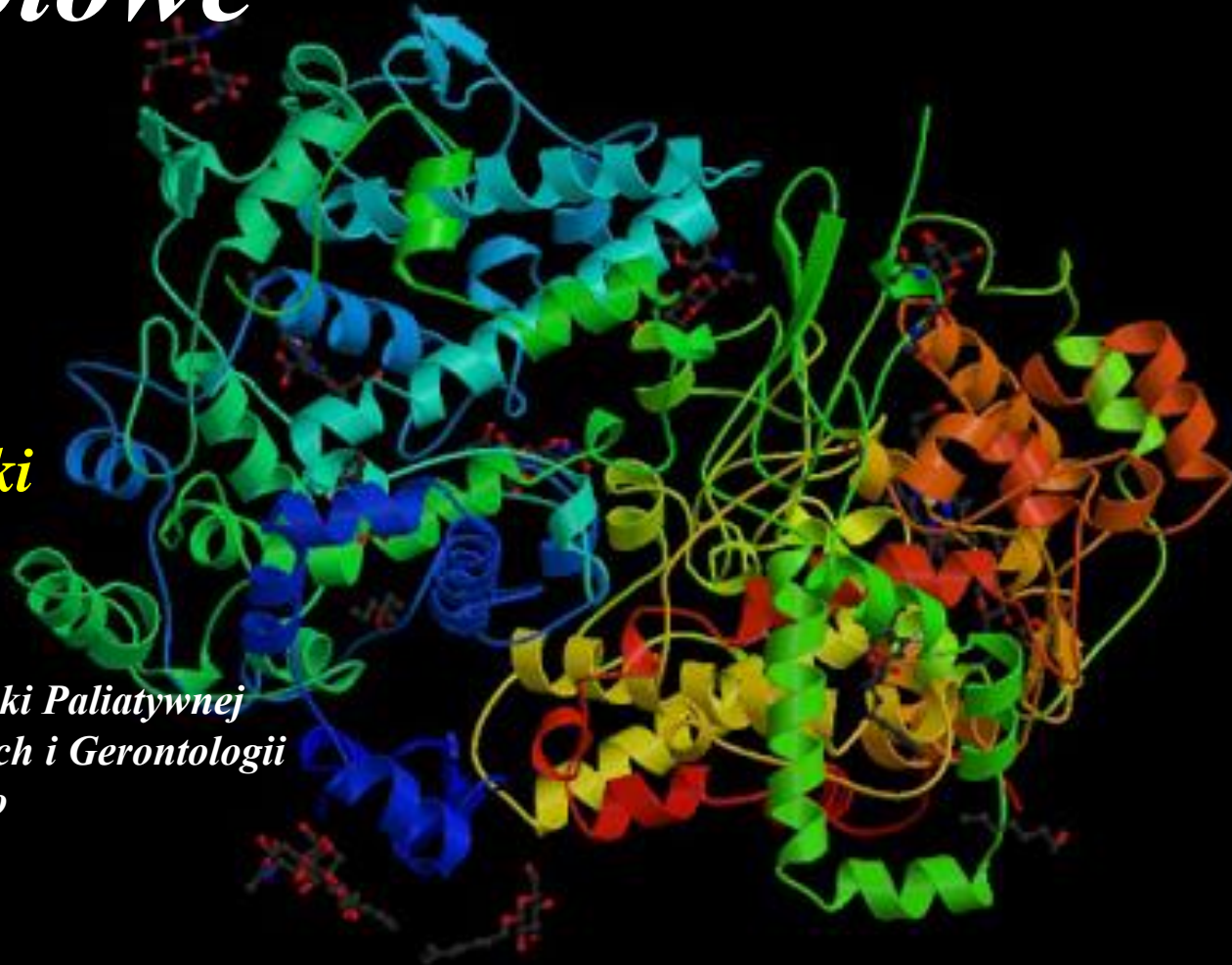


Nieopiodowe leki przeciwbólowe

*Jerzy Wordliczek
Wojciech Serebnicki*

*Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej
Katedry Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum*

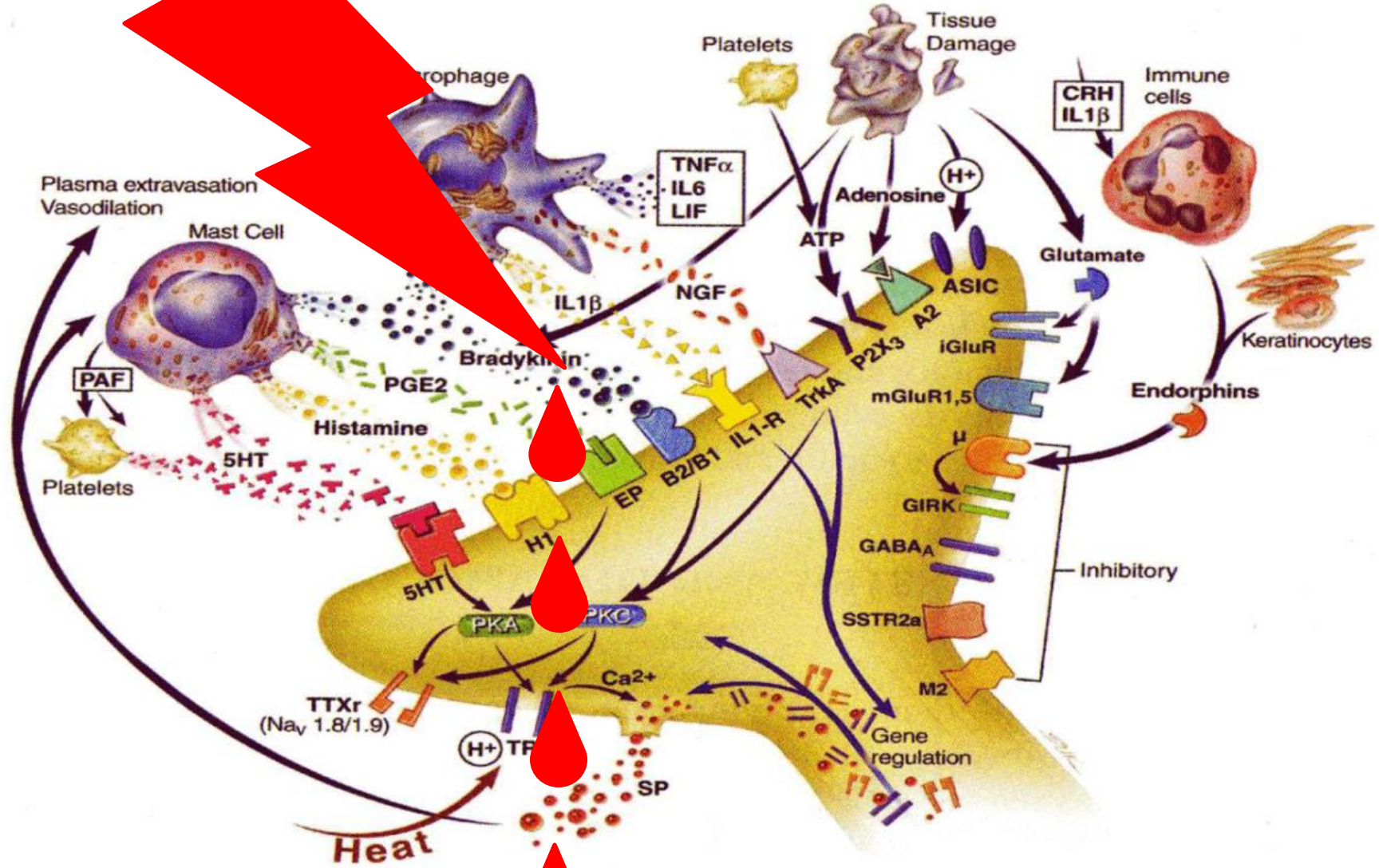


Ból



jest nieprzyjemnym doznaniem zmysłowym i emocjonalnym związanym z aktualnie występującym lub zagrażającym uszkodzeniem tkanek.

International Association for the Study of Pain, 1979



... prawo do ulgi w cierpieniu

jest jednym z podstawowych praw

człowieka i każdy pacjent ma prawo

oczekiwać jego wypełnienia ...

Pacjenci i ich rodziny powinni być poinformowani, że ból może być skutecznie i bezpiecznie leczony.

