



*Małgorzata Malec - Milewska*

*Pułapki w leczeniu bólu w gabinecie  
neurologa*

*Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii CMKP, Warszawa*

*ZAKOPANE 19.11.2016*

# Najczęstsze przyczyny niepowodzenia terapii

- Brak oceny natężenia bólu (skala NRS)
- Stosowanie w leczeniu bólu o natężeniu  $>5$  w skali NRS leków tylko z I szczebla drabiny analgetycznej (lęk przed zastosowaniem opioidów w PBNN)
- Łączne stosowanie 2-ch NLPZ lub przekraczanie zaleconych dawek/ zły wybór NLPZ
- Brak zwracania uwagi w wyborze leków na stopień wydolności narządów
- Brak zwracania uwagi w wyborze terapii na interakcje z innymi stosowanymi lekami

# Najczęstsze przyczyny niepowodzenia terapii

- Stosowanie wysokich dawek jednego leku zamiast wykorzystania synergizmu działania jakie może dać łączne zastosowanie 2-ch leków
- Przerwy między lekami nieadekwatne do czasu działania leku
- Stosowanie leków nieodpowiednich do mechanizmu powstawania bólu
- Stosowanie zbyt dużej liczby opioidów u jednego pacjenta

# Najczęstsze przyczyny niepowodzenia terapii

- Nie branie pod uwagę możliwości jakie dają interwencyjne metody leczenia bólu:
  - **Neuroliza trzewna** - rak trzustki
  - **Termolezja nerwów międzyżebrowych** - przerzuty do żeber
  - **Termolezja g. tylnych n. rdzeniowego-** zm. zw. stawów M-K
  - **Termolezja/ odnerwienie st. krzyżowo-biodrowych**
  - **Neuroliza zwoju Waltera** - bóle krocza
  - **Wertebro/kyfoplastyka** - przerzuty do trzonu kręgu
- Nie branie pod uwagę i brak leczenia objawów niepożądanych, zwłaszcza u chorego na nowotwór

# Czynniki, które należy uwzględnić podczas wyboru leku przeciwbólowego

## **INDYWIDUALIZACJA FARMAKOTERAPII**

**Rodzaj bólu**

**Wiek pacjenta (dzieci, wiek podeszły)**  
zmiany w farmakokinytyce leku  
różnice w częstości występowania działań niepożądanych  
ograniczenia wiekowe do stosowania leków

**Schorzenia współistniejące przeciwwskazania (ciąża, okres karmienia)**  
interakcje lek – choroba  
interakcje lek-lek

**Czasu, kiedy chcemy uzyskać efekt**

**Działania niepożądane - ryzyko wystąpienia w określonej populacji pacjentów**  
Wywiad co do działań niepożądanych w przeszłości

# Epidemiologia bólu

BPNN (NRS>5) dotyka **> 20%** populacji  
**powyżej 65r.ż. około 50%** populacji

Ból nowotworowy (1%) - **220 tyś ludzi**

**Najczęstsze zespoły BPNN to:**

- Choroba zwyrodnieniowa stawów (34%)
- Bóle krzyża (18%)
- Bóle głowy (15%) w tym migrena (7%)
- Urazy (12%)
- Ból neuropatyczny (5-8%)

# Możliwe wskazania do przewlekłego stosowania silnie działających opioidów w BPPN

Zespół bólowy	Evidence Oxford	Sila rekomendacji	Zgodność
Polineuropatia cukrzycowa	1a	Silne	Silna
PHN	1a	Uznaniowe	Silna
Ból w ChZS	1a	Uznaniowe	Silna
Ból fantomowy	2b	Uznaniowe	Silna
Ból po urazie rdzenia	2b	Uznaniowe	Silna
Radikulopatia	2b	Uznaniowe	Silna
Ból przewlekły w RZS	2b	Uznaniowe	Zgodność

Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 732–40

MEDICINE

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

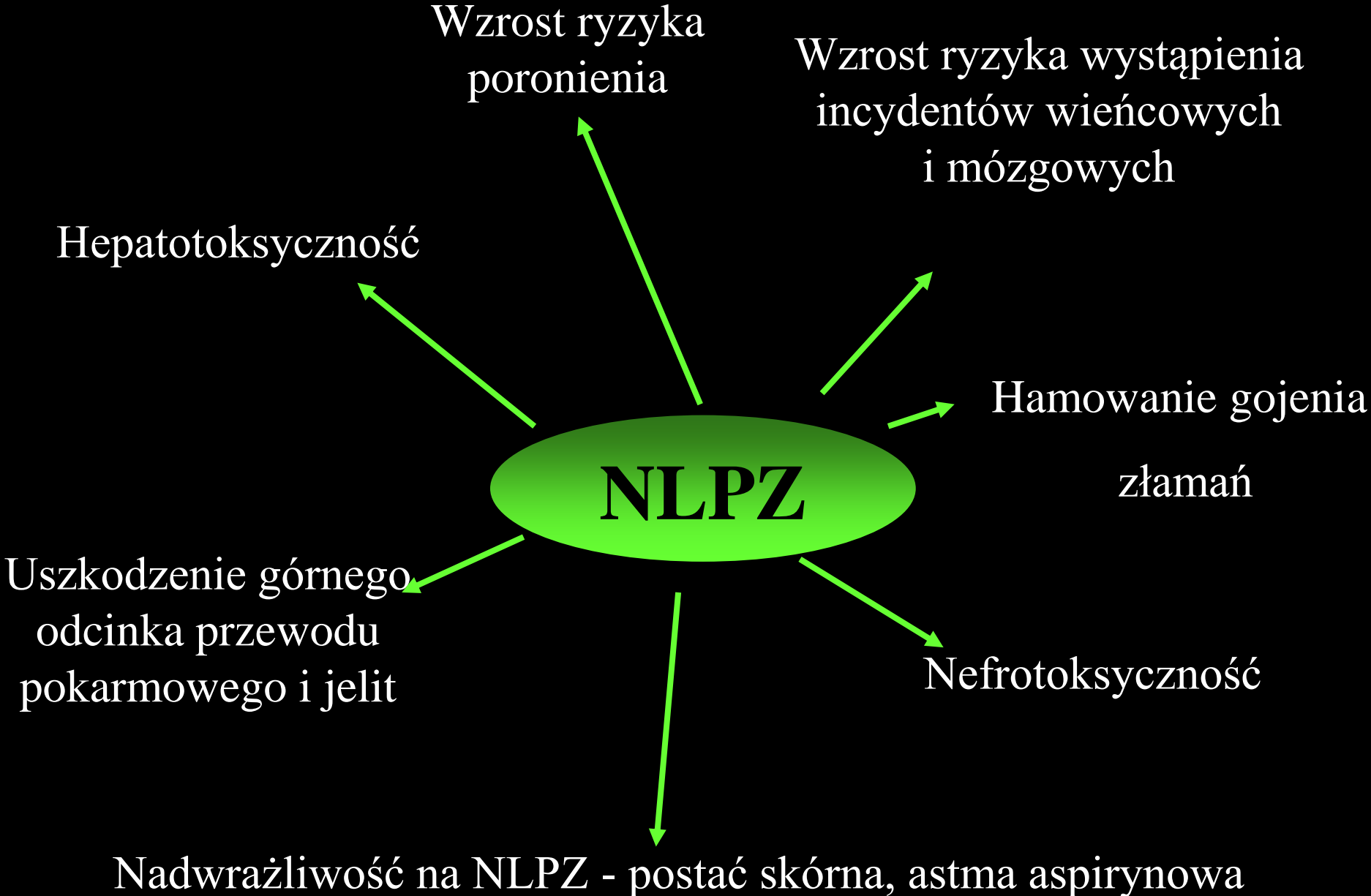
## Long-Term Opioid Use in Non-Cancer Pain

Winfried Häuser, Fritjof Bock, Peter Engeser, Thomas Tölle, Anne Willweber-Strumpf, Frank Petzke

# Przeciwwskazania do stosowania opioidów w BPNN

- Pierwotne bóle głowy [*Bigal 2009, Ewens 2009, IFCSI 2012*]
- Ból funkcjonalny (w tym fibromialgia i zespół drażliwego jelita) [*Chou 2009, Kalso 2004, Landau 2007*]
- Ból jako główny objaw zaburzeń psychicznych (nietykowa depresja) [*Reid, 2002*]
- Zespół uogólnionego lęku, PTSD [*Reid, 2002*]
- Współistniejące zespoły afektywne i myśli samobójcze [*Reid 2002*]
- Ciężą lub planowana ciąża [*Daniel 2002, 2006*]
- Przewlekłe zapalenie trzustki [*Kalso 2004*] ???
- Objawy nadużywania leków, alkoholu [*Passik 2003, Balentyne, 2007*] ???





**Stosowanie NLPZ doodbytniczo, dożylnie lub domięśniowo **nie zapewni dobrego efektu terapeutycznego i nie wpływa w istotnym stopniu na zmniejszenie częstości powikłań ze strony przewodu pokarmowego.****

**Błędem jest przekraczanie zalecanych maksymalnych dawek**



# Maksymalne dawki NLPZ

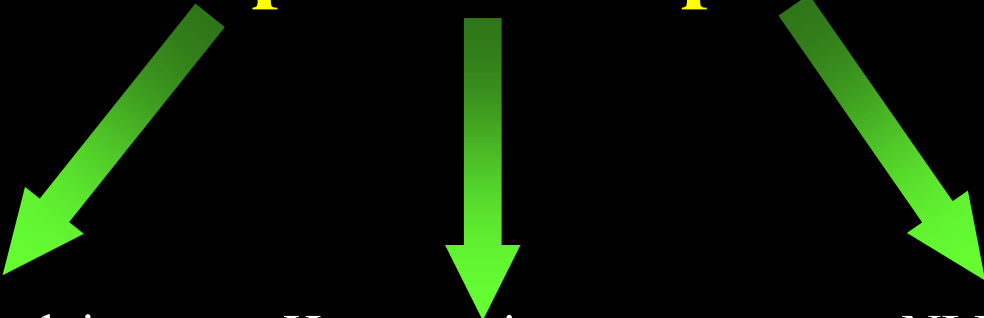
Substancja czynna	Maksymalna dawka dobową
aceklofenak	200 mg
acemetacyna	600 mg, dawek większych niż 180 mg na dobę nie należy stosować dłużej niż 7 dni
deksibuprofen	1200 mg
<b>deksketoprofen</b>	<b>150 mg i.m. i i.v., 75 mg dla p.o</b>
<b>diklofenak</b>	<b>150 mg</b>
ibuprofen	3200 mg
indometacyna	150 mg
ketoprofen	200 mg
meloksykam	15 mg
nabumeton	2000 mg
naproksen	1500 mg
<b>nimesulid</b>	<b>200 mg</b>

# Kojarzenie NLPZ a ryzyko wystąpienia działań niepożądanych

Krwawienie z przewodu pokarmowego	OR 3,5
Hepatotoksyczność	OR 6,0
Nefrotoksyczność	OR 7,7

