

Wysokińska, Olga, Żyga, Justyna, Małek, Anna, Zadrożna, Karolina, Iwaniszyn-Zapóloch, Klara. The role of coanalgesics in pain treatment. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(9):297-307. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.09.034>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/39628>
<https://zenodo.org/record/7040147>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 12.08.2022. Revised: 20.08.2022. Accepted: 01.09.2022.

The role of coanalgesics in pain treatment Rola koanalgetyków w leczeniu bólu

Olga Wysokińska

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny w Lublinie nr 4
<https://orcid.org/0000-0002-9679-9958>
e-mail: okwysokinska@gmail.com

Justyna Żyga

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie
Poland
<https://orcid.org/0000-0001-5453-1235>
contact: 1996.zyga@gmail.com

Anna Małek

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny w Lublinie nr 4
<https://orcid.org/0000-0003-0484-9960>
e-mail: anna.k.malek@gmail.com

Karolina Zadrożna

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny w Lublinie nr 4
<https://orcid.org/0000-0002-2374-6994>
e-mail: zadrozna.karolina@gmail.com

Klara Iwaniszyn-Zapóloch

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny w Lublinie nr 4
<https://orcid.org/0000-0003-1243-9021>
e-mail: klara.iwaniszyn@gmail.com

Autor korespondencyjny:

Olga Wysokińska

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny w Lublinie nr 4
<https://orcid.org/0000-0002-9679-9958>
e-mail: okwysokinska@gmail.com

Abstract

Introduction

Pain management plays an important role in many fields of medicine. The basis of treatment is pharmacotherapy with typical analgesics such as NSAIDs, paracetamol and opioids, nonetheless due to their inadequacy and numerous side effects, drugs from other groups that act as coanalgesics are increasingly being used.

State of knowledge

The analysis of the effectiveness and use of individual pharmaceuticals for the treatment of pain is possible based on knowledge of basic aspects of the formation and reception of pain stimuli. In the whole process of transmission of nociceptive stimuli, receptors, which are the point of action of most of the drugs discussed in this article, play a special role.

Conclusions

A number of studies have proven that coanalgesics treatment in patients suffering from postoperative pain make it possible to reduce the doses of opioids used, which is clearly associated with a reduction in the incidence of nausea, vomiting, intestinal peristalsis disorders, as well as infections in the postoperative period, and reduces the risk of complications and allows for a shorter period of hospitalization. Coanalgesics also have applications in the treatment of chronic and neuropathic pain, where typical analgesics often fail to produce satisfactory results.

Key words: pain treatment, coanalgesics, neuropathic pain, postoperative pain

Streszczenie

Wstęp

Leczenie bólu odgrywa istotną rolę w wielu dziedzinach medycyny. Podstawą leczenia jest farmakoterapia z zastosowaniem typowych leków przeciwbólowych, takich jak NLPZ, paracetamol i opioidy, jednak ze względu na ich niedoskonałość i liczne działania niepożądane coraz częściej sięga się po leki z innych grup, które pełnią rolę koanalgetyków.

Stan wiedzy

Analiza skuteczności i zastosowania poszczególnych farmaceutyków w celu leczenia bólu jest możliwa w oparciu o znajomość podstawowych aspektów dotyczących powstawania i odbierania bodźców bólowych. W całym procesie transmisji bodźców nocyceptywnych szczególną rolę odgrywają receptory, będące punktem uchwytu działania większości omawianych w tym artykule leków.

Wnioski

W wielu badaniach udowodniono, że stosowanie koanalgetyków u pacjentów cierpiących na ból pooperacyjny pozwala na zmniejszenie dawek stosowanych opioidów, co wyraźnie wiąże się ze zmniejszeniem częstości występowania nudności, wymiotów, zaburzeń perystaltyki jelit, a także zakażeń w okresie pooperacyjnym oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań i pozwala na skrócenie okresu hospitalizacji. Koanalgetyki mają zastosowanie również w

leczeniu bólu przewlekłego i neuropatycznego, w których typowe leki przeciwbólowe często nie dają zadowalających efektów.

