

Zasady leczenia bólu pooperacyjnego

Management of postoperative pain

Danuta Szkutnik-Fiedler, Edyta Szalek, Edmund Grześkowiak

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

30-80% pacjentów po zabiegach chirurgicznych uskarża się na ból (o średnim i silnym nasileniu), co oznacza, że skuteczne uśmierzanie bólu pooperacyjnego stanowi ciągle problem.

W artykule opisano aktualną sytuację i zalecenia dotyczące leczenia bólu pooperacyjnego, w tym u pacjentów z niewydolnością nerek i wątroby, u pacjentów starszych i ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego. (*Farm Współ 2010; 3: 21-29*)

Słowa kluczowe: ból pooperacyjny, opioidy, paracetamol, metamizol, niesteroidowe leki przeciwzapalne, pacjenci geriatryczni

Summary

Approximately 30-80% of postoperative patients complain about moderate to severe post-surgical pain, indicating that postoperative pain treatment is still a problem.

This review describes the current situation and recommendations in postoperative pain management, including therapy in patients with kidney and liver disease, elderly patients, and patients with cardiovascular disease. (*Farm Współ 2010; 3: 21-29*)

Keywords: postoperative pain, opioids, acetaminophen, metamizole, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, elderly patients

Charakterystyka bólu pooperacyjnego

Ból pooperacyjny jest rodzajem bólu ostrego i powstaje w wyniku śródoperacyjnego przerwania ciągłości tkanek/narządów. Jego źródłem są uszkodzone tkanki powierzchowne (skóra, tkanka podskórna, błony śluzowe), jak również struktury położone głębiej (mięśnie, powięź, więzadła, okostna). W przypadku rozległego zabiegu chirurgicznego, oprócz bólu somatycznego powierzchownego i głębokiego, pojawia się także komponent trzewny, wywołany zarówno przez skurcz mięśni gładkich, spowodowany zgniataniami, rozciąganiem struktur trzewnych, jak i zmianami zapalnymi, bądź pociąganiem czy też zgniataniami krezki [1,2].

Wielkość i zasięg bólu pooperacyjnego jest uzależniona od wielu czynników, takich jak: rodzaj operacji czy znieczulenia oraz postawa personelu medycznego. Na stopień jego odczuwania wpływają również: poziom endogennych opioidów, poziom neurotyzmu i lęku pacjenta oraz stopień uświadomienia chorego o czekających go dolegliwościach bólowych. Nie bez znaczenia są też poprzednie doświadczenia bólowe chorego, jego stan zdrowia oraz uwarunkowania środowiskowe i osobowościowe. Natężenie bólu jest największe w pierwszej dobie po operacji i stopniowo maleje. Wynika to z faktu, iż ból pooperacyjny należy do zjawisk „samoograniczających się” [3].

Czynniki wpływające na ból pooperacyjny

Ból pooperacyjny pojawia się wtedy, gdy przestaje działać śródoperacyjna analgezja, a jego natężenie i zasięg zależą od wielu czynników, takich jak np.:

1. Rodzaj operacji

Zarówno lokalizacja zabiegu, jak również jego rozległość i czas trwania w istotny sposób wpływają na stopień odczuwania bólu przez chorego. Najsilniejszy ból występuje po torakotomiach i zabiegach w okolicy nadbrzusza, natomiast znacznie mniejszy - po zabiegach np. na kończynach.

2. Przygotowanie przedoperacyjne

Lekarze i pielęgniarki odgrywają bardzo ważną rolę w przygotowaniu pacjenta do operacji, zarówno od strony „merytorycznej”, jak i psychologicznej. Rozmowa personelu medycznego z pacjentem o przebiegu operacji, mogącym wystąpić bólu pooperacyjnym czy powikłaniach, sprawia, że chory jest bardziej spokojny, nie odczuwa lęku, a jego późniejsze leczenie jest krótsze i skuteczniejsze.

3. Cechy osobowości chorego

Natężenie bólu pooperacyjnego w dużym stopniu zależy od samego pacjenta. Osoby neurotyczne, z poczuciem strachu, nieporadności czy samotności mogą odczuwać ból silniej i częściej. Duże znaczenie ma także lęk, który osłabia działanie analgetyków, przez co musi być podawany łącznie z anksjolitykami lub lekami uspokajającymi. Większe zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe występuje również u chorych ze skłonnością do depresji.

4. Wiek

Ból pooperacyjny jest lepiej tolerowany przez osoby starsze niż młodsze. Przyczyną tego może być podwyższenie progu bólowego wraz z wiekiem.

5. Płeć

Na ból bardziej wrażliwe są kobiety, co jest spowodowane niższym progiem bólowym. Mimo to zgłaszają one mniejsze zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe niż mężczyźni [3].