*Clinard F i wsp. European J. of Clin. Pharmacol. 2004, 60, 279*

# Toksyczność NLPZ w stosunku do śluzówki przewodu pokarmowego

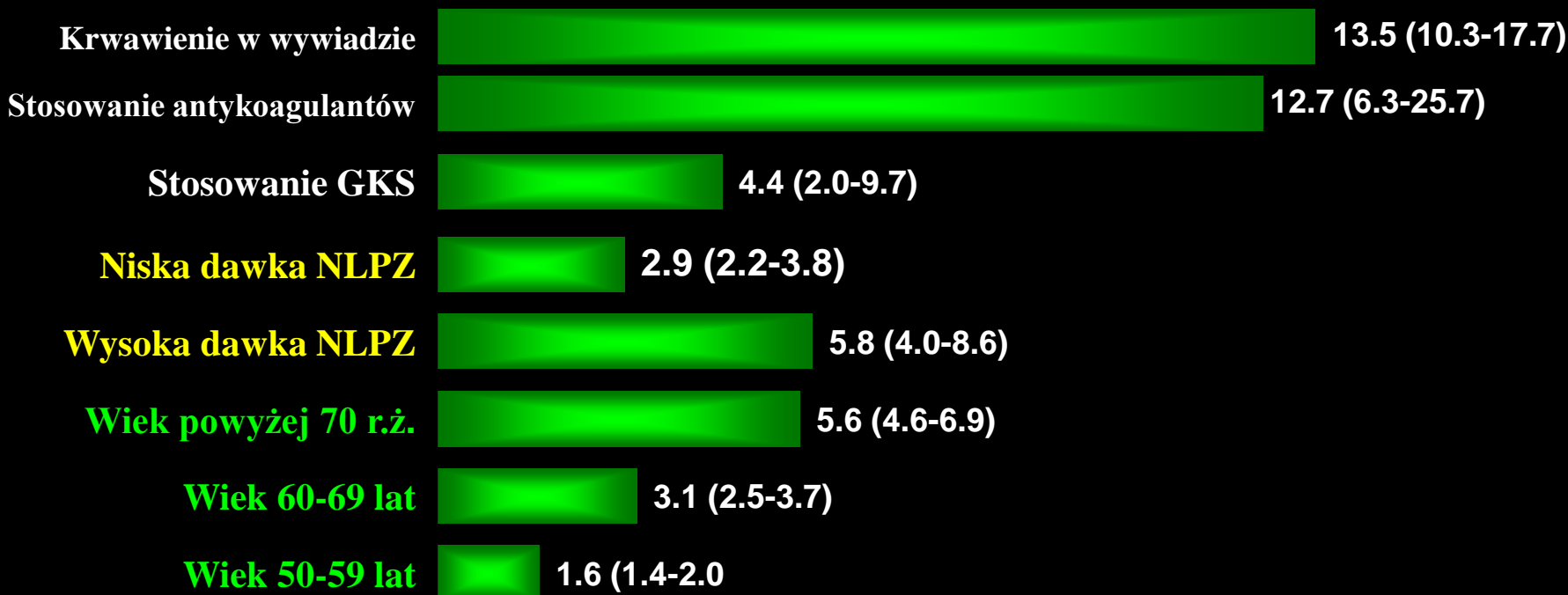


Efekt bezpośredni  
„efekt pułapki  
jonowej”

Hamowanie syntezy  
prostaglandyn

NLPZ mogą zmniejszać  
objętość soku  
żołądkowego,  
zwiększając podstawowe  
stężenie kwasu, który  
może zwiększać ryzyko  
bezpośredniego  
uszkodzenia śluzówki  
przewodu pokarmowego

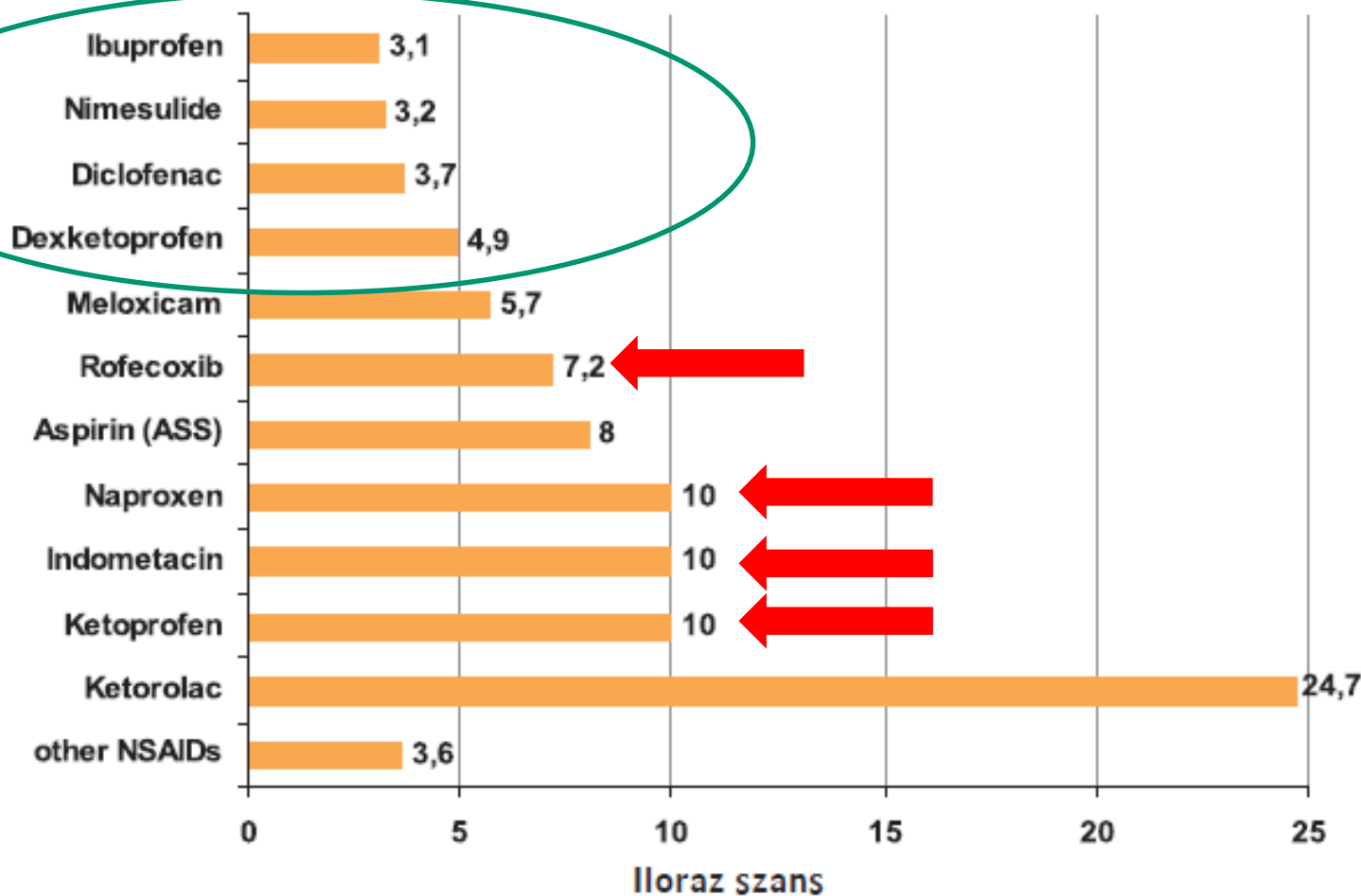
# Czynniki ryzyka wystąpienia ADR ze strony przewodu pokarmowego u pacjentów stosujących NLPZ - ryzyko względne



**Ryzyko względne**

*Rodriguez. Lancet. 1994; Guttham. Epidemiology. 1997; Shorr. Arch Intern Med. 1993; Piper. Ann Intern Med. 1991.*

## Szacowane ryzyko krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego po zastosowaniu wybranych NLPZ



Rys. Na podstawie: Laporte JR et al., Drug safety 2004; 27(6):411-420

W nerkach COX-2 jest  
konstytutywnym izoenzymem

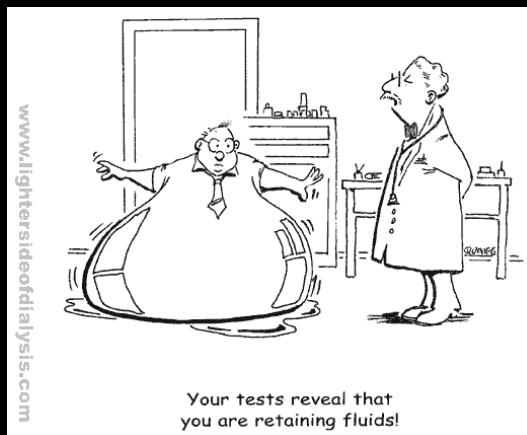
# Mechanizmy oddziaływania prostaglandyn na funkcję nerek



Regulacja nerkowego przepływu krwi i filtracji ( $PgI_2$   $PgE_2$ )

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

Antagonizowanie antydiuretycznego działania wazopresyny ( $PgE_2$ )



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



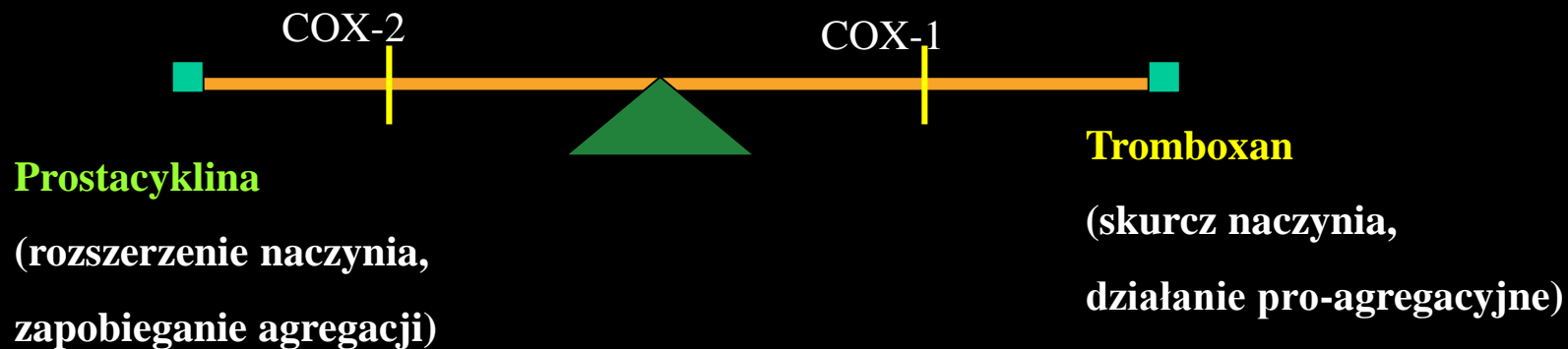
# Niebezpieczeństwo stosowania NLPZ u osób w wieku podeszłym