(poziom I, wg. EBM)

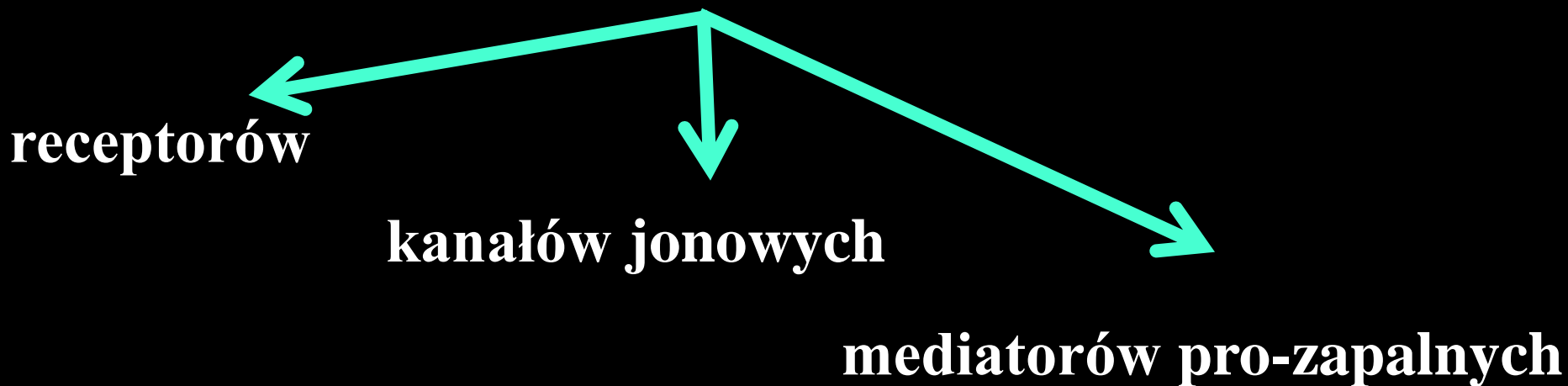
Aktywacja endogennej antynocycpcji

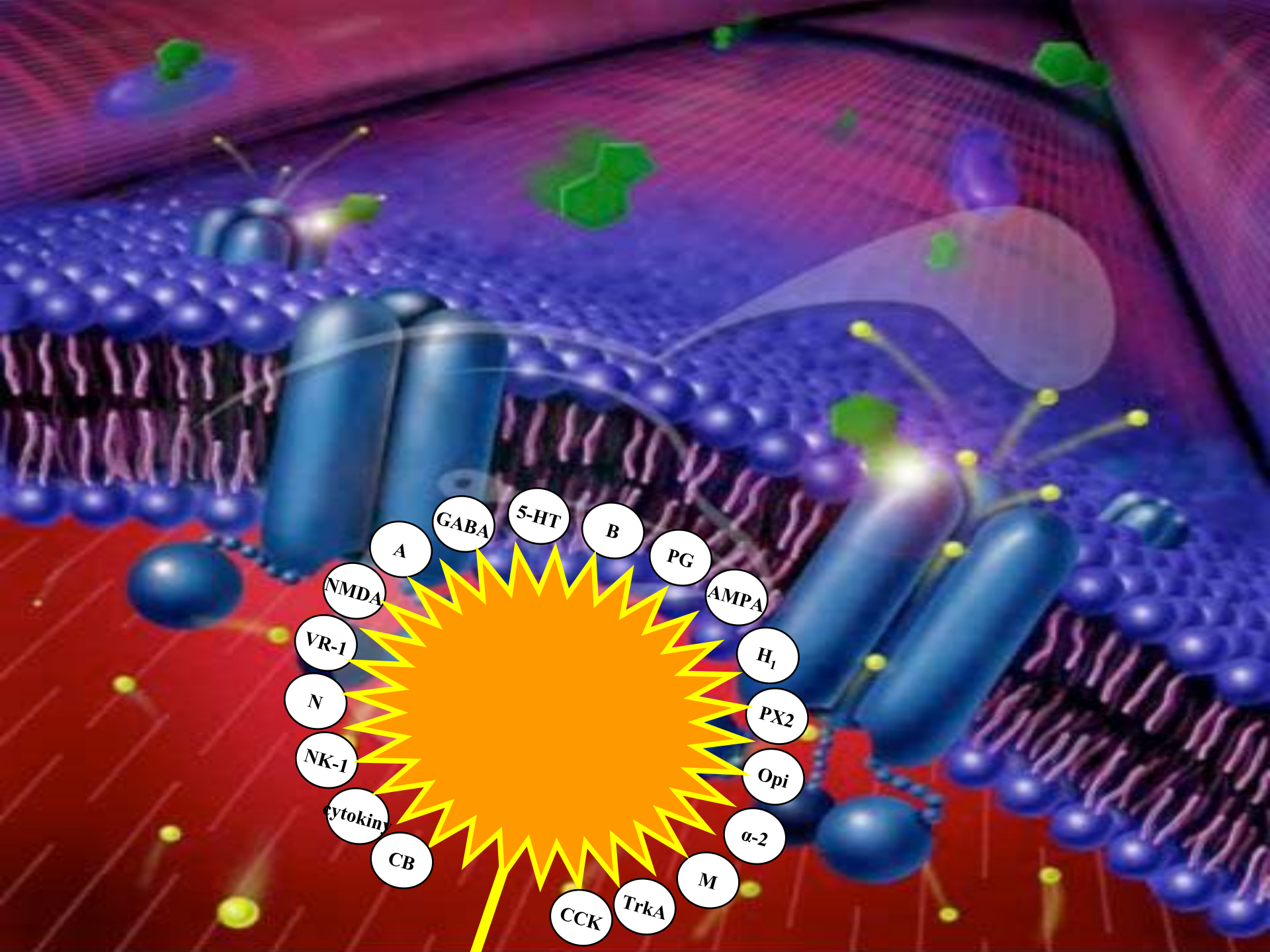


Ból



hamowanie





- A
- GABA
- 5-HT
- B
- PG
- AMPA
- H₁
- PX2
- Opi
- α-2
- M
- TrkA
- CCK
- CB
- cytokin
- NK-1
- N
- VR-1
- NMDA

Ból

łagodny ból (NRS<4)

silny ból (NRS>4)

Nieopiodowe analgetyki

Opioidy podawane systemowo (*i.v.*, *p.o.*)

