

Leczenie przewlekłego bólu nienowotworowego u osób starszych

Treatment of non-cancer pain in elderly people

Marcin Falkowski, Marcin Kujaciński, Paulina Trawka, Milena Kwietniewska,

Kornelia Kędziora-Kornatowska

Interdyscyplinarne Koło Naukowe Geriatrii, Katedra Geriatrii, Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. A. Jurasza

Streszczenie

Ból jest zjawiskiem nieprzyjemnym i złożonym, który może dotknąć każdego. U osób starszych jest jedną z najczęstszych przyczyn cierpienia. Mimo to odpowiednie podejście, chociaż kluczowe, przysparza duży problem lekarzom. Wynika to z braku znajomości form terapii, ale również braku optymalnej wiedzy dotyczącej bólu przewlekłego. Powodzenie determinuje znajomość tematyki, odpowiednie postępowanie biorące pod uwagę wieloaspektowość współistniejących chorób, stosowanych w ich wyniku leków oraz generalnego spadku wydolności organizmu starzejącego się pacjenta. Problematyka niniejszej pracy koncentruje się na ogólnych zasadach leczenia dolegliwości bólowych u osób w wieku podeszłym, czyli metodach zbierania wywiadu uwzględniającego ocenę stopnia nasilenia bólu, dobór odpowiedniej farmakoterapii, a także wybrane metody nie wymagające ich podaży. Opracowanie opisuje również dostępne grupy leków z uwzględnieniem ich farmakokinetyki i farmakodynamiki, działań niepożądanych, a także rekomendacji podawanych preparatów. *Geriatrics 2023;17:18-26. doi: 10.53139/G.20231701*

Słowa kluczowe: ból, opioidy, NLPZ, geriatria, farmakoterapia

Abstract

Pain is an unpleasant and complex phenomenon that can affect anyone. In the elderly, it is one of the most common causes of suffering. Nevertheless, the right approach, although crucial, causes a big problem for doctors. This is due to the lack of knowledge of the forms of therapy, but also the lack of optimal knowledge of chronic pain. Success is determined by the knowledge of the subject, the appropriate procedure taking into account the multifaceted nature of coexisting diseases, the drugs used as a result of them and the general decline in the efficiency of the aging patient's body. The subject matter of this paper focuses on the general principles of pain management in the elderly, i.e. the methods of collecting anamnesis taking into account the assessment of the severity of pain, the selection of appropriate pharmacotherapy, as well as selected methods that do not require their supply. The study also describes the available groups of drugs, taking into account their pharmacokinetics and pharmacodynamics, side effects, and recommendations of administered preparations. *Geriatrics 2023;17:18-26. doi: 10.53139/G.20231701*

Keywords: pain, opioids, NSAIDs, geriatrics, pharmacotherapy

Wstęp

Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu definiuje ból jako „nieprzyjemne doznanie czuciowe i emocjonalne związane z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek lub opisywane w kategoriach takiego uszkodzenia”. Ból można klasyfikować wielorako, przyjmując najczęściej jako kryterium czas

jego trwania wynoszący 3 miesiące – dla bólu ostrego poniżej, a przewlekłego powyżej tego okresu [1]. Istnieje wiele mechanizmów powstawania bólu. Należą do nich zmniejszenie neurotransmiterów hamujących (GABA, serotonina), neuronów antynocycyptywnych czy endogennych opioidów. Przyczyny wystąpienia bólu upatruje się również w zwiększonej ilości jego

wyzwalaczy czy zaburzonej homeostazie w wyniku zespołu kruchości, demencji, spadku masy ciała czy funkcjonalności wielu narządów [2]. Ból przewlekły występuje pomimo ustąpienia uszkodzenia tkanek, więc uznawany jest za oddzielną jednostkę chorobową. Osoby starsze najczęściej cierpią z powodu bólu przewlekłego, który według AGS dotyka nawet 25-50% tej populacji [1]. Częstość występowania bólu rośnie z wiekiem, gdzie średnio dotyka 60% populacji po 65 roku życia [3,4]. Według statystyk najczęstszą przyczyną występowania bólu wśród populacji geriatrycznej są choroby układu mięśniowo-stawowego. Oprócz tego występuje w tej grupie ból dławicowy, neuropatyczny czy nowotworowy. Leczenie bólu przewlekłego przysparza wiele trudności w związku z wielochorobowością, polifarmakoterapią czy fizjologicznym spadkiem funkcjonalności narządów[4].Warto podkreślić, że ból przewlekły pochodzenia nienowotworowego dotyka 27% dorosłych, co jest szczególnie istotne ze względu na wybór odpowiedniej farmakoterapii, w tym decyzję o włączeniu opioidów [5,6]. Jednak w dalszym ciągu najczęściej stosowane są nieopiodowe leki przeciwbólowe, równoważnie ze słabymi opioidami. W Polsce rzadko stosuje się morfinę i jej pochodne w leczeniu bólu nienowotworowego w porównaniu do UE. Jednak tendencja przyjmowania opioidów jest rosnąca lub utrzymuje się na względnie stałym poziomie w niektórych krajach UE, w tym w Polsce [5,7]. Według badań, spośród leków opioidowych przy przewlekłym bólu u osób starszych – najbardziej bezpieczna jest buprenorfina [8].

