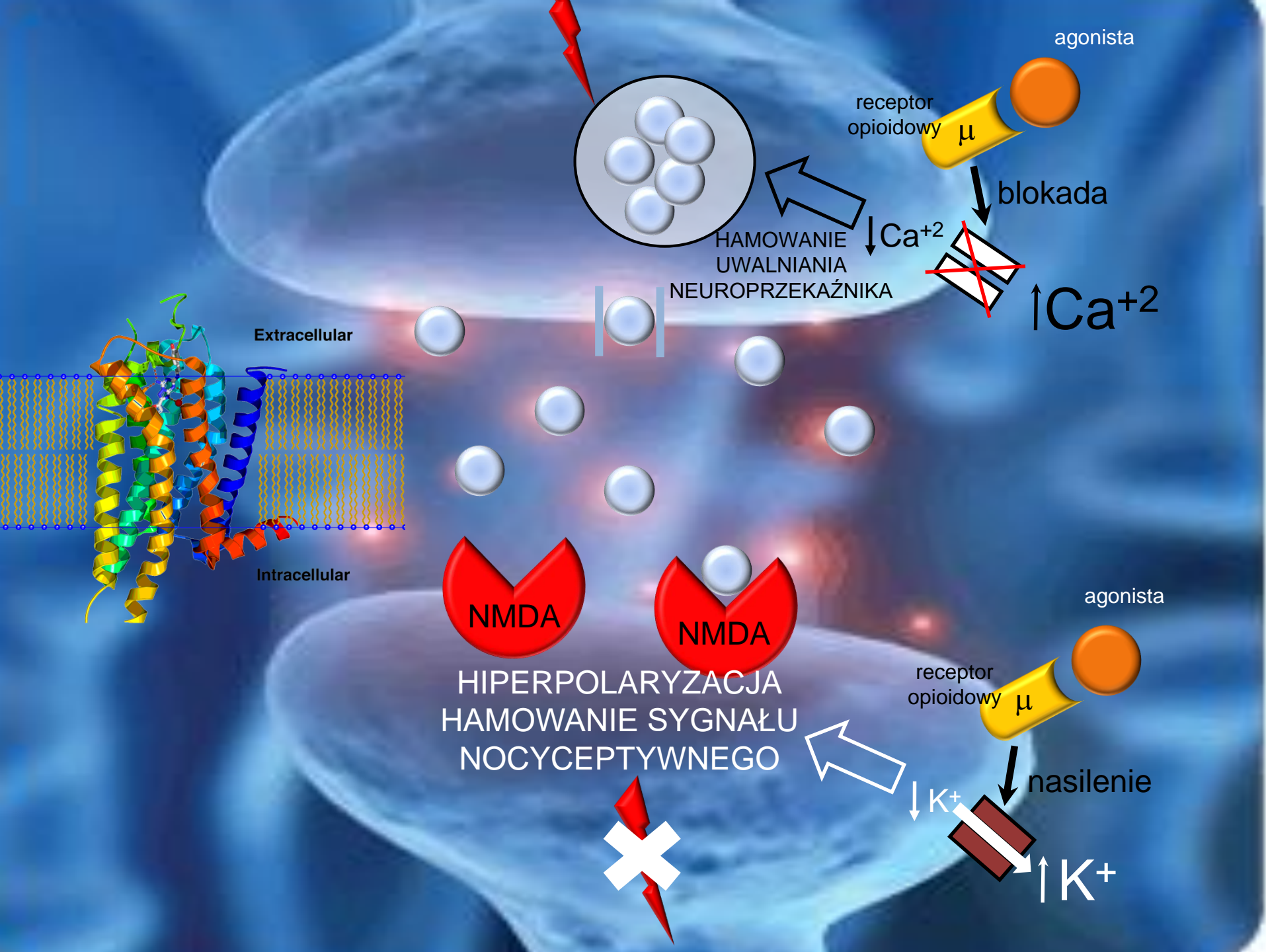
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE



RECEPTORY OPIOIDOWE



działanie	typ receptora
analgezja	μ, κ, δ
euforia	μ
wymioty	δ
depresja oddechowa	μ
zjawisko tolerancji	μ, δ, κ, ε, σ, λ



OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE

EFEKTY OŚRODKOWE

- **analgezyja** – hamowanie przekąźnictwa bólowego na poziomie rdzenia kręgowego oraz ośrodkowego układu nerwowego (*układ limbiczny*)
- **sedacja**
- **anksjoliza** (*usunięcie uczucia strachu i zagrożenia*)
- **euforia lub dysforia** (*w zależności od stanu „wyjściowego” nastroju*)
- **depresja oddechowa** – zahamowanie ośrodka oddechowego (*brak tolerancji*)
- **działanie przeciwkaszlowe** – blokowanie ośrodka kaszlu
- **wzrost napięcia mięśni**
- **wymioty** – pierwszy efekt indukowanie wymiotów, kolejne dawki hamują ośrodek wymiotny
- **zwężenie źrenic** – pobudzenie przywspółczulnej części jądra nerwu okoruchowego
- **działanie antydiuretyczne** – wzrost wydzielania hormonu antydiuretycznego

OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE

EFEKTY OBWODOWE

- **analgeza** – stymulacja obwodowych receptorów opioidowych
- **opóźnione opróżnianie żołądka** – synergizm z lekami, które wchłaniane są w żołądku
- **zaparcia** - osłabienie perystaltyki przewodu pokarmowego, wzrost napięcia mięśni gładkich
- **skurcz zwieraczy w obrębie dróg żółciowych**
- **zwiększenie napięcia mięśniówki oraz zwieraczy pęcherza moczowego** – zatrzymanie moczu
- **zaburzenia ortostatyczne** – obniżenie napięcia mięśniówki naczyń krwionośnych
- **uwalnianie histaminy** – zaczerwienienie skóry, świąd, skurcz oskrzeli (*nasilenie dolegliwości astmatycznych*)

OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓŁOWE

	receptory opioidowe		
	μ	δ	κ
morfina	+++	+	++
metadon	+++	++	+
oksykodon	++		++
fentanyl	+++		
sufentanyl	+++	+	+
tramadol	++	+	+
nalbufina	+	+	++
buprenorfina	++ (cz)	-	---
nalokson	---	--	--
naltrekson	---	--	--

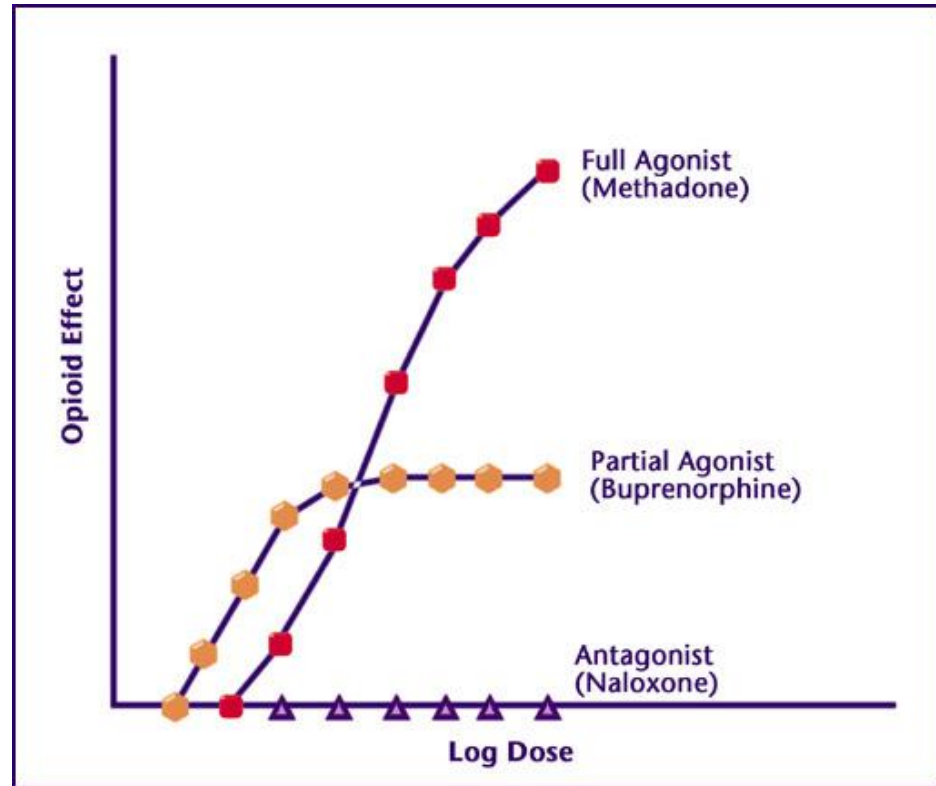
PEŁNY I CZĘŚCIOWY AGONISTA

$$\alpha = \frac{E_A}{E_m}$$

α - relatywna aktywność wewnątrzna (wartość maksymalna = 1)