Niekorzystne następstwa fizjologiczne bólu

Zabieg operacyjny wiąże się nieuchronnie z urazem tkanek i uwolnieniem silnych mediatorów zapalenia bólu, które aktywują „hormonalną odpowiedź stresową”, co prowadzi do wielu zaburzeń fizjologicz-

nych, takich jak np.:

- Zaburzenia oddychania, w efekcie których dochodzi do niedodmy, zaburzeń wymiany gazowej, zakażeń, a nawet zapalenia płuc. Na te powikłania narażeni są w głównej mierze pacjenci starsi, palacze tytoniu oraz pacjenci ze schorzeniami układu oddechowego.
- Wzrost ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca (tachykardia) i zwiększenie obciążenia serca, co może prowadzić do bólu dusznicowego, zawału serca czy też do zastoinowej niewydolności krążenia.
- Procesy zakrzepowo- zatorowe.
- Nudności, wymioty, niedrożność porażenna.
- Zmniejszenie kurczliwości pęcherza moczowego.
- Retencja sodu i wody.
- Osłabienie odporności.
- Lęk, bezsenność, depresja.
- Przyspieszenie przemian metabolicznych [4-6].

Uśmierzanie bólu pooperacyjnego

Skuteczne leczenie bólu pooperacyjnego pozwala na zminimalizowanie cierpienia pacjenta i poprawę jego jakości życia w tym okresie, ponadto zmniejsza liczbę powikłań, może skrócić czas pobytu pacjenta w szpitalu, jak też zmniejszyć całkowite koszty leczenia. Skuteczne uśmierzanie bólu pooperacyjnego może także zmniejszyć częstość występowania tzw. przetrwałego bólu pooperacyjnego.

Uśmierzanie bólu pooperacyjnego opiera się na trzech głównych zasadach terapeutycznych:

1. zastosowanie analgetyków, których siła działania jest proporcjonalna do podanej dawki leku przeciwbólowego;
2. techniki znieczulenia regionalnego, które przerywają przewodnictwo bólowe według zasady „wszystko albo nic”;
3. analgezji multimodalnej, polegającej na zastosowaniu kilku leków przeciwbólowych o różnych mechanizmach działania (skojarzona farmakoterapia), łącznie z wybranymi technikami znieczulenia regionalnego [7].

Wybór właściwego leku przeciwbólowego i jego postaci zależy od: szacowanego czasu terapii, rodzaju i stopnia nasilenia bólu, hipotetycznego ryzyka użycia danego leku, schorzeń współistniejących i stosowanych w związku z tym leków oraz skuteczności wcześniejszej terapii przeciwbólowej [3,6,8].

Tabela 1. Zasady stosowania NLPZ w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego [7]

Drogi podania	Dożylnie: należy rozpocząć przynajmniej 30-60 min przed zakończeniem zabiegu operacyjnego. Doustnie: należy rozpocząć tak szybko, jak jest to możliwe. Kontynuować przez 3-5 dni.
Dawki	<u>Dożylnie</u> Ketoprofen: 150-200 mg na dobę w 3-4 dawkach podzielonych. <u>Doustnie</u> Diklofenak: 150 mg na dobę w 3 dawkach podzielonych. Ketoprofen: 150 mg na dobę w 3 dawkach podzielonych. Ibuprofen: 1200 mg na dobę w 3 dawkach podzielonych.
Monitorowanie	Stopień natężenia bólu, sedacja, częstość oddechów, objawy niepożądane. Monitorowanie czynności nerek u pacjentów z chorobami nerek lub układu krążenia, pacjentów w wieku podeszłym, pacjentów z epizodami ciężkiej hipotensji. Monitorowanie objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.
Uwagi	NLPZ mogą być stosowane w premedykacji. NLPZ powinny być stosowane razem z paracetamolem i/lub opioidami lub też jako komponent multimodalnej analgezji z zastosowaniem technik znieczulenia regionalnego w celu uśmierzenia bólu o natężeniu od umiarkowanego do bardzo silnego. NLPZ powinny być kojarzone z inhibitorami pompy protonowej (np. omeprazolem) u pacjentów z ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.

Nieopiodowe leki przeciwbólne

▪ *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)*

Jest to grupa leków ciesząca się coraz większą popularnością w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego, zwłaszcza bólu mięśni, stawów i kości. NLPZ mogą być stosowane w monoterapii, jak również w połączeniu z paracetamolem i/lub opioidem podawanym drogą dożylną. Zastosowanie NLPZ jako leków wspomagających terapię opioidami pozwala na zredukowanie dawek opioidu o około 40-50%, czego bezpośrednim następstwem jest zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych, takich jak senność, nudności, wymioty i zawroty głowy. NLPZ nie powodują również depresji ośrodka oddechowego, sedacji, nie spowalniają motoryki przewodu pokarmowego i nie upośledzają funkcji pęcherza moczowego. Stosowanie ich, w odróżnieniu od opioidów, nie jest związane z tolerancją lub uzależnieniem fizycznym [9].