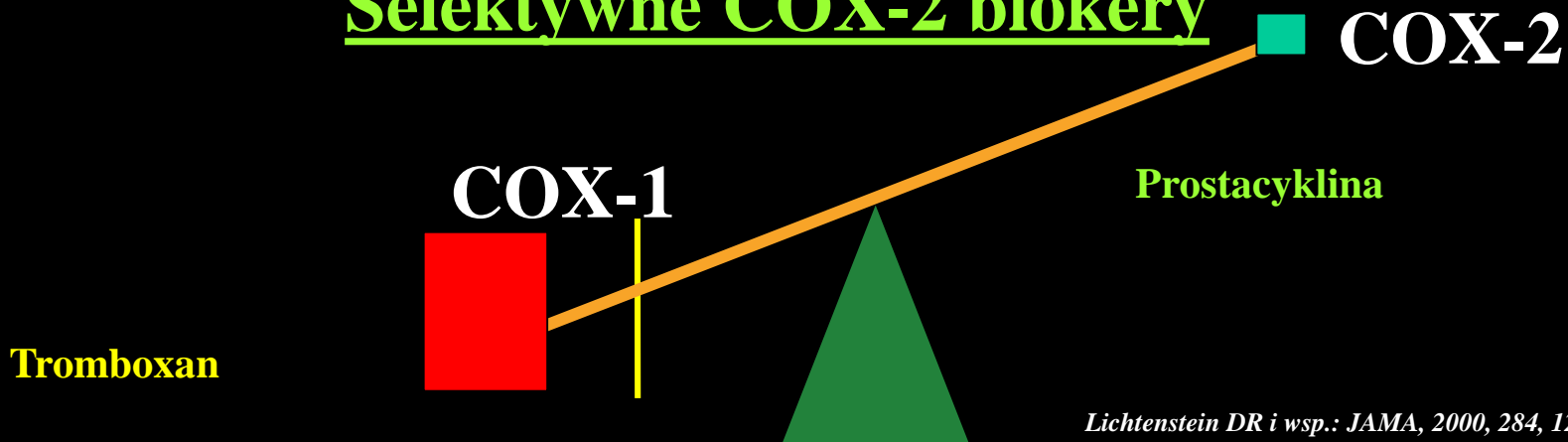
# Wpływ NLPZ na układ krążenia



## Nieselektywne NLPZ



## Selektywne COX-2 blokery



# Stosowanie NLPZ a ryzyko sercowo-naczyniowe

	COX-2	COX-1	
	PGI <sub>2</sub>	TxA <sub>2</sub>	Ryzyko zakrzepicy
Niska dawka ASA	↓	↓ ↓	↓
Klasyczny NLPZ	↓	↓	Prob ↑
Naproxen	↓	↓ ↓	Prob ↔
Inhibitory COX-2	↓	↔	↑
+ ASA	↓	↓ ↓	↔

# Istotne kliniczne interakcje NLPZ

NLPZ + **steroidy** = *ryzyko gastropatii*

NLPZ + **inhibitory pompy protonowej i H2-blokery**  
= *zmniejszenie wchłaniania NLPZ*

NLPZ + **leki hipotensyjne** = *zmniejszenie efektu hipotensyjnego*

NLPZ + **leki p-cukrzycowe** = **nasilenie działania doustnych leków p cukrzycowych**

NLPZ + **aspiryna** = *zahamowanie inhibicji płytek*

NLPZ + **glikozydy nasercowe** = **wypieranie z połączeń białkowych**

# WYBÓR NLPZ

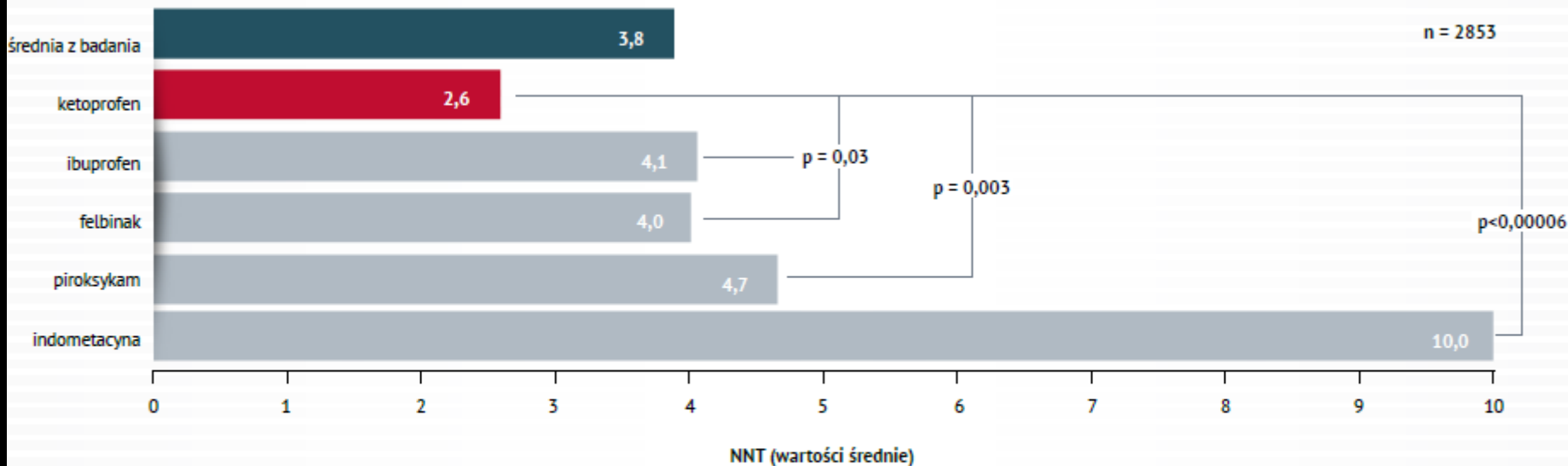
- Leki z tej grupy dotychczas stosowane/ w aspekcie ich skuteczności
- **Czy były objawy niepożądane**
- Rodzaj bólu i czas uzysk. efektu p-bólowego (MIGRENA, BP)
- **Schorzenia współistniejące (leki)/ szczególne okresy w życiu (ciąża)**
- Preferencje pacjenta (często aspekt ekonomiczny)
- **Doświadczenie lekarza**
- Nie łączyć z glikokortykosteroidami
- **Wiek pacjenta - redukcja dawki u starszych o 1/3-1/2 i ograniczenie stosowania do okresów zaostrzeń / dzieci (rejestracja)**
- Rozważyć stosowanie miejscowe/ komplementarne np. ketoprofen p.o. + ketoprofen w żelu (redukcja dawki leku stosowanego systemowo)

# NLPZ stosowane miejscowo

- Stężenie leku jakie uzyskuje w surowicy wyznacza jego działanie p-bólowe, a stężenie w stawie dz. p-zapalne
- Po podaniu NLPZ miejscowo stężenie leku w surowicy osiąga zaledwie 5-10% wartości, które uzyskuje się po podaniu doustnym
- Koncentracja NLPZ po podaniu przezskórnym w chrząstce stawowej i łąkotkach jest 4-7 x większe a w pochewkach ścięgnistych i kaletkach maziowych nawet kilkadziesiąt x większe niż po podaniu doustnym
- Im wyższa jest aktywność stanu zapalnego w obrębie błony maziowej tym lepsze przenikanie do j. stawowej
- Najskuteczniejsze w miejscowym podawaniu są żele, mikroemulsje (np. ketoprofen w żelu)

# Ketoprofen do miejscowego zastosowania – terapia uzupełniająca do terapii doustnej

*Ketoprofen posiada najniższy współczynnik NNT<sup>3</sup>*



NNT (Number needed to treat) – liczba pacjentów, u których musimy zastosować dany lek w porównaniu z placebo, aby u jednego uzyskać poprawę kliniczną. W tym badaniu za poprawę kliniczną przyjęto co najmniej 50% redukcję bólu<sup>3</sup>.

*Im niższa wartość NNT, tym lek bardziej skuteczny<sup>3</sup>*

1. Na podstawie: Steen K H, Wegner H, Møller S T. Pain 2001; 93 (11): 23-33. 2. CHPL Fastum®. 3. Na podstawie: Mason L et al., BMC Family Practice 2004;5:1-9.

# Podział nieopiodowych leków przeciwbólowych

## Preferencyjne inhibitory COX-1

Aspiryna  
Indometacyna  
Ketoprofen  
Dexketoprofen

Leki

o podobnym działaniu na  
COX-1 i COX-2

Lornoksykam  
Ibuprofen  
Piroksykam  
Naproksen  
Nabumeton  
Diklofenak  
Aceklofenak

## Preferencyjne inhibitory COX-2

Nimesulid  
Meloksykam

## Selektywne inhibitory COX-2

Celekoksyb  
Waldekoksyb  
Etorikoksyb  
Parekoksyb  
Lumirakoksyb

## Leki przeciwbólowe pozbawione działania przeciwzapalnego

Paracetamol  
Metamizol  
Nefopam



# Pozaprostaglandynowe mechanizmy działania NLPZ

- **Aktywacja nadrdzeniowych szlaków cholinergiczných:** ketoprofen, deksketoprofen, ibuprofen
- **Hamowanie aktywności interleukin (1,6, TNF $\alpha$ ) i NOS:** nimesulid, lornoksykam
- **Hamowanie przechodzenia leukocytów przez ścianę naczynia do miejsca zapalenia:** ketoprofen, nimesulid, meloksykam, diclofenak
- **Hamowanie produkcji WRT (hamowanie obumierania chondrocytów):** nimesulid
- **Hamowanie wydzielania elastazy poprzez neutrofile w miejscu zapalenia:** ASA, ketoprofen, naproksen
- **Wzrost uwalniania  $\beta$ -endorfin:** ibuprofen

# Leki z krótkim okresem półtrwania ( $T_{1/2}$ ) są lekami bezpieczniejszymi od tych o dłuższym okresie, bo.....

Substancja czynna	Okres półtrwania (h)
deksketoprofen	1,65
deksibuprofen	1,85-3,5
diklofenak	2
ibuprofen	ok. 2
ketoprofen	2
nimesulid	3,2-6
lornoksykam	3-4
aceklofenak	4-4,43
naproxen	12-15
meloksykam	ok. 20
nabumeton	24
piroksykam	37,5 ( $\pm 2,84$ )

**"Ryzyko uszkodzenia nerek, szczególnie u osób starszych, jest większe przy stosowaniu NLPZ w stanie odwodnienia, zwłaszcza w przypadku leków o długim okresie półtrwania. Im krótszy okres półtrwania leku ( $T_1$ ), tym krótszy czas zahamowania syntezy prostanoidów o działaniu cytoprotekcyjnym w przewodzie pokarmowym, nerkach i układzie krążenia. Leki o krótkim czasie półtrwania zachowują dłużej niż w krążeniu systemowym wysokie stężenie w jamie stawowej."**