E_A – efekt wywołany przez dany ligand

E_m – maksymalny efekt możliwy w danym układzie biologicznym



http://www.naabt.org/education/technical_explanation_buprenorphine.cfm

- pełny agonista: $\alpha = 1$
- częściowy agonista: $1 > \alpha > 0$

LEKI PODSTAWOWE SŁABE OPIOIDY

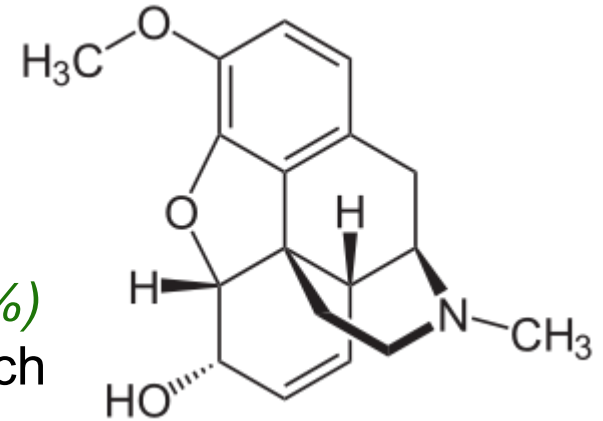


- kodeina
- dihidrokodeina
- tramadol



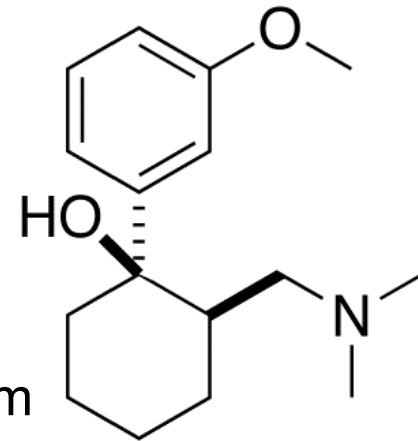
kodeina

- alkaloid fenantrenowy
- demetylacja kodeiny przy udziale izoenzymu **CYP2D6** powoduje powstanie morfiny (5-10%)
- nasila przeciwbólowe działanie nieopioidowych leków przeciwbólowych
- potęguje działanie antykoagulacyjne doustnych leków przeciwzakrzepowych, inhibitorów MAO
- alkohol etylowy może spotęgować działanie sedatywne kodeiny
- antagoniści receptorów H1, benzodiazepiny, barbiturany oraz neuroleptyki (*pochodne fenotiazyny*) nasilają depresyjne działanie kodeiny na ośrodkowy układ nerwowy
- **działania niepożądane:**
 - senność, osłabienie, zawroty głowy, zaparcie, spowolnienie rytmu oddechowego (*najczęściej u osób w wieku podeszłym i dzieci*)
 - w większych dawkach euforia lub nadmierne uspokojenie
 - reakcje alergiczne, wysypka, świąd skóry
 - tolerancja i uzależnienie (*typu morfinowego*)



tramadol

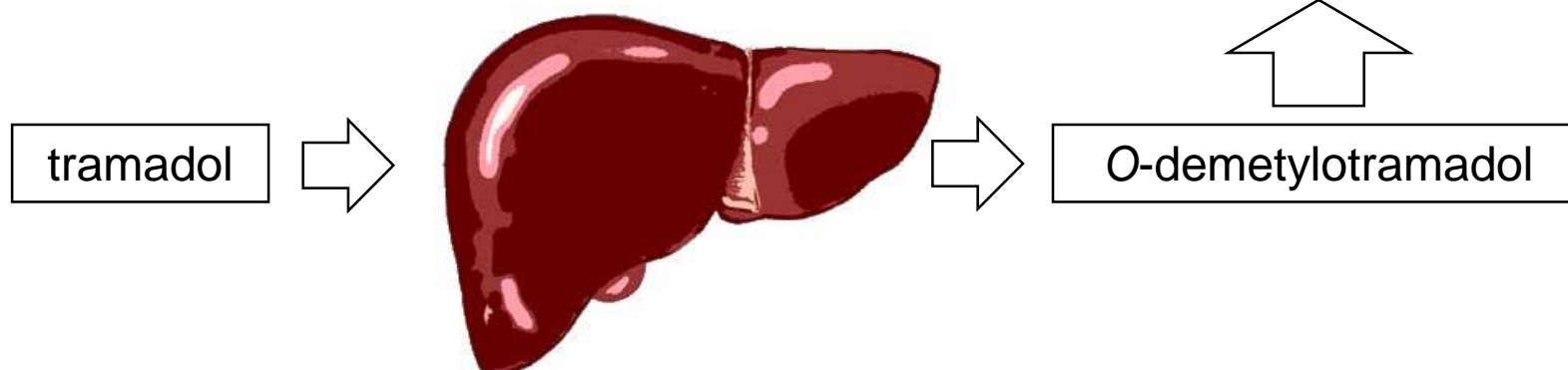
- przeciwbólowy syntetyczny lek opioidowy – należy do najczęściej używanych opioidów
- agonista receptorów opioidowych o działaniu niewybiórczym: μ , δ i κ , ze szczególnym powinowactwem do receptora μ
- powinowactwo do receptora μ jest 6000 razy słabsze od morfiny, 1000 razy słabsze od metadonu i 10 razy słabsze od kodeiny w OUN
- nasila przeciwbólowe działanie nieopiodowych leków przeciwbólowych
- mechanizm działania przeciwbólowego jest złożony i wykracza poza receptory opioidowe - hamowanie wychwytu zwrotnego 5-HT i NA w synapsach zstępującego układu hamowania bólu na poziomie rdzenia
- posiada również komponentę antagonistyczną wobec receptora μ , co czyni go słabym opioidem z typowym efektem „pułapowym”
- jako częściowy agonista nie ma zastosowania w terapii zastępczej, gdyż wywołuje objawy odstawienne u osób uzależnionych od alkaloidów fenantrenowych opium
- niecelowe jest łączenie kodeiny z tramadolem na drugim stopniu drabiny analgetycznej



O-demetylotramadol:

- 200 razy silniejsze wiązanie z receptorem opioidowym μ niż tramadol
- 6 razy silniejszy efekt przeciwbólowy

CYP2D6 cytochromu P450



- **działania niepożądane:**

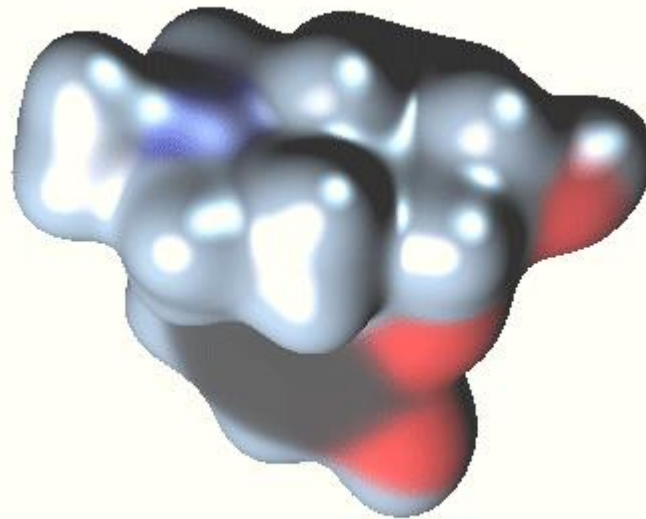
- euforia, uczucie zmęczenia i oszołomienia, zaburzenia nastroju
- drgawki (*napady z utratą świadomości*)
- ograniczenie sprawności psychofizycznej
- zaparcia
- spowolnienie rytmu oddechowego, wzrost ciśnienia tętniczego
- tolerancja i uzależnienie (*po nagłym odstawieniu mogą wystąpić objawy abstynencji*)

LEKI PODSTAWOWE – SŁABE OPIOIDY

Nazwa leku	Dawkowanie	Uwagi
kodeina <i>Codeinum phosphoricum</i>	30-60mg co 4 godziny	Zaparcia mogą stanowić istotny problem.
tramadol <i>Tramadol</i>	50-100 mg co 4 godziny	Złożony mechanizm działania, korzystny w leczeniu bólów niereceptorowych. Działania niepożądane mniej nasilone niż w przypadku kodeiny.
tramadol tabletki o przedłużonym działaniu <i>Tramal</i>	100,150, 200 mg co 12 godzin	j.w.