NLPZ, oprócz efektu przeciwbólowego, wykazują także działanie przeciwzapalne i przeciwgorączkowe.

NLPZ najczęściej stosowane są w formie doustnej, w Polsce jedynym dostępnym preparatem do podawania drogą dożylną jest ketoprofen.

Działania niepożądane nieselektywnych NLPZ pozostają w bezpośrednim związku z ich mechanizmem działania. Największym problemem są reakcje niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Choć dawniej sądzono, że jest to przede wszystkim efekt

długotrwałego stosowania, obecne dane dowodzą, że już pięć do siedmiu dni leczenia NLPZ u pacjentów w podeszłym wieku może prowadzić do owrzodzeń występujących z częstością rzędu 20-40%.

Stosowanie NLPZ może prowadzić do osłabienia perfuzji nerkowej oraz do retencji sodu, co powoduje obrzęki i nadciśnienie. U dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek NLPZ wywierają niewielki wpływ na klirens kreatyniny i wydalanie potasu we wczesnym okresie pooperacyjnym. Z kolei pacjenci ze znacznym niedociśnieniem tętnicznym i/lub hipowolemią są szczególnie zagrożeni niedokrwieniem nerek i uszkodzeniem ich czynności. Podobnie narażeni są pacjenci w starszym wieku, osoby cierpiące na choroby serca, marskość wątroby z wodobrzuszem.

Kolejnym czynnikiem ryzyka jest stosowanie NLPZ w skojarzeniu z innymi środkami nefrotoksycznymi, np. diuretykami, inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę, antagonistami receptora AT1 i antybiotykami aminoglikozydowymi. Natomiast hepatotoksyczność NLPZ, w szczególności w przypadku krótkotrwałego stosowania pooperacyjnego, nie jest znaczącym problemem.

Kolejnym działaniem niepożądanym, szczególnie istotnym w okresie okołoperacyjnym jest zaburzenie przez nieselektywne NLPZ czynności płytek krwi. Może to doprowadzić do wydłużenia czasu krwawienia o około 30% [7]. Ponadto NLPZ mogą być przyczyną niekorzystnych interakcji z glikokortykosteroidami (wzrost gastrotoksyczności), doustnymi lekami

przeciwcukrzycowymi (wzrost ich frakcji wolnej i tym samym pojawienie się działań niepożądanych), β -adrenolitykami (osłabienie ich działania) [21].

Zasady stosowania NLPZ w terapii bólu pooperacyjnego zamieszczone są w Tabeli 1.

▪ *Paracetamol*

Paracetamol zaliczany jest do nieopiodowych leków przeciwbólowych o działaniu przeciwgorączkowym. Od lat stosowany jest zarówno samodzielnie, jak również w połączeniu z NLPZ lub słabymi opioidami do uśmierzania bólu pooperacyjnego, pourazowego czy zwyrodnieniowego. Mimo to, mechanizm jego działania nie jest do dziś ostatecznie wyjaśniony, chociaż istnieją przekonujące dowody wskazujące na ośrodkowe działanie paracetamolu [10]. Szereg badań klinicznych potwierdza wysoką skuteczność przeciwbólową paracetamolu u dorosłych [6,8,11].

Dostępność biologiczna paracetamolu po podaniu p.o. wynosi 80-90%.

We wczesnym okresie pooperacyjnym stwierdzono jednak znaczną zmienność osobniczą we wchłanianiu paracetamolu po podaniu doustnym, spowodowaną opóźnionym opróżnianiem żołądka. Podania doodbytnicze z kolei nie są zbyt lubiane przez pacjentów i pielęgniarki, a nieprawidłowy sposób aplikacji może być przyczyną subterapeutycznych stężeń leku we krwi. Z uwagi na powyższe, podanie dożylnie paracetamolu wydaje się być najlepszym rozwiązaniem (wyższe stężenie maksymalne w krótszym czasie). Wprowadzenie postaci dożylnej znacznie zwiększyło częstość stosowania paracetamolu jako analgetyku okołoperacyjnego, umożliwiając podawanie tego leku pacjentom, którzy nie są w stanie przyjmować postaci doustnych [7].

Przeciwwskazania do stosowania paracetamolu obejmują nadwrażliwość na lek, chorobę alkoholową oraz ciężką niewydolność nerek i wątroby. Stosowanie paracetamolu w dawkach terapeutycznych (dorośli - maksymalnie 4 g na dobę w dawkach podzielo-

nych; dzieci - 10-15 mg/kg mc.) z uwzględnieniem przeciwwskazań i środków ostrożności, praktycznie nie powoduje występowania działań niepożądanych. Natomiast przedawkowanie paracetamolu powoduje nasiloną produkcję N-acetylobenzochinoiminy, która wykazuje działanie hepatotoksyczne [10].