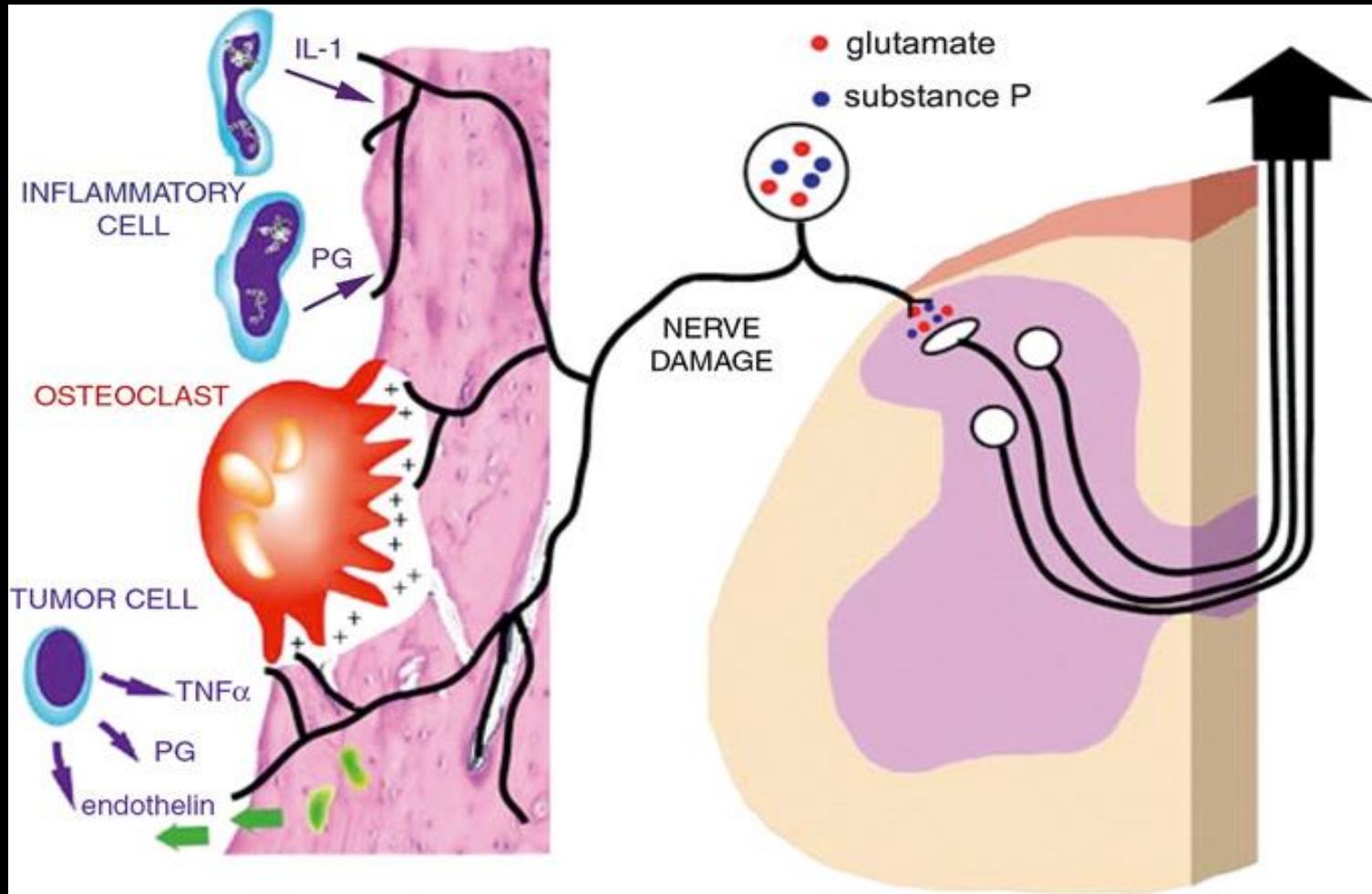
1. Cogieł A., Świat Medycyny i Farmacji, 2016; 7(182):6-13.

**Szczególnie w przypadku bólu ostrym im  
szybciej lek rozpoczyna działanie, tym lepiej.  
T<sub>max</sub> różnych analgetyków podawanych p.o**

Substancja czynna	T <sub>max</sub>
deksketoprofen (forma rozpuszczalna)	15-20 min
deksketoprofen (forma tabletkowa)	30 min
lornoksykam	30 min
ketoprofen	1 h 22 min
aceklofenak	1h 15 min-3h
ibuprofen (forma tabletkowa)	1-2h
deksibuprofen	2h
nimesulid	2-3h
diklofenak	2-3h
naproksen	2-4h
piroksykam	3-5h
meloksykam	5-6h

*U pacjentów, szczególnie w przypadkach **gdy mamy do czynienia z bólem ostrym niezwykle istotnym parametrem, który powinien decydować o wyborze leku, jest czas po jakim od jego podania pojawia się efekt przeciwbólowy. Im szybciej lek rozpoczyna swoje działanie tym lepiej, równocześnie warto pamiętać, że im dłuższy okres pojawienia się efektu analgetycznego, tym wyższe ryzyko przyjęcia przez pacjenta wyższych dawek leku, co ma szczególne znaczenie w przypadku NLPZ dostępnych bez recepty.***

# Patomechanizm bólu związanego z guzem nowotworowym nie jest taki sam jak bólu „nienowotworowego” !!!



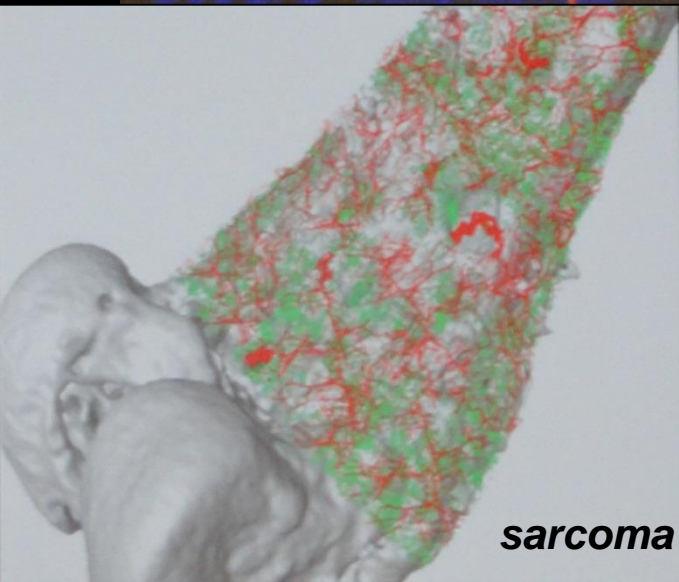
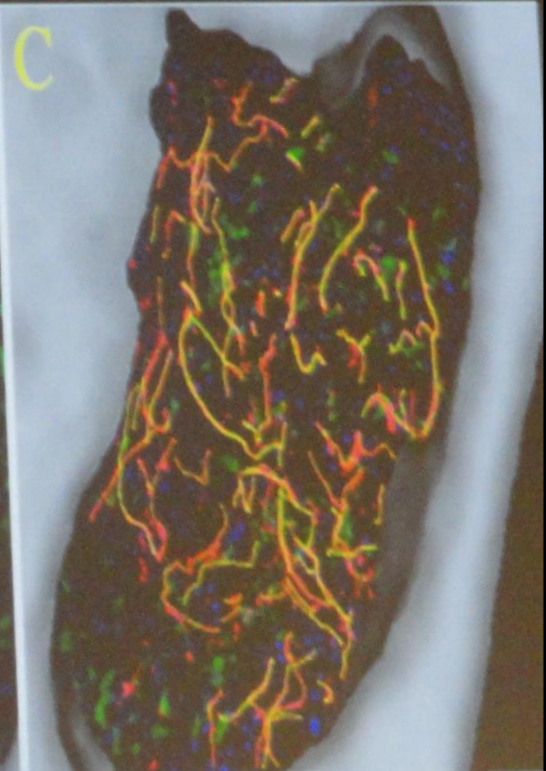
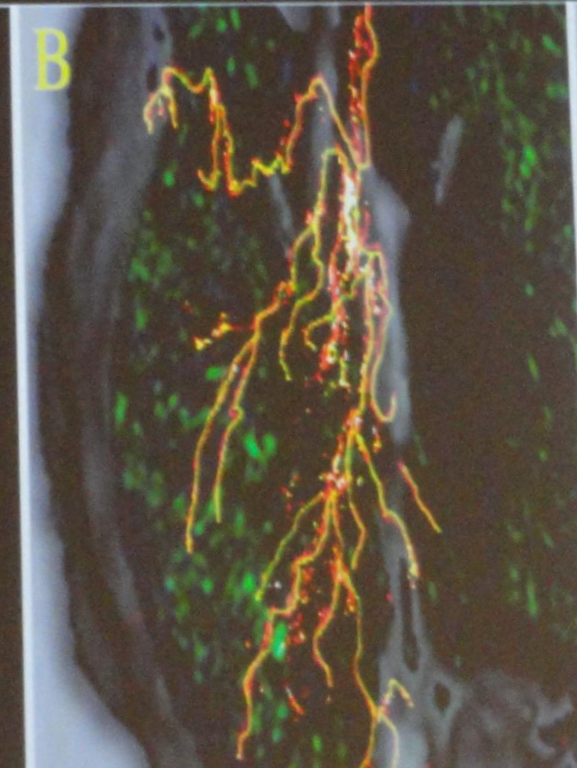
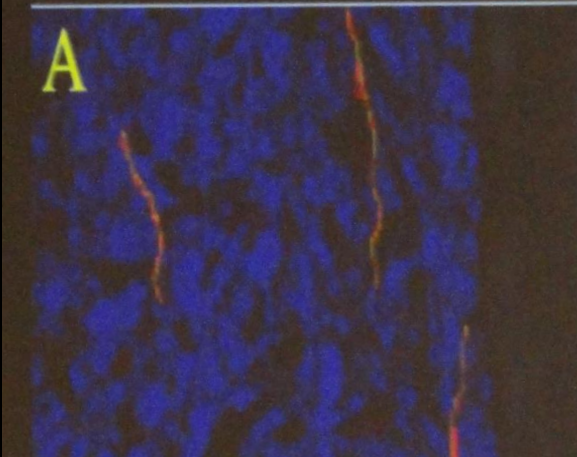
*Krajnik M. Ból w chorobie nowotworowej. Kompendium leczenia bólu: Medical Education, Warszawa 2012: 283-295*

Sensory innervation of normal bone marrow  
and in early and advanced Prostate Cancer

Normal

Early

Advanced

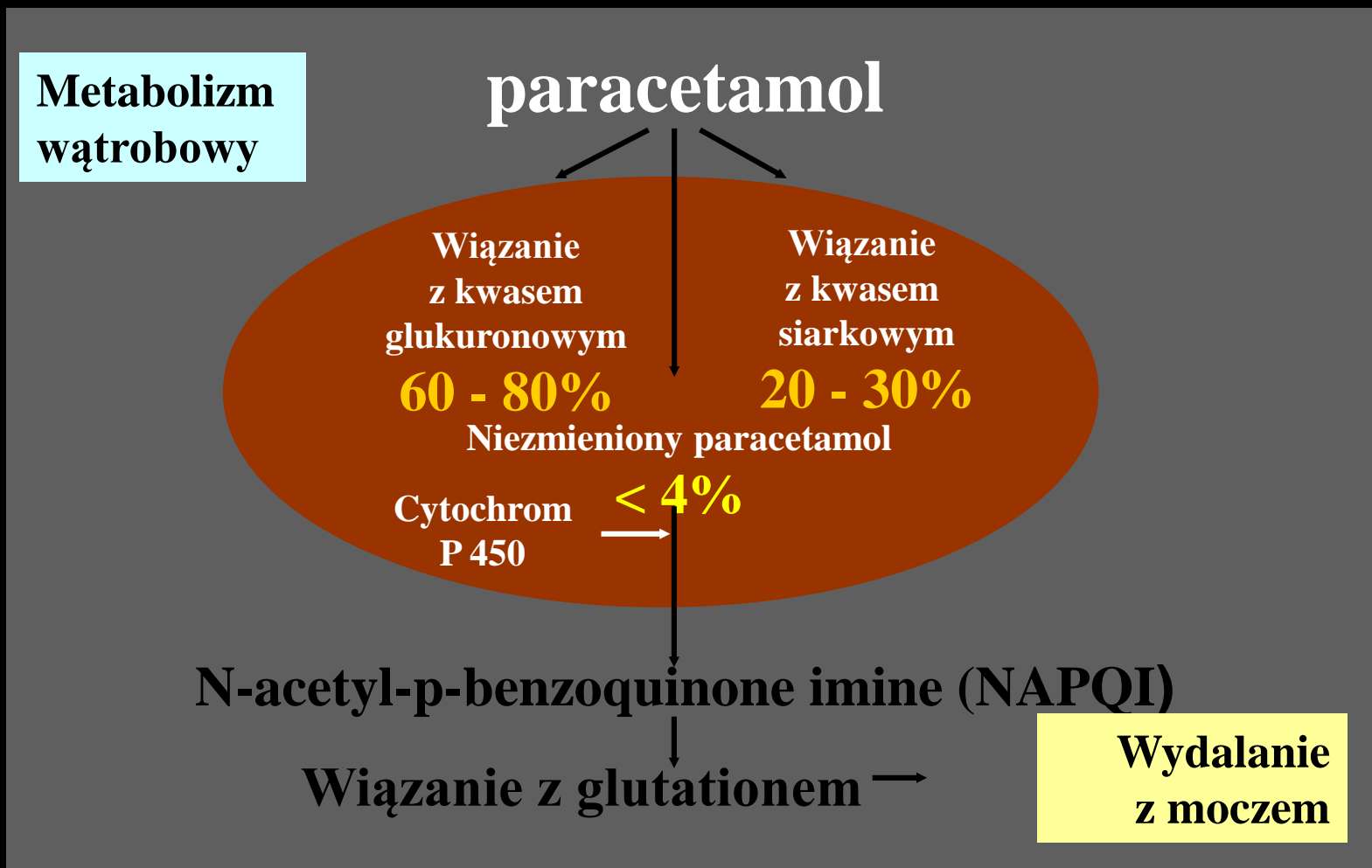


sarcoma

# Leczenie bólu kostnego na podłożu przerzutów

- **NLPZ**
- **Opioidy (hydrofilne)**
- **Gabapentyna/ pregabalina**
- **Radioterapia z pól zewnętrznych, radioterapia stereotaktyczna**
- **Radioizotopy/ chemioterapia/ hormonoterapia**
- **Chirurgia i techniki minimalnie inwazyjne (cement-metylmetakrylat, stabilizacja, wymiana trzonu)**
- **Dwufosfoniany, denosumab**
- **Kortykosteroidy**
- **Kalcytonina**
- **Blokady, neurolizy, analgezyja zewnątrzoponowa/ podpajęczynówkowa**
- **Terapia fizykalna**