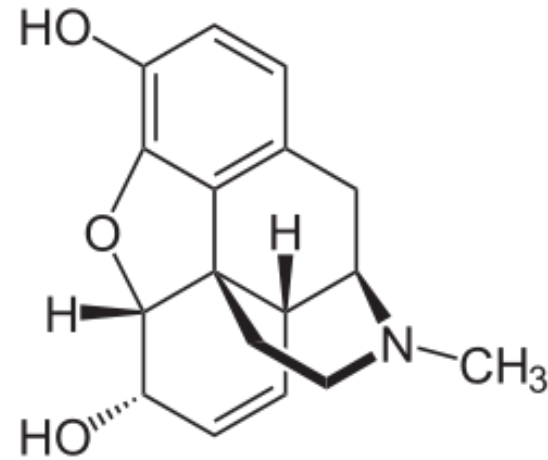
LEKI PODSTAWOWE – SILNE OPIOIDY



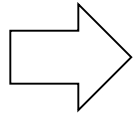
morfina

morfina

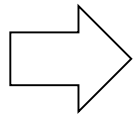
- alkaloid wchodzących w skład opium
- agonista **receptora μ (+++), κ (++)**, δ (+)
- działanie narkotyczne (*odurzające*), przeciwbólowe, przeciwkaszlowe, przeciwbiegunkowe, działa depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy
- β -adrenolityki i leki przeciwhistaminowe nasilają działanie depresyjne morfiny na OUN
- najważniejszy i najczęściej stosowany lek w średnio i bardzo nasilonych stanach bólowych (*nowotwory, traumatologia, bóle przeszywające itp.*)
- dopuszczalne jest sporadyczne użycie morfiny jako preparatu przeciwkaszlowego przy wyczerpującym kaszlu u chorego ze zranioną opłucną
- niezadawalające efekty w terapii bólu neuropatycznego



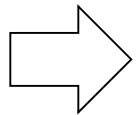
intensywne leczenie bólu towarzyszącego ostremu incydentowi wieńcowemu – zawał mięśnia sercowego



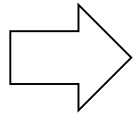
efekt przeciwbólowy



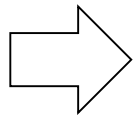
umiarkowane zwolnienie czynności mięśnia sercowego
(*wzrost napięcia nerwu błędnego*)



rozszerzenie łożyska żylnego



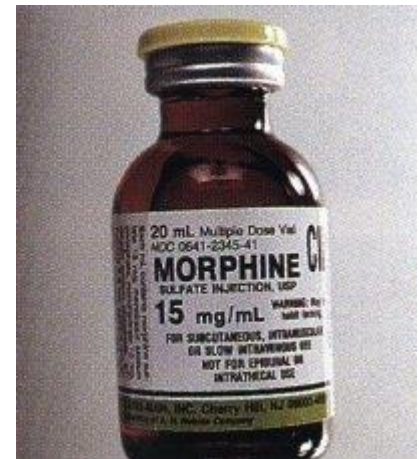
obniżenie ciśnienia skurczowego krwi



zmniejszenie zużycia tlenu przez serce

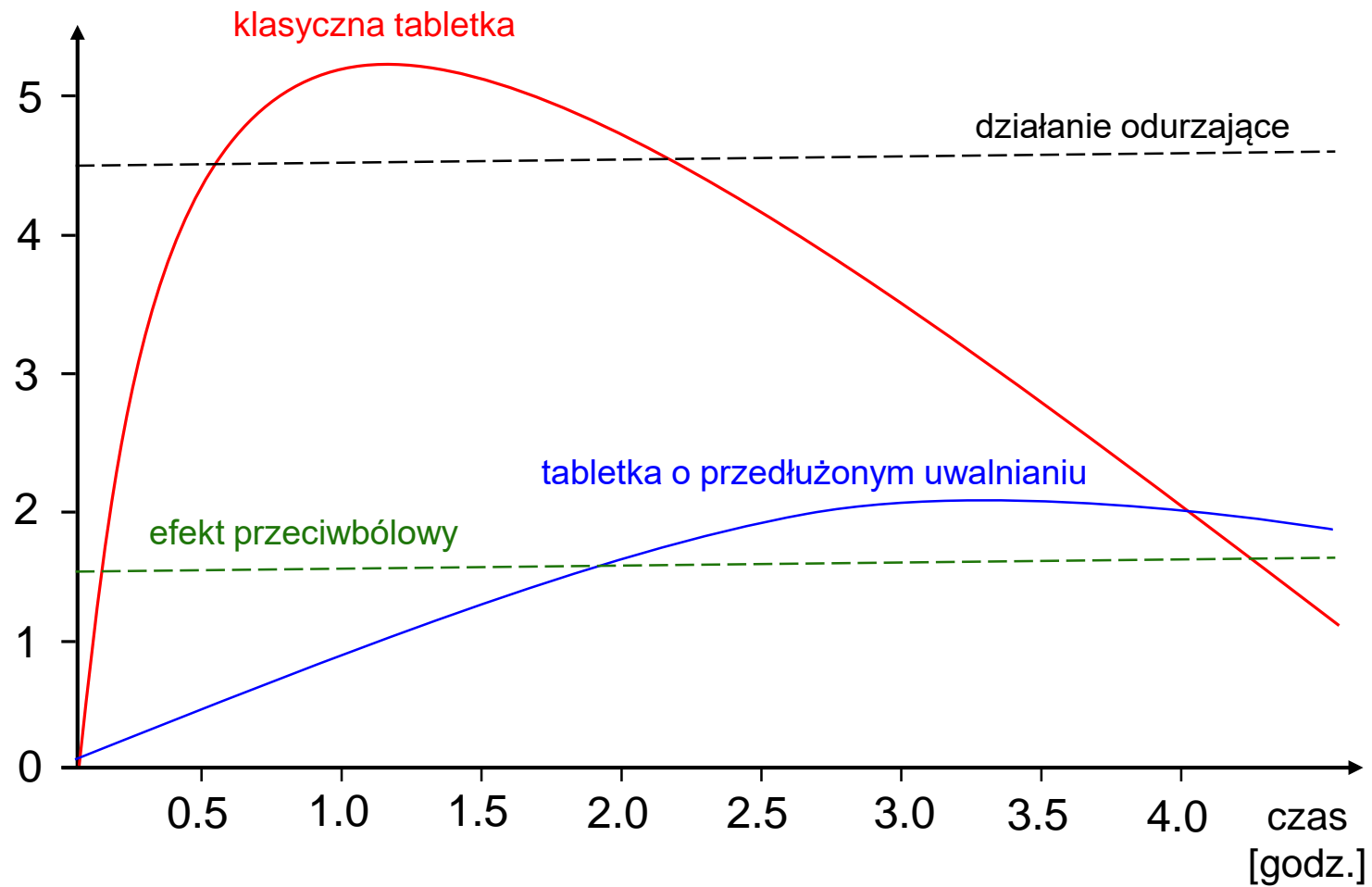
morfina

- wykazuje synergizm z innymi depresantami OUN (*anestetyki, opioidowe leki przeciwbólowe, leki uspokajające, nasenne, alkohol*), przez co ich łączne stosowanie może doprowadzić do spadku ciśnienia tętniczego, nadmiernej sedacji, śpiączki i bezdechu
- **działania niepożądane:**
 - bradykardia, spadek ciśnienia
 - wymioty, nudności, zaparcia
 - trudności w oddawaniu moczu
 - euforia (*preparaty podawane parenteralnie*)
 - zaburzenie sprawności psychicznej, objawy psychotyczne
 - nadmierna senność
 - tolerancja i uzależnienie
 - zaparcia nie podlegające zjawisku tolerancji



kinetyka morfiny

stężenie leku



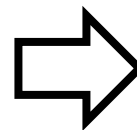


oksykodon

oksykodon

+

nalokson

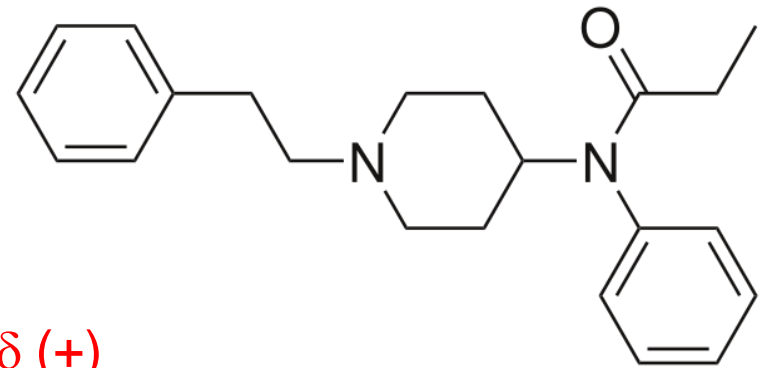


TARGIN

biodostępność po podaniu doustnym:

- oksykodon 80%
- nalokson: 2% (metabolizm wątrobowy: 97%)

fentanyl



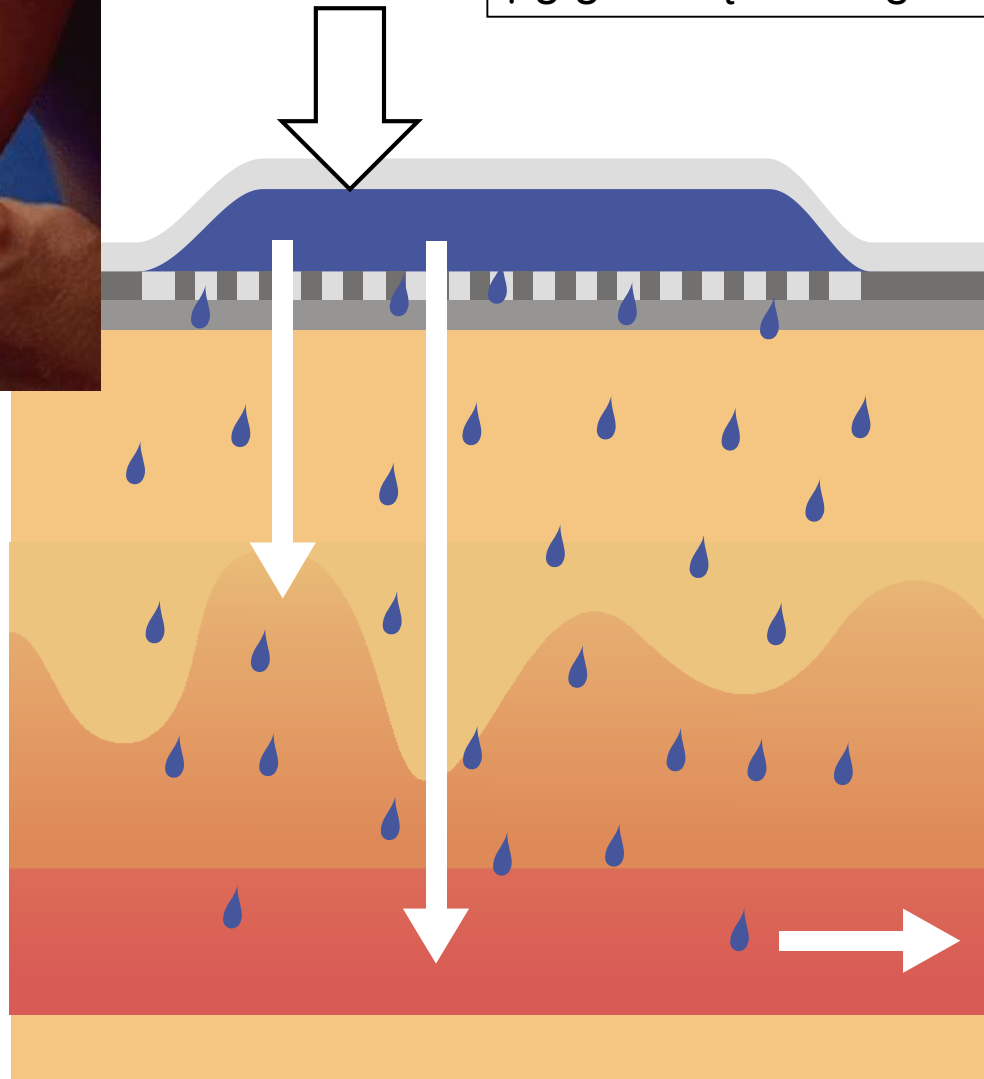
- silny agonista **receptora μ (+++)**, **κ (+)**, **δ (+)**
- około **100 razy silniej** przeciwbólowo działa od morfiny
- iniekcje dożylnie – efekt maksymalny po 5 min., działanie przeciwbólowe zanika po 30 min.
- stosowany doraźnie w bardzo silnych bólach, anestezjologii
- **działania niepożądane:**
 - nudności, wymioty
 - hamowanie ośrodka oddechowego
 - sztywność mięśni poprzecznie prążkowanych
 - bradykardia
 - substancja silnie uzależniająca
 - przewlekłe stosowanie powoduje wystąpienie tolerancji





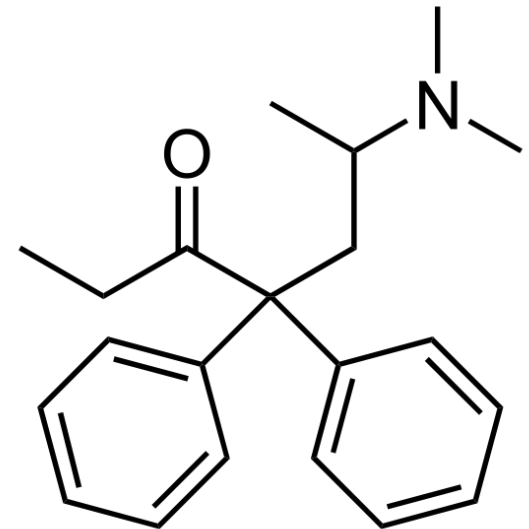
fentanyl

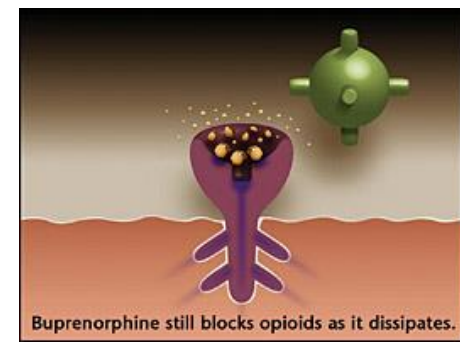
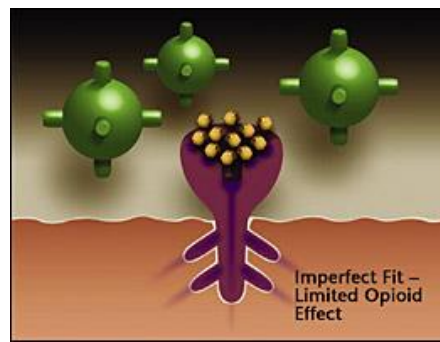
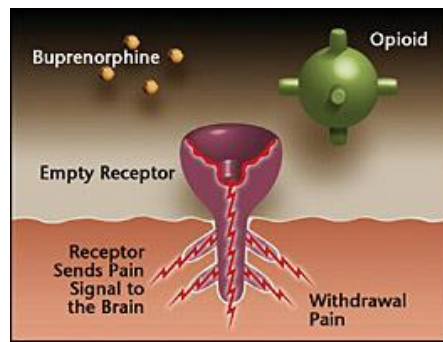
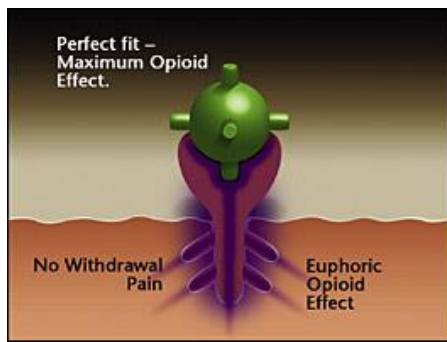
plaster – 25, 50, 75, 100
 $\mu\text{g}/\text{godzinę}$ co 72 godziny



metadon

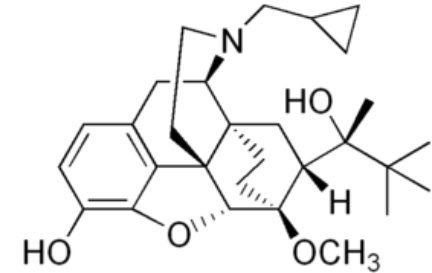
- silny długotrwanie działający agonista **receptora μ (+++), δ (++)**, κ (+)
- antagonist receptor NMDA – opioid z dodatkowymi pozaopiodowymi mechanizmami działania
- efekt przeciwbólowy utrzymuje się 4-8 godzin
- metabolizowany jest w wątrobie, $t_{1/2} = 20-35$ godzin
- względnie długi czas działania leku wykorzystano w programach leczenia zespołu abstynencji u osób uzależnionych od opioidów (*głównie heroiny*)





buprenorfina

- opioidowy lek przeciwbólowy pochodna tebainy
- częściowy agonista receptorów opioidowych z powinowactwem do **receptora μ** , antagonistą wobec **receptora κ**
- silne i długotrwałe działanie przeciwbólowe, **40 razy silniejsze niż morfina**, jednak charakteryzuje się niższą od niej aktywnością wewnętrzną (*morfina jest pełnym agonistą*), więc nigdy nie osiąga maksymalnej skuteczności jak w przypadku morfiny – efekt „pułapowy”
- w mniejszym stopniu wywołuje objawy euforyczne, ma słabsze działanie kurczące na mięśnie gładkie i mniejszą tendencję do wywoływania uzależnienia
- używana jest podobnie jak metadon do leczenia uzależnienia od opioidów (*duże powinowactwo do receptorów μ i silne wiązanie między agonistą a receptorem – heroina jest wypierana z receptorów*)



