

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 08.06.2016 • Zaakceptowano/Accepted: 25.06.2016

© Akademia Medycyny

### Terapia sekwencyjna w leczeniu bólu; dlaczego jest optymalna dla pacjenta z bólem ostrym i pooperacyjnym?

### *Sequential therapy in the prevention of pain; why is optimal for the patient with the acute and post-operative pain?*



Jarosław Woron<sup>1,2</sup>, Jerzy Wordliczek<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

<sup>2</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

## Streszczenie

Terapia sekwencyjna w praktyce oznacza zastępowanie leku podawanego drogą parenteralną lekiem w postaci doustnej. Ten sposób terapii ma istotne znaczenie u pacjentów w farmakoterapii bólu ostrego i pooperacyjnego, kiedy to zależy nam na jak najszybszym uruchomieniu pacjenta, ale równie istotne w tym okresie jest zapewnienie pacjentowi skutecznej i stabilnej analgezji. O ile w przypadku stosowania leków przeciwbólowych drogą dożylną możemy modyfikować sposób podawania stosując np. ciągły wlew leku analgetycznego, o tyle metoda ta znacznie komplikuje normalną aktywność pacjenta. W chwili obecnej w standardach leczenia bólu ostrego i pooperacyjnego rekomenduje się stosowanie doustnych postaci leków przeciwbólowych o kontrolowanym uwalnianiu. *Anestezjologia i Ratownictwo 2016; 10: 227-230.*

*Słowa kluczowe: ból, farmakoterapia, terapia sekwencyjna*

## Abstract

Sequential therapy in practice means replacing the drug administered parenteral to oral route of administration. This method of therapy is important in patients in the pharmacotherapy of acute pain and post-operative when we want to start as soon as possible the patient but equally important in this period is to ensure an effective and stable analgesia. While in the case of intravenous analgesics we can modify the route of administration using eg. A continuous infusion of analgesic, whereas this method greatly complicates the normal activity of the patient. At present, the standards of treatment of acute postoperative pain and recommend the use of oral analgesics controlled release formulation. *Anestezjologia i Ratownictwo 2016; 10: 227-230.*

*Keywords: pain, pharmacotherapy, sequential therapy*

Ból jest pierwotną odpowiedzią na stres, który niezależnie od rodzaju i siły urazu niekorzystnie oddziałuje na narządy i układy. Ból, pobudzając układ współczulny, powoduje przyspieszenie czynności serca, wzrost ciśnie-

nia tętniczego i zwiększone zużycie tlenu przez serce, co może skutkować zaostrzeniem choroby wieńcowej czy wręcz zawałem. Operacje w nadbrzuszu i klatce piersiowej skutkują najsilniejszymi dolegliwościami bólowymi,

doprowadzając do pogorszenia wentylacji, spłylenia oddechu, osłabienia kaszlu z zaleganiem wydzieliny w drogach oddechowych, niedodmą i w konsekwencji powikłania, jakim jest zapalenie płuc i niewydolność oddechowa. Chory cierpiący ogranicza jakikolwiek ruch, co sprzyja zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej. Zatem nieskuteczne uśmierzanie bólu pooperacyjnego sprzyja groźnym powikłaniom, co przekłada się na wydłużenie czasu hospitalizacji i generuje ogólne koszty leczenia. Niezależnie od przesłanek ekonomicznych, wdrożenie prawidłowego postępowania przeciwbólowego jest konieczne w celu zahamowania całej kaskady zmian w ustroju, narażonym na uraz. Mimo poprawy w zrozumieniu mechanizmów bólu, wprowadzaniu nowoczesnych, bezpiecznych analgetyków i technik znieczulenia poziom uśmierzenia bólu pooperacyjnego i pourazowego – jak podają badania ankietowe wysoko rozwiniętych krajów europejskich – jest wciąż niezadowolający [1]. Nieodpowiednia (nieskuteczna) kontrola bólu może prowadzić do negatywnych skutków dla chorego, a mianowicie rozwoju bólu przewlekłego, immunosupresji, zakażeń, gorszego gojenia rany, aktywacji adrenergicznej i jej skutków w postaci incydentów wieńcowych czy niedrożności przewodu pokarmowego. Brak mobilności chorego skutkować może zakrzepicą i zatorowością płucną. Powikłania nie pozostają bez wpływu na funkcjonowanie szpitala, co oznacza, że brak satysfakcji pacjenta to gorsza reputacja szpitala, wydłużenie czasu hospitalizacji, wzrost częstości reoperacji i ponownych przyjęć do szpitala, wzrost kosztów opieki i leczenia, wzrost częstości wnoszonych skarg i wypłacanych odszkodowań. Jedną z przyczyn nieskuteczności analgezji jest zbyt wczesne zaprzestawanie stosowania analgetyków lub zastępowanie dożyłnej podaży analgetyków opioidowych na znacznie słabsze doustne postaci analgetyków nieopiodowych. Jednym ze sposobów pozwalających na kontynuowanie skutecznej analgezji jest stosowanie terapii sekwencyjnej.