W Tabeli 2. zamieszczone są wytyczne dotyczące stosowania paracetamolu w leczeniu bólu pooperacyjnego.

▪ *Metamizol*

Metamizol należy do grupy pochodnych pirazonu; lek ten wykazuje silne działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Metamizol, po raz pierwszy klinicznie użyty w roku 1922, jest nadal bardzo często stosowany w leczeniu bólu pooperacyjnego, zarówno w monoterapii, jak też, jako lek adjuwantowy, co pozwala na zmniejszenie dawek równocześnie stosowanych opioidów [12,13]. Metamizol wykazuje także działanie zmniejszające napięcie mięśni gładkich [14], hamujące apoptozę limfocytów [15] oraz przeciwdrgawkowe [16].

Metamizol znajduje ponadto zastosowanie w leczeniu bólów migrenowych czy bólów nowotworowych, a z uwagi na działanie spazmolityczne, stosowany jest także w kamicy dróg moczowych i żółciowych [12,13]. Część działania ośrodkowego i obwodowego metamizolu może być związana z działaniem na opioidowe receptory ośrodkowe i obwodowe μ , co tłumaczy dodatkowo korzystne działanie metamizolu także na ból trzewny [12].

W leczeniu bólu pooperacyjnego metamizol stosowany jest głównie dożylnie i doustnie. Poza tym może być podawany domięśniowo i doodbytniczo [12,13].

Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego oraz nefrotoksyczność po zastosowaniu metamizolu są mniej nasilone niż po stosowaniu NLPZ [12]. Stosowanie metamizolu, zwłaszcza długotrwałe, związane jest z ryzykiem wystąpienia agranulocytozy

Tabela 2. Zasady stosowania paracetamolu w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego [7]

Drogi podania	Dożylnie: 30 min przed zakończeniem zabiegu operacyjnego. Doustnie: należy rozpocząć tak szybko jak jest to możliwe.
Dawki	4 x 1 g na dobę. Dawka powinna być zredukowana (np. 2-3 x 1 g na dobę) w przypadku niewydolności wątroby.
Monitorowanie	Stopień natężenia bólu, sedacja, częstość oddechów, objawy niepożądane.
Uwagi	Paracetamol powinien być stosowany razem z NLPZ i/lub opioidami lub też jako komponent multimodalnej analgezji z zastosowaniem technik znieczulenia regionalnego w celu uśmierzania bólu o natężeniu od umiarkowanego do bardzo silnego.

Tabela 3. Zasady stosowania metamizolu w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego [7,17]

Drogi podania	Dożylnie: należy rozpocząć przynajmniej 30-60 min przed zakończeniem zabiegu operacyjnego. Doustnie (podawanie doustne należy rozpocząć tak szybko jak jest to możliwe). Kontynuować przez 3-5 dni.
Dawki	Podania drogą dożylną: 500-1000 mg 3 do 4 x na dobę. W razie konieczności można podać jednorazową dawkę 2500 mg 3 do 4 x na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 5000 mg. Podania drogą doustną: 500-1000 mg 4 x na dobę.
Monitorowanie	Stopień natężenia bólu, sedacja, częstość oddechów, objawy niepożądane.
Uwagi	Metamizol może być stosowany w ciągłym wlewie dożylnym z tramadolem (z możliwością podania w jednym roztworze lub dwu odrębnych).

Tabela 3a. Zasady stosowania metamizolu w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego c.d. [12].

Stosowanie metamizolu w leczeniu bólu po zabiegach średnio-ciężkich (w tym narządów jamy brzusznej)		
Ilość leku	Szybkość wlewu	Ostrzeżenia i zalecenia
5 g/50 ml 0.9% NaCl	2 ml/godz.	Nie stosować w dychawicy oskrzelowej, uczuleniu, leukopenii, ciąży, laktacji. Kontrola RR i pulsoksymetria.
Leczenie przeciwbólowe w warunkach ambulatoryjnych (chirurgia jednego dnia)		
Dawka przed końcem zabiegu	Analgezja w sali wybudzeń	Analgezja w domu
1,0 g/100 ml 0,9% NaCl we wlewie dożylnym (15 min)	co 4 godz.: 1,0 g	co 4 godz.: 0,5-1,0 g

polekowej, dlatego nie zaleca się stosować produktów leczniczych zawierających metamizol dłużej niż 7 dni. W trakcie długotrwałego stosowania metamizolu należy kontrolować morfologię krwi obwodowej. Objawy wystąpienia agranulocytozy (np. podwyższona temperatura ciała, ból gardła, owrzodzenia w jamie ustnej) są wskazaniem do odstawienia leku. Częstość występowania uszkodzenia szpiku kostnego podlega dużej zmienności, co może świadczyć o predyspozycji genetycznej [12,13,17].