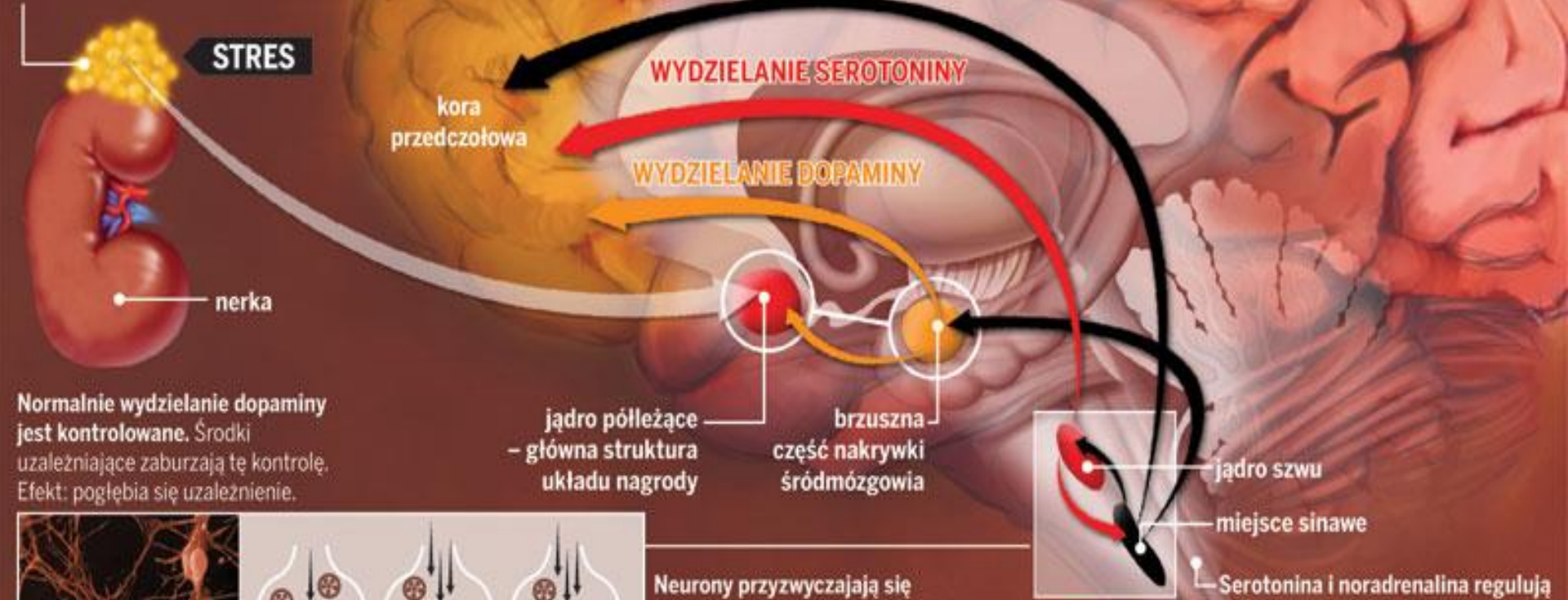
LEKI PODSTAWOWE – SILNE OPIOIDY

Nazwa leku	Dawkowanie	Uwagi
morfina (<i>roztwór wodny</i>) lub tabletki o szybkim uwalnianiu <i>Sevredol</i>	10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100 mg co 4 godziny	Zaparcia są typowym działaniem niepożądanym. Tabletki podzielne po 10 i 20 mg.
morfina – preparaty o przedłużonym działaniu <i>Vendal</i>	10, 30, 60, 100, 200 mg co 12 godzin	Jednocześnie stosować roztwór wodny lub tabletki dla zwalczania bólów przebijających.
fentanyl (<i>system przez skórny</i>) <i>Durogesic</i>	plaster – 25, 50, 75, 100 µg/godzinę co 72 godziny	Konieczność jednoczesnego stosowania roztworu wodnego morfiny lub tabletek dla zwalczenia bólów przebijających.
metadon <i>Methadone hydrochloride</i>	5, 10 mg co 6-8 godzin	Stężenia terapeutycznego wymaga podawania przez 3-10 dni. Długi i zróżnicowany czas eliminacji.
buprenorfina <i>Transtec</i>	0.2-1.2 mg co 8 godzin podjęzykowo: 0,2-1,2 mg co 8 godzin system przez skórny(<i>plastry</i>) 35, 52.5, 70µg co 3 doby	Nie stosować z innymi opioidami (<i>możliwość antagonizmu</i>). Podczas stosowania plastrów, w leczeniu bólów przebijających, doraźnie stosować tabletki podjęzykowe buprenorfiny.

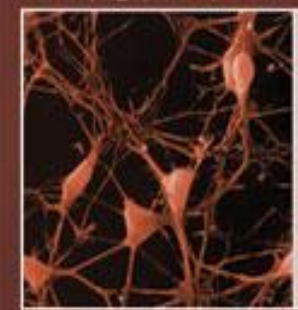
PUŁAPKA NAŁOGÓW

Uzależnienie zaburza w mózgu działanie czterech ważnych systemów neuronalnych.

Kora nadnerczy – pod wpływem przewlekłego stresu produkuje hormony glukokortykosteroidowe. Pod ich wpływem układ nagrody potrzebuje dodatkowej stymulacji i staje się nadwrażliwy na środki uzależniające.



Normalnie wydzielanie dopaminy jest kontrolowane. Środki uzależniające zaburzają tę kontrolę. Efekt: pogłębia się uzależnienie.



Neurony przyzwyczajają się do działania w obecności środków psychoaktywnych. Efekt: zwiększa się tolerancja na nie, dawki środków uzależniających muszą być coraz większe i coraz częściej przyjmowane.

Serotonina i noradrenalina regulują poziom dopaminy, odpowiedzialnej za dobry nastrój. Środki uzależniające powodują ich nadmierne wydzielanie. Zaburzają działanie kory przedczołowej.

LĘK:

- przed bólem
- przed szpitalem i sposobem opieki domowej
- o losy rodziny
- przed śmiercią
- utratą godności osobistej
- utratą kontroli nad własnym ciałem

CZYNNIKI SOMATYCZNE:

- nowotwór
- objawy wyniszczenia
- uboczne skutki leczenia

ból „totalny”
wszechogarniający

GNIEW:

- przeszkody biurokratyczne
- przyjaciele, którzy się odsunęli
- opóźnienia w diagnozie
- niekomunikatywni lekarze
- podenerwowanie
- niepowodzenia w leczeniu

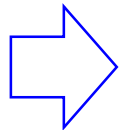
DEPRESJA:

- utrata pozycji społecznej
- utrata pozycji zawodowej
- utrata roli w rodzinie
- stałe zmęczenie i senność
- poczucie bezradności
- kalectwo

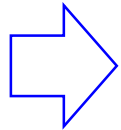
KOANALGETYKI



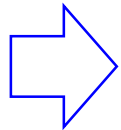
KOANALGETYKI



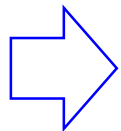
leki przeciwdepresyjne



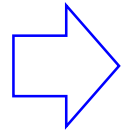
leki przeciwdrgawkowe



leki znieczulające miejscowo
(stabilizujące błonę komórkową)



glikokortykosteroidy



antagoniści receptora NMDA

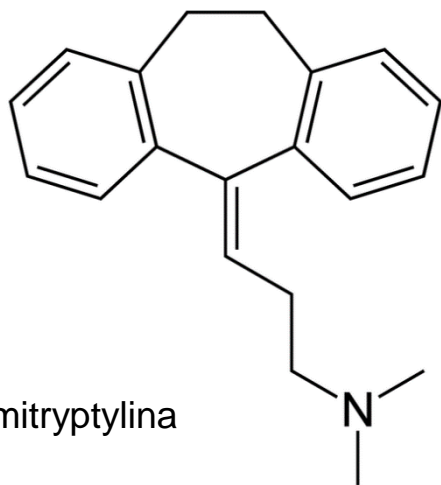


LEKI PRZECIWDEPRESYJNE

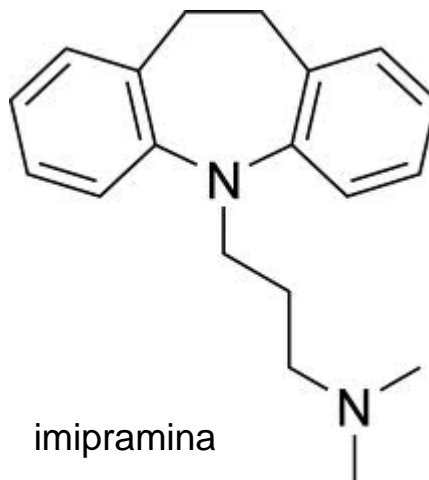
- stosowane łącznie ze słabymi opioidami (*ból przewlekły, neuropatyczny*) potencjalizują analgezję opioidową zmniejszają napięcie mięśni i mają działanie przeciwlękowe
- hamowanie zwrotnego wychwytu **NA** i **5-HT** ze szczeliny synaptycznej powoduje nasilenie działania hamującego proces nocycepcji przez aminy biogenne na poziomie rdzenia kregowego (*aktywacja endogennych układów antynocyceptywnych*)
- możliwy udział w działaniu przeciwbólowym receptorów **NMDA** oraz **kanałów sodowych**