# Paracetamol – metabolizm a potencjalne ryzyko uszkodzenia wątroby



# Interakcje Paracetamolu

- **Warfaryna** wzrost ryzyka krwawień - zastosowanie paracetamolu w dawkach 9 g/tydzień może powodować wzrost INR > 6 !
- **Alkohol** - wzrost stężenia NAPQI
- **Leki hamujące izoenzym CYP 1A2** który metabolizuje paracetamol mogą zwiększać hepatotoksyczność paracetamolu *amiodaron, ciprofloksacyna, fluwoksamina, tiklopidyna*
- **Doustne środki antykoncepcyjne** nasilają glukuronidację paracetamolu, skracając biologiczny okres półtrwania
- Paracetamol zmniejsza działanie moczopędne **diuretyków**
- **Karbamazepina, fenytoina, fenobarbital** wzrost hepatotoksyczności



# Analgesic launches from 1990 to 2010.

## Novel mechanisms

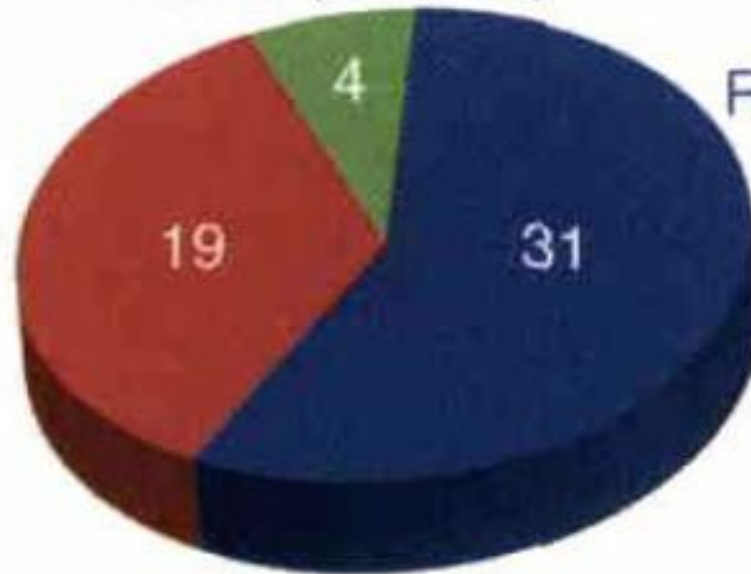
$\alpha_2\delta$  (Lyrica)  
N-type Ca (Prialt)  
Cannabinoid (Sativex)  
TRPV1 (Qutenza)

## Precedented/known mechanisms

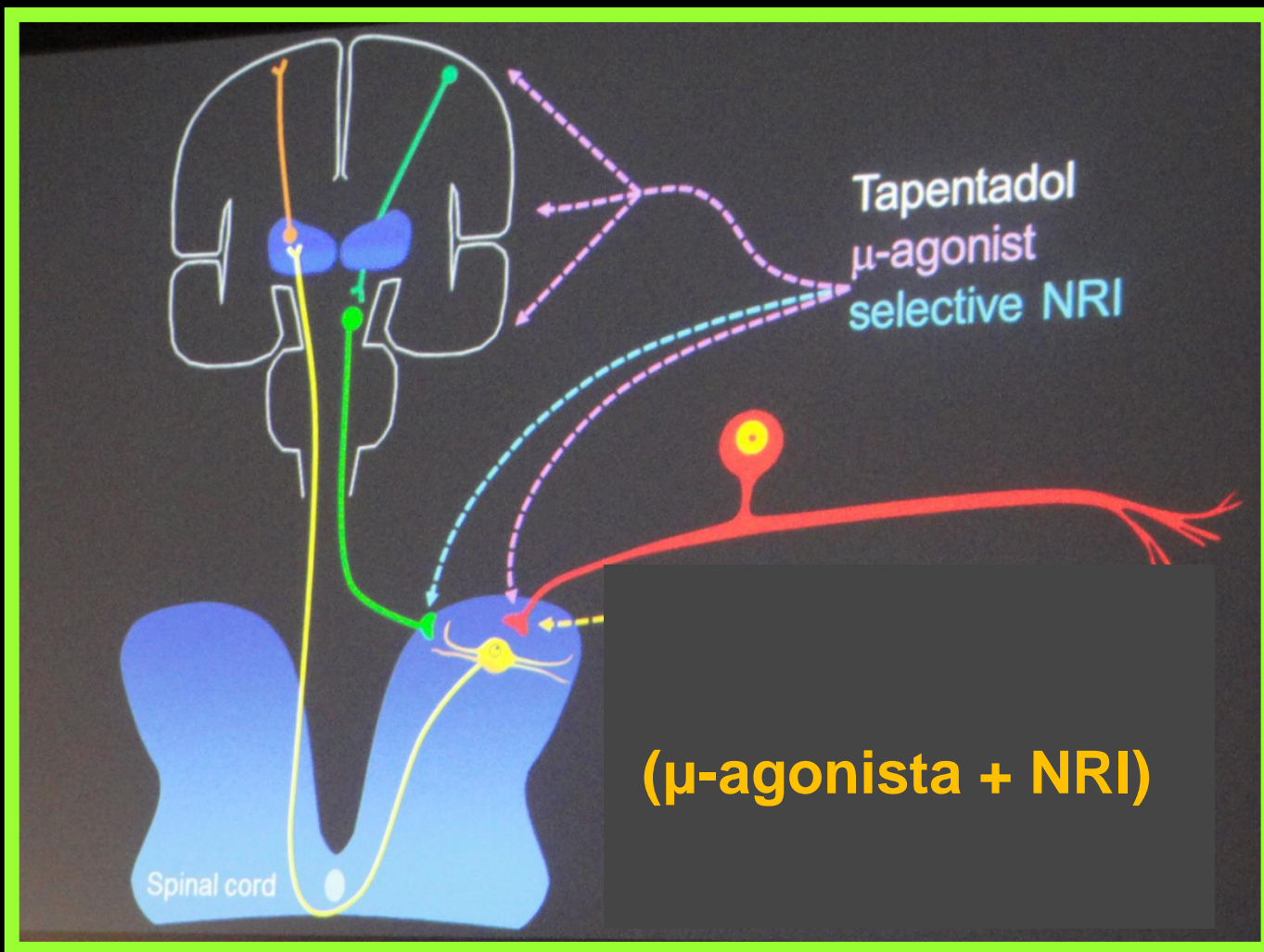
Novel opiates/combinations  
Novel SAIDs/combinations  
SNRI/NRIs/combinations

## Reformulations

Opiates  
NSAIDs  
Tramadol  
Other



# TAPENTADOL (paleksia)



Zajęczkowska R, Wordliczek J. Opioidowe leki przeciwbólowe. Chory na nowotwór- kompendium leczenia bólu. Red. M. Malec-Milewska i wsp. Med. Ed. Warszawa 2013: 77-93

# Oksykodon z naloksonen –Targin®

- Lek dostępny jest w dawkach: 5, 10, 20, 40 mg (stosunek 2:1)
- Refundacja tylko w bólu nowotworowym
- **Tabletki podaje się co 12h (wygoda stosowania/ nie można ich dzielić)**
- Nalokson podany drogą doustną podlega efektowi pierwszego przejścia w ponad 97%, stąd nie antagonizuje ogólnoustrojowego efektu analgetycznego oksykodonu. Natomiast w sposób konkurencyjny **blokuje działanie leku na receptory opioidowe w jelitach, przeciwdziałając niekorzystnemu osłabieniu perystaltyki**
- *Charakterystyka Produktu Leczniczego Targin 5mg+2,5, tabletki o przedłużonym działaniu*

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Dexketoprofen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain

R. Andrew Moore<sup>1\*</sup>, C. Gay-Escoda<sup>2</sup>, R. Figueiredo<sup>2</sup>, Z. Tóth-Bagó<sup>3</sup>, T. Dietrich<sup>4</sup>, S. Milleri<sup>5</sup>, D. Torres-Lagares<sup>6</sup>, C. M. Hill<sup>7</sup>, A. García-García<sup>8</sup>, P. Coulthard<sup>9</sup>, A. Wojtowicz<sup>10</sup>, D. Matenko<sup>10</sup>, M. Peñanocho-Diego<sup>1</sup>, S. Quadripani<sup>12</sup>, B. Pizà-Vallespir<sup>12</sup>, C. Guerrero-Bayón<sup>12</sup>, M. Bertolotti<sup>13</sup>, M. P. Conzani<sup>13</sup>, S. Scarzoni<sup>13</sup>, A. Nizzardo<sup>13</sup>, A. Capriati<sup>13</sup> and C. A. Maggi<sup>13</sup>

## Abstract

**Background:** Combination analgesics are effective in acute pain, and a theoretical framework predicts efficacy for combinations. The combination of dexketoprofen and tramadol is an effect, but predicted to be highly effective.

**Methods:** This was a randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group, placebo-controlled, single-dose trial in patients with moderate or severe pain following third molar extraction. There were ten treatment arms, including dexketoprofen trometamol (12.5 mg and 25 mg) and tramadol hydrochloride (37.5 mg and 75 mg), given as four different fixed combinations and single components, with ibuprofen 400 mg as active control as well as a placebo control. The study objective was to evaluate the superior analgesic efficacy and safety of each combination and each single agent versus placebo. The primary outcome was the proportion of patients with at least 50 % max TOTPAR over six hours.

**Results:** 606 patients were randomised and provided at least one post-dose assessment. All combinations were significantly better than placebo. The highest percentage of responders (72 %) was achieved in the dexketoprofen trometamol 25 mg plus tramadol hydrochloride 75 mg group (NNT 1.6, 95 % confidence interval 1.3 to 2.1). Addition of tramadol to dexketoprofen resulted in greater peak pain relief and greater pain relief over the longer term, particularly at times longer than six hours (median duration of 8.1 h). Adverse events were unremarkable.