Warto również zwrócić uwagę na przewlekły ból w kontekście aktualnej sytuacji epidemicznej związanej z pandemią SARS-CoV-2. Przede wszystkim należy zauważyć, że przewlekły ból wpływa negatywnie na funkcjonowanie układu immunologicznego, co może wiązać się z ciężkością infekcji COVID-19. Szczególnie zwraca się uwagę na jednoczesowe współwystępowanie bólu przewlekłego, starszego wieku i immunosupresji [9,10].

Ogólne zasady leczenia bólu u osób starszych

Osoby starsze cechują się nieco odmienną fizjologią – z wiekiem układy i narządy funkcjonują coraz mniej sprawnie, co przekłada się na inną farmakokinetykę i farmakodynamikę przyjmowanych leków, a także na sposób odczuwania bólu. Według licznych badań zmienia się struktura nerwów obwodowych, zwłaszcza włókien A δ . Wykazano, że próg bólu, czyli zdolność jego odczuwania, rośnie z wiekiem, co w szczególności jest obecne u płci żeńskiej. Natomiast może obniżyć się najwyższa możliwa tolerancja czucia danego bodźca bólowego, co oznacza że nie wolno bagatelizować objawów bólowych zgłaszanych przez osoby starsze, jako że mogą odczuwać je częściej i intensywniej [11]. Dlatego bardzo istotna jest ocena stopnia nasilenia bólu i warto pamiętać o tym elemencie w badaniu klinicznym pacjenta. W tabeli I przedstawiono kilka skal, które mogą być stosowane u pacjentów geriatrycznych

Po zebraniu dokładnego wywiadu z pacjentem i ocenie nasilenia bólu należy dokonać wyboru

Tabela I. Skale bólu stosowane u starszych pacjentów [2,12]

Table I. Pain scales for older patients[2,12]

| Skala | Forma oceny | Charakterystyka |
|---------------------------|---|--|
| VAS, NRS | VAS – Linijka długości 10 cm o skali od 0-10. NRS – numeryczna skala od 0-10 | Wizualna skala analogowa i numeryczna skala analogowa. 0 to brak bólu, a 10 największy możliwy dla pacjenta. Proste i szybkie w użyciu, jednak starsi pacjenci czasem mają problem wskazać stopień swojego bólu. |
| McGill Pain Questionnaire | Kwestionariusz z różnymi składowymi bólu | Ocenia jakość i intensywność bólu. Jednak nie jest pewna jego trafność u osób starszych. |
| Wong-Baker FACES | Obrazkowe ukazanie stopnia bólu | Przejrzysta i dostosowana do osób z zaburzeniami poznawczymi. |
| PAINAD | Punktowa skala obserwacji zachowania | Ocenia nasilenie bólu w zaawansowanej demencji. |
| CNPI | Obserwacja zachowań wskazujących na odczuwanie bólu | Określa niewerbalne wskaźniki bólu. Stosowana u osób, które nie mówią lub starszych z zaburzeniem funkcji poznawczych. |
| DN4 | Kwestionariusz z objawami bólu neuropatycznego | Ocenia ból neuropatyczny. |

w kwestii leczenia, którym najczęściej jest farmakoterapia. Trzeba mieć na uwadze zmiany organizmu zachodzące wraz z wiekiem. Obejmują one wszystkie tkanki i układy narządów. Leki lipofilne, takie jak fentanyl, zaczynają działać później i wolniej ulegają eliminacji z ustroju, natomiast hydrofilne, np. morfina, wykazują wyższe stężenie w organizmie i wraz z nim ryzyko skutków ubocznych – co jest spowodowane większą ilością tkanki tłuszczowej i mniejszą objętością wody w wieku starszym. Ponadto serce pracuje mniej sprawnie – wskaźnik sercowy obniża się, co spowalnia rozprowadzenie leku do komórek. Mniej ukrwiona wątroba ulega pomniejszeniu, a neutralizacja i eliminacja podawanych leków ogranicza się znacząco, nawet do 40 %. Ich szkodliwe metabolity mogą się kumulować, powodując toksyczność w zakresie dawek terapeutycznych, dlatego wskazane jest ich minimalizowanie oraz uważne podejście [13]. Efektywność pracy nerek również się zmniejsza, ponieważ razem z wiekiem maleje liczba nefronów, 70-75-latkowie mają ich około 50% mniej niż osoby w zakresie wiekowym 18-29 lat [14]. Mając na uwadze te zmiany w obrębie fizjologii nie można zapominać o licznych chorobach współistniejących, z jakimi zmagają się populacja geriatryczna, a które jeszcze bardziej wpływają na poszczególne układy, a tym samym na dystrybucję i eliminację leków.

W populacji geriatrycznej trzeba zwrócić szczególną uwagę na możliwe działania niepożądane leków, takie jak krwawienia z przewodu pokarmowego, zmiany ciśnienia tętniczego, zaburzenia gospodarki

jonowej, arytmie, wpływ na funkcje kognitywne czy zwiększone ryzyko uzależnień. Warto kierować się ogólnymi zasadami dotyczącymi przyjmowania leków w tej grupie [15]:

- Stosować najniższą skuteczną dawkę, zwiększać ją stopniowo w razie potrzeb, a jeśli stwierdza się brak poprawy to zastąpić lek innym
- Dobierać dawki tak, aby substancja działała stale, by ograniczyć podawanie leków doraźnie
- Wybierać leki według ich mechanizmu działania i przeznaczenia, o jak najmniejszej toksyczności
- Często oceniać stopień natężenia bólu i oceniać efekt działania przeciwbólowego
- Starać się nie dopuścić do polipragmazji.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