Słowa kluczowe: leczenie bólu, koanalgetyki, ból neuropatyczny, ból pooperacyjny

Wstęp

Leczenie bólu jest interdyscyplinarną dziedziną medycyny, której znaczenie z każdym rokiem jest bardziej doceniane we wszystkich gałęziach medycyny i nie jest kojarzone już wyłącznie z chirurgią i leczeniem bólu pooperacyjnego. Niezwykle istotne znaczenie odgrywa w medycynie paliatywnej i leczeniu pacjentów chorych na nowotwory, a także w bólach neuropatycznych oraz chorobach neurologicznych, na przykład w przewlekłych bólach głowy oraz dyskopatii kręgosłupa, a także w chorobach reumatoidalnych.

Podstawą leczenia bólu jest farmakoterapia, z zastosowaniem takich grup leków, jak: opioidy oraz analgetyki nieopiodowe takie jak: paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), metamizol. Dodatkowo rośnie zastosowanie leków koanalgetycznych w leczeniu bólu, poza ich charakterystyką produktu leczniczego, są to: lidokaina; siarczan magnezu; leki alfa2-adrenomimetyczne takie jak klonidyna i deksmedetomidyna; leki przeciwpadaczkowe takie jak gabapentyna, pregabalina; kortykosteroidy takie jak deksametazon, metyloprednizolon, betametazon, hydrokortyzon; ketamina [1]. W leczeniu bólu przewlekłego oraz neuropatycznego stosowane są z kolei leki przeciwdepresyjne: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA): amitryptylina, imipramina, klomipramina, doksepina, nortryptylina, desipramina; czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne: maprotylina, mirtazapina; inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI): fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina, citalopram; inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI): wenlafaksyna, duloksetyna, milnacipram, sibutramina; inhibitory monoaminooksydazy (MAO) [2,8]. Trwają również badania nad zastosowaniem w leczeniu bólu przewlekłego kannabinoidów [1]. Istotne znaczenie odgrywają także metody niefarmakologiczne, do których należą: analgezje miejscowe, blokady nerwów obwodowych oraz blokady centralne. W ostatnich latach coraz częściej mówi się także o roli odgrywanej w leczeniu bólu przez psychoterapię [3].

Cel i metoda

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie najnowszych doniesień dotyczących roli zastosowania koanalgetyków w leczeniu różnych rodzajów bólu na podstawie przeglądu bazy PubMed oraz Google Scholar w latach 1980-2022.

Fizjologia bólu

Analiza skuteczności poszczególnych farmaceutyków w leczeniu bólu nie może zostać przeprowadzona bez zrozumienia złożoności mechanizmów patofizjologicznych bólu. Bardzo dużą rolę odgrywają tutaj obecne w ludzkim organizmie receptory bólowe, których pierwotną funkcją jest informowanie o stanie zagrożenia spowodowanego uszkodzeniem tkanek z naruszeniem ich ciągłości lub bez lub też o istnieniu zagrożenia takim uszkodzeniem. Według podstawowej klasyfikacji opartej na roli receptorów bólowych wyróżnia się: -ból nocyceptywny (receptorowy): mechaniczny, zapalny, trzewny - dochodzi do niego na skutek pobudzenia receptorów lub też w wyniku zmniejszenia progu ich pobudliwości -ból

neuropatyczny (pozareceptorowy) - rozwija się on w przypadku uszkodzenia struktur układu nerwowego;

-ból psychogeny - ból, którego podłożem nie jest uszkodzenie tkanek [4].

Ból można również sklasyfikować ze względu na kryterium czasowe, wyróżniamy tutaj ból ostry oraz ból przewlekły, trwający powyżej 3 miesięcy, pomimo zakończenia procesu gojenia tkanek [5].