LEKI UZUPEŁNIAJĄCE – KOANALGETYKI

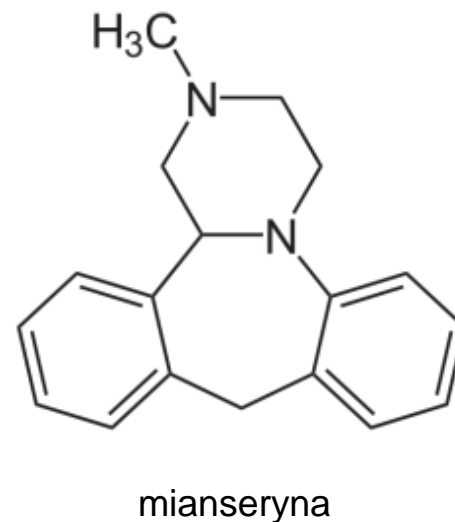
Leki	Dawkowanie	Uwagi
Leki p/depresyjne: amitryptylina imipramina mianseryna	w dawkach wzrastających 25-75 mg na noc 25-50 mg 2 x dziennie 30-90 mg na noc	Stosowane w każdym rodzaju bólów neuropatycznych. Mogą być kojarzone z opioidami i lekami przeciwdrgawkowymi. Dawkę terapeutyczną osiągać należy stopniowo z uwagi na występowanie objawów niepożądanych: suchość w jamie ustnej, tachykardia, retencja moczu, zaparcia.



amitryptylina



imipramina



mianseryna

LEKI PRZECIWDRGAWKOWE



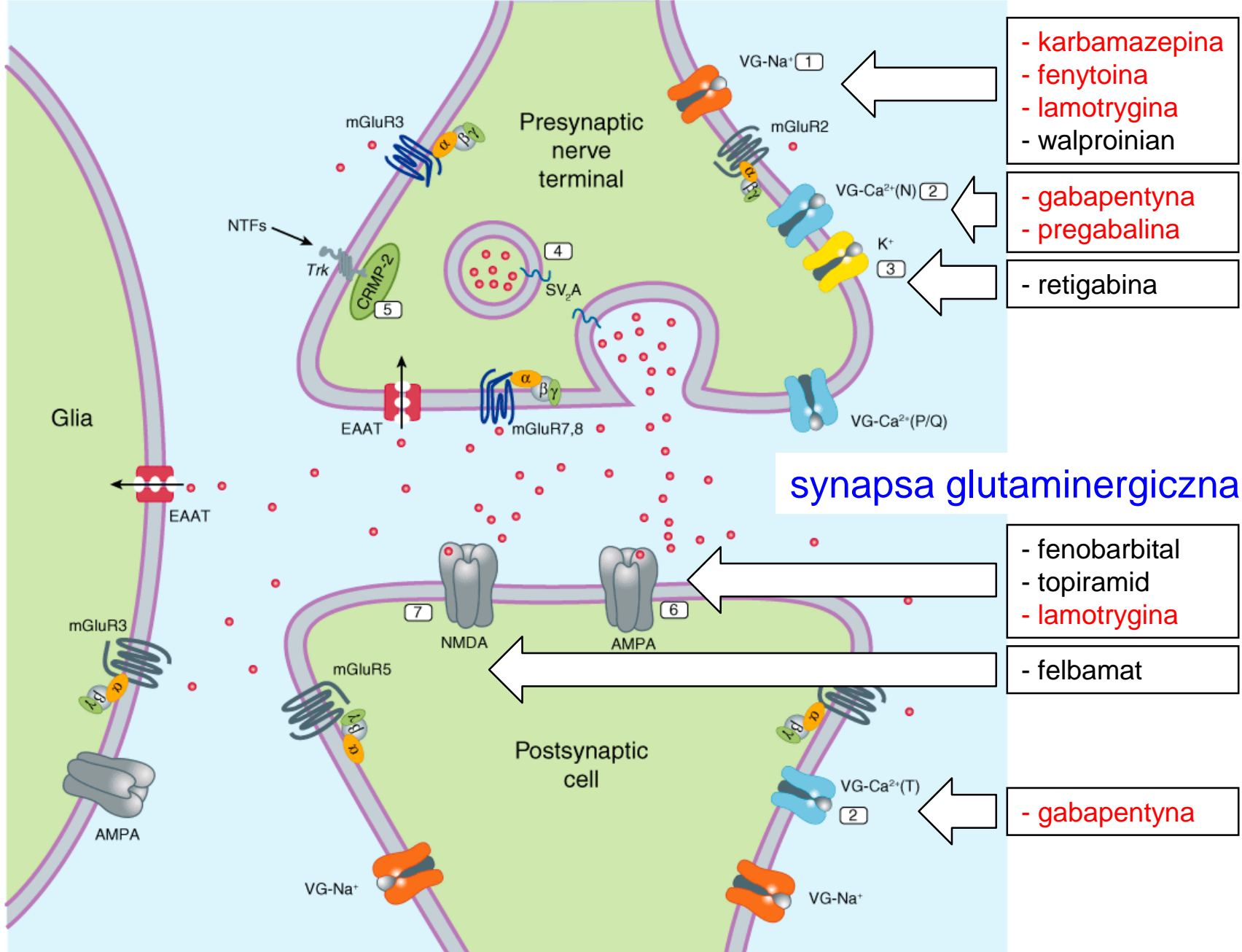
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE

- stosowane leczeniu bólu neuropatycznego
- hamują nadpobudliwość neuronów w ośrodkowym układzie nerwowym w bólach neuropatycznych
- wysoka skuteczność leków przeciwdrgawkowych w bólach obwodowych, neuropatycznych (*samoistnych, napadowych, nawrotowych*)
- stosunkowo niska skuteczność w bólu ośrodkowym po udarze, urazach rdzenia kręgowego
- **kwasy walproinowe** – migrenowe bóle głowy
- dawkozależna redukcja bólu u pacjentów z fibromialgią (*uogólnione dolegliwości bólowe w układzie kostno-stawowym*)

LEKI UZUPEŁNIAJĄCE – KOANALGETYKI

Leki p-drgawkowe	kanal Ca	Dawkowanie wstępne	Dawkowanie maksymalne	Uwagi
Gabapentyna	PHN PNP HIV CRPS PHAN SC CANC	300 mg	1200-2400 mg maks. 3600 mg	Sedacja, zaburzenia równowagi.
Pregabalina	PHN PNP SC	75 mg	300 mg maks. 600 mg	Sedacja, zaburzenia równowagi, szybki początek działania.
Karbamazepina	PNP TGN	100-200 mg	600-1200 mg maks. 1400 mg	Zaburzenia hematologiczne, uszkodzenie wątroby, hiponatremia, interakcje z innymi lekami.
Lamotrygina	HIV PNP STR	25 mg	100-200 mg maks. 400 mg	Wysypka, bardzo powoli zwiększać dawkę.