NLPZ to grupa leków OTC (*ang. over the counter*), czyli takich, które mogą być przepisywane bez recepty. Większość osób starszych stosuje NLPZ w celu złagodzenia bólu różnego pochodzenia, najczęściej jest to ból przewlekły związany np. z chorobą zwyrodnieniową stawów, niedokrwieniem kończyn czy bólami brzucha. Wiąże się to z dużym ryzykiem powikłań i wystąpieniem działań niepożądanych. Dodatkowo osoby starsze mają wiele chorób współistniejących, zażywają liczne leki oraz suplementy, więc NLPZ są dodatkowym czynnikiem wystąpienia poważnych interakcji między lekami. Działanie tej grupy leków polega na blokowaniu cyklooksygenaz COX-1 oraz COX-2. Enzymy te odpowiadają za syntezę prostano-

Tabela II. Zalecenia American Geriatrics Society dotyczące leczenia bólu osób starszych [16]

Table II. American Geriatrics Society recommendations for pain in elderly people [16]

| | |
|--|---|
| Obniżona jakość życia pacjenta powinna być traktowana jako poważny problem. | Dobór leku powinien być dokonany na podstawie bilansu korzyści i ryzyka. |
| Trzeba systematycznie obserwować pacjenta, by nie przeoczyć działań niepożądanych leków. | Pacjent powinien zdawać sobie sprawę, że czasem trudno oczekiwać całkowitego przeminięcia w przypadku długotrwałego bólu. |
| Powód leczenia to uzyskanie odpowiedniej dla pacjenta jakości życia. | Trzeba pamiętać o zmieniającej się wraz z wiekiem farmakokinetyce i farmakodynamice leku, które wpływają na jego właściwości. |
| Dawkowanie wielu analgetyków w starszym wieku nie jest do końca ustalone. | Należy zaczynać od niskiej dawki i zwiększać ją stopniowo do uzyskania odpowiedniego efektu przeciwbólowego przy dopuszczalnych objawach niepożądanych. |
| Należy stosować najmniej inwazyjną drogę podania leku. | Należy brać pod uwagę czas wystąpienia bólu – w zależności od tego czy jest napadowy czy trwały podawać lek doraźnie lub stale. |
| Trzeba zabezpieczyć leczenie bólu przebiegającego lekami o szybkim uwalnianiu. | Rozważyć multimodalne leczenie bólu – farmakoterapię, metody medycyny alternatywnej, terapię fizykalną, psychoterapię. |

idów, a brak prostanoidów skutkuje zahamowaniem syntezy prostacyklin, prostaglandyn czy tromboksanów. Te przemiany umożliwiają działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe oraz przeciwgorączkowe wyżej wymienionych leków [17].

Schemat prezentujący mechanizm działania NLPZ przedstawiam poniżej [18]. Najczęstsze działania niepożądane wiążą się z brakiem stosowania substancji w celu ochrony żołądka i jelit. Leki te mogą powodować krwawienia z błony śluzowej żołądka, gdyż z powodu obniżenia ilości prostaglandyn zmniejsza się przepływ podśluzówkowy krwi oraz zmniejszona zostaje gastroprotekcyjna ilość wodorowęglanów. Obniżona zostaje także ilość soku żołądkowego oraz brak jest redukcji jonów wodorowych co przekłada się na możliwe powstanie owrzodzenia. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne wykazują także destrukcyjny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Głównie zwiększają ryzyko powikłań zakrzepowych poprzez zaburzenia równowagi między prostacykliną a tromboksanem oraz przez hamowanie syntezy przeciwzapalnej prostaglandyny. Dodatkowo NLPZ destabilizują blaszkę miażdżycową, pośrednio wpływają na wzrost ciśnienia tętniczego krwi oraz powodują retencję sodu i wody co przekłada się na możliwe wystąpienie obrzęków. Wykazano, że NLPZ wpływają na wzrost ilości izoprostanów, które wpływają na rozwój komórek piankowatych oraz przebudowują naczynia gładkie naczyń krwionośnych. Izoprostany korelują ze wzrostem ryzyka ostrych zespołów wieńcowych. Leki te także powodują zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca, szczególnie te o długim czasie półtrwania. Warto wspomnieć, że u osób starszych zmniejszony jest przepływ nerkowy co zwiększa nefrotoksyczne działanie NLPZ [17].

Coraz częściej stosuje się leki o wyższej selektywności. Przykładem są koksycyby wśród których głównym przedstawicielem jest celekoksyb. Leki te wykazują hamujące działanie w stosunku do cyklooksygenazy 2 (COX-2). Wiąże się to z mniejszą destrukcją układu pokarmowego, natomiast układ sercowo-naczyniowy jest bardziej obciążany [19].

U starszych osób działania niepożądane NLPZ są bardziej nasilone i występuje ich znacznie więcej niż u osób młodszych. Amerykańskie Towarzystwo Geriatryczne zaktualizowało kryteria Beers w 2015 r. Między innymi zalecono, aby unikać przewlekłego stosowania wszystkich NLPZ, w tym aspiryny w dużych

dawkach, ze względu na ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. W 2003 r. opublikowane zostały wyniki dotyczące stosowania przewlekłego NLPZ i jak to wpływa na czynniki poznawcze u starszych osób. W The Nurses' Health Study zostało przeprowadzone aż 16 128 ankiet telefonicznych. Okazało się, że NLPZ zmniejszają prawdopodobieństwo osłabienia funkcji poznawczych. Zostało opracowane więcej badań, które jednoznacznie nie potwierdzają tych wyników [20]. Dane ogólnopolskie na temat stosowania NLPZ w celu leczenia bólu przewlekłego u starszych osób nadal są niewystarczające. Za pomocą tajwańskiej bazy danych National Health Insurance Research Database możliwe było zidentyfikowanie pacjentów >65 r.ż z przewlekłym bólem w latach 2003-2013. Częstość bólu przewlekłego w grupie 21 018 wynosiła ponad 20%. Najczęściej stosowane były właśnie niesteroidowe leki przeciwzapalne, co w odsetku procentowym wynosiło blisko 90% [21].