Pojawienie się bodźca bólowego wyzwała szereg reakcji, które mają na celu ochronę uszkodzonego miejsca przed dalszym urazem tkanek poprzez ograniczenie ruchomości oraz możliwe efektywną regenerację. Bodźce bólowe przewodzone są drogami włókien nerwowych typu C oraz typu A-d [6]. Włókna typu C w przeciwieństwie do włókien typu A-d nie posiadają osłonki mielinowej, stąd ich średnica, a także wynikająca z tego prędkość przewodzenia bodźców jest znacznie mniejsza. Ból przewodzony przez włókna typu C jest trudny do zlokalizowania, ma charakter rwący, pulsujący. Z kolei w przypadku przewodzenia przez włókna typu A-d mówi się o bólu dobrze zlokalizowanym [6]. Do najważniejszych receptorów bólowych obecnych na zakończeniach włókien typu C należą receptory opioidowe (μ, κ, δ) [7], które z kolei są prawie nieobecne na zakończeniach włókien typu A-d. Aby lepiej scharakteryzować receptory odbierające bodźce bólowe, będące punktami uchwytu działania leków przeciwbólowych należy wyróżnić wśród nich dwie grupy: receptory presynaptyczne oraz receptory postsynaptyczne. Do receptorów presynaptycznych należą receptory: opioidowe μ, κ, δ , alfa2-adrenergiczne, GABA B oraz serotoninowe 5-HT3 i 5-HT2. Z kolei receptorami postsynaptycznymi są receptory: NMDA (N-metyl-D-asparaginianowe), AMPA (modyfikowane przez układ GABA), NK-1 (receptory dla substancji P). Zagęszczenie receptorów NMDA jest szczególnie duże w rogach przednich rdzenia kręgowego. Pobudzenie tych receptorów przez glutaminian wyzwała dokomórkowy napływ jonów wapnia co w efekcie propaguje impulsację bólową. Receptory NMDA są również związane z powstaniem sensytyzacji ośrodkowej, odpowiadającej za zjawiska hiperalgezji i allodyni [19]. Przekąźnictwo bodźca bólowego zaczyna się od pobudzenia receptorów obecnych na zakończeniach włókien czuciowych. Następnie pobudzenie rozprzestrzenia się w kierunku rogów tylnych rdzenia kręgowego i w efekcie dociera do zakończenia synaptycznego, gdzie dochodzi do pobudzenia receptorów presynaptycznych. Na skutek tego do przestrzeni synaptycznej zostają uwolnione zmagazynowane w pęcherzykach presynaptycznych przekaźniki bólowe, takie jak glutamina oraz substancja P. Transmitery te wiążą się następnie z receptorami postsynaptycznymi, pobudzając je [6]. Działanie większości leków przeciwbólowych opiera się na modulacji pobudliwości powyższych receptorów. Jednak istnieją również inne obszary, które są obszarem działania leków przeciwbólowych: rogi tylne rdzenia kręgowego, śródmózgowie, rdzeń przedłużony, a także ośrodki korowe [6]. Ze śródmózgowia i rdzenia przedłużonego wywodzi się droga zstępująca hamująca, która za pomocą neuroprzekaźników takich jak serotonina i noradrenalina blokuje przewodzenie impulsów bólowych do ośrodkowego układu nerwowego [9]. Jest ona więc miejscem uchwytu dla leków zwiększających przekąźnictwo serotoninergiczne i noradrenergiczne, takich jak SSRI oraz SNRI. Dodatkowo droga zstępująca podlega regulacji przez układ GABA oraz układ opioidoergiczny [10].

Metody oceny bólu

Prawidłowa oraz efektywna ocena bólu u pacjenta jest kolejnym niezwykle ważnym aspektem związanym z leczeniem bólu. Stosowanie walidowanych skal umożliwia obserwowanie odpowiedzi na wdrożone postępowanie oraz pozwala na adekwatną korektę dawek bądź rodzaj stosowanych substancji i metod. Do preferowanych w subiektywnej ocenie poziomu odczuć bólowych u dorosłych pacjentów skal należą:

- NRS - skala numeryczna, składająca się z sześciu stopni (0-5) lub z jedenastu stopni (0-11);
- VRS - skala werbalna zawierająca cztery punkty;
- VAS - skala wizualno - analogowa (0-10 cm oraz 0-100 mm) [1].

Ocena natężenia bólu powinna być przeprowadzana zarówno w spoczynku jak i w sytuacjach mogących potęgować odczucia bólowe, takie jak wszelki ruch, głęboki oddech, kaszel, spożywanie płynów i posiłków i tym podobne. Należy również ocenić ból przed zastosowaniem interwencji, na przykład przed podaniem leku oraz w określonym czasie po podaniu.