**Conclusions:** Dexketoprofen trometamol 25 mg combined with tramadol hydrochloride 75 mg provided good analgesia with rapid onset and long duration in a model of moderate to severe pain. The results of the drug-finding study are consistent with pre-trial calculations based on empirical formulae.

**Trial registration:** EudraCT (2010-022798-32); Clinicaltrials.gov (NCT01307020).

**Keywords:** Dexketoprofen; Tramadol; Combination analgesics; Post-operative pain; Third molar; Randomised controlled trial; Drug range

# Paracetamol+Tramadol IR/SR

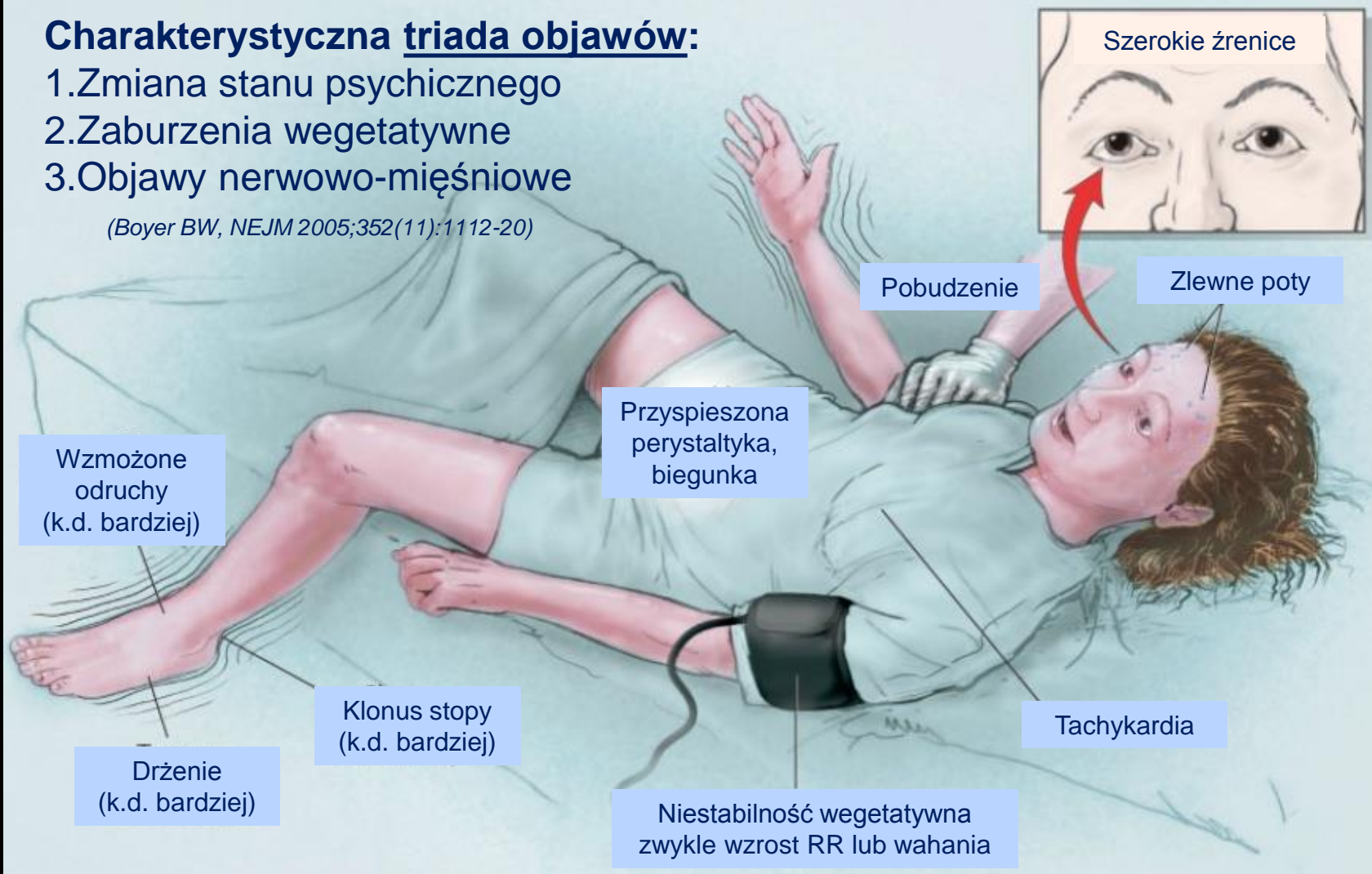
- **PARACETAMOL – 325mg**
- **TRAMADOL – 37,5 mg**
- **Szybki początek działania – 17 min**
- **Brak działań niepożądanych typowych dla klasycznych NLPZ i inhibitorów COX-2**
- **Dobry efekt przeciwbólowy dzięki synergistycznemu działaniu obu składników**
- **Zastosowanie w bólu ostrym i przewlekłym**
- **Dostępny również w postaci tabletek musujących**
- **Dostępny już w formie SR o 12h czasie działania (75+650mg)**

# Obraz kliniczny zespołu serotoninowego

## Charakterystyczna triada objawów:

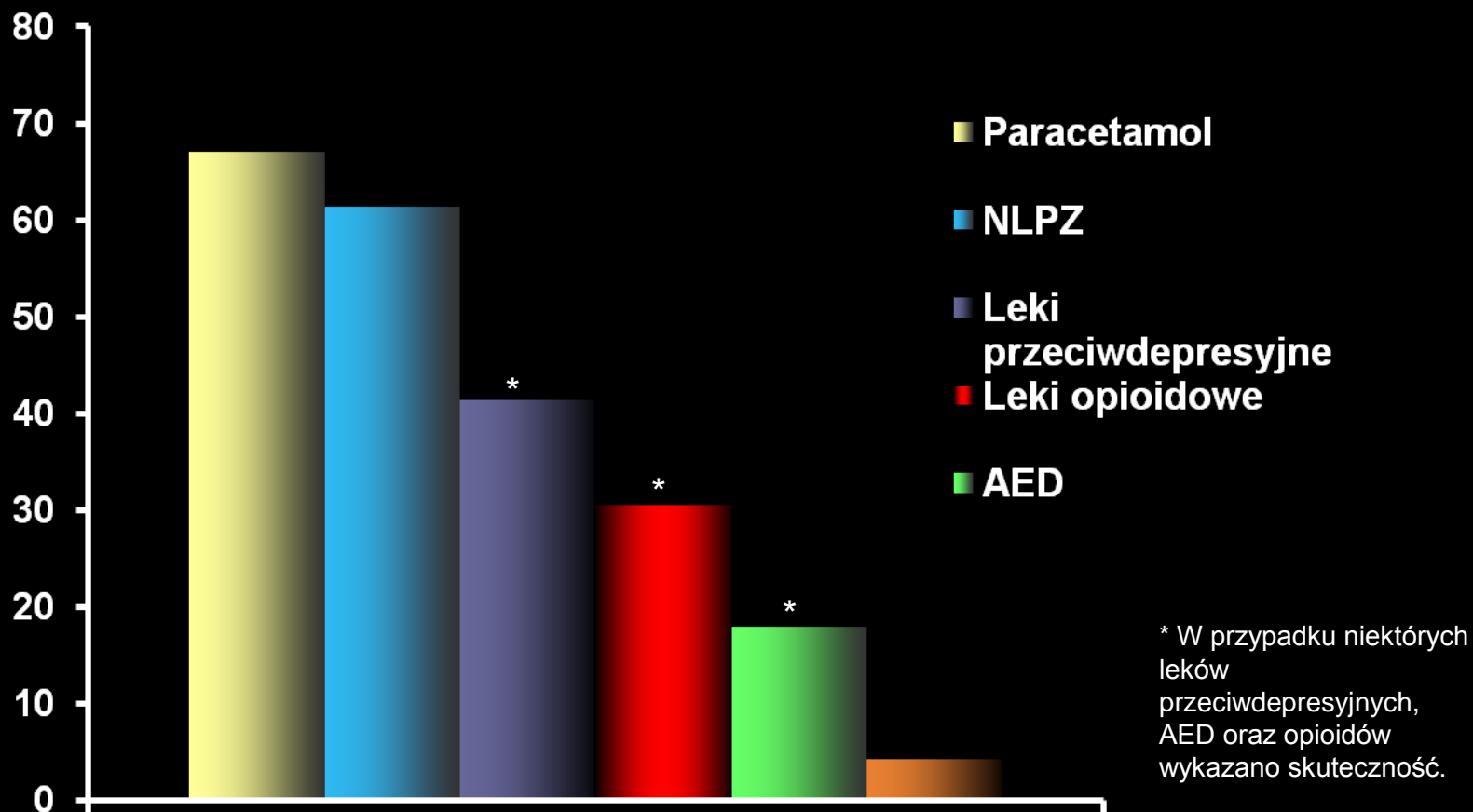
1. Zmiana stanu psychicznego
2. Zaburzenia wegetatywne
3. Objawy nerwowo-mięśniowe

(Boyer BW, NEJM 2005;352(11):1112-20)



**RABDOMIOLIZA, MIOGLOBINURIA, NN, DIC, ARDS**

# Większości pacjentów przepisuje się leki bez wykazanej skuteczności w przypadku NeP

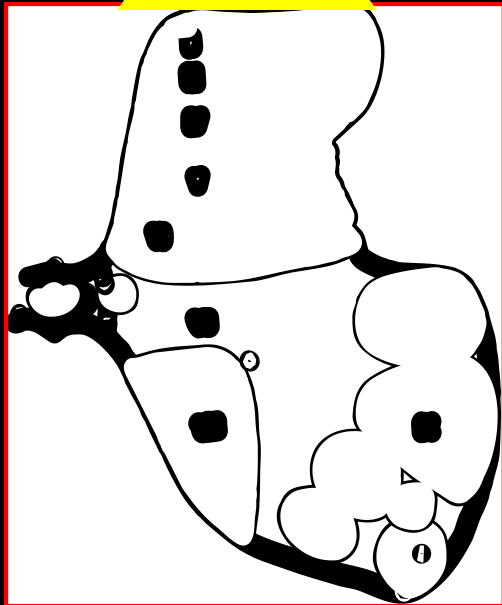
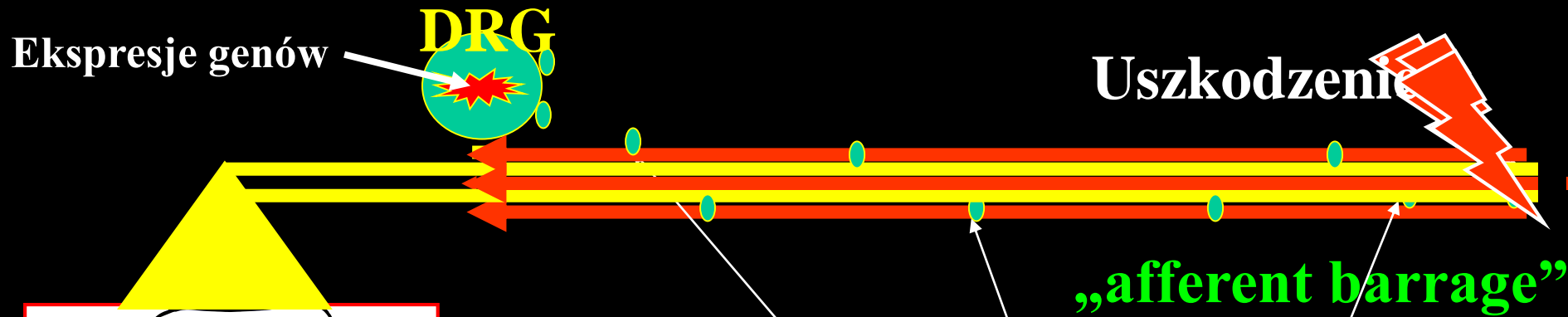


NLPZ = niesteroidowe leki przeciwzapalne; AED = leki przeciwdrgawkowe (ang. anti-epileptic drugs).