Metamizol należy stosować z ostrożnością u pacjentów narażonych na endotoksyczną lub lekozależną (cytostatyki, furosemid) depresję szpiku [12], a także u pacjentów ze skurczowym ciśnieniem tętniczym poniżej 100 mmHg lub z niewydolnością serca; u pacjentów z niewydolnością nerek i/lub wątroby, z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy czy u pacjentów z astmą oskrzelową [12,17].

Metamizol nie powoduje krzyżowego uczulenia na salicylany [12].

Ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej po zastosowaniu metamizolu jest bardzo małe, opisywane nagle spadki ciśnienia krwi są jednak najprawdopodobniej często związane z szybkim podaniem dożylnym, zwłaszcza w pierwszej godzinie po podaniu [12]. Pojawienie się takich objawów jak: duszność, obrzęk języka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka czy

pokrzywka może świadczyć o wystąpieniu anafilaksji [17].

Maksymalna dawka dobową dla metamizolu to 5 g, jednak opisywane w literaturze objawy zatrucia po podaniu doustnym występowały po zażyciu dawki przekraczającej 10 g [12,17]. Pełnym wyzdrowieniem zakończyło się przyjęcie dawki 49 g metamizolu, gdy zastosowano diurezę forsowaną i płukanie żołądka [18].

Po podaniu doustnym metamizol hydrolizowany jest całkowicie do farmakologicznie czynnej 4-N-metyloantypiryny (MAA). Biodostępność MAA wynosi około 90%. Metamizol przenika przez barierę łożyskową, a jego metabolity przenikają do mleka matki. Z uwagi na to metamizol jest przeciwwskazany w okresie ciąży i karmienia piersią [17].

Tabele: 3 i 3a zawierają wytyczne dotyczące stosowania metamizolu w leczeniu bólu pooperacyjnego.

Opiodowe leki przeciwbólowe

Opioidy należą do związków pochodzenia roślinnego, półsyntetycznego lub syntetycznego o wyjątkowo dużej aktywności i swoistości farmakologicznej. Leki te stanowią podstawową grupę leków stosowanych w terapii bólu pooperacyjnego.

Efekt farmakologiczny opioidów związany jest z oddziaływaniem na receptory opioidowe (μ , κ i δ),

zlokalizowane w ośrodkowym układzie nerwowym (przede wszystkim w układzie limbicznym, rdzeniu przedłużonym oraz tylnych rogach rdzenia), a także poza nim, np. w nerwach układu autonomicznego.

Powinowactwo opioidów do poszczególnych receptorów jest związane z siłą ich analgetycznego działania, a tym samym ze skutecznością przeciwbólową. Opioidy łagodzą ból w sposób bardzo wybiórczy, nie wpływając na inne wrażenia zmysłowe, takie jak dotyk, odczuwanie wibracji, wzrok czy słuch.

Opioidowe leki przeciwbólowe mogą być podawane dożylnie, domięśniowo, podskórnio, dokanałowo, doustnie, podjęzykowo i doodbytniczo [7,9,19].

Dożylne stosowanie opioidów jest najczęstszą drogą podania w zwalczaniu bólu pooperacyjnego we wczesnym okresie. Do zalet dożylnego podawania opioidów należą: możliwość indywidualnego dawkowania, szybki początek działania oraz niewielkie różnice we wchłanianiu i dostępności biologicznej. Należy pamiętać jednak, że przy podaniu opioidu tą drogą wzrasta ryzyko depresji oddechowej i nadmiernej sedacji. Dożylne stosuje się opioidy w pojedynczych dawkach (bolusach) lub metodą wlewu ciągłego.

Domięśniowe podawanie opioidów w leczeniu bólu pooperacyjnego nie zapewnia właściwego poziomu analgezji i naraża chorego na epizody bólu pomiędzy kolejnymi dawkami oraz na ból w miejscu podania. Ponadto wadą tej metody jest wolniejszy początek działania, w porównaniu z podaniem dożylnym. Domięśniowe podanie opioidów, wbrew powszechnemu pogładowi, również może być przyczyną depresji oddechowej zagrażającej życiu.

Doustne stosowanie opioidów we wczesnym okresie pooperacyjnym jest niewskazane, ze względu na wolniejszy początek działania. W pewnym stopniu jest to uwarunkowane opóźnionym opróżnianiem żołądka.

Dostępność biologiczną leku zmniejsza również efekt pierwszego przejścia w wątrobie [3,9].

Tabela 4. zawiera wytyczne dotyczące stosowania morfiny w okresie okołoperacyjnym.