PHN – neuralgia półpaścowa; PNP – polineuropatia; PTN – neuralgia pourazowa; CRPS – zespół bólu wielomiejscowego; SC – uszkodzenie rdzenia; STR – ból po udarze; HIV – neuropatia HIV; PHAN – ból fantomowy; MS – stwardnienie rozsiane; CANC – neuropatyczny nowotworowy; TGN – neuralgia trójdzielna



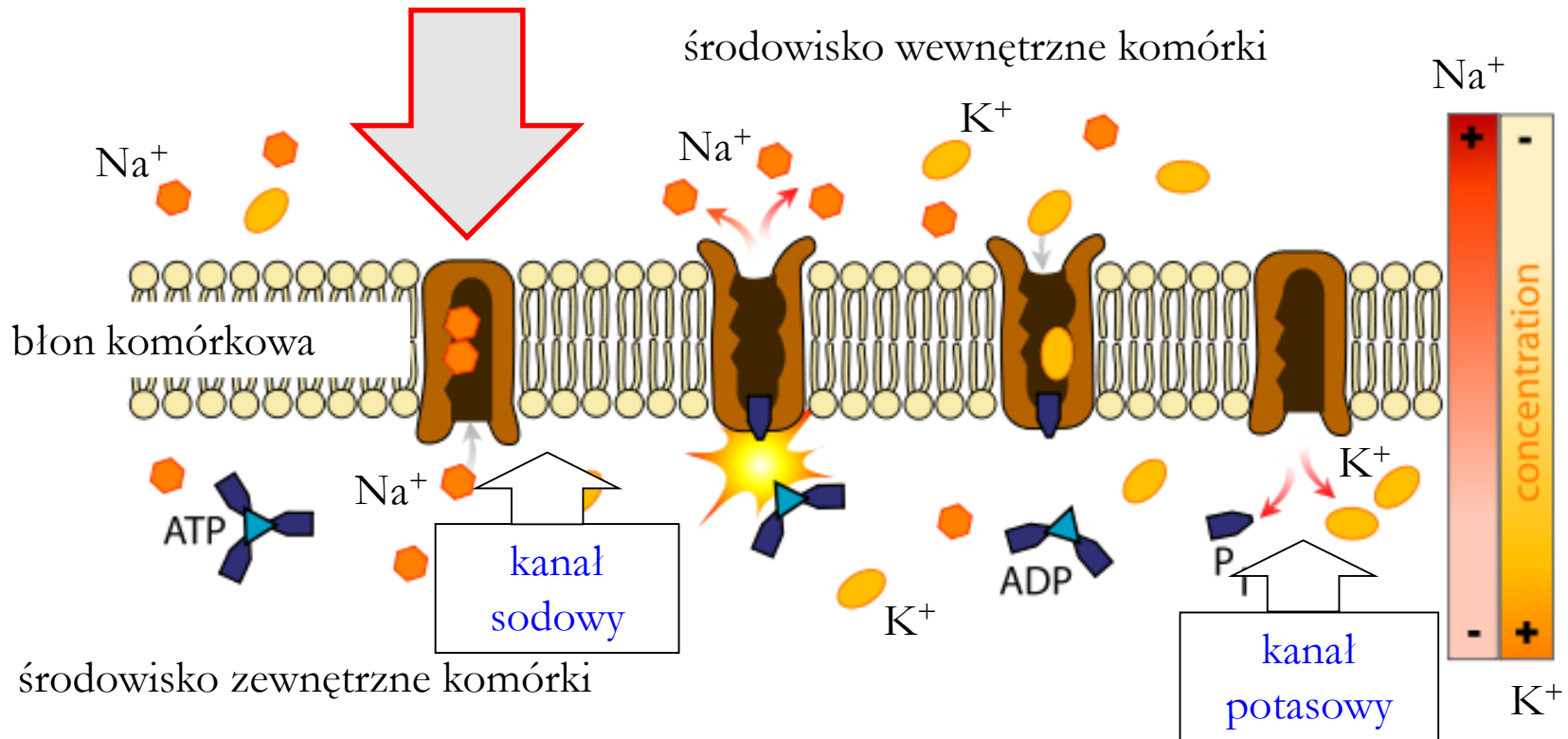
1 – napięciowozależny kanał sodowy 2 – napięciowozależny kanał wapniowy, 3 – kanał potasowy, 4 – pęcherzykowe białka synaptyczne, 5 – mediatorowe białko indukowane collapsyną, 6 – receptor AMPA, 7 – receptor NMDA

LEKI ZNIECZULAJĄCE MIEJSCOWO DZIAŁAJĄCE PRZECIWARYTMICZNIE

- **lidokaina** (*wlew kroplowy 3-5 mg/kg m.c. w czasie 30 min.*)
- wygasza ogniska samoistnych pobudzeń w uszkodzonym nerwie
- wysoka skuteczność zarówno w neuropatycznych bólach ośrodkowych i obwodowych
- wada – stosunkowo krótki czas działania
- **meksyletyna** - tachykardia nadkomorowa (*400-1200 mg/dobę p.o.*)
- efekt terapeutyczny obserwowany dopiero 1-4 dniach po rozpoczęciu leczenia
- liczne objawy niepożądane (*sedacja, hepatotoksyczność, agranulocytoza, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, układu krążenia – spadki ciśnienia, bradykardia*)

LIDOKAINA

Blokada napięciowo zależnych kanałów sodowych, uniemożliwiająca szybki napływ jonów Na^+ do komórki, nie dochodzi do procesu depolaryzacji i przewodzenia impulsów nerwowych

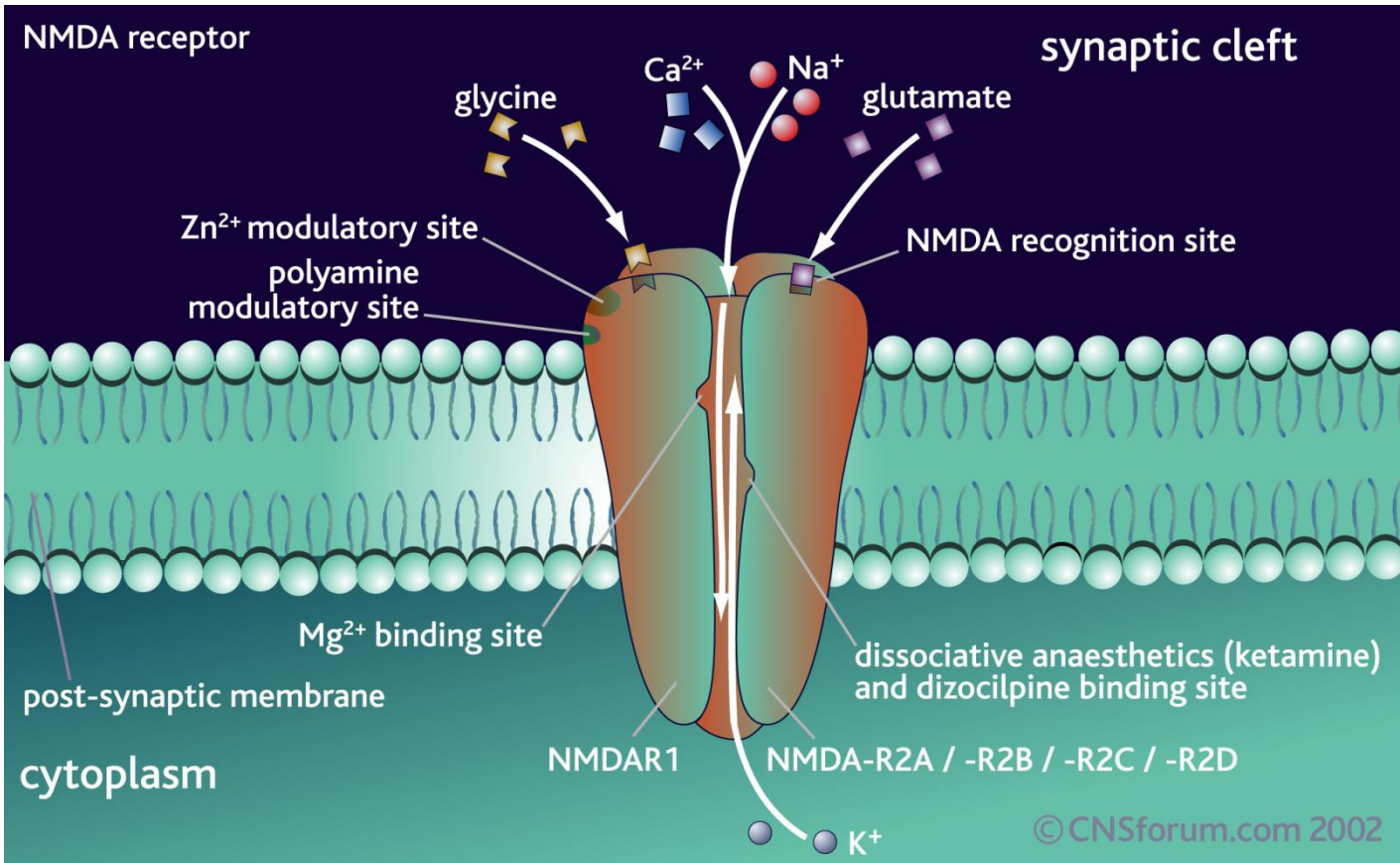


GLIKOKORTYKOSTEROIDY

- **deksametazon** (2-24 mg/dobę)
- pobudzenie syntezy lipokortyny 1, która blokuje fosfolipazę A2
- hamowanie wytwarzania cytokin (*IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α*)
- efekt przeciwzapalny, przeciwobrzękowy
- poprawa nastroju, apetytu, działanie przeciwwymiotne
- koanalgetyk w leczeniu dolegliwości bólowych towarzyszących chorobie nowotworowej
- miejscowo może być stosowany w bólach przewlekłych
- długotrwałe zahamowanie bodźcotwórczej aktywności w miejscu uszkodzenia nerwu i zmniejszenie hiperalgezji na bodźce mechaniczne
- zewnątrzoponowo lub okołonervowo – **octan metyloprednizolonu** (40-80 mg) lub **betametazon** (7-14 mg) – bóle powstające w wyniku ucisku pnia nerwu

ANTAGONISTA RECEPTORA NMDA

ketamina – pochodna fenycykliidyny



ANTAGONISTA RECEPTORA NMDA

- receptor NMDA – ośrodkowa sensytyzacja
- blokada NMDA powoduje istotną redukcję doznań bólowych różnego pochodzenia

ketamina – niekompetycyjny antagonistą receptora NMDA

- 20-40 mg/ 4-6 razy na dobę *p.o.*
- 30 mg ciągle wlew dożylny 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./min.