Terapia sekwencyjna w praktyce oznacza zastępowanie leku podawanego drogą parenteralną na postać doustną. Ten sposób terapii ma istotne znaczenie u pacjentów w farmakoterapii bólu ostrego i pooperacyjnego, kiedy to zależy nam na jak najszybszym uruchomieniu pacjenta, ale równie istotne w tym okresie jest zapewnienie pacjentowi skutecznej i stabilnej analgezji [2,3]. O ile w przypadku stosowania leków przeciwbólowych drogą dożylną możemy modyfikować sposób podawania stosując np. ciągły wlew leku analgetycznego, o tyle metoda ta znacznie komplikuje

normalną aktywność pacjenta. W chwili obecnej w standardach leczenia bólu ostrego i pooperacyjnego rekomenduje się stosowanie doustnych postaci leków przeciwbólowych o kontrolowanym uwalnianiu. Jednym z przykładów terapii sekwencyjnej jest zamiana dożylnie stosowanego oksykodonu na jego postać doustną. Taka sekwencja pozwala na skuteczny dobór dawki analgetycznej metodą miareczkowania, a następnie przeliczenie jej w oparciu o znajomość biodostępności leków na formę doustną, co zapewnia tożsamość efektu analgetycznego. Jak już wspomniano pozwala to na szybkie uruchomienie pacjenta, szybszy wypis do domu, zmniejszenie kosztów leczenia i nie bez znaczenia jest fakt, że równocześnie droga doustna jest najbardziej naturalną drogą podawania leków [2,3]. Należy pamiętać, że celem uśmierzenia bólu pooperacyjnego jest osiągnięcie minimalnego możliwego poziomu bólu (przyjęło się, że maksymalnie 3 w skali NRS/VAS) – zatem dobór i dostęp do leku o odpowiednim zakresie zarejestrowanych wskazań i sile działania jest tu istotnym parametrem.

Lekiem, który może być idealnym przykładem stosowania analgezji sekwencyjnej jest oksykodon.

Oksykodon jest półsyntetyczną pochodną tebainy, podany drogą doustną jest około dwukrotnie silniejszym od morfiny. Podany parenteralnie jest nieznacznie silniejszy od morfiny, a współczynnik dawek ekwiwalentnych dożyłnej formy morfiny względem oksykodonu ustala się na poziomie 1:0,7.

Główny mechanizm działania oksykodonu związany jest z pobudzeniem obwodowych i ośrodkowych receptorów opioidowych typu mi oraz kappa. Obecnie uznaje się, istotny udział receptorów kappa w analgetycznym mechanizmie działania oksykodonu. Receptory opioidowe typu kappa uczestniczą w mechanizmach powstawania bólu trzewnego, stąd też lek ten wykazuje wysoką skuteczność terapeutyczną właśnie w bólach o lokalizacji trzewnej. Oksykodon, podobnie jak inne opioidowe leki przeciwbólowe (OLP), wchodząc w interakcje z białkiem G powoduje otwieranie kanałów potasowych i blokuje aktywację zależnych od potencjału kanałów wapniowych [3,4]. Konsekwencją opisanych efektów są zmiany w pobudliwości komórek nerwowych, które prowadzą do zmniejszonego uwalniania czynników pronocycyptyjnych. Indukuje to również hiperpolaryzację, co w sposób bezpośredni przekłada się na działanie analgetyczne [3,4]. Pomimo że oksykodon w porównaniu do morfiny charakteryzuje się mniejszą aktywnością wewnętrzną w stosunku

do receptora typu mi, jego efekt analgetyczny jest silniejszy. Wynika to z faktu, że przy porównywalnych stężeniach we krwi obydwu OLP, stężenie niezwiązanego oksykodonu w mózgu jest aż 6-krotnie wyższe w porównaniu do morfiny. Oksykodon w leczeniu bólu ostrego, w tym pooperacyjnego, charakteryzuje się optymalnym profilem farmakokinetycznym. Po podaniu dożylnym stężenie maksymalne leku osiągnięte jest po 20 minutach. Ulega szybkiej dystrybucji głównie do fazy wodnej, objętość dystrybucji wynosi 3 L/kg, a stopień wiązania z białkami wynosi około 45% [3].