Na podstawie Hans G i wsp. BMC Public Health 2007;7:170

	Total daily dose and dose regimen	Recommendations
<b>Strong recommendations for use</b>		
Gapabentin	1200–3600 mg, in three divided doses	First line
Gabapentin extended release or enacarbil	1200–3600 mg, in two divided doses	First line
Pregabalin	300–600 mg, in two divided doses	First line
Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors duloxetine or venlafaxine	60–120 mg, once a day (duloxetine); 150–225 mg, once a day (venlafaxine extended release)	First line
Tricyclic antidepressants	25–150 mg, once a day or in two divided doses	First line
<b>Weak recommendations for use</b>		
Capsaicin 8% patches	One to four patches to the painful area for 30–60 min every 3 months	Second line ( peripheral neuropathic pain)‡
Lidocaine patches	One to three patches to the region of pain once a day for up to 12 h	Second line ( peripheral neuropathic pain)
Tramadol	200–400 mg, in two (tramadol extended release) or three divided doses	Second line
Botulinum toxin A (subcutaneously)	50–200 units to the painful area every 3 months	Third line; specialist use (peripheral neuropathic pain)
Strong opioids	Individual titration	Third line§



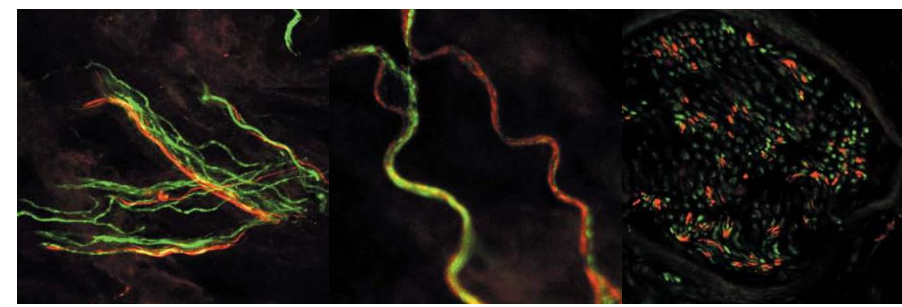


**Ektopowe rozruszniki nerwów**  
*tetrodotoksyno-oporne kanały jonowe  $Na^+$*

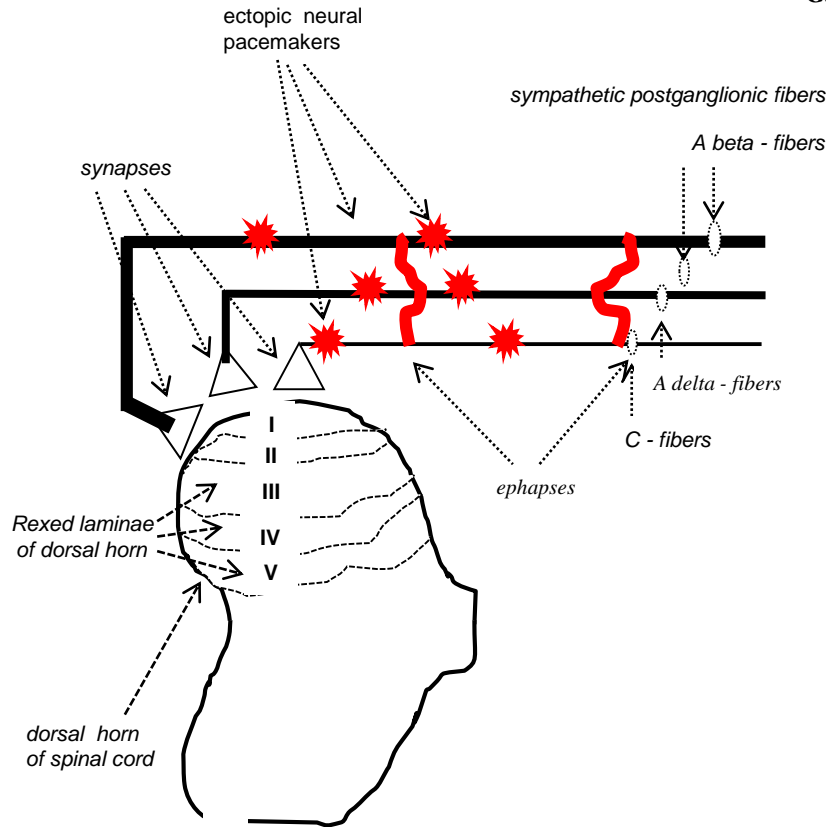
# Ekspresja ehaps (uszkodzenie pnia nerwu)

patologiczne połączenia pomiędzy włóknami układu nienocycyptywnego i nocycyptywnego

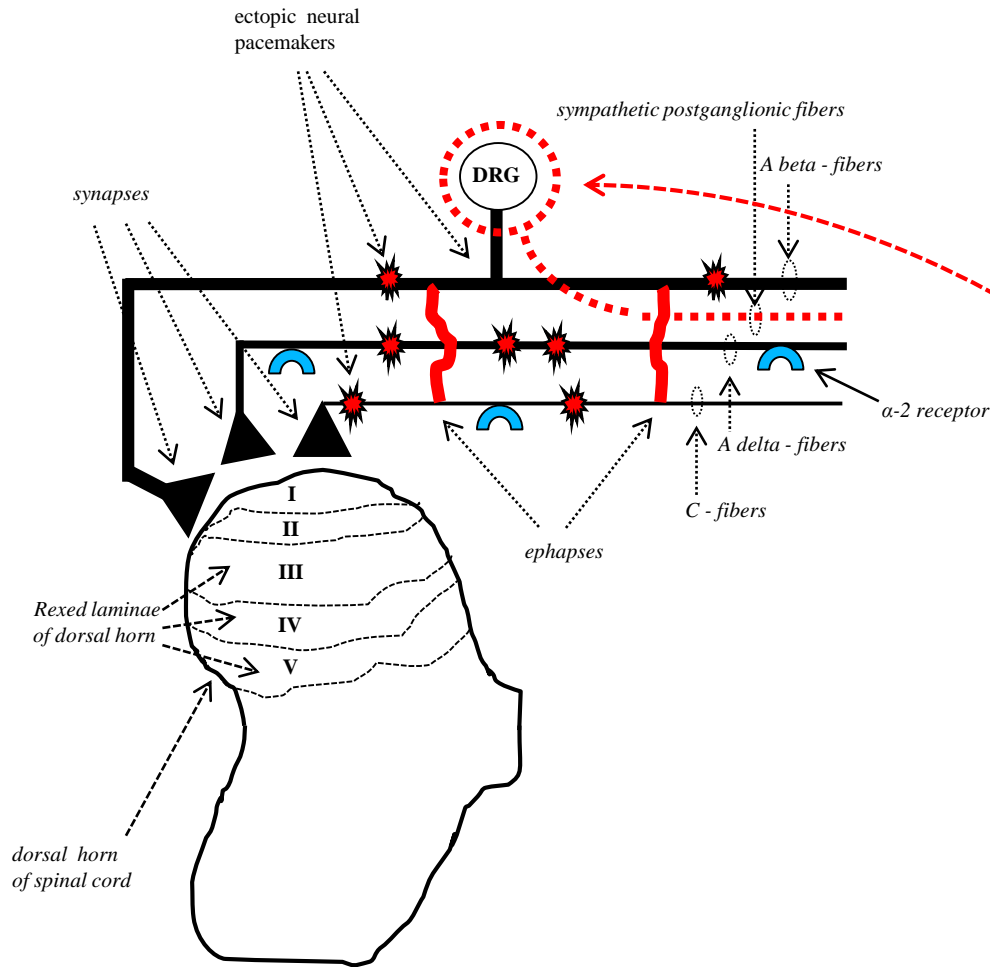
lub też przewodzącymi różne rodzaje czucia



Gael F Gibbs: Clin Experiment Pharmacol Physiol , 2008



# Współczulne włókna rozrastają się (pączkują) i tworzą koszyczkowaty splot wokół somatycznych komórek DRG



*pobudzenie  
neuronów  
nocyceptywnych*

W rogu tylnym rdzenia kręgowego powstają nowe gałęzie poboczne tworzące wstęgi włókien nerwowych łączących neurony poszczególnych warstw Rexeda ze sobą

sprouting of sympathetic postganglionic fibers in the dorsal root ganglion (DRG)