Europejskie Towarzystwo dotyczące Klinicznych i Ekonomicznych Aspektów Osteoporozy, Chorób zwyrodnieniowych stawów oraz Chorób mięśniowo-szkieletowych zaleca, aby NLPZ stosować tylko do czasu opanowania objawów oraz stosować jak najmniejsze, skuteczne dawki. Nie powinny być stosowane w dłuższej perspektywie [22]. W badaniu gdzie oceniano wpływ działań niepożądanych NLPZ na ilość hospitalizacji otrzymano dramatyczne wyniki. Otóż, aż 23,5 % starszych osób trafiło do szpitala z powodu terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Warto wspomnieć, że pacjenci geriatryczni często stosują leczenie kardioprotekcyjne kwasem acetylosalicylowym (ASA). Przy jednoczesnym stosowaniu z innymi NLPZ, takimi jak naproksen, ibuprofen czy ketoprofen niepożądane działania żołądkowo-jelitowe są zdecydowanie częstsze i bardziej nasilone. W badaniach wykazano, że najlepszy profil bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego wśród NLPZ selektywnych i nieselektywnych wykazuje naproksen.

Aby obniżyć działania niepożądane farmakoterapii bólów przewlekłych można wprowadzić metody miejscowe. Ten rodzaj leczenia może wykazywać tylko nieznaczne objawy skórne, takie jak np. wysypka czy świąd. Jest to związane z brakiem działania ogólnoustrojowego, co u pacjentów geriatrycznych jest bardzo korzystne. W badaniu randomizowanym wykazano porównywalną skuteczność leczenia choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego za pomocą miejscowego działania diklofenaku sodowego w stosunku do standardowego doustnego leczenia NLPZ. Wyróżniamy

także miejscowe leki na bazie salicylanów. Ich działanie przeciwbólowe jest stosunkowo słabe co wiąże się z małą skutecznością leczenia bólu przewlekłego [23].

Paracetamol, któremu brak komponenty przeciwpalnej, ma jednak właściwości przeciwbólowe i zalecany jest jako lek pierwszego rzutu. Wykazuje wysoki profil bezpieczeństwa, co w przypadku pacjentów geriatrycznych jest szczególnie istotne. Nie wykazuje znacznych działań niepożądanych, jeśli stosowany jest w optymalnych dawkach. Jednakże jeśli dojdzie do przedawkowania może rozwinąć się ostra niewydolność wątroby, która stanowi znaczący problem w krajach zachodnich.

Opioidy

Opioidy to agoniści, antagoniści oraz częściowi agoniści/antagoniści receptorów opioidowych, które znajdują się w mózgu, rdzeniu kręgowym, tkankach obwodowych i przewodzie pokarmowym. Ulegają szybkiemu wchłonięciu, przemianom w wątrobie oraz dystrybucji do tkanek dzięki połączeniom białkowym. Wydalane są przez układ moczowy i wątrobę.

U pacjentów w podeszłym wieku polecane są w celu uśmierzania średniego do ciężkiego bólu. Szczególnie zaleca się je w związku z nienowotworowym bólem. Czynniki go wywołujące stanowią większość przyczyn bólu przewlekłego [6].

Opioidy można podzielić w kilku kategoriach. Ze względu na moc działania silne opioidy to morfina, hydromorfina, oksykodon, buprenorfina czy fentanyl. Natomiast słabsze to tramadol i tapentadol. Wykazują one wpływ nie tylko na receptory opioidowe, ale także na hamowanie zwrotnego wychwyty noradrenaliny. Podział zależy również od sposobu działania na receptor. Morfina, fentanyl czy oksykodon to agoniści, natomiast buprenorfina to częściowy agonista/antagonista. [6,23]

Wartym zwrócenia uwagi jest fakt, iż opioidy można stosować za pomocą systemów transdermalnych. Dzięki temu można uzyskać zbliżony efekt terapeutyczny przy jednoczesnym zmniejszeniu występowania działań niepożądanych. Dodatkowo, lek uwalniany jest stopniowo w takiej samej dawce godzinowej, co pozwala utrzymywać redukcję bólu na stałym poziomie. Zaletą jest brak konieczności codziennej podaży leków w formie doustnej. Jednak stosowanie plastrów u pacjentów gorączkujących czy nadmiernie pocących się bywa problematyczne, ze względu na możliwość

odklejenia się i wówczas nieefektywnego uwalniania leku [23].

Amerykańskie i Brytyjskie towarzystwa geriatryczne wprowadziły rozważania dotyczące rekomendacji leczenia bólu nienowotworowego w populacji geriatrycznej. Argumentem za stosowaniem opioidów stanowi fakt negatywnego wpływu powszechnie stosowanych i dostępnych NLPZ. Wskazuje się, że powinno się unikać ich stosowania szczególnie ze względu na negatywny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, przewod pokarmowy, nadciśnienie tętnicze i niewydolność nerek. Dodatkowymi wskazaniem oprócz średniego do ciężkiego bólu są niepełnosprawność fizyczna i obniżona jakość życia wywołane bólem [16].