Z kolei postać oksykodonu do podawania doustnego cechuje się wyższą w stosunku do morfiny biodostępnością po podaniu doustnym i wynosi ponad 60%. Biodostępność formy o przedłużonym działaniu nie różni się od formy szybko działającej. W przypadku postaci krótko działającej, oksykodon osiąga maksymalne stężenie w surowicy po około godzinie od podania [3]. Okres półtrwania leku wynosi od 3,5-5,5 godziny.

Z kolei w przypadku tabletek o przedłużonym uwalnianiu, lek ulega dwufazowej reakcji uwalniania. W pierwszej szybkiej fazie dochodzi do uwolnienia 38-40% substancji czynnej, która charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania rzędu 36 minut, natomiast pozostała część substancji czynnej uwalnia się w fazie wolnej, co zapewnia okres półtrwania leku ponad 6 godzin. Ten przedstawiony profil farmakokinetyczny doustnej formy leku ma istotne znaczenie terapeutyczne. Pierwsza szybka faza uwalniania gwarantuje szybki efekt działania rozpoczynający się w czasie do 1 godziny, natomiast faza druga gwarantuje utrzymywanie się skutecznej kontroli bólu przez okres 12 godzin.

Opisano profil leku o opatentowanym systemie uwalniania (AcroContin<sup>®</sup>), a zatem leku oryginalnego, profile leków odtwórczych mogą się w tym zakresie różnić.

Oksykodon ulega metabolizmowi w jelicie i w wątrobie głównie do noroksykodonu i oksymorfonu. Jednak za efekty przeciwbólowe odpowiedzialny jest przede wszystkim lek macierzysty, w mniejszym stopniu jego metabolit – oksymorfon. W metabolizmie leku uczestniczy głównie izoenzym CYP3A4 oraz w mniejszym stopniu CYP2D6 [3,5,6]. Oksykodon i jego metabolity wydalane są drogą nerkową. W trakcie stosowania oksykodonu nie obserwujemy efektu pułapowego, a zatem jeżeli zgodnie z zaleceniami efektywna dawka przeciwbólowa oksykodonu dobierana

jest drogą miareczkowania, w praktyce nie występuje pojęcie dawki maksymalnej [2,3].

Jak już wspomniano, oksykodon wykazuje szczególnie wysoką skuteczność w leczeniu bólu trzewnego. Ten typ bólu trudno leczy się czystymi agonistami receptora opioidowego typu mi. Można wręcz zaryzykować stwierdzenie, że oksykodon w tych przypadkach powinien być OLP z wyboru.

Wykazano wysoką skuteczność oksykodonu w leczeniu bólu pooperacyjnego. W chirurgii jamy brzusznej skuteczność przeciwbólowa oksykodonu jest wyższa w porównaniu z morfiną oraz fentanylem. U pacjentek poddanych histerektomii obserwowano wyższą skuteczność przeciwbólową oksykodonu w porównaniu z dożylną morfiną. Oksykodon znalazł zastosowanie w różnych rodzajach bólu, od bólu ostrego (ból pourazowy, ból pooperacyjny) poprzez ból nowotworowy, neuropatyczny (neuralgia popółpaścowa, neuropatia cukrzycowa), aż do silnych bólów somatycznych, nienowotworowych, takich jak bóle stawów, bóle reumatyczne oraz bóle w narządzie ruchu. Zasady stosowania silnych opioidów w bólu nietowarzyszącym chorobie nowotworowej zostały opisane w polskich wytycznych opublikowanych w roku ubiegłym [1].

Zastosowanie oksykodonu wiązało się z mniejszą w porównaniu do morfiny liczbą i natężeniem polekowych działań niepożądanych. Nie bez znaczenia dla wyboru leku przeciwbólowego w okresie pooperacyjnym jest również profil bezpieczeństwa, a w szczególności ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku oksykodonu w porównaniu do innych opioidów znacznie rzadziej obserwujemy działania niepożądane, a w szczególności objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, nudności i wymioty. Ma to niebagatelne znaczenie u operowanych pacjentów z uwagi na fakt, że występujące po zabiegu nudności i wymioty mogą być powodem powikłań pooperacyjnych, jest to także istotne u pacjentów z bólem towarzyszącym chorobie nowotworowej, z uwagi na fakt, że liczne leki stosowane w leczeniu systemowym nowotworów mogą indukować to działanie niepożądane. [3,7]. Ograniczenie działań niepożądanych pod postacią nudności i wymiotów odgrywa także ważną rolę w chirurgii jamy brzusznej [3].

Warto także pamiętać o tym, że sekwencja stosowanych leków musi uwzględniać również różnice w biodostępności, które mogą dotyczyć różnych leków dostępnych na rynku farmaceutycznym.