ectopic neural

sympathetic postganglionic fibers

A beta - fibers

A delta - fibers

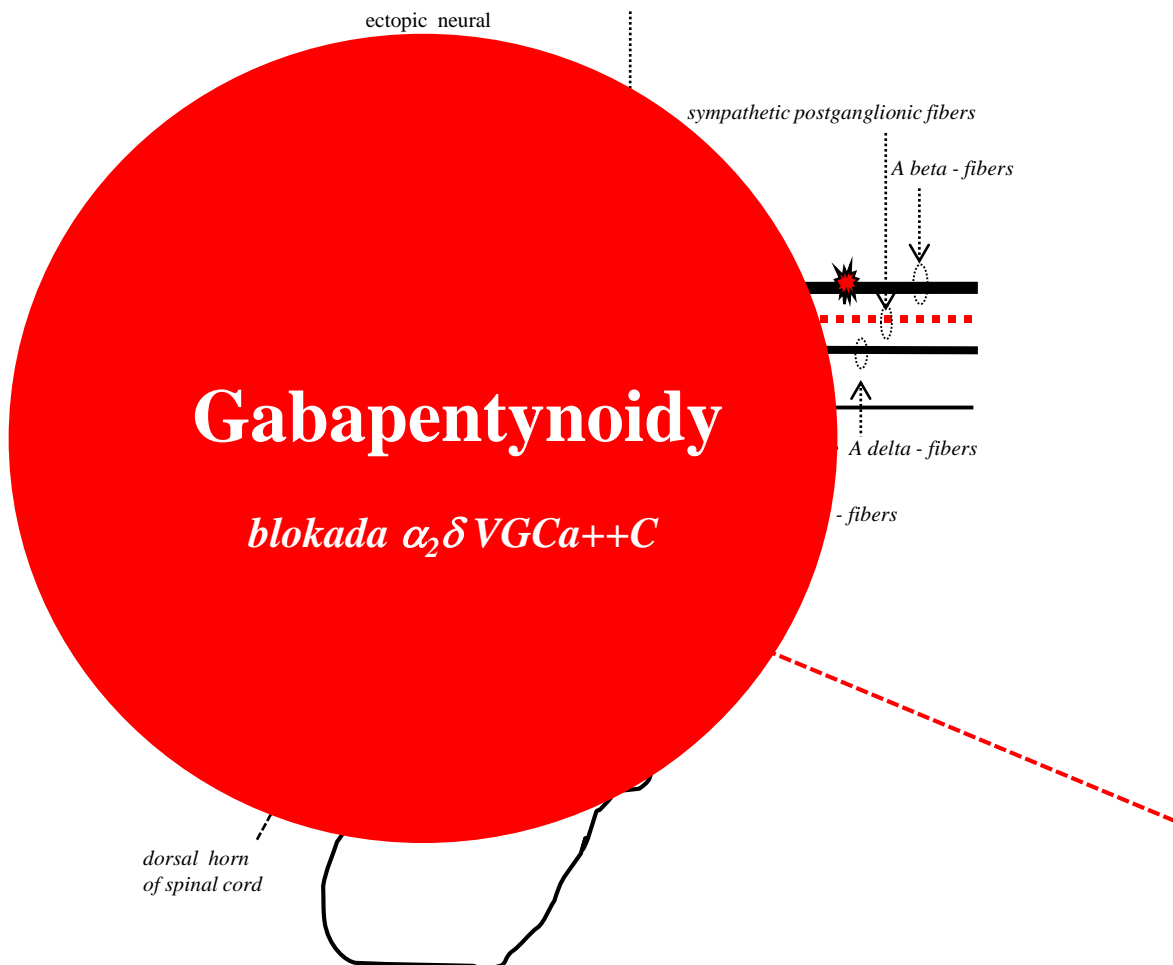
- fibers

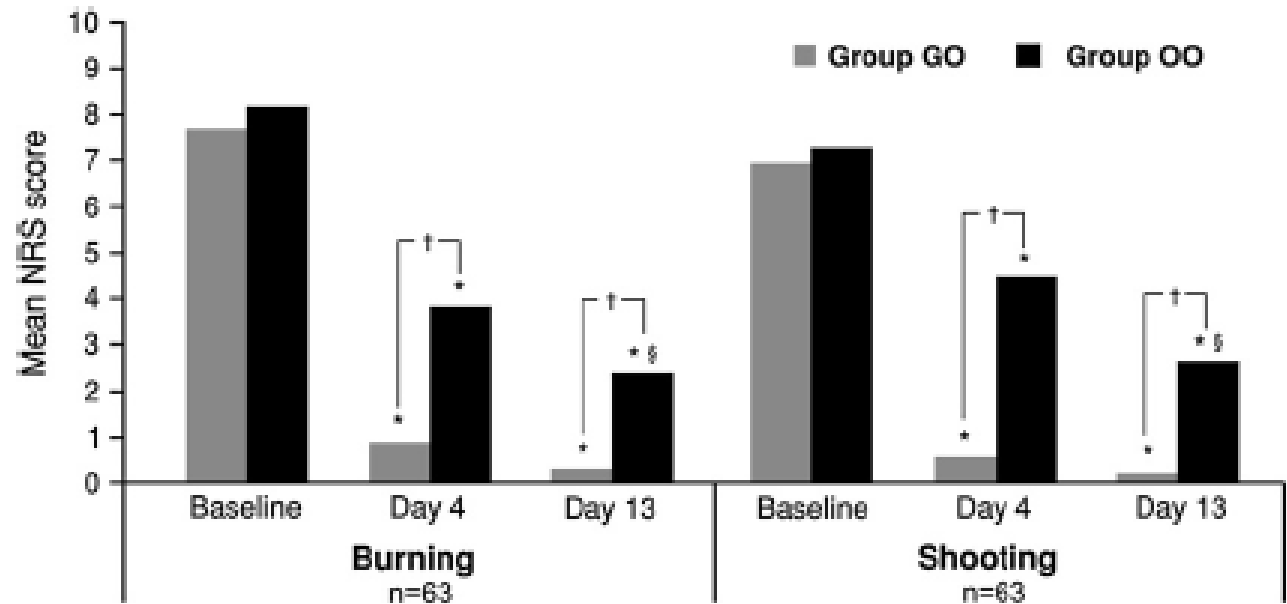
**Gabapentynoidy**

*blokada  $\alpha_2\delta$  VGCa<sup>++</sup>C*

dorsal horn of spinal cord

**pobudzenie neuronów nocyceptywnych oraz alodynia**





\*p<0.001, vs. baseline; †p<0.001, vs. Day 4; ‡p=0.0001 for intergroup comparison

Fig. 1. Change in mean NRS scores throughout the study period.

Table 3

The Number of Patients Reporting Adverse Events

	Group GO		Group OO		P
	n	%	n	%	
Constipation	0	0.0	7	21.8	
Dizziness	4	12.9	4	12.5	
Nausea/vomiting	1	3.2	6	18.7	
Sedation	4	12.9	2	6.2	
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>29.0</b>	<b>19</b>	<b>59.4</b>	<b>0.015</b>

# Porównanie gabapentyny i pregabaliny

## GABAPENTYNA

- Niższa specyficzność wiązania z receptorem  $\alpha$ -2delta kanału wapniowego
- Wskazana w obwodowym bólu neuropatycznym, brak wskazań do leczenia bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego.
- Nieliniowa farmakokinetyka, wraz z przyrostem dawki brak wprost proporcjonalnego przyrostu skuteczności w bólu neuropatycznym

## PREGABALINA

- Wyższa specyficzność wiązania z receptorem  $\alpha$ -2delta kanału wapniowego
- Wskazana zarówno w obwodowym jak i ośrodkowym bólu neuropatycznym, co ma istotne znaczenie u pacjentów z bólem towarzyszącym chorobie nowotworowej
- Liniowa farmakokinetyka, wraz z przyrostem dawki, wprost proporcjonalny przyrost skuteczności w bólu neuropatycznym

# Porównanie gabapentyny i pregabaliny

## GABAPENTYNA

- Większe ryzyko interakcji z innymi stosowanymi lekami:
  - **leki nasenne nasilają** senność i ataksję po gabapentynie
  - **leki z grupy antacida** zmniejszają wchłanianie gabapentyny z przewodu pokarmowego
  - **morfina** zwiększa stężenie osoczowe gabapentyny; ma to szczególne znaczenie w leczeniu bólu o charakterze nocycyptywno-neuropatycznym np. u pacjentów z bólem towarzyszącym chorobie nowotworowej

## PREGABALINA

- Lek nie wchodzi w klinicznie istotne interakcje z innymi lekami stosowanymi w polifarmakoterapii.
- Małe ryzyko występowania polekowych działań niepożądanych, lek z wyboru w bólu neuropatycznym u pacjentów w podeszłym wieku z uwagi na niewielkie ryzyko indukowania objawów niepożądanych

# Porównanie gabapentyny i pregabaliny

## GABAPENTYNA

- Większe w porównaniu do pregabaliny ryzyko występowania działań niepożądanych, szczególnie ze strony OUN
- Początek działania po 30 dniach

## PREGABALINA

- Brak skuteczności działania gabapentyny w bólu neuropatycznym nie limituje skuteczności pregabaliny u tego samego pacjenta
- Początek działania po 7-10 dniach



# Drabina analgetyczna WHO

Tramadol  
Kodeina  
DHC



MF, FNT, Oksykodon, Tapentadol  
Buprenorfina, Metadon,



III st. silne opioidy +  
analgetyki nieopiodowe  
+/- leki uzupełniające

Paracetamol  
(Metamizol)  
NLPZ



II st. słabe opioidy +  
analgetyki nieopiodowe  
+/- leki uzupełniające

*Jeśli ból nie ustąpił lub  
nasila się NRS=7-10*

I st. analgetyki  
nieopiodowe +/- leki  
uzupełniające

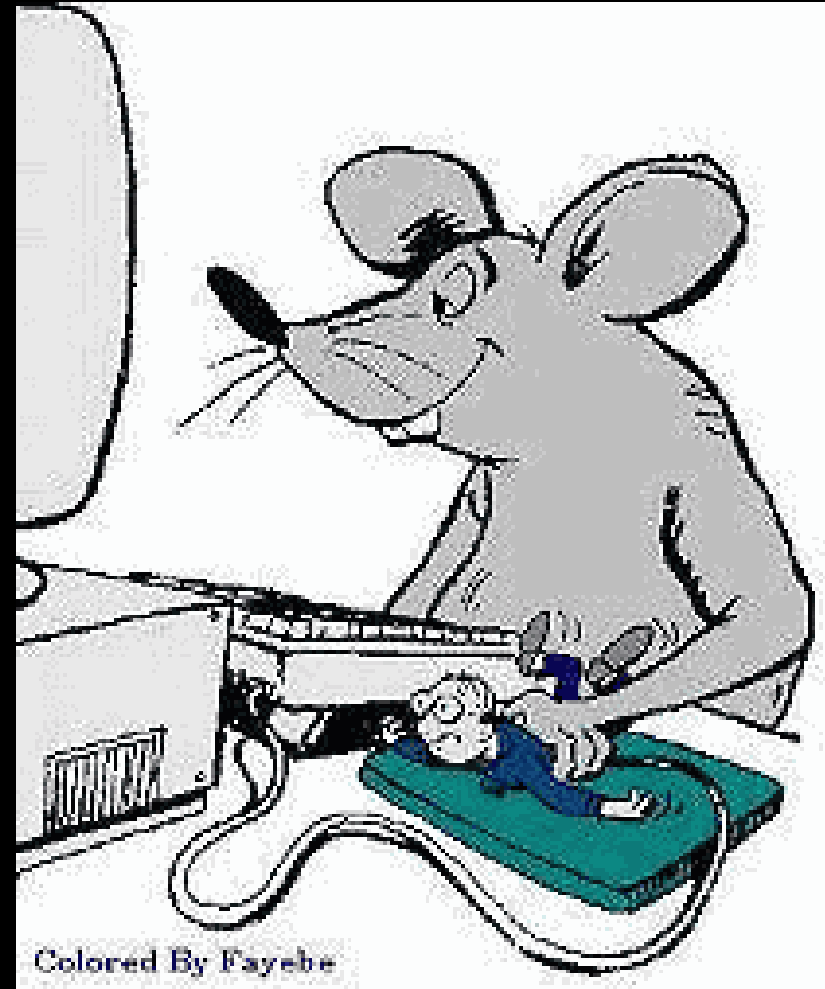
*Jeśli ból nie ustąpił lub  
nasila się NRS=4-6*

*Jeśli ból nie ustąpił lub  
nasila się NRS= 1-3*



# Pamiętaj !!!

... korzyściach wynikających z rotacji opiodów...



# Problemy z długotrwanie stosowanymi opioidami

- **Objawy niepożądane** (co najmniej jeden) **> 82%** chorych: senność (ok.40%), zaparcie (ok.37%), zmęczenie (ok.36%), zawroty głowy (ok. 27%)
- **Tolerancja**
- **Zwiększone ryzyko złamań (2,7x)**
- **Zwiększone ryzyko zawału (1,28x, MF:1,71x)**
- **Uzależnienie; niezamierzone przedawkowanie; śmierć**
- Liczba zgonów po opioidach wzrosła **6x w roku 2008 (14800)** w porównaniu z latami 90-tymi, **ale zużycie opioidów wzrosło ponad 7- krotnie**
- Wg analizy 160 zgonów (*Potomkowsky*) **>83%** brało dodatkowo inne leki: BDZ (33%); alkohol (18%); kokainę (16%); heroinę (11%); miorelaksanty (4%)

*K. Sanders i wsp. J Pain 2012,13(3): 266-275*

*Lin Li i wsp. Am J of Epid. 2013;4*

*E. Michna i wsp. Pain Med.. 2014;15: 79-92*

# Appraising the WHO analgesic ladder on its 20<sup>th</sup> anniversary

wywiad z Kathleen Foley

Przewodnicząca WHO

Expert Committee on Cancer Pain Relief and Active Supportive Care (1982-1998)

- „by mouth” – doustnie
- „by the clock” – według zegara
- „by the ladder” – według drabiny
- „for the individual” – indywidualnie dla każdego
- „attention to detail” – z dbałością o szczegóły

# Skala oceny bólu

*NRS – numeryczna skala oceny bólu*



brak

łagodny ból

umiarkowany ból

bardzo silny ból

*Działanie docelowe – nasilenie bólu: 0 - 3 pkt*

# Nie tylko Evidence Based Medicine i NNT lecz także intuicja lekarska