Rozpoczęcie leczenia opioidami powinno rozważyć się, gdy ból jest mocny lub wcześniejsze leczenie nie przyniosło oczekiwanych rezultatów. Przed włączeniem leczenia opioidami należy rozważyć korzyści i straty oraz przewidywać wystąpienie działań niepożądanych. Należy rozpoczynać terapię od podaży małych dawek, które stopniowo zwiększa się, aby osiągnąć stężenie terapeutyczne przy jednoczesnym wygenerowaniu jak najmniejszych działań niepożądanych.

Dlatego ważne jest podawanie leku o stałych porach. Umożliwia to utrzymanie stężenia terapeutycznego przy jednoczesnym uniknięciu jego przekroczenia [23,24].

Szczególnie u starszych należy zwracać uwagę na funkcję wątroby i nerek, ponieważ zmniejszona wydolność tych narządów może doprowadzić do kumulacji leków w organizmie. W konsekwencji doprowadza to do wystąpienia szeregu działań niepożądanych takich jak sedacja, depresja oddechowa, wymioty czy zaparcia. Oprócz tego dochodzi do rozwoju tolerancji na substancję czynną, co ostatecznie zmniejsza skuteczność terapii. W konsekwencji wywołana hiperalgezia prowadzi do nadużywania leków, aby uzyskać wcześniej uzyskiwane rezultaty, jednak kosztem wystąpienia skutków ubocznych. Skuteczność terapii można monitorować różnymi metodami, np. poprzez ORT (Opioid Risk Tool) i the SOAPP-R (revised Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain).

Należy również zwrócić uwagę na problem wśród pacjentów geriatrycznych jakim jest niedożywienie czy sarkopenia. Niedobory białkowe doprowadzają do zwiększonego transportu opioidów we krwi w formie wolnej. Doprowadza to do wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Równie ważne są choroby współistniejące, na które cierpią starsi pacjenci.

Stosowany wówczas szereg innych leków, może wywoływać wiele interakcji. W konsekwencji doprowadza to do osłabienia lub wzmocnienia zarówno przewlekle stosowanych leków, jak i opioidów. Szczególnie ważne są leki bez recepty, które często pacjenci w wywiadach lekarskich pomijają.

Spośród działań niepożądanych należy zwrócić szczególną uwagę na wyindukowane opioidami zaparcia. Mechanizm powstawania zaparcí wynika z aktywacji przez nie receptorów znajdujących się w przewodzie pokarmowym, czego efektem jest spowolnienie motoryki. Zaparcia to istotny problem, szczególnie ze względu na zmniejszoną rozpoznawalność i brak podejmowania leczenia. Zaparcia to istotny problem, który ze względu na swoją uciążliwość może doprowadzać do przerwania terapii. Dodatkowo należy pamiętać, że zaparcia u osób starszych występują z większą częstością niż w młodszych grupach wiekowych oraz mogą być efektem innych terapii, jak stosowanie blokerów kanałów wapniowych czy leków przeciwdepresyjnych. Kolejnymi czynnikami ryzyka, często wynikające z podeszłego wieku, są zmniejszona podaż pokarmu i płynów, choroby metaboliczne czy neurologiczne. Zaparcia związane z terapią opioidami u osób starszych mogą spowodować szereg licznych komplikacji, w tym również wzrost śmiertelności. W leczeniu zaparcí zastosowanie mają metody farmakologiczne i niefarmakologiczne. [6]

Oprócz tego szczególnie należy zwrócić uwagę na pojawiające się nowe leki z tej grupy, które wykazują zbliżoną skuteczność do obecnie stosowanych preparatów, ale z mniejszą częstotliwością generują działania niepożądane, w tym zaparcia. Stanowi to ważny aspekt, który pozwoli na nieprzerywaną i efektywną terapię przeciwbólową u osób starszych [25].

Inne metody leczenia bólu

Do innych metod leczenia można zaliczyć leki spoza drabiny analgetycznej lub metody niefarmakologiczne. Istnieje wiele prac przedstawiających wyniki dotyczące skuteczności badanych metod, szczególnie ważnych dla populacji geriatrycznej zmagającej się z bólem przewlekłym. Przede wszystkim wykazywane jest znaczenie połączenia metod farmakologicznych i niefarmakologicznych. Oprócz tego uważa się, że leczenie kilkoma różnymi terapiami jednocześnie skutkuje zmniejszeniem efektów ubocznych stosowanych leków oraz zwiększeniem skuteczności farmakoterapii. Poza lekami omówionymi w tym artykule do metod

farmakologicznych należy użycie różnych koanalgetyków. Wśród nich występuje kilka grup leków, m.in. leki przeciwdrgawkowe, przeciwdepresyjne czy miorelaksacyjne. Istnieją konkretne wskazania do ich stosowania, na przykład stosowanie karbamazepiny o działaniu przeciwdrgawkowym w bólu neuropatycznym [2].

Możliwe jest również zastosowanie powszechnych farmaceutyków, takich jak popularne NLPZ, ale z pewnymi modyfikacjami, umożliwiającymi redukcję działań niepożądanych czy zmniejszenie dawki leków przy zachowanym albo zwiększonym efekcie terapeutycznym. W jednym z badań [26] opisuje się użycie nanotechnologii w celu zmiany dystrybucji NLPZ. Poszukiwano takiej metody ze względu na wszechobecne używanie NLPZ w leczeniu bólu przewlekłego, które limitowane jest działaniami niepożądanymi i wywoływaniem, np. zdarzeń sercowo – naczyniowych, zwłaszcza u obciążonych wielochorobowością starszych pacjentów. Taka forma leczenia, przy zmianie farmakokinetyki i farmakodynamiki, umożliwi zwiększone wchłanianie leku przy jednoczesnym zmniejszeniu dawki, dzięki czemu umożliwi bezpieczniejsze stosowanie NLPZ w leczeniu bólu przewlekłego u starszych pacjentów.