Analgezyja regionalna

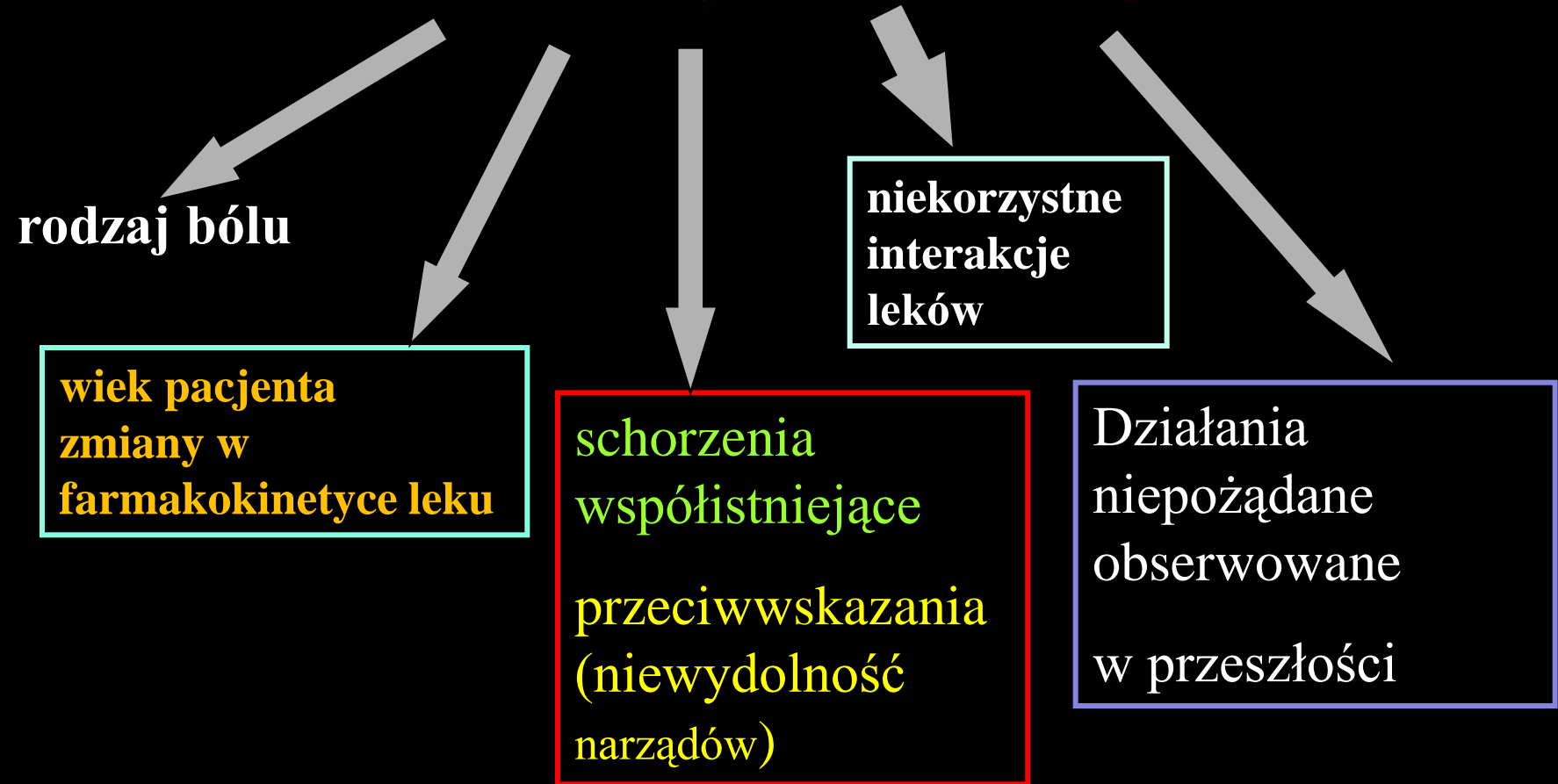
*L.Z.M,
opioidy,
ko-analgetyki*

Skojarzona farmakoterapia
(*paracetamol + NLPZ + opioidy + ko-analgetyki*)

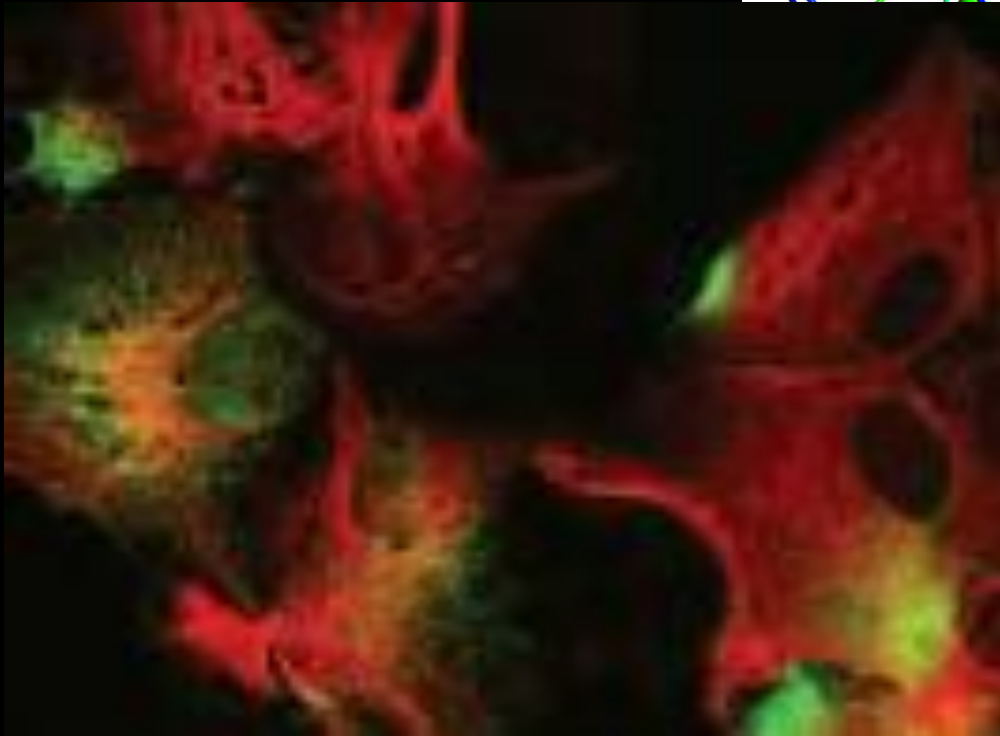
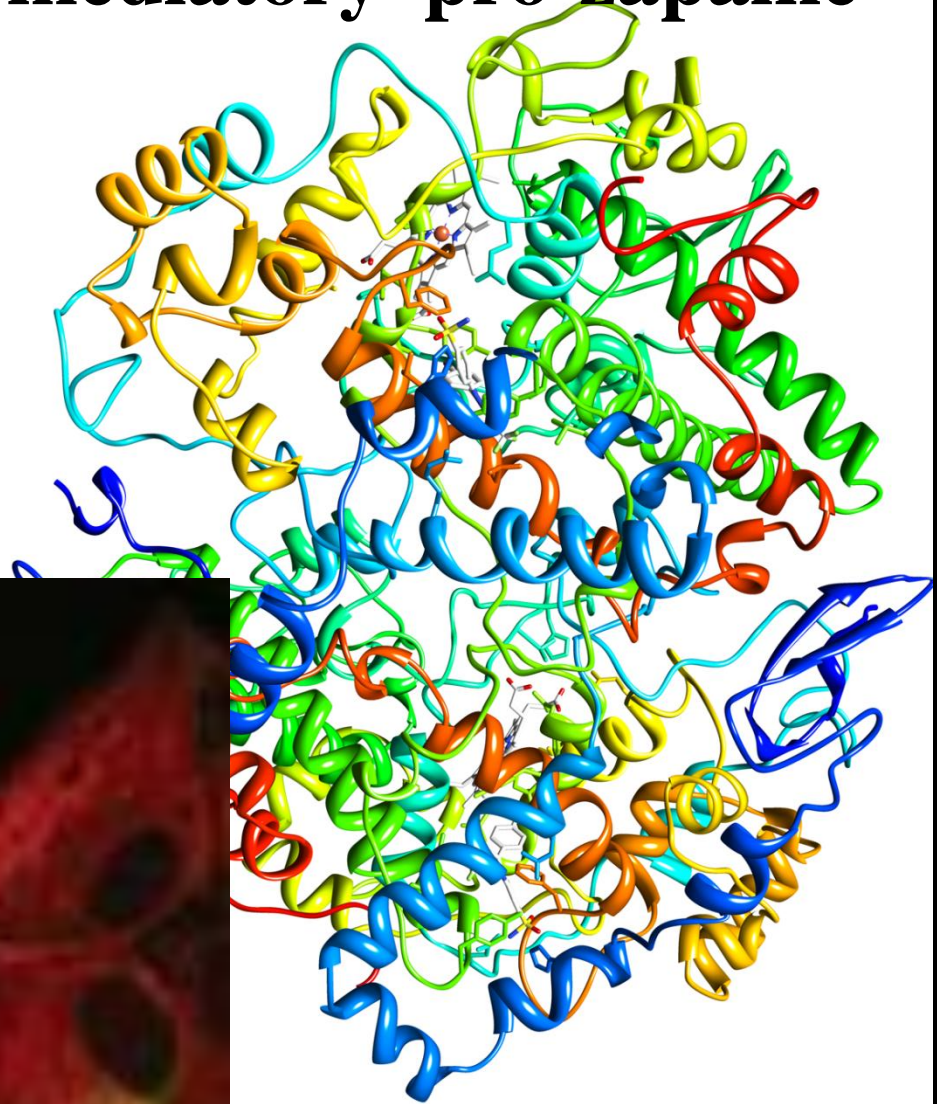
Analgezyja multi - modalna (zbilansowana)