Lidokaina

Lidokaina ma zastosowanie w okresie okołoperacyjnym. Podawana dożylnie pozwala na zminimalizowanie potrzebnych dawek opioidów lub też pozwala zrezygnować z nich całkowicie [1]. Mechanizm działania lidokainy polega na modulowaniu przewodzenia w obwodowym układzie nerwowym oraz zapobieganiu sensytyzacji (obniżeniu progu pobudliwości) obwodowej i środkowej [11], natomiast nie ma właściwości zmniejszających odczuwanie ostrego bólu nocyceptywnego [12,13,14]. Mimo tego lidokaina ma zastosowanie w leczeniu bólu pooperacyjnego, prawdopodobnie w oparciu o hamowanie powstawania samoistnych pobudzeń w uszkodzonych nerwach, co jest istotą bólu neuropatycznego [15]. Dodatkową korzyścią z zastosowania lidokainy w okresie okołoperacyjnym jest zmniejszenie częstości nudności oraz wymiotów, a także przyspieszenie powrotu czynności przewodu pokarmowego, co jest zauważalne zwłaszcza w chirurgii jamy brzusznej [16,17, 18]

Leki alfa2-adrenomimetyczne - klonidyna i deksmedetomidyna

Klonidyna oraz deksmedetomidyna to substancje pobudzające receptory alfa2-adrenergiczne w ośrodkowym układzie nerwowym. W efekcie pobudzenia tych receptorów dochodzi do hamowania uwalniania glutaminianu i substancji P przez komórki nerwowe w rogu tylnym rdzenia kręgowego oraz noradrenaliny w miejscu sinawym. Dzięki zastosowaniu klonidyny i deksmedetomidyny w okresie okołoperacyjnym uzyskuje się zmniejszenie natężenia bólu w okresie pooperacyjnym, co pozwala na zmniejszenie dawek stosowanych opioidów i skutkuje zmniejszeniem częstości wymiotów [20,21]. Do najczęstszych objawów niepożądanych wywoływanych przez leki alfa2-adrenomimetyczne należą: hipotensja, bradykardia oraz sedacja [1].

Leki przeciwpadaczkowe - gabapentyna, pregabalina;

Działanie gabapentyny oraz pregabaliny polega na hamowaniu hiperalgezji i allodyni. Mechanizm działania gabapentynoidów opiera się na zmniejszeniu nadpobudliwości neuronów w rogach tylnych rdzenia kręgowego, która rozwija się w po uszkodzeniu tkanek [1] Leki te hamują uwalnianie neuroprzekaźników pobudzających (np. substancji P) z pęcherzyków presynaptycznych do przestrzeni synaptycznych obecnych w rdzeniu kręgowym. Mimo tego, że leki przeciwpadaczkowe nie wywierają istotnego wpływu na modulację bólu nocyceptywnego, mają zastosowanie w okresie okołoperacyjnym, ponieważ ból neuropatyczny jest w różnym stopniu składową bólu pooperacyjnego.

Gabapentynoidy pozwalają na zmniejszenie dawek opioidów stosowanych w okresie pooperacyjnym. Do działań niepożądanych wywoływanych przez gabapentynę i pregabalinę należą sedacja, zawroty głowy oraz zaburzenia widzenia [22].

Siarczan magnezu

Siarczan magnezu działa jako antagonist receptorów NMDA obecnych zarówno w obwodowym jak i ośrodkowym układzie nerwowym [23]. Ma również działanie przeciwzapalne, manifestujące się poprzez spadek stężenia w osoczu IL-6 (interleukine 6) oraz TNF-alfa (tumor necrosis factor alfa)[24]. Siarczan magnezu podawany w połączeniu ze stosowaną dożylnie morfiną pozwala zmniejszyć dobowe zapotrzebowanie na nią jednak nie wpływa to na częstość nudności oraz wymiotów[25].

Kortykosteroidy

Kortykosteroidy dzięki swojemu działaniu przeciwzapalnemu hamują syntezę prostaglandyn, leukotrienów i cytokin prozapalnych, do której dochodzi w wyniku uszkodzenia tkanek. Deksametazon jest powszechnie stosowany jako element premedykacji w celu redukcji ryzyka wystąpienia pooperacyjnych nudności i wymiotów. Lek ten ma również zastosowanie w leczeniu przeciwbólowym. Przy podaniu w okresie przedoperacyjnym pozwala na zmniejszenie dolegliwości bólowych w spoczynku jak i w ruchu oraz umożliwia zredukowanie dawek stosowanych opioidów [26].