Obecnie dużym zainteresowaniem cieszą się kanabinoidy, również pod względem leczenia bólu przewlekłego. Udowodniono występowanie układu endokannabinoidowego, który składa się z receptorów, ligandów i swoistych enzymów. W tym układzie istnieją dwa typy receptorów CB1 i CB2 [27]. Pierwszy z nich występuje w centralnym i obwodowym układzie nerwowym, sercu, płucach czy endotelium naczyń krwionośnych, a drugi w układzie immunologicznym. Główne substancje egzogenne to tetrahydrokannabinol (THC) i kannabidiol (CBD). W celach medycznych używany jest głównie CBD, przede wszystkim ze względu na brak aktywności psychoaktywnej. Szczególnie ważne jest to dla starszych pacjentów, u których te substancje mogą częściej doprowadzić do dysforii. W badaniach wykazano korzystny wpływ stosowania CBD w terapii bólu przewlekłego. W wielu stanach chorobowych u osób powyżej 65. roku życia wykazano znaczącą redukcję bólu przy zachowaniu bezpieczeństwa terapii, w porównaniu do opioidów [2,27]. Warto również zaznaczyć, że sposób podawania tych substancji ma znaczenie w redukcji bólu. W pracy Johala, Devji i innych z 2020 r., w której opisano badanie dotyczące wpływu kannabinoidów na przewlekły nienowotworowy ból, wykazano skuteczną redukcję

bólu, szczególnie przy doustnym ich podawaniu w porównaniu do podania na śluzówkę jamy ustnej w formie spreju oraz w formie wziewnej [28].

Należy jednak zwrócić uwagę na efekty uboczne, a do najczęściej występujących należały sedacja/senność, co wykazano w sześciu badaniach. Jednak nie zanotowano ciężkich działań ubocznych [27,28]. Zbadano również interakcje lekowe, szczególnie ze względu na polifarmakoterpię wśród pacjentów starszych. Jak dotąd podejrzewa się, że kannabinoidy hamują CYP3A4 oraz indukują CYP1A2. Wśród leków wykazano, że wystąpiły interakcje np. z warfaryną, SSRI czy litem. U osób starszych główne rozważania dotyczące słuszności stosowania kannabinoidów wynikają z współwystępowania zespołu kruchości czy polifarmakoterapii [2,27].

Warto również zauważyć rozbieżności dotyczące stosowania kannabinoidów w wielu krajach. Wynikają one z dylematu dotyczącego legalizacji tych środków w celach medycznych i rekreacyjnych. Niektóre z nich, jak Niemcy, dopuściły ich stosowanie do leczenia jakiegokolwiek bólu przewlekłego czy stanu wymagającego opieki paliatywnej u osób starszych [29]. Jednak duża część krajów UE, w tym Polska, posiadają bardzo restrykcyjne wskazania do stosowania kannabinoidów. Główny wyjątek dotyczy leczenia spastyczności przy wyczerpaniu wszystkich metod konwencjonalnych.

Ze względu na występowanie działań niepożądanych czy interakcji w przypadku metod farmakologicznych w wielu badaniach wykazano skuteczność i bezpieczeństwo metod niefarmakologicznych [30]. Do jednej z nich należy terapia poznawczo-behawioralna, która może przybierać różne formy, np. hipnozę, rozpraszanie myśli czy techniki relaksacyjne. Jedną z badanych metod była terapia humorem. Wśród badanych znajdowały się osoby starsze z nienowotworowym bólem przewlekłym przydzielone do grup badawczej i kontrolnej. W kilku próbach wykazano pozytywny wpływ zastosowanej w terapii na redukcję bólu przewlekłego. Na podstawie analiz wysunięto wnioski dotyczące korelacji pomiędzy terapią poznawczo-behawioralną a redukcją bólu. Przede wszystkim zmniejszenie natężenia bólu uzyskuje się dzięki zmianie statusu kognytywnego pacjenta. Oprócz tego wykazano, że śmiech stymuluje uwalnianie naturalnych opioidów, które działają przeciwbólowo. Wykazano również, że całkowita redukcja bólu przy pomocy terapii jest niemożliwa, jednak znacząco go

zmniejsza. Co więcej, nie należy nigdy odstąpić od leczenia standardowego.

Terapia behawioralna ma służyć tylko jako uzupełnienie do stosowanych dotąd metod. Dodatkowym atutem jest niski koszt oraz łatwość jej zastosowania również u pacjentów z obniżonym statusem intelektualnym. Oprócz tego, spośród wielu metod tego typu terapii, właśnie rozpraszanie myśli i terapia śmiechem wykazała największe działanie terapeutyczne [31].

Materiał i metody

Praca pogładowa oparta na artykułach ogólnodostępnych poruszających tematykę leczenia bólu nienowotworowego u osób starszych.