WYBÓR LEKU PRZECIWBÓLOWEGO

indywidualizacja farmakoterapii



mediatory pro-zapalne



Uszkodzenie lub stan zapalny

uwalnianie prostaglandyn

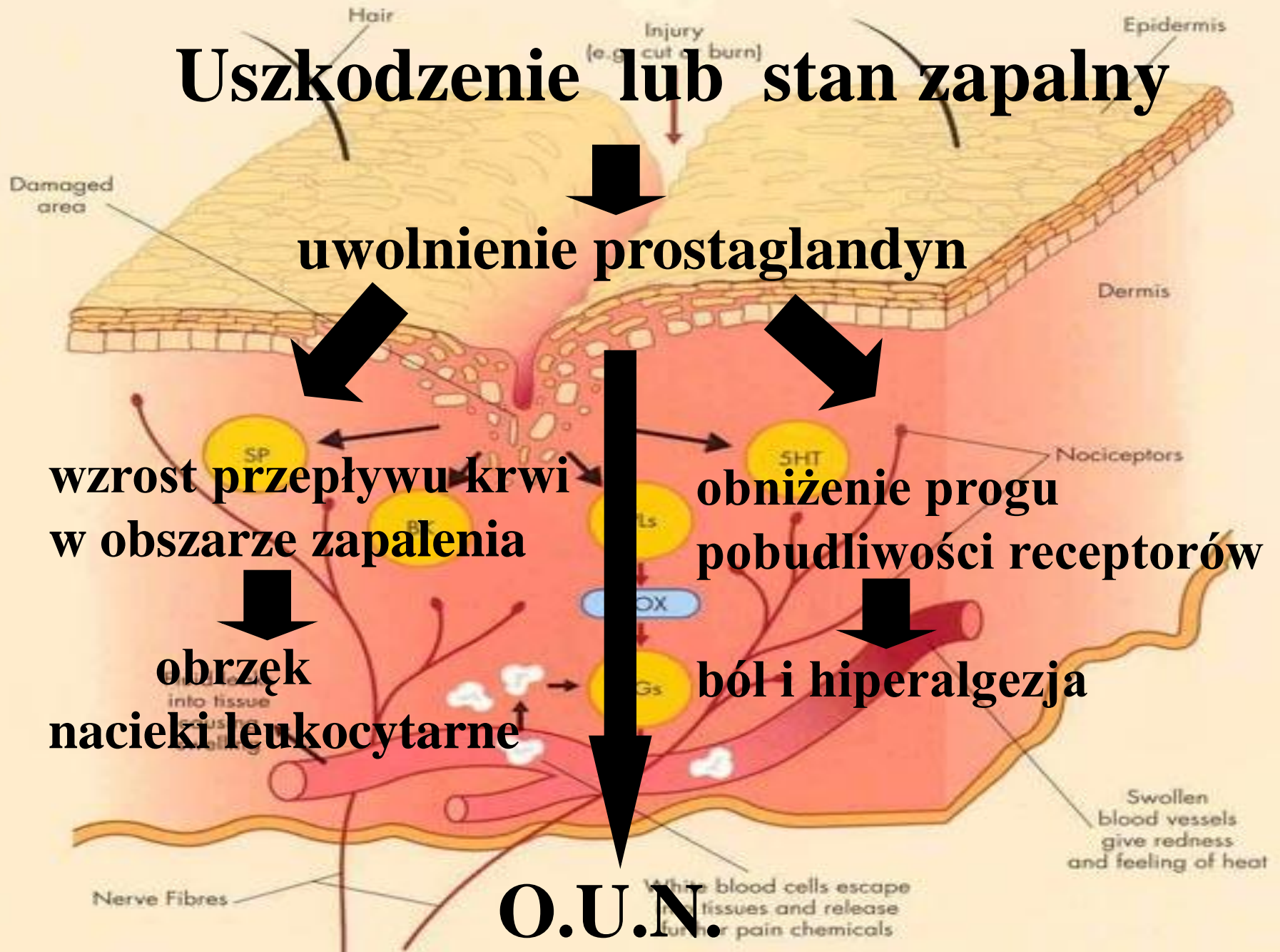
wzrost przepływu krwi
w obszarze zapalenia

obrzęk
nacieki leukocytarne

obniżenie progu
pobudliwości receptorów

ból i hiperalgezja

O.U.N.





N.L.P.Z.

NPLZ zażywa 300 milionów ludzi,
5 % wszystkich zapisywanych leków
stanowią niesteroidowe leki
przeciwzapalne

teorie działania NLPZ

1. NLPZ hamują ekspresję NOS

2. NLPZ hamują NFkappaB,

3. Aktywacja układu lipoksyn

4. Hamowanie COX

NLPZ powikłania



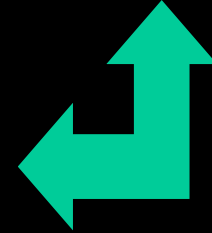
Działanie na przewód pokarmowy:

**owrzodzenia błony śluzowej żołądka
krwawienia z przewodu pokarmowego
perforacje**

Rocznie w USA z powodu powikłań ze strony przewodu pokarmowego umiera 16500 osób, tyle samo ile łącznie umiera z powodu astmy, guzów okolicy szyi i czerniaka .

W nerkach COX-2 jest
konstytutywnym izoenzymem

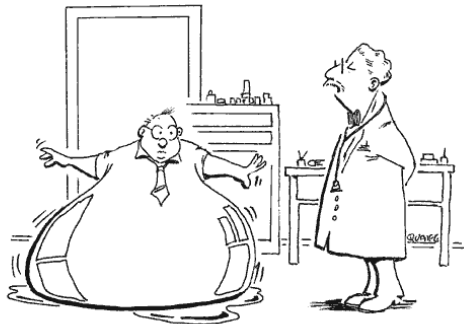
Mechanizmy oddziaływania prostaglandyn na funkcję nerek



Regulacja nerkowego przepływu krwi i filtracji (PgI_2 PgE_2)

Hamowanie resorpcji jonów Na^+ w pętli Henlego (PgE_2)

Antagonizowanie antydiuretycznego działania wazopresyny (PgE_2)



Your tests reveal that
you are retaining fluids!

Ruoff G.R.: Clin. Ther., 1998, 20, 376-387.

Oddziaływanie na nerki

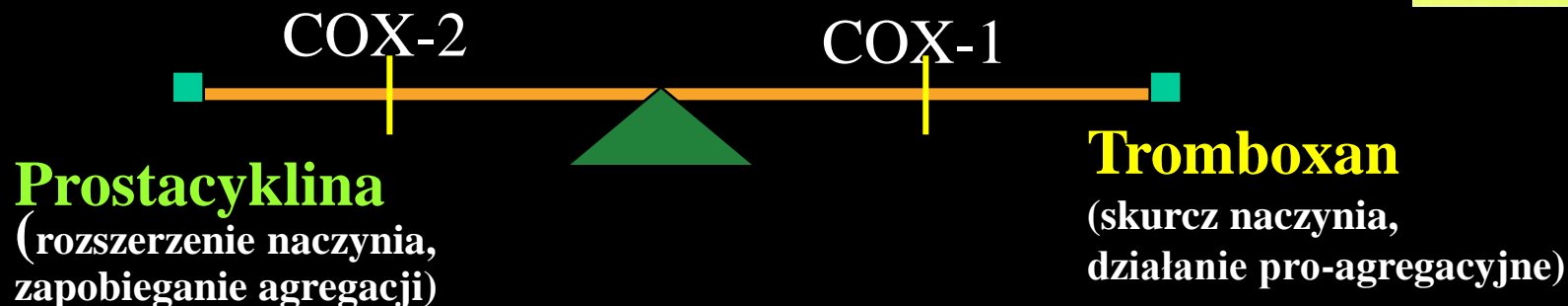
Podawanie NLPZ w sytuacji zmniejszonego przepływu (stres, hipowolemia, chorzy w wieku podeszłym, chorzy z niewydolnością nerek) zwiększa ryzyko upośledzenia funkcji tego narządu.

„Klasyczne” NLPZ hamując produkcję PGE2 i PGI2 w nerkach mogą powodować zmniejszenie perfuzji nerkowej, co może prowadzić do wystąpienia ONNN

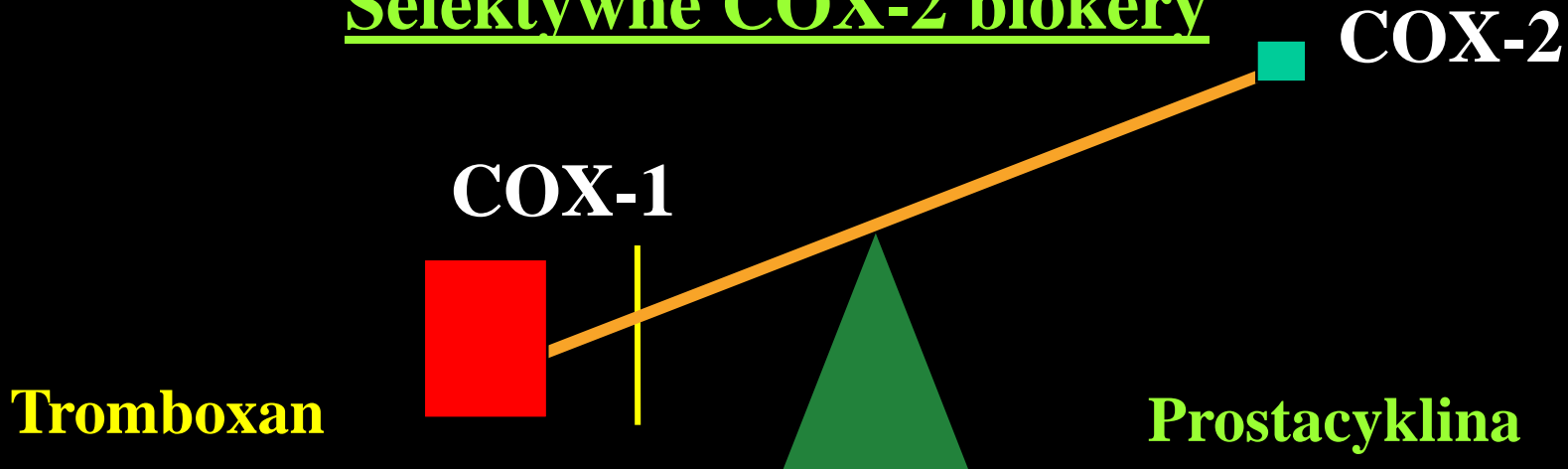
Wpływ NLPZ na układ krążenia



Nieselektywne NLPZ



Selektywne COX-2 blokery



Pacjenci w wieku > 76 r.ż hospitalizowani z CHF
współczynnik prawdopodobieństwa (iloraz szans)

nadciśnienie	NLPZ	(iloraz szans)
0	0	1
0	+	2.1
+	+	10.4

Stosowane powierzchniowo NLPZ:

Bio-dostępność i stężenie w osoczu stanowi 10-15% wartości osiąganych po stosowaniu systemowym.