Farmakoterapia bólu pooperacyjnego u pacjentów z grup ryzyka

Do pacjentów z grup ryzyka, którzy w szczególności sposobie narażenia są na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem leków przeciwbólowych, należą:

- pacjenci z chorobami przewodu pokarmowego
- pacjenci z upośledzeniem funkcji metabolicznej wątroby
- pacjenci z upośledzeniem funkcji wydalniczej nerek
- pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego
- pacjenci z nadwrażliwością na leki przeciwbólowe w wywiadzie
- pacjenci ≥ 65 lat [7].

▪ *Pacjenci z chorobami przewodu pokarmowego*
Zalecane są leki przeciwbólowe pozbawione działania przeciwzapalnego np. paracetamol lub metamizol. W sytuacji konieczności stosowania leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, wskazane jest stosowanie leków wybiórczych bądź preferencyjnych w stosunku do COX-2, po wykluczeniu czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [6,7].

▪ *Pacjenci z upośledzeniem funkcji metabolicznej wątroby*

U pacjentów z chronicznymi schorzeniami wątroby paracetamol może być stosowany w minimal-

Tabela 4. Zasady stosowania morfiny w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego [7]

Drogi podania	Dożylnie. Podskórnio. Poprzez pojedyncze wstrzyknięcia lub ciągły wlew.
Dawki i.v. w analgezji kontrolowanej przez pacjenta (PCA)	Bolus 1-2 mg. Lockout (czas zamknięcia): 5-15 min (zwykle 7-8 min). Nie stosować ciągłego wlewu podstawowego.
Podskórnio	0,1-0,15 mg/kg m.c. co 4-6 godz., dawki dobrane w zależności od natężenia bólu, sedacji i częstości oddechów.
Monitorowanie	Stopień natężenia bólu, sedacja, częstość oddechów, objawy niepożądane.
Uwagi	Objawy niepożądane takie jak: nudności, wymioty, sedacja, bezdech. Nie stosować równocześnie innych opioidów ani leków sedatywnych.

nych skutecznych dawkach i krótkotrwale. U pacjentów z niewydolnością wątroby biologiczny okres półtrwania paracetamolu może ulec wydłużeniu o około 75%, natomiast przebieg metabolizmu jest taki jak u osób zdrowych. W przypadkach ciężkiej niewydolności wątroby paracetamol jest przeciwwskazany [6-8].

▪ *Pacjenci z upośledzeniem funkcji wydalniczej nerek*

Należy unikać stosowania leków przeciwbólowych silnie hamujących aktywność COX-1 np. ketoprofen; szczególnie u pacjentów w wieku powyżej 65 roku życia, przyjmujących jednocześnie leki hamujące aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz diuretyki pętłowe.

W przypadku ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny 10-30 ml/min) czas eliminacji paracetamolu i jego metabolitów ulega wydłużeniu. U osób z ciężką niewydolnością nerek, przy klirensie kreatyniny <30 ml/min, wskazane jest wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami, przynajmniej do 6 godzin [6-8].

▪ *Pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego*

NLPZ podwyższają ciśnienie tętnicze oraz zwiększają ryzyko wystąpienia niewydolności krążenia. Inhibitory COX-2 prowadzą do zmniejszenia produkcji prostacykliny i nasilonego efektu proagregacyjnego. Wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego jest związany z podawaniem wszystkich NLPZ, z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego.

Wzrost ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych dla ketoprofenu i ibuprofenu jest umiarkowany.

NLPZ w tej grupie pacjentów powinny być stosowane tylko przy braku innej alternatywy, w najmniejszych dawkach, możliwie najkrócej. Zalecanymi lekami przeciwbólowymi w tej grupie chorych są paracetamol i metamizol [6-8].

▪ *Pacjenci z nadwrażliwością na leki przeciwbólowe w wywiadzie*

Przed rozpoczęciem stosowania leków przeciwbólowych należy przeprowadzić dokładny wywiad z pacjentem na temat wcześniejszych polekowych działań niepożądanych, zwłaszcza jeśli planowane jest podawanie NLPZ i metamizolu. Ryzyko występowania nadwrażliwości u pacjentów stosujących paracetamol jest mniejsze niż w przypadku innych NLPZ [6,7].

▪ *Pacjenci powyżej 65 roku życia*

U pacjentów w wieku powyżej 65 roku życia zmiany w farmakokinetyce leków oraz choroby współistniejące mogą zwiększać ryzyko wystąpienia polekowych działań niepożądanych w następstwie stosowania leków przeciwbólowych. Dotyczy to pacjentów, u których współistnieją choroby przewodu pokarmowego, wątroby, nerek, choroby układu sercowo-naczyniowego, a w szczególności nadciśnienie tętnicze, niewydolność krążenia oraz miażdżyca. Ryzyko wystąpienia polekowych działań niepożądanych, głównie po NLPZ wzrasta także u pacjentów unieruchomionych. Także schorzenia przebiegające z hipoalbuminemią mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, ze względu na zwiększenie frakcji wolnej leku.