Omówienie

W związku z dużymi możliwościami leczenia bólu u osób starszych istnieje ryzyko licznych interakcji pomiędzy przyjmowanymi lekami. Szacuje się, że po 65 roku życia pacjent stosuje nawet do ośmiu leków w tym samym czasie [32]. Wielce prawdopodobne jest, że kilka z nich to leki usmierzające ból. Jeżeli chodzi o ich łączenie należy brać pod uwagę ich właściwości farmakologiczne i objawy niepożądane.

Z powodu zwiększonego ryzyka uszkodzenia żołądka czy krwawień łączenie NLPZ nie jest korzystne. Zwiększone ryzyko krwawień występuje również w połączeniu tych leków z VKA czy SSRI. Mogą też zmniejszać działanie leków hipotensyjnych. Ponadto w wyniku interakcji z diuretykami, ACEI czy ARB filtracja kłębuszkowa zmniejsza się, co doprowadzić może do ostrego uszkodzenia nerek [33].

Kojarzenia opioidów należy starać się unikać, zachować ostrożność i pamiętać o efekcie pułapowym w przypadku opioidów z II stopnia drabiny analgetycznej, takich jak tramadol. Dodając do tej grupy leków lek z III stopnia drabiny analgetycznej nie spowoduje się zwiększenia ich działania [34]. Trzeba też pamiętać o zespole serotoninowym, który może wystąpić przy jednoczesnym stosowaniu opioidów, zwłaszcza tramadolu, z SSRI, metoklopramidem czy dekstrometorfanem [35].

Bardzo przydatna jest znajomość metabolizmu danego leku, ponieważ większość opioidów metabolizowanych jest przez izoenzym CYP450, zwłaszcza CYP3A4 i CYP2D6, na których aktywność wpływa wiele substancji. Inhibitory CYP3A4 takie jak makrolidy czy sok z grejpfruta zwiększają efekt działania opioidów, który z kolei znacząco obniża się gdy

przestaje się inhibitory przyjmować. Opioidy działają synergistycznie z innymi środkami hamującymi ośrodkowy układ nerwowy, takimi jak benzodiazepiny, barbiturany, anestetyki czy alkohol. Antagonistycznie działają z diuretykami, ponieważ powodują zwiększone uwalnianie hormonu antydiuretycznego. Estrogeny zwiększają metabolizm morfiny, przez co efekt jej działania się zmniejsza. Natomiast morfina może zwiększyć stężenie metforminy, powodując zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej, na co należy zwrócić uwagę u cukrzyków [36].

Według niezależnych badań Hobl'a EL oraz Kubicy J z 2016 r. morfina obniża stężenie klopidoogrelu, tikaogrelu i prasugrelu, czyli inhibitorów P2Y12 [37]. W badaniach Kubicy prowadzonych u osób z zawałem mięśnia sercowego w grupie kontrolnej stwierdzono silniejsze działanie przeciwplatekcyjne, na podstawie reaktywności płytek krwi, po podaniu 180 mg tikaogrelu i.v. i placebo niż u osób otrzymujących z tikaogrelem 5 mg morfiny i.v. [38].

Wnioski

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że optymalna terapia u chorych w wieku podeszłym jest każdorazowo wyzwaniem nie tylko dla personelu

medycznego, ale także dla osób opiekujących się osobą starszą. Możliwości terapeutyczne spotykają się z przeszkodami ze strony pacjenta jak i systemu opieki zdrowotnej. Wybór odpowiedniej farmakoterapii jest istotny w celu zapewnienia pacjentowi możliwie największych korzyści jednocześnie redukując ewentualne zagrożenie w postaci działań niepożądanych, a co za tym idzie, częstotliwość pobytów w placówkach medycznych. Powszechność niesteroidowych leków przeciwzapalnych, opioidów i koanalgetyków znacznie poszerza horyzonty terapeutyczne umożliwiając dobór odpowiedniej skojarzonej farmakoterapii przeznaczonej dla naszego pacjenta.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ Marcin Falkowski
Interdyscyplinarne Koło Naukowe Geriatrii, Katedra Geriatrii Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. A. Jurasza ul. M. Curie Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz
☎ (+48) 736 820 759
✉ marcin0falkowski@gmail.com

Piśmiennictwo/References

- Gąsecka K, Stompór M. Charakterystyka bólu przewlekłego u osób starszych hospitalizowanych w Oddziale Chirurgii, Geriatria. 2017;11:97-103.
- Ali A, Arif AW, Bhan C, et al. Managing Chronic Pain in the Elderly: An Overview of the Recent Therapeutic Advancements. Cureus. 2018;10(9):e3293. doi: 10.7759/cureus.3293. PMID: 30443463; PMCID: PMC6235641.
- Kocot-Kępska M, Przeklasa-Muszyńska A, Dobrogowski J. The treatment of severe chronic pain in an elderly patient-case report. Ból, 2014;15(2):42-7.
- Rupniewska-Ładyko A, Malec-Milewska M. Niektóre aspekty terapii bólu przewlekłego u osób w wieku podeszłym, Anestezjologia i ratownictwo. 2016;10:78-85.
- Kocot-Kępska M, Dobrogowski J, Przeklasa-Muszyńska A. Stosowanie silnie działających opioidów u pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego w praktyce lekarza POZ. Lekarz POZ, 2016;2(3).
- Guerriero F. Guidance on opioids prescribing for the management of persistent non-cancer pain in older adults. World journal of clinical cases, 2017;5(3):73.
- Bosetti C, Santucci C, Radrezza S, et al. Trends in the consumption of opioids for the treatment of severe pain in Europe, 1990-2016. European Journal of Pain, 2019;23(4):697-707.
- Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). Pain practice, 2008;8(4):287-313.
- Shanthanna H, Strand NH, Provenzano DA, et al. Caring for patients with pain during the COVID-19 pandemic: consensus recommendations from an international expert panel. Anaesthesia, 2020;75(7):935-44.
- Yan Z, Chang L, Zhang Q, Li, et al. Depression and Opioid Misuse in Elderly Individuals With Chronic Pain: A Latent Class Analysis. Pain Management Nursing, 2020.
- Paladini A, Fusco M, Coaccioli S, et al. Przewlekły ból u osób starszych: argument za nowymi strategiami terapeutycznymi. Lekarz bólu, 2015;18 (5):E863.