Skuteczna analgezja:

w modelach bólu skórniego

w bólu mięśniowo-szkieletowym

w bólu tkanek miękkich

w chorobach reumatycznych (skuteczność 18-92%)

*Miejscowe A.E. pojawiają się u 10-15% pacjentów
(odczyn zapalny, świąd) w miejscu podania*

W praktyce klinicznej stosowano NLPZ w blokadach:

- **zewnątrzo-ponowo, (indometacyna, w dawce 1-2 mg)**
- **w odcinkowym znieczuleniu dożylnym**
(tenoksikam, w dawce 20 mg + LZM; ketorolak, w dawce 5-60 mg + LZM).

Należy podkreślić że, skojarzenie NLPZ z LZM zwiększa skuteczność pooperacyjnej analgezji (poziom I, wg EBM)

- **w iniekcjach dostawowych (tenoksikam, w dawce 20 mg;
ketorolak, w dawce 60 mg)**
- **nasiękowo przedoperacyjnie, (meloksikam, w dawce 7.5 mg + LZM;
ketorolak, w dawce 60 mg + LZM)**

**Łączne podawanie dwóch NLPZ jest błędem,
gdyż wątpliwe jest uzyskanie większej skutecz-
ności terapeutycznej, natomiast na pewno
zwiększa się ryzyko wystąpienia
objawów niepożądanych.**

Efekt „pułapowy” !!!

W 2002 roku odkryto białko, które nazwano COX-3.

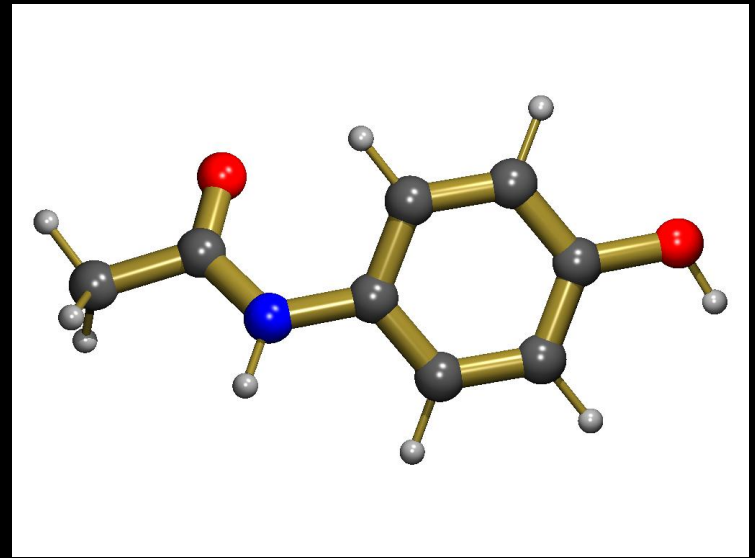
Białko to jest odmianą COX-1, powstającą na drodze potranskrypcyjnej modyfikacji COX-1 mRNA.

COX-3 jest obecna m. in. w strukturach OUN, a jej aktywność jest hamowana przez niskie stężenia paracetamolu, oraz NLPZ (np. metamizolu, diklofenaku).

Odkrycie COX-3 przyczyniło się do powstania tzw. hipotezy „*kontinuum COX*” wg której istnienie możliwość powstawania wielu odmian COX o różnym sposobie regulacji ekspresji (np. konstytutywna COX-2).

Paracetamol

mechanizm działania



- 1. Oddziałuje na zstępujący układ antynocyceptywny (5- HT3)**
(działanie analgetyczne było znacznie słabsze po uszkodzeniu serotoninergicznych dróg opuszkowo-rdzeniowych)
- 2. Hamowania syntazy NO i następowej produkcji tlenku azotu**



3. zahamowanie ośrodkowej COX –3 (*Botting 2004*)

4. W 2006r odkryto, że paracetamol ulega przekształceniu do N-arachidonofenolaminy, inaczej AM404, która jest endogennym kanabinoidem. Zablokowanie CB1 przez HU210 całkowicie blokuje analgezję wywołaną paracetamolem.

Ottani A i wsp.: The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. Eur J Pharmacol. 2006.

- **Metamizol - Specyficzny bloker COX-3?**
- **Częściowe działanie *metamizolu* poprzez aktywację układu opioidoergicznego ?**
- **Częściowe działanie metamizolu poprzez aktywację PAG i zstępującego układu antynocyceptywnego**
- **Częściowe działanie metamizolu poprzez „desensytyzację nocyceptorów”**
- **Działanie spazmolityczne metamizolu**

Campos C. i wsp., Eur J Pharmacol, 2006.

Metamizol i paracetamol nie zwiększają ryzyka krwawień z p.p.

Laporte J.R. i wsp., Lancet 1991, 37, 85-9.

Hyllested M., i wsp., Brit.J. Anaesth., 2002,88, 199-214.

Metamizol i paracetamol i nie mają działania antyagregacyjnego.

Schwab J.M i wsp. The Lancet, 2003,.

Ryzyko wystąpienia agranulocytozy wynosi dla *metamizolu* ok. 1.1/1 mln.

Brak ryzyka wystąpienia anemii anaplastycznej.

*The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study.
Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. JAMA 1986; 256:1749-57.*

Kaufman D.W. i wsp.: Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. Eur J Haematol. Suppl. 1996, 60, 23-30.

W badaniu z roku 2004 nie stwierdzono w Polsce przypadku agranulocytozy pomimo zużycia 110 mln tabletek metamizolu

Maj S & Centkowski P.: The risk of agranulocytosis A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizole sodium in Poland. Medical Science Monitor 2004 ; 10(9): PI93-PI95.

Nefopam

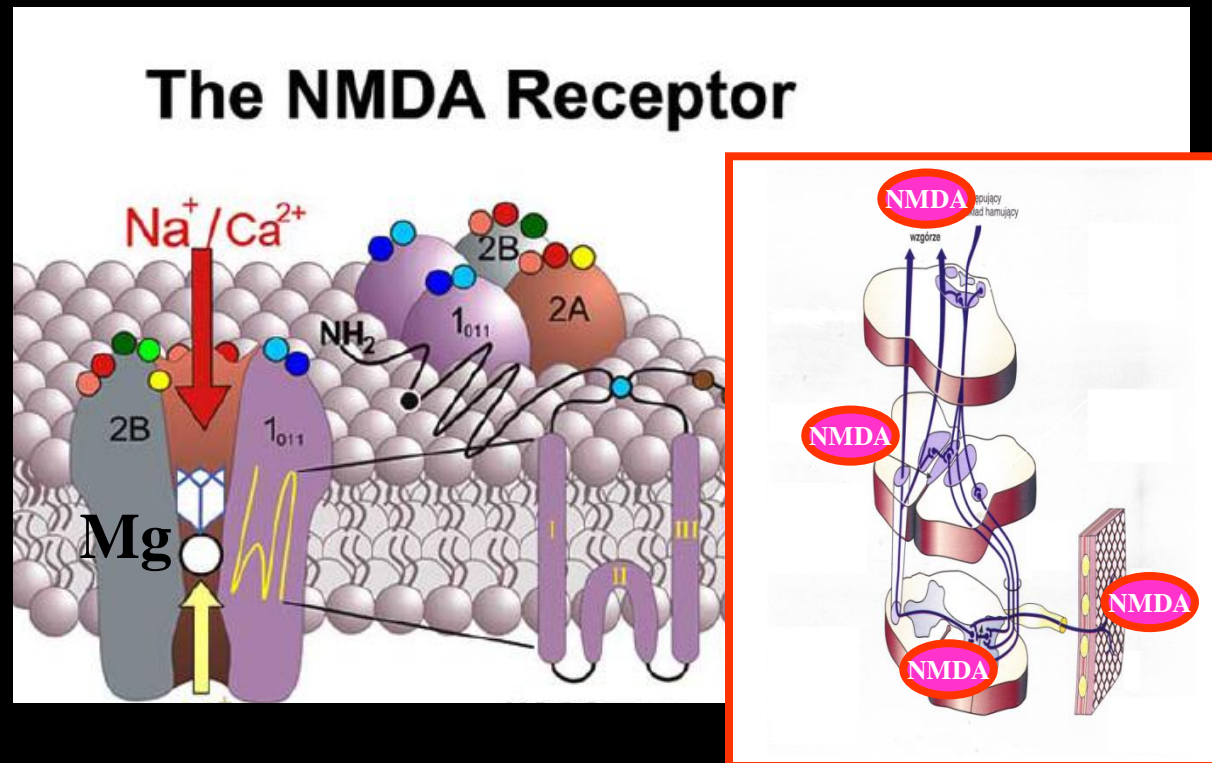
Jest to pochodna benzoksazocyny o działaniu przeciwbólowym, nie ma istotnego działania *przeciwgorączkowego ani przeciwzapalnego*