Należy zwrócić uwagę na inne równocześnie stosowane leki, w celu prewencji niekorzystnych interakcji pomiędzy nimi. Największe ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji występuje podczas stosowania NLPZ.

Mogą one zmniejszać efekt terapeutyczny inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora AT 1, diuretyków, leków β -adrenolitycznych.

W wyniku wypierania innych leków z połączeń z białkami krwi NLPZ mogą nasilać działanie doustnych antykoagulantów, leków przeciwpadaczkowych, doustnych leków przeciwcukrzycowych z grupy pochodnych sulfonilomocznika.

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych lekami z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, ponieważ łączne ich podawanie z NLPZ zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień [6,7,19,20]. Podobnie ryzyko zwiększonego krwawienia występuje w połączeniu paracetamolu z antagonistami witaminy K (warfaryną) [22].

Techniki analgetyczne stosowane w leczeniu bólu pooperacyjnego

▪ *Analgezja sterowana przez pacjenta (PCA- Patient Controlled Analgesia)*

Polega na pozajelitowym podawaniu leków przeciwbólowych, najczęściej opioidów, za pomocą pompy infuzyjnej sterowanej mikroprocesorem przez samego pacjenta i na jego żądanie. Metoda ta opiera się na założeniu, że tylko chory może ocenić intensywność bólu i siłę działania leku przeciwbólowego, którym jest leczony. W momencie, gdy pacjent zaczyna odczuwać ból, sam uruchamia system dozujący, naciskając

włącznik znajdujący się w zasięgu jego ręki. W wyniku włączenia systemu PCA chory otrzymuje dawkę leku zaprogramowaną przez zespół terapeutyczny, a układ zabezpieczający system PCA uruchamia jednocześnie tzw. okres refrakcji (*lockout time*), czyli czasową blokadę systemu dozującego, co pozwala uniknąć przedawkowania leku.

W metodzie PCA lek może być podany dożylnie, domięśniowo (cewnik dożylny wkłuty w mięsień naramienny), podskórnie lub zewnątrzoponowo. Do najczęściej stosowanych analgetyków należą morfina, petydyna, fentanyl, alfentanyl, tramadol, buprenorfina, nalbufina. Należy pamiętać, że leczenie musi być ustalone indywidualnie dla każdego pacjenta. Optymalna dawka pojedyncza to minimalna dawka powodująca wystarczające uśmierzanie bólu, ale niewywołująca objawów ubocznych. Powinna być ona uzależniona od rytmu dobowego: w dzień efektywna, ale możliwie niska ze względu na sedujące działanie niektórych opioidów, natomiast w nocy większa, co wydłuży okres pomiędzy kolejnymi dawkami i umożliwi choremu wypoczynek.

Analgezja sterowana przez pacjenta warunkuje utrzymanie stałego poziomu leku w surowicy, co pozwala na uzyskanie skuteczniejszego uśmierzania bólu pooperacyjnego w porównaniu z innymi metodami parenteralnego podawania opioidów. Udowodniono również, że PCA zapewnia choremu większy komfort i satysfakcję oraz poprawia wentylację płuc w porównaniu z konwencjonalnymi sposobami podawania leku. Zaletą systemu jest również jego łatwa obsługa oraz zmniejszenie częstości objawów ubocznych. Do najczęstszych działań niepożądanych PCA należą nudności, wymioty, świąd, nadmierna potliwość, silne uspokojenie, euforia, dysforia. Czynniki ryzyka występujące podczas stosowania techniki PCA związane są z możliwością popełnienia błędu przez zespół leczący (nieprawidłowe zaprogramowanie systemu PCA, złe stężenie leku, brak reakcji na alarm urządzenia dozującego), przez samego chorego (zła obsługa, zamierzone nadużycie leku) lub z awarią systemu PCA [1,3,21].

▪ Analgezja z wyprzedzeniem (*Preemptive analgesia*)

Analgezja z wyprzedzeniem zapobiega rozwojowi nadwrażliwości w okresie okołoperacyjnym. Celem tej metody jest zminimalizowanie lub zabezpieczenie OUN przed wzrostem aferentnej stymulacji nocycyptywnej występującej w trakcie zabiegu. W konsekwencji prowadzi to do ograniczenia obwodowej i ośrodkowej sensytyzacji, z równoczesnym zachowaniem mechanizmów percepcji bólu fizjologicznego, koniecznych do prawidłowej interpretacji powikłań w okresie pooperacyjnym.

W metodzie tej stosuje się różne leki, jak: opioidy, NLPZ, paracetamol, metamizol, antagoniści receptora NMDA (ketamina, deksrometorfan), agoniści receptora $\alpha 2$ (klonidyna), inhibitory syntazy tlenu azotu (NOS), jony magnezu, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (doksepina), modulatory aktywacji cytokin, leki znieczulające miejscowo [1,7].