Ketamina

Ketamina jest antagonistą receptora NMDA. Ma zastosowanie w zapobieganiu rozwojowi przetrwałego bólu pooperacyjnego, a także w zapewnieniu stabilności hemodynamicznej w okresie okołoperacyjnym lub też u pacjenta po urazie [27]. Do korzyści z zastosowania ketaminy należy działanie rozszerzająco na oskrzela, brak hamowania odruchów z górnych dróg oddechowych [28,29,], blokowanie aktywacji cytokin prozapalnych [31], a także zmniejszenie częstości i nasilenia nudności i wymiotów [32]. Ze względu na swoje działanie przeciwdepresyjne polegające na blokadzie glutaminergicznej oraz indukcji czynnika BDNF (brain - derived neurotrophic factor), ketamina ma również zastosowanie u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii, jako lek mogący zapobiegać rozwojowi zespołu stresu pourazowego [33,34]. Jest również wykorzystywana w leczeniu ostrego bólu w medycynie ratunkowej i medycynie pola walki, zwłaszcza w ciężkich urazach klatki piersiowej, brzucha oraz w urazach kończyn [35,36]. Zaleca się stosowanie ketaminy w dawkach subanastetycznych, co pozwala na zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ketaminy, takich jak zwiększone wydzielanie śliny, przyspieszenie akcji serca, wzrost ciśnienia tętniczego, wzrost ciśnienia śródczaszkowego, a także objawy psychozy i majaczenie [37].

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA)

Leki przeciwdepresyjne mają zastosowanie w leczeniu bólu neuropatycznego, a także w przypadku bólu receptorowego współistniejącego z depresją. Jedną z grup leków najczęściej stosowanych są trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Mechanizm ich działania polega na hamowaniu zwrotnego wchłaniania noradrenaliny i serotoniny z przestrzeni synaptycznej w obszarze rdzenia kręgowego. Prowadzi to do aktywowania endogennych układów antynocyceptywnych. Dodatkowo TCA wykazują działanie antagonistyczne w stosunku receptora NMDA, wpływają też inhibicyjnie na kanały sodowe oraz zwiększają podatność na przeciwbólowe działanie opioidów. Ponadto mają działanie

sympatykolityczne, przeciwłękowe oraz zmniejszające napięcie mięśniowe. Istotną wadą stosowania TCA jest stosunkowo wysokie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, do których należy: suchość w jamie ustnej, zaparcia, zaburzenia w oddawaniu moczu, podwójne widzenie, a także sedacja i hipotonia ortostatyczna.[38] Szczególną ostrożność w stosowaniu TCA należy zachować u pacjentów w podeszłym wieku oraz z chorobami układu sercowo-naczyniowego[39].

Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny - wenlafaksyna, duloksetyna

Leki z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) działają poprzez hamowanie wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny z przestrzeni synaptycznej. Najczęściej wykorzystywane są wenlafaksyna i duloksetyna, ze względu na wysoką skuteczność w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, bólu dolnego odcinka kręgosłupa, bólach barku oraz w fibromialgii [40]. Wiele badań potwierdza skuteczność wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego występującego w neuralgii popółpaścowej i cukrzycowej [41]. Jak dotychczas nie potwierdzono jednoznacznie korzyści, które uzasadniałyby stosowanie SNRI w leczeniu bólu pooperacyjnego [42,43].

Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny - fluoksetyna

Kolejną wykorzystywaną często w leczeniu bólu neuropatycznego grupą leków są inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI). Mechanizm ich działania opiera się na hamowaniu wychwyty serotoniny z przestrzeni synaptycznej. Są podejmowane próby wykorzystania fluoksetyny w leczeniu bólu przewlekłego u pacjentów cierpiących na fibromialgię, jednak brak jest jednoznacznych dowodów na zasadność tego rodzaju terapii. SSRI mają natomiast zastosowanie w leczeniu depresji towarzyszącej zespołom przewlekłego bólu [44].