Jego działanie przeciwbólowe jest szybkie i silne

Może być podawany drogą doustną lub parenteralną

Nefopam- *mechanizm działania przeciwbólowego*

- **Hamowanie wychwyty zwrotnego monoamin**
- **Aktywacja zstępującego układu antynocycyptywnego**
- **Nie wiąże się z receptorami opioidowymi**
- **Wydaje się oddziaływać na receptory NMDA**
- **Wpływa na napięciowo zależne kanały sodowe**



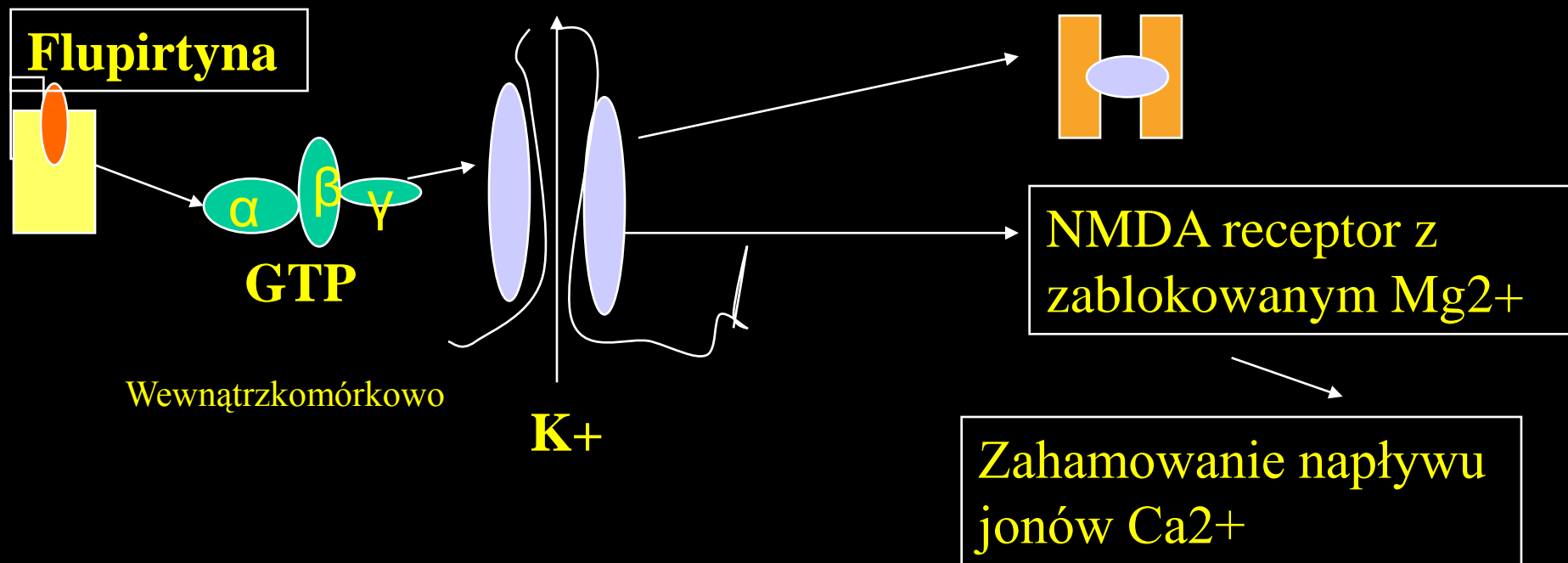
■ Flupirtine

Pochodna triaminopirydyny

- **Ośrodkowe działanie przeciwbólowe nie związane z receptorami opioidowymi**
Nie powoduje uzależnienia i rozwoju tolerancji
- **Nie łączy się z receptorami NA , 5-HT, dopaminowymi, muskarynowymi, nikotynowymi**
- **Flupirtyna aktywuje kompleks białka G od wewnątrz oddziałując na kanał K⁺ i powoduje ich otwarcie.**

Flupirtyna –efekt analgetyczny *c.d.*

- Antagonizujące działanie flupirtyny na receptory NMDA zapobiega napływowi jonów Ca^{2+} , sensytyzujący efekt wewnątrzkomórkowych jonów Ca^{2+} zostaje zbuforowany
- W konsekwencji transmisja bodźców nocyceptywnych zostaje zahamowana



Sedacja

Analgezyja

Ból (*u 52 – 70% chorych*)

0 godz

2 godz

4 godz

6 godz

8 godz

Zahn PK., Best Practice & Research Clin. Anaesth., 2007.

Gramke H.F.: Clin.J.Pain., 2007

Przyczyny niewłaściwego postępowania przeciwbólowego

■ problemy organizacji	62.5%
■ brak czasu	61.9
■ brak motywacji	38.8%
■ złożoność postępowania przeciwbólowego	37.7%
■ <i>trudności z oceną natężenia bólu</i>	37.0%
■ zbyt mała wiedza o leczeniu bólu	30.1%

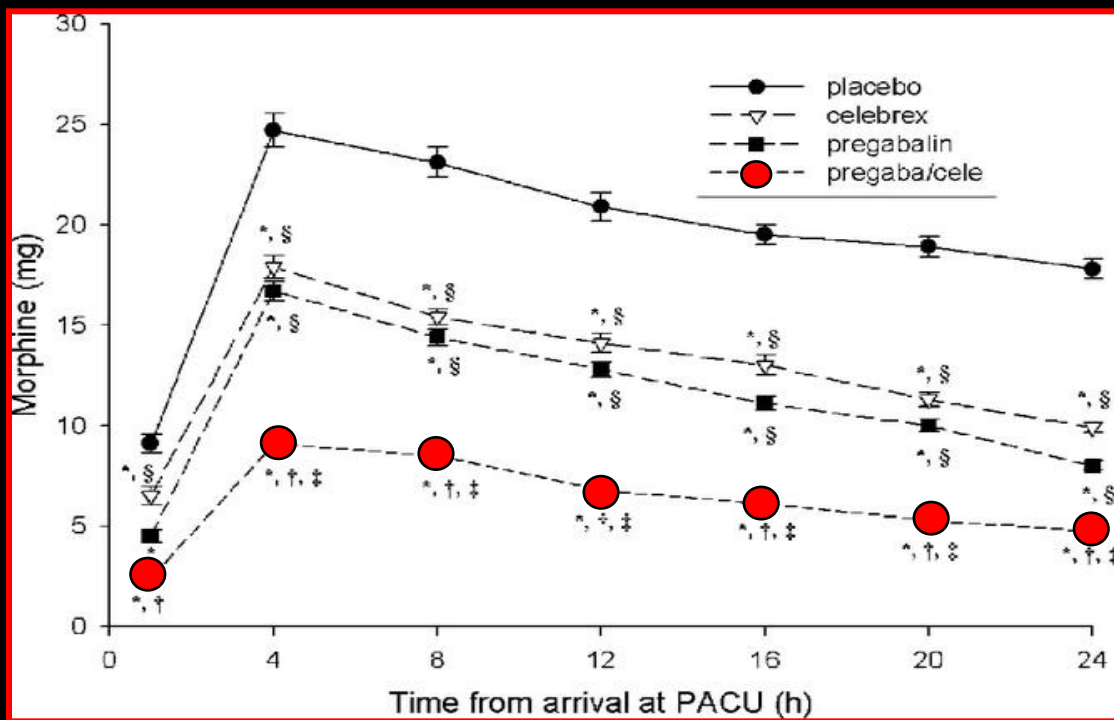
1. Meissner W et al. *Anaesthesist* 2005;50(9):661-70.