Z punktu widzenia farmakoterapii bólu zmiany w biodostępności lek oryginalny/lek generyczny  $\pm$  20% mogą w niektórych grupach pacjentów powodować zmniejszenie skuteczności stosowanej terapii lub wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Dotyczy to głównie 2 grup pacjentów. Do pierwszej z nich zaliczamy pacjentów, którzy dla osiągnięcia skuteczności leczenia wymagają stosowania wysokich dawek leków. W grupie tej ewentualny, dopuszczalny wzrost biodostępności leku do 20% zwiększa prawdopodobieństwo występowania działań niepożądanych [6]. Grupa druga to pacjenci przyjmujące niewielkie, podtrzymujące dawki leków, kiedy to obniżenie biodostępności o 20% może spowodować zmniejszenie skuteczności prowadzonego leczenia. Podobny problem może dotyczyć również preparatów oksykodonu. Co prawda w przypadku oksykodonu za efekt przeciwbólowy odpowiedzialny jest lek macierzysty przy pomijalnym działaniu metabolitów, jednak aby zapewnić stabilny profil farmakokinetyczny leku w tabletkach zastosowano system kontrolujący uwalnianie leku AcroContin®, który zapewnia dwufazowe kontrolowane uwalnianie oksykodonu, przekładając się w klinice na szybki efekt analgetyczny w 1 godzinie po podaniu oraz stabilnej kontroli bólu w ciągu 12 godzin od podania leku. Drugą istotną cechą, jaką zapewnia AcroContin® to ochrona substancji czynnej przed zwiększonym uwalnianiem oksykodonu pod wpływem między innymi alkoholu. Jak istotne ma to znaczenia praktyczne niech świadczy fakt, że z powodu niebezpiecznej interakcji z alkoholem z rynku farmaceutycznego wycofano lek uwalniający morfinę przez 24 godziny.

Niektórzy autorzy sugerują, aby oceniając biodostępność leków posługiwać się także innymi parametrami farmakokinetycznymi, takimi jak: procent fluktuacji i spłaszczenia krzywej zmian stężenia leku w stanie stacjonarnym, czas plateau oraz średni czas przebywania leku w organizmie. Parametry te są ważne dla oceny skuteczności terapeutycznej leków oraz występowania działań niepożądanych, jakie mogą towarzyszyć stosowanej farmakoterapii.

Terapia sekwencyjna może także obejmować kontynuację leczenia rozpoczętego dożylnym oksykodonem poprzez zastosowanie doustnego połączenia oksykodonu z naloksonem. Sekwencja ta poprawia skuteczność leczenia bólu oraz jest efektywna w sytuacji, gdy u pacjenta spotykamy się z indukowanymi przez opioidy zaburzeniami funkcji przewodu pokarmowego z uwagi na fakt, że obwodowy efekt działania naloksonu „uwalnia” od opioidów receptory opioidowe typu mi w przewodzie pokarmowym, co z kolei zmniejsza nasilenie objawów zaburzeń czynności propulsywnej [3,7].

#### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Jarosław Woron  
Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM  
ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków  
☎ (+48 12) 424 88 81  
✉ j.woron@medi-pharm.pl

#### Piśmiennictwo

1. Dobrogowski J, Wordliczek J, Szczudlik A, Drobnik J, Leppert W, Krajnik M i wsp. Zasady stosowania silnie działających opioidów u pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego – przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. *Ból*. 2015;16(3):9-29.
2. Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1943-53.
3. Ballantyne J, Tauben DJ. *Expert Decision Making on Opioid Treatment*. Oxford: Oxford University Press, 2013.
4. British Pain Society. Opioids for persistent pain: Good practice. A consensus statement prepared on behalf of the British Pain Society, the Royal College of Anaesthetists, the Royal College of General Practitioners and the Faculty of Addictions of the Royal College of Psychiatrists. The British Pain Society, London, UK, January 2010. [www.britishpainsociety.org/book\\_opioid\\_main.pdf](http://www.britishpainsociety.org/book_opioid_main.pdf). Accessed November 8, 2013.
5. Dobrogowski J, Wordliczek J, Hilgier M. Zasady stosowania silnych opioidów w leczeniu bólu nienowotworowego. *Ból*. 2004;5(3):12-7.
6. Kostka-Trąbka E, Woron J. *Interakcje leków w praktyce klinicznej*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2011. s. 17.
7. Zajączkowska R, Dobrogowski J, Wordliczek J. *Zastosowanie leków opioidowych w leczeniu bólu pochodzenia nienowotworowego*. W: *Leczenie Bólu* Wordliczek J, Dobrogowski J (red.). Warszawa: PZWL; 2011:66-76.