Wnioski

Należy podkreślać niezwykle ważną rolę leczenia bólu w medycynie, ponieważ przewlekły ból jest jednostką chorobową samą w sobie i znacząco wpływa na obniżenie jakości życia pacjentów, a także sprzyja powstawaniu wielonarządowych powikłań - od obniżenia nastroju i bezsenności, poprzez zaburzenia metaboliczne, hormonalne aż po zaburzenia kardiologiczne - zwłaszcza podwyższone ciśnienie tętnicze krwi. Zastosowanie w leczeniu bólu koanalgetyków pozwala zmniejszyć dawki typowych leków przeciwbólowych (takich jak opioidy, NLPZ, paracetamol), co wiąże się z istotnym spadkiem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych farmakoterapii. Stosowanie koanalgetyków odgrywa również ważną rolę w okresie okołoperacyjnym, w którym istotą działań jest utrzymanie u pacjenta stanu homeostazy. Uzyskanie tego jest możliwe dzięki odpowiedniej analgezji, sedacji, blokadzie aferentnej transmisji bodźców do ośrodkowego układu nerwowego, zniesieniu odrychów, a także utrzymaniu stabilności hemodynamicznej i odpowiedniej perfuzji tkankowej. W okresie pooperacyjnym, a także pourazowym najważniejsze działania opierają się na zapewnieniu efektywnej analgezji i stabilności hemodynamicznej. Podstawą farmakoterapii w tym okresie są leki opioidowe, jednak coraz częstsze doniesienia na temat ich działań niepożądanych skłaniają do ograniczenia ich stosowania. Opioidy mogą indukować immunosupresję, co wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia zakażeń w okresie pooperacyjnym.[45] Do działań niepożądanych wywoływanych przez opioidy należy również rozwój hiperalgezji indukowanej zwanej paradoksem opioidowym, co prowadzi do

narastania nasilenia bólu mimo zwiększania dawek opioidów []. Inne skutki uboczne leków opioidowych to nudności, wymioty, a także zaburzenia perystaltyki jelit. Wymienione działania niepożądane leków opioidowych pogarszają w znacznym stopniu komfort pacjentów, a także wydłużają czas hospitalizacji i sprzyjają wystąpieniu powikłań pooperacyjnych, dlatego niezwykle istotne jest ich ograniczanie lub też całkowita eliminacja (OFA, opioid free anaesthesia/analgesia). Jest to możliwe dzięki zastosowaniu multimodalnego postępowania terapeutycznego z zastosowaniem leków koanalgetycznych.[46,47,48]

Bibliografia

- [1] Misiołek H, Zajączkowska R, Daszkiewicz A, et al. Postoperative pain management — 2018 consensus statement of the Section of Regional Anaesthesia and Pain Therapy of the Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy, the Polish Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the Polish Association for the Study of Pain and the National Consultant in Anaesthesiology and Intensive Therapy. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2018;50(3).
- [2] dr. n. med. Anna Przeklasa-Muszyńska Koanalgetyki w leczeniu bólu przewlekłego 18.09.2015
- [3] Jan Dobrogowski Niefarmakologiczne metody leczenia bólu
- [4] Wordliczek J., Dobrogowski J. Leczenie bólu. PZWL, Warszawa 2007: 11–27.;
- [5] Jan Dobrogowski, Renata Zajączkowska, Julian Dutka, Jerzy Wordliczek Patofizjologia i klasyfikacja bólu Pol. Przegl. Neurol 2011;7(1):20-30.
- [6] Zbigniew Żylicz¹, 2, Małgorzata Krajnik² 1 Hospice Rozenheuvel w Rozendaal, Holandia 2 Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Jak powstaje ból? Neurofizjologia bólu dla początkujących The mechanisms of pain. Pain neurophysiology for beginnersPolska Medycyna Paliatywna 2003, 2, 1, 49–56 Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1644–115X
- [7] Shang Y, Filizola M. Opioid receptors: Structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling. *Eur J Pharmacol*. 2015 Sep 15;763(Pt B):206-13. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.05.012. Epub 2015 May 14. PMID: 25981301; PMCID: PMC4584181.
- [8] Jarosław Woron^{1,2}, Anna Adamczyk³, Małgorzata Malec-Milewska⁴, Joanna Jakowicka-Wordliczek⁵ Stosowanie koanalgetyków u pacjentów z bólem neuropatycznym w przebiegu choroby nowotworowej
- [9] Stucky CL, Gold MS, Zhang X. Mechanisms of pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Oct 9;98(21):11845-6. doi: 10.1073/pnas.211373398. Epub 2001 Sep 18. PMID: 11562504; PMCID: PMC59728..
- [10] Ren K, Dubner R. Descending modulation in persistent pain: an update. *Pain*. 2002 Nov;100(1-2):1-6. doi: 10.1016/s0304-3959(02)00368-8. PMID: 12435453.
- [11] Kranke P, Jokinen J, Pace NL, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(7): CD009642, doi: 10.1002/14651858.CD009642. pub2, indexed in Pubmed: 26184397.