2. Klopfenstein CE et al. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:58-62.

3. Nolli M et al. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:573-80.

Skojarzona farmakoterapia

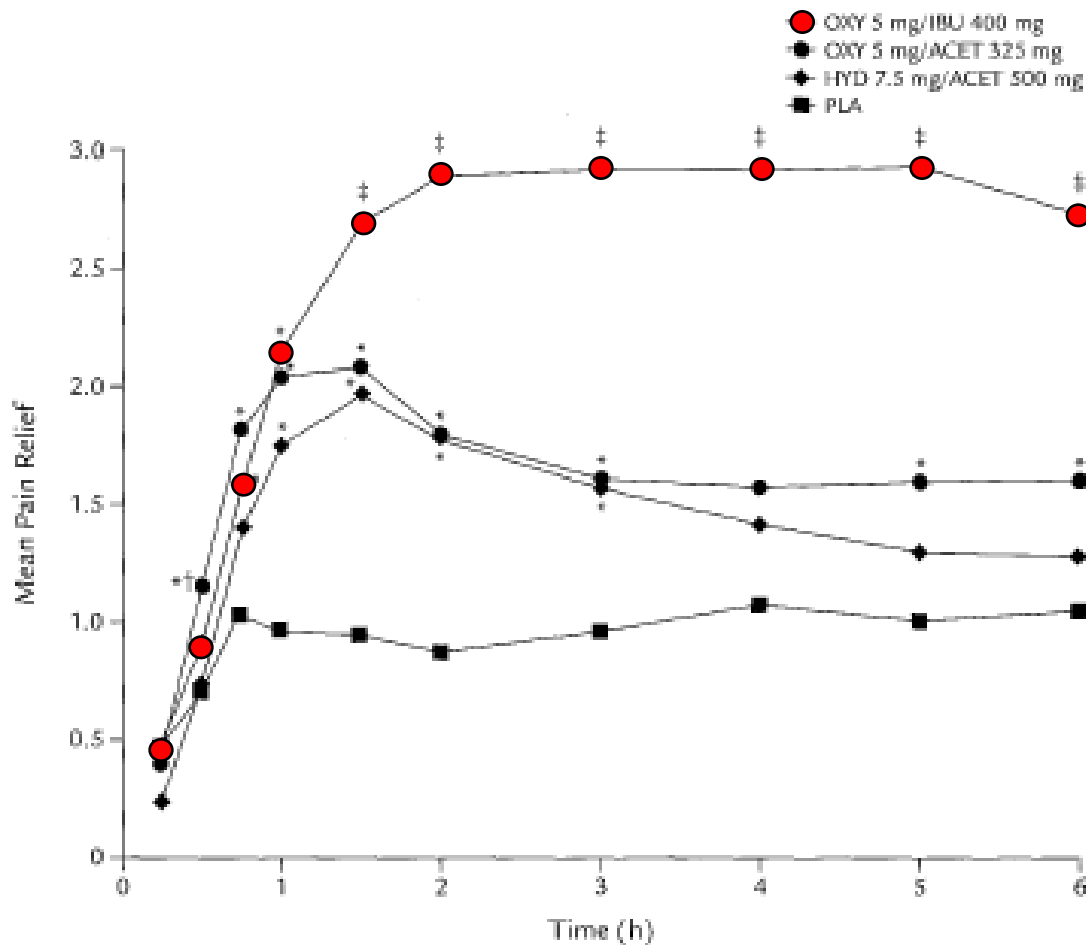
Uzyskanie *efektu addytywnego lub synergistycznego*,
umożliwia zastosowanie **mniejszych dawek**
poszczególnych leków, i *potencjalnie może*
zmniejszyć częstość występowania
objawów niepożądanych.



oksykodon + NLPZ

Skala „ulgi” w bólu:

- 0 – brak
- 1 – niewystarczająca
- 2 – niewielka
- 3 – wystarczająca
- 4 – całkowita



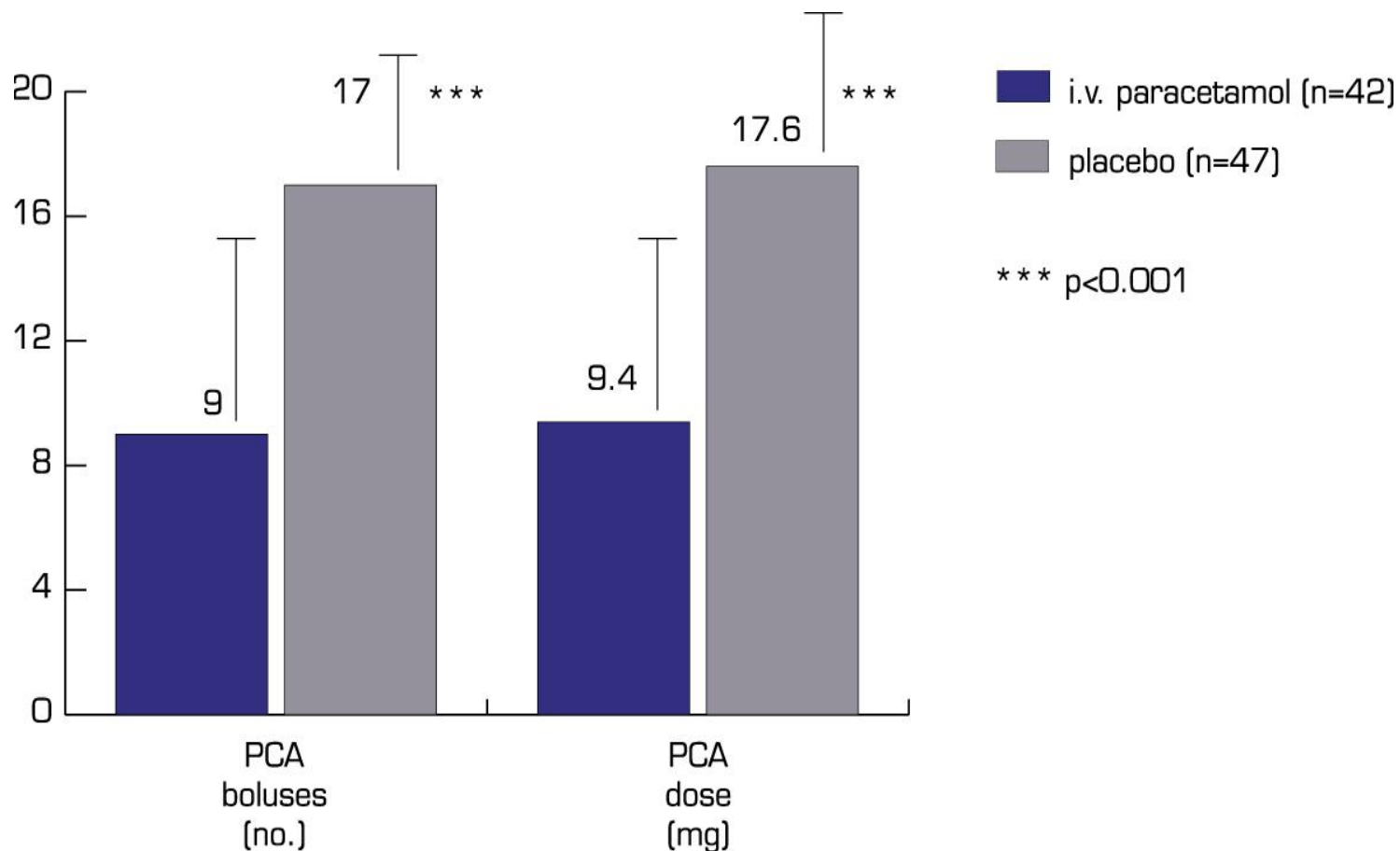
Litkowski L.J.:

Analgesic efficacy and tolerability of oxycodone 5 mg/ibuprofen 400 mg compared with those of oxycodone 5 mg/acetaminophen 325 mg and hydrocodone 7.5 mg/acetaminophen 500 mg in patients with moderate to severe postoperative pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose, parallel-group study.