▪ Analgezja multimodalna/zbilansowana

Metoda ta zakłada, że skuteczną kontrolę bólu pooperacyjnego uzyskuje się stosując szereg różnych leków przeciwbólowych i dróg ich podawania tak, by działały one synergicznie, zapewniając optymalne uśmierzanie bólu np. podawanie NLPZ łącznie z opioidami, miejscowe ostrzykiwanie rany operacyjnej w połączeniu z lekami podawanymi doustnie. Analgezja multimodalna wykorzystuje więc możliwość wielokierunkowego hamowania procesu nocycyptycji oraz umożliwia ciągle modulowanie przepływu informacji bólowej. Pozwala to tym samym na zmniejszenie maksymalnego dawkowania oraz osłabienie działań niepożądanych [1].

Adres do korespondencji

Danuta Szkutnik-Fiedler

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

Tel.: (61) 66 87 853

E-mail: d.szkutnik@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Wordliczek J, Dobrogowski J. Leczenie bólu. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2007.
2. Wordliczek J. Ocena wpływu „analgezji z wyprzedzeniem” (preemptive analgesia) na proces nocycyptycji w okresie okołoperacyjnym. Kraków: Wyd. Uniwersytetu Jagiellońskiego; 1998.

3. Larsen R. Anestezjologia. Wydanie polskie. Kubler A (red.). Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 1996. p. 567-603.
4. Carpenter RL. Optimizing Postoperative Pain Management. *Am Fam Physician* 1997;56:835-44.
5. Diener H, Maier Ch. Leczenie bólu, zespoły bólowe - metody postępowania. Wrocław: Wydawnictwo Urban & Partner; 2005:285-321.
6. Information professionnelle. Expert panel guidelines (2008). Postoperative pain management in adults and children. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2009;28:403-9.
7. Dobrogowski J, Mayzner-Zawadzka E, Drobnik L i wsp. Uśmierzanie bólu pooperacyjnego - zalecenia 2008. *Ból* 2008;9:9-22.
8. Pöpping DM, Zahn PK, Van Aken HK i wsp. Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth* 2008;101:832-40.
9. Dobrogowski J, Wordliczek J. Medycyna bólu. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2004. pp. 80-93, 311-55.
10. Stopiński M, Mrozińska M. Paracetamol (acetaminofen) - dawki skuteczne i bezpieczne. *Przewodnik Lekarza* 2003;6:88-95.
11. Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining Paracetamol (Acetaminophen) with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: A Qualitative Systematic Review of Analgesic Efficacy for Acute Postoperative Pain. *Anesth Analg*. 2010 Feb 8. [Epub ahead of print]
12. Drobnik L. Metamizol w uśmierzaniu bólu okołoperacyjnego - współczesne spojrzenie na tradycyjny lek. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2010;4:416-39.
13. Drobnik L. Metamizol – lek ciągle nowoczesny. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2004;36:135-42.
14. Brandstätter G, Kratochvil R, Kalhammer R, Schinzel S. Influence of spasmolytic analgesic on motility of sphincter Oddi. *Dig Dis Sci* 1996;41:1814-8.
15. Pompeia C, Boaventura MF, Curi R. Antiapoptotic effect of dipyrone on HL-60, Jurkat and Raji cell lines submitted to UV irradiation, arachidonic acid and cycloheximide treatments. *Int Immunopharmacol* 2001;1:2173-82.
16. Reis GML, Doretto MC, Duarte IDG, Tatsuo MAK. Do endogenous opioids and nitric oxide participate in the anticonvulsant action of dipyrone? *Braz J Med Biol Res* 2003;36:1263-8.
17. Pyralgin 0,5% roztwór do wstrzykiwań, Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Charakterystyka Produktu Leczniczego, 2009.06.10.
18. Keïta H, Tubach F, Maalouli J i wsp. Age-adapted morphine titration produces equivalent analgesia and adverse effects in younger and older patients. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:352-6.
19. Power I. Recent advances in postoperative pain therapy. *Br J Anaesth* 2005;95:43-51.
20. Wordliczek J. Uśmierzanie bólu pooperacyjnego i pourazowego. *Nowa Klinika* 2000;7:956-62.
21. Woroń J, Kostka-Trąbka E: Znaczenie interakcji leków dla skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii w otolaryngologii. *Otolaryngologia*;2:73-8.
22. Mahé I, Bertrand N, Drouet L, Bal Dit Sollier C, Simoneau G, Mazoyer E, Caulin C, Bergmann JF: Interaction between paracetamol and warfarin in patients: a double blind, placebo-controlled, randomized study. *Haematologica* 2006;91:1621-27.