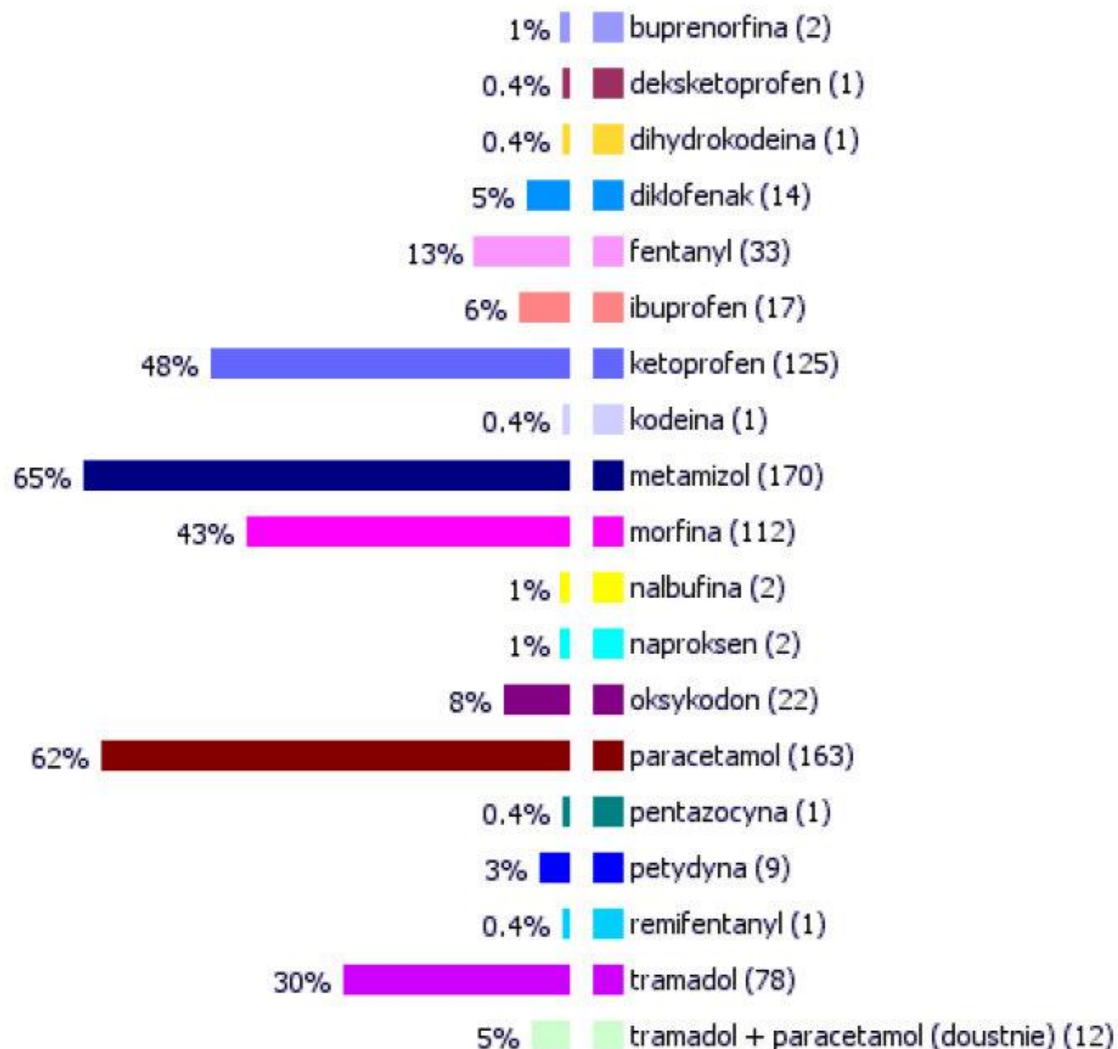
dekstrometorfan (Acodin)

- agonista receptora opioidowego δ
- antagonistą receptora NMDA
- blokuje wychwyt zwrotny serotoniny
- jest agonistą receptora nikotynowego
- 45 mg/ 2-3 razy na dobę *p.o.*, 5 mg/kg m.c. *i.m.*
- bóle przewlekłe, neuropatyczne, różnego pochodzenia
- nie stosować w monoterapii

Najczęstsze połączenia leków w farmakoterapii bólu (Woroń J., Wordliczek J., Dobrogowski J. 2017)

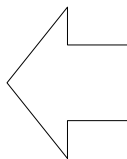
analgetyk	lek skojarzony z analgetykiem	wpływ skojarzenia na efekt przeciwbólowy
analgetyk opioidowy	analgetyki nieopiodowe	addycja lub synergizm
tramadol	paracetamol	synergizm hiperaddycyjny w bólu zapalnym
tramadol	deksketoprofen	synergizm hiperaddycyjny w bólu zapalnym
kodeina	paracetamol	niewielki efekt addycyjny
NLPZ	paracetamol	synergizm działania przeciwbólowego i przeciwgorączkowego, synergizm hiperaddycyjny w przypadku skojarzenia deksketopropenu i metamizolu, efekt addycyjny przy skojarzeniu ibuprofen + paracetamol
	metamizol	
NLPZ	SYSADOA (symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis): chondroityna, glukozamina	efekt addycyjny w leczeniu bólu u pacjentów z OA, możliwość redukcji dawki NLPZ
silny opioid – morfina, oksykodon, fentanyl, buprenorfina	silny opioid	efekt addycyjny lub synergiczny w zależności od skojarzonych opioidów
analgetyk opioidowy	koanalgetyki	synergizm działania w bólu neuropatycznym
analgetyk nieopiodowy – NLPZ, paracetamol	koanalgetyki	addycja w leczeniu bólu neuropatyczno-zapalnego, np. przerzuty do kości w przebiegu rozsiewu nowotworowego
analgetyk nieopiodowy – NLPZ, paracetamol, metamizol	kofeina	efekt addytywny w leczeniu bólu głowy, do stosowania doraźnego
paracetamol	metamizol	synergizm działania przeciwbólowego i przeciwgorączkowego

H01 Proszę zaznaczyć 3 najczęściej stosowane leki przeciwbólne w leczeniu bólu ostrego i/lub pooperacyjnego

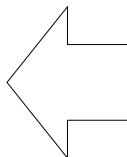


Uwaga: pytanie z opcją wielokrotnego wyboru - odsetki nie sumują się do 100%.

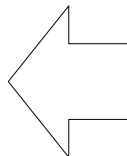
BÓL - PEDIATRIA



od urodzenia:
PARACETAMOL
IBUPROFEN



powyżej 3 roku:
PARACETAMOL
IBUPROFEN
NAPROKSEN



powyżej 12 roku:
PARACETAMOL
IBUPROFEN
NAPROKSEN
DIKLOFENAK

BÓL - PEDIATRIA

analgetyki opioidowe



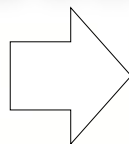
- morfina
- nalbufina
- buprenorfina
- metadon
- sulfentanyl
- remifentanyl

po 2 roku życia można stosować **fentanyl** w postaci transdermalnych systemów terapeutycznych

Do 12 roku życia bezwzględnie przeciwwskazana jest kodeina – ryzyko zgonu w wyniku depresji ośrodka oddechowego

KOBIETY CIĘŻARNE I KARMIĄCE

PARACETAMOL

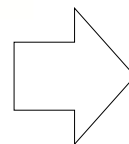


od II trymestru:

PARACETAMOL

IBUPROFEN

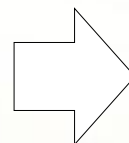
DIKLOFENAK



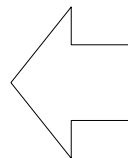
opioidy:

MORFINA

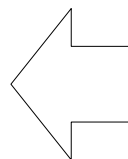
NALBUFINA



PARACETAMOL
IBUPROFEN



opioidy:
TRAMADOL
MORFINA
NALBUFINA





Za to, że nie stosowałeś prawidłowo drabiny WHO