Clin Ther. 2005, 27, 418-429.

paracetamol + morfina

24-godzinne zużycie morfiny w metodzie PCA



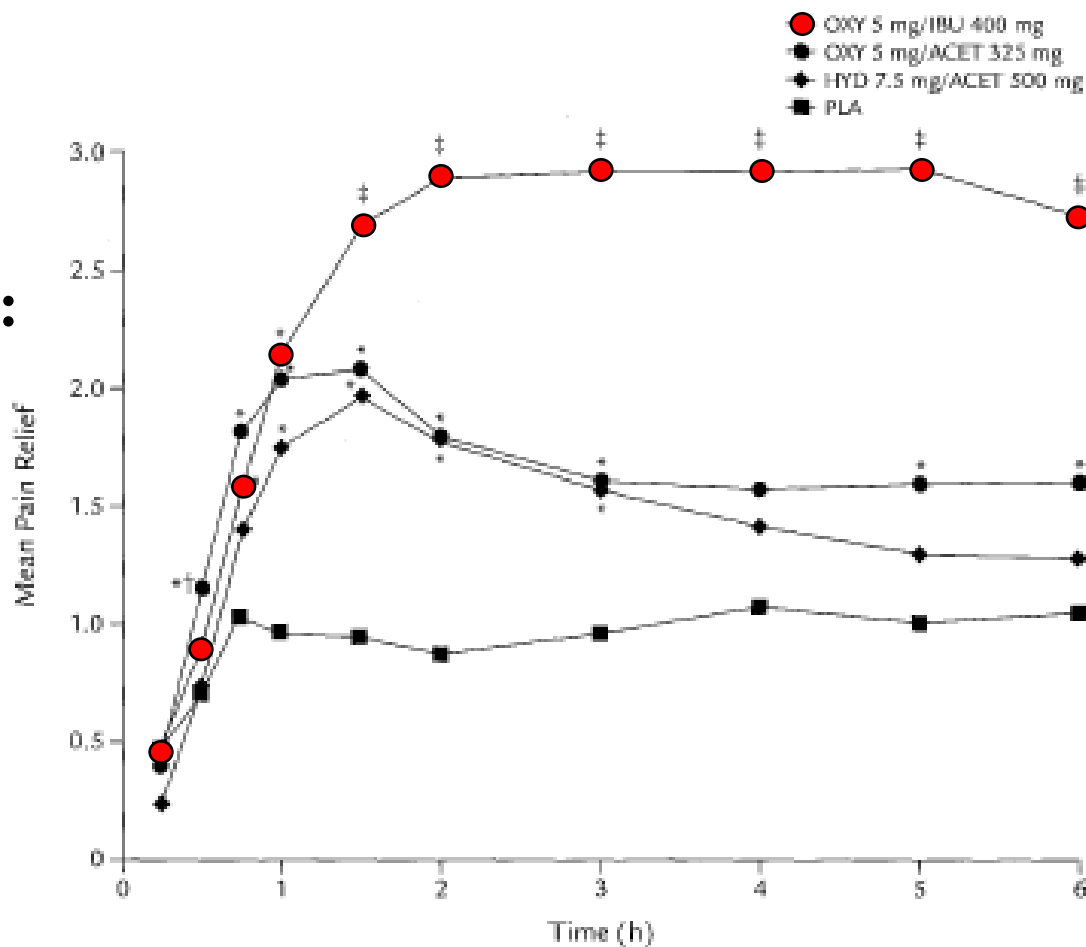
oksykodon + NLPZ

Skala „ulgi” w bólu:

0 – brak

1 – niewystarczająca

2 – niewielka



Litkowski L.J.:

Analgesic efficacy and tolerability of oxycodone 5 mg/ibuprofen 400 mg compared with those of oxycodone 5 mg/acetaminophen 325 mg and hydrocodone 7.5 mg/acetaminophen 500 mg in patients with moderate to severe postoperative pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose, parallel-group study.

Clin Ther. 2005, 27, 418-429.

**NLPZ + opioid = istotnie większa skuteczność
i mniej objawów niepożądanych**

**paracetamol + opioid = istotnie większa skuteczność
i mniej objawów niepożądanych**

**paracetamol + NLPZ = istotnie większa skuteczność
i mniej objawów niepożądanych**

**Stosowanie NLPZ parenteralnie lub *p.r.* nie powoduje poprawy
jakości analgezji i zmniejszenia częstości AE w porównaniu z
tym samym NLPZ podawanym doustnie**

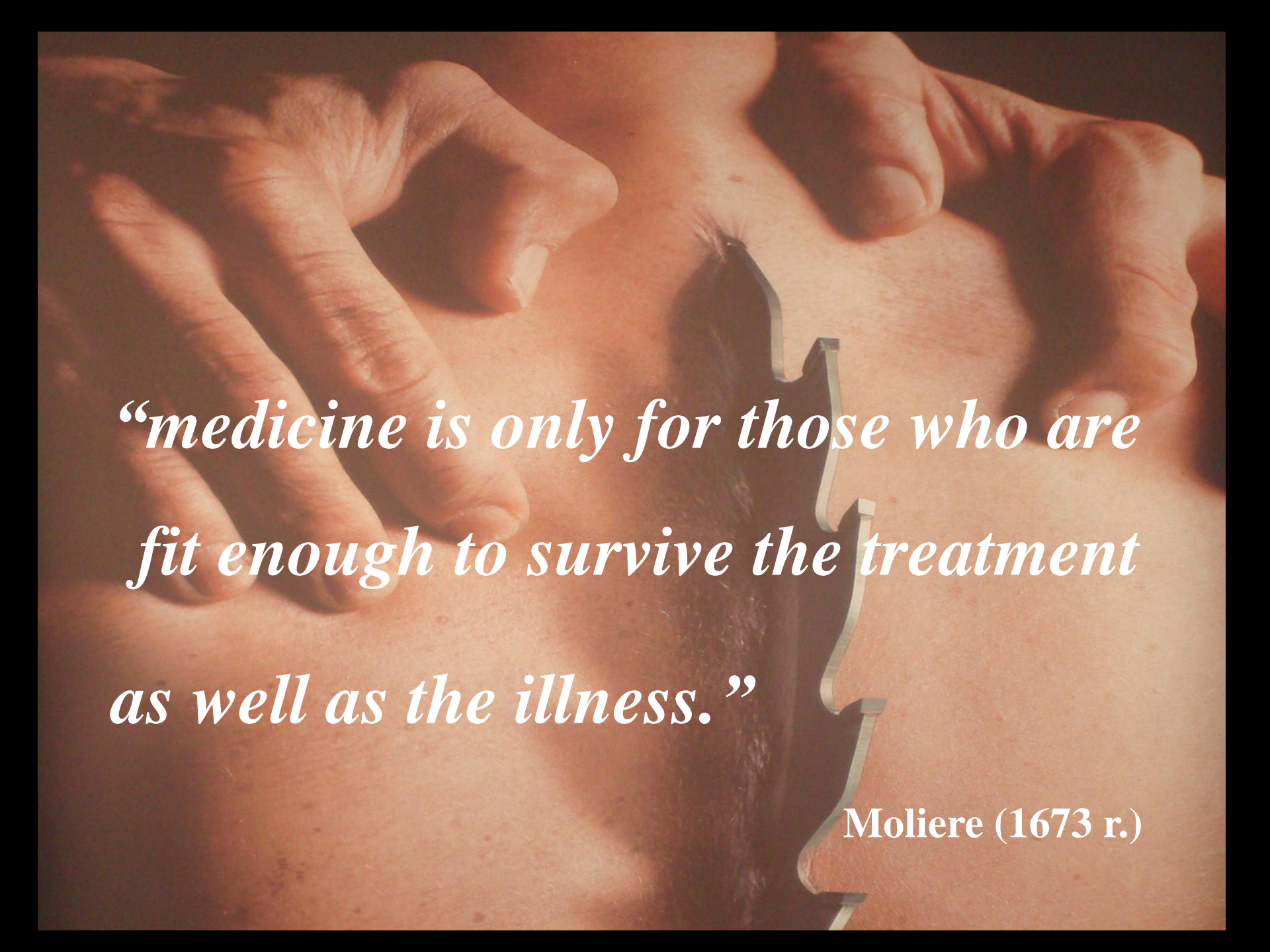
I poziom wiarygodności wg E.B.M.

Schug S.A. i wsp: Acute Pain, 2006

NLP

są analgetykami z wyboru w większości krajów
z uwagi na restrykcyjną politykę rządów
w stosunku do opioidów,

*Domres B. i wsp.: The Challenge of Crisis, Disaster, and War:
Experience with UN. Pain Practice, 2003, 3, 97–100.*



*“medicine is only for those who are
fit enough to survive the treatment
as well as the illness.”*

Moliere (1673 r.)