

©Borgis

*Małgorzata Malec-Milewska

Leczenie bólu u chorych w wieku podeszłym

Pain treatment in the elderly

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. W. Orłowskiego, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
p.o. Kierownika Kliniki: dr med. Małgorzata Malec-Milewska

Słowa kluczowe

ból ostry, ból przewlekły, farmakokinetyka leków, nieopiodowe leki przeciwbólowe, opiodowe leki przeciwbólowe, leki adiuwantowe, zespoły bólu przewlekłego związane z wiekiem (osteoartroza, osteoporoza, PHN, PDN, ból towarzyszący chorobie nowotworowej)

Key words

acute pain, chronic pain, age-related nervous system changes, age-related pharmacokinetics, paracetamol, non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), opioids, adjuvant therapy, osteoarthritis, PHN, PDN, cancer pain

Adres/address:

*Małgorzata Malec-Milewska
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. W. Orłowskiego CMKP
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel. +48 502-622-052
lmilewski@post.pl

WPROWADZENIE

Starzenie się jest nieodwracalnym, dynamicznym procesem fizjologicznym zachodzącym w rozwoju osobniczym człowieka. Światowa Organizacja Zdrowia WHO (World Health Organization) za początek starości uznaje 60. rok życia i wyróżnia trzy zasadnicze jej etapy: 60.-75. r.ż. – wiek podeszły (wczesna starość), 75.-90. r.ż. – wiek starczy (późna starość), powyżej 90. r.ż. – wiek sędziwy (długowieczność) (1, 2). Pacjenci powyżej 60. r.ż. nie stanowią jednolitej populacji. Wybór i dawkowanie leków przeciwbólowych u chorych w przedziale wiekowym 60-75 lat (pod warunkiem, że nie występuje u nich niewydolność nerek i wątroby) nie różni się od postępowania u chorych młodszych (3).

Streszczenie

Ból to nieprzyjemne, subiektywne doznanie czuciowe i emocjonalne. Najprostszym podziałem bólu jest podział na ból ostry i przewlekły. Ból ostry jest niezależny od wieku i dotyczy około 5% populacji. Ból przewlekły występuje średnio u 27% populacji, ale odsetek ten znacząco wzrasta z wiekiem, by u chorych powyżej 65. roku życia wynosić około 50%. Dolegliwości bólowe u osób w wieku podeszłym dotyczą najczęściej: stawów kończyn, okolicy krzyżowo-lędźwiowej, kończyn dolnych i obwodowego układu nerwowego (neuralgia popółpaścowa – ang. *postherpetic neuralgia* (PHN), neuropatia cukrzycowa – ang. *painful diabetic neuropathy* (PDN)). Leczenie bólu u osób w wieku podeszłym wymaga szeregu modyfikacji w stosunku do leczenia stosowanego u osób młodszych, wynikających zarówno ze związanych z wiekiem zmian w układzie nocyceptywnym, jak również ze zmian w farmakokinetyce leków, spowodowanych zwiększeniem ilości tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem ilości wody. Konieczność zmiany wyboru i dawkowania leków wynika również z postępującego, fizjologicznego pogorszenia funkcji wątroby i nerek.

Summary

Pain is a sensory and emotional experience that is always unpleasant and subjective. The easiest way to classify pain is to differentiate between its acute and chronic form. Acute pain appears in up to 5% of the population and is not related to age. Its chronic form affects an average of 27% of population and its prevalence rapidly increases with age, to approx. 50% in patients older than 65 years.

The most common pain locations in the elderly are joints, lumbo-sacral area, lower extremities and peripheral nervous system (postherpetic neuralgia – PHN, painful diabetic neuropathy – PDN). Pain management in this group of patients requires some modifications to be introduced. It stems from altered nociception and different pharmacokinetics, the latter resulting from increased fat content and decreased total body water. Physiological, age-related deterioration of liver and kidney function may force us to choose a different medication and dose.

Większość chorych powyżej 75. r.ż. wymaga jednak modyfikacji zarówno w wyborze, jak i w dawkowaniu leków przeciwbólowych ze względu na zmiany w samym układzie nerwowym, które związane są z wiekiem, i zmiany w farmakokinetyce leków, związane ze zwiększeniem ilości tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem objętości wody oraz postępującym fizjologicznym pogorszeniem funkcji wątroby i nerek (4).

EPIDEMIOLOGIA BÓLU U OSÓB W WIEKU PODESZŁYM

Ból ostry (pooperacyjny, pourazowy) występuje u około 5% populacji i jest niezależny od wieku. Ból przewlekły dotyka średnio 27% populacji i odsetek ten

gwałtownie wzrasta wraz z wiekiem pacjentów, aby powyżej 65. r.ż. dotykać około 50% chorych (5, 6). Potwierdza to fakt, że częstość wizyt u lekarza spowodowanych dolegliwościami bólowymi u chorych powyżej 65. r.ż. w porównaniu z pacjentami pomiędzy 18. i 30. rokiem życia wzrasta z 75 do 400/1000 wizyt. **Dolegliwości bólowe u osób w wieku podeszłym dotyczą najczęściej: stawów (50-75%), okolicy krzyżowo-lędźwiowej (> 50%), kończyn dolnych (około 50%) i obwodowego układu nerwowego (PHN, PDN) (5-12%).** Bóle głowy, jamy brzusznej, klatki piersiowej i twarzy występują najczęściej w grupie wiekowej 45-55 lat, a częstość ich występowania zmniejsza się wraz z wiekiem (7).

ZMIANY ZWIĄZANE Z WIEKIEM

W obrębie układu nerwowego wraz z wiekiem zachodzi szereg zmian