- [12] Abram SE, Yaksh TL. Systemic lidocaine blocks nerve injury-induced hyperalgesia and nociceptor-driven spinal sensitization in the rat. *Anesthesiology*. 1994; 80(2): 383–91; discussion 25A, indexed in Pubmed: 8311320.
- [13] Rowlingson JC, DiFazio CA, Foster J, et al. Lidocaine as an analgesic for experimental pain. *Anesthesiology*. 1980; 52(1): 20–22, indexed in Pubmed: 7352640. 63. Boas RA, [
- [14] Dirks J, Fabricius P, Petersen KL, et al. The effect of systemic lidocaine on pain and secondary hyperalgesia associated with the heat/capsaicin sensitization model in healthy volunteers. *Anesth Analg*. 2000; 91(4): 967–972, indexed in Pubmed: 11004058.
- [15] Araujo MC, Sinnott CJ, Strichartz GR. Multiple phases of relief from experimental mechanical allodynia by systemic lidocaine: responses to early and late infusions. *Pain*. 2003; 103(1-2): 21–29, indexed in Pubmed: 12749955
- [16] Houweling PL, Molag ML, van Boekel RLM, et al. Postoperative pain treatment' practice guideline revised. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2013; 157(49): A7005, indexed in Pubmed: 24299631.
- [17] Marret E, Rolin M, Beaussier M, et al. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg*. 2008; 95(11): 1331–1338, doi: 10.1002/bjs.6375, indexed in Pubmed: 18844267.
- [18] Vigneault L, Turgeon AF, Côté D, et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*. 2011; 58(1): 22–37, doi: 10.1007/s12630-010-9407-0, indexed in Pubmed: 21061107.
- [19] Gonda X. Basic pharmacology of NMDA receptors. *Curr Pharm Des*. 2012; 18(12): 1558–1567, indexed in Pubmed: 22280436
- [20] Blandszun G, Lysakowski C, Elia N, et al. Effect of perioperative systemic α_2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012; 116(6): 1312–1322, doi: 10.1097/ALN.0b013e31825681cb, indexed in Pubmed: 22546966.
- [21] Bernard JM, Hommeril JL, Passuti N, et al. Postoperative analgesia by intravenous clonidine. *Anesthesiology*. 1991; 75(4): 577–582, indexed
- [22] Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2011; 106(4): 454–462, doi: 10.1093/ bja/aer027, indexed in Pubmed: 21357616.
- [23] Gonda X. Basic pharmacology of NMDA receptors. *Curr Pharm Des*. 2012; 18(12): 1558–1567, indexed in Pubmed: 2228043
- [24] Petrenko AB, Yamakura T, Sakimura K, et al. Defining the role of NMDA receptors in anesthesia: are we there yet? *Eur J Pharmacol*. 2014; 723: 29–37, doi: 10.1016/j.ejphar.2013.11.039, indexed in Pubmed: 24333550.
- [25] Murphy JD, Paskaradevan J, Eisler LL, et al. Analgesic efficacy of continuous intravenous magnesium infusion as an adjuvant to morphine for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis. *Middle East J Anaesthesiol*. 2013; 22(1): 11–20, indexed in Pubmed: 2383384
- [26] Oliveira GDe, Almeida M, Benzon H, et al. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain. *Anesthesiology*. 2011; 115(3): 575–588, doi: 10.1097/aln.0b013e31822a24c2