12. Spallone V, Morganti R, D'amato C, et al. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabetic Medicine*, 2012;29(5):578-85.
13. Malec-Milewska, M. Pain treatment in the elderly. *Postępy Nauk Medycznych*, 2015.
14. Glassock R, Denic A, Rule AD. Quando os rins envelhecem: um ensaio em nefro-geriatria. *Brazilian Journal of Nephrology*, 2017;39:59-64.
15. Antosik-Wójcicka AZ, Bodzak-Opolska G. Leki przeciwbólowe w populacji ludzi po 65. roku życia. *Psychiatria*, 2013;10(3-4):139-43.
16. American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons, Reprinted with permission from The American Geriatrics Society. Original article appears in *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1331-46. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *Pain Medicine*, 2009;10(6):1062-83.
17. Zaremba M, Staniszewska A, Niewada M. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne—fakty, mity i kontrowersje dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego oraz ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego. *Choroby Serca i Naczyń*, 2012;9(3):119-36.
18. Samborski W, Niklas A, Filipiak K i in. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne a powikłania sercowo-naczyniowe i gastroenterologiczne—algorytm wyboru. *Choroby Serca i Naczyń*, 2017;14(5):238-47.
19. Pasina L, Cortesi L, Tettamanti M, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and analgesics in a cohort of hospitalized elderly patients: Results from the REPOSI study. *European Journal of Internal Medicine*, 2017;38:e11-e12.
20. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging and disease*, 2018;9(1):143.
21. Huang YL, Tsay WI, Her SH, et al. Chronic pain and use of analgesics in the elderly: a nationwide population-based study. *Archives of Medical Science*, 2020;16(1).
22. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say?. *Drugs & aging*, 2019;36(Suppl 1):15-24.
23. Ali A, Arif AW, Bhan C, et al. Zarządzanie przewlekłym bólem u osób starszych: przegląd ostatnich postępów terapeutycznych. *Kureusz*, 2018;10(9).
24. Chau DL, Walker V, Pai L, Cho LM. Opiates and elderly: use and side effects. *Clinical interventions in aging*, 2008;3(2):273-8.
25. Chokhavatia S, John ES, Bridgeman MB, Dixit D. Constipation in elderly patients with noncancer pain: focus on opioid-induced constipation. *Drugs & aging*, 2016;33:557-74.
26. Manvelian G, Daniels S, Gibofsky A. Parametry farmakokinetyczne pojedynczej dawki nowego diklofenaku doustnego o niższej dawce w postaci nano. *Medycyna podyplomowa*, 2012;124(1):117-23.
27. Katz I, Katz D, FRCP MaACR YSM. Clinical Evidence for Utilizing Cannabinoids in the Elderly. In *International Conference on Medical Cannabis*, 2016.
28. Johal H, Devji T, Chang Y, et al. Cannabinoids in chronic non-cancer pain: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*, 2021;13:1179544120906461.
29. Krcevski-Skvarc N, Wells C, Häuser W. Availability and approval of cannabis-based medicines for chronic pain management and palliative/supportive care in Europe: A survey of the status in the chapters of the European Pain Federation. *European Journal of Pain*, 2018;22(3):440-54.
30. Tang SK, Tse MMY, Leung SF, Fotis T. The effectiveness, suitability, and sustainability of non-pharmacological methods of managing pain in community-dwelling older adults: a systematic review. *BMC public health*, 2019;19(1):1-10.
31. Behrouz S, Mazlom SR, Kooshar H, et al. Badanie wpływu terapii humorem na przewlekły ból u osób starszych mieszkających w domach opieki w Mashhad w Iranie. *Opieka oparta na dowodach*, 2017;7(2):27-36.
32. Spandel L, Joško-Ochojska J, Batko-Szwaczka A. Polipragmazja jako czynnik ryzyka zaburzeń neuropsychiatrycznych u pacjentów w wieku starszym. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2015;31(3-4):251-60.
33. Cazacu I, Mogosan C, Loghin F. Safety issues of current analgesics: an update. *Clujul medical*, 2015;88(2):128.
34. Woroń, J. Polipragmazja- czy zwiększa się świadomość zagrożeń?. *Medycyna po Dyplomie*, 2018;27(12).
35. Gosch M. Analgesics in geriatric patients. Adverse side effects and interactions. *Zeitschrift Fur Gerontologie Und Geriatrie*, 2015;48(5):483-92.
36. Pérez-Mañá C, Papaseit E, Fonseca F, et al. Drug interactions with new synthetic opioids. *Frontiers in pharmacology*, 2018;9:1145.
37. Feng XQ, Zhu LL, Zhou Q. Opioid analgesics-related pharmacokinetic drug interactions: from the perspectives of evidence based on randomized controlled trials and clinical risk management. *Journal of pain research*, 2017;1225-39.
38. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *European heart journal*, 2016;37(3):245-52.