- [27] Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2016; 32(2): 160–167, doi: 10.4103/0970-9185.182085, indexed in Pubmed: 27275042.
- [28] Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2016; 32(2): 160–167, doi: 10.4103/0970-9185.182085, indexed in Pubmed: 27275042.
- [29] Iacobucci GJ, Visnjevac O, Pourafkari L, et al. Ketamine: an update on cellular and subcellular mechanisms with implications for clinical practice. *Pain Physician.* 2017; 20(2): E285–E301, indexed in Pubmed: 28158165.
- [30] Parashchanka A, Schelfout S, Coppens M. Role of novel drugs in sedation outside the operating room: dexmedetomidine, ketamine and remifentanyl. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014; 27(4): 442–447, doi: 10.1097/ACO.0000000000000086, indexed in Pubmed: 24762954.
- [31] Ali HM, Mokhtar AM. Effect of single compared to repeated doses of intravenous S(+) ketamine on the release of pro-inflammatory cytokines in patients undergoing radical prostatectomy. *Anesth Essays Res.* 2017; 11(2): 282–286, doi: 10.4103/aer.AER_28_17, indexed in Pubmed: 28663607
- [32] Vadivelu N, Schermer E, Kodumudi V, et al. Role of ketamine for analgesia in adults and children. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2016; 32(3): 298–306, doi: 10.4103/0970-9185.168149, indexed in Pubmed: 27625475.
- [33] Haile CN, Murrough JW, Iosifescu DV, et al. Plasma brain derived neurotrophic factor (BDNF) and response to ketamine in treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014; 17(2): 331–336, doi: 10.1017/S1461145713001119, indexed in Pubmed: 24103211.
- [34] Kelmendi B, Adams TG, Yarnell S, et al. PTSD: from neurobiology to pharmacological treatments. *Eur J Psychotraumatol.* 2016; 7: 31858, indexed in Pubmed: 27837583.
- [35] Pourmand A, Mazer-Amirshahi M, Royall C, et al. Low dose ketamine use in the emergency department, a new direction in pain management. *Am J Emerg Med.* 2017; 35(6): 918–921, doi: 10.1016/j.ajem.2017.03.005, indexed in Pubmed: 28285863
- [36] Petz L, Tyner S, Barnard Ed, et al. Prehospital and en route analgesic use in the combat setting: a prospectively designed, multicenter, observational study. *Military Medicine.* 2015; 180(3S): 14–18, doi: 10.7205/milmed-d-14-00383
- [37] Mihaljević S, Pavlović M, Reiner K, Čačić M. Therapeutic Mechanisms of Ketamine. *Psychiatr Danub.* 2020 Autumn-Winter;32(3-4):325-333. doi: 10.24869/psyd.2020.325. PMID: 33370729.
- [38] Jerzy Wordliczek^{1, 2}, Renata Zajączkowska^{3, 4}, Jan Dobrogowski^{1, 2} Farmakologiczne leczenie bólu neuropatycznego *Polski Przegląd Neurologiczny* 2011, tom 7, 1, 39–48
- [39] Stahl S.M., *Stahl's essential psychopharmacology.* Cambridge University Press, Cambridge 2013.
- [40] Jarosław Woron^{1,2}, Anna Adamczyk³, Małgorzata Malec-Milewska⁴, Joanna Jakowicka-Wordliczek⁵ Stosowanie koanalgetyków u pacjentów z bólem neuropatycznym w przebiegu choroby nowotworowej *Palliative Medicine in Practice* Vol 8, No 2 (2014)
- [41] Aiyer R, Barkin RL, Bhatia A. Treatment of Neuropathic Pain with Venlafaxine: A Systematic Review. *Pain Med.* 2017 Oct 1;18(10):1999-2012. doi: 10.1093/pm/pnw261. PMID: 27837032.

- [42] de Oliveira Filho GR, Kammer RS, Dos Santos HC. Duloxetine for the treatment acute postoperative pain in adult patients: A systematic review with meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2020 Aug;63:109785. doi: 10.1016/j.jclinane.2020.109785. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32179396.
- [43] Schnabel A, Weibel S, Reichl SU, Meißner M, Kranke P, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM, Meyer-Frießem CH. Efficacy and adverse events of selective serotonin noradrenaline reuptake inhibitors in the management of postoperative pain: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2021 Dec;75:110451. doi: 10.1016/j.jclinane.2021.110451. Epub 2021 Jul 23. PMID: 34311244.
- [44] Walitt B, Urrútia G, Nishishinya MB, Cantrell SE, Häuser W. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jun 5;2015(6):CD011735. doi: 10.1002/14651858.CD011735. PMID: 26046493; PMCID: PMC4755337.
- [45] Plein LM, Rittner HL. Opioids and the immune system — friend or foe. *Br J Pharmacol.* 2018; 175(14): 2717–2725, doi: 10.1111/bph.13750, indexed in Pubmed: 28213891. 123.
- [46] Weber L, Yeomans DC, Tzabazis A. Opioid-induced hyperalgesia in clinical anesthesia practice: what has remained from theoretical concepts and experimental studies? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017; 30(4): 458–465, doi: 10.1097/ACO.0000000000000485, indexed in Pubmed: 28590258.
- [47] Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, et al. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *Br J Anaesth.* 2014; 112(5): 906–911, doi: 10.1093/bja/aet551, indexed in Pubmed: 24554545.
- [48] Cata JP, Bugada D, De Andrés J. Opioid less perioperative care. *Minerva Anesthesiol.* 2017; 83(3): 315–320, indexed in Pubmed: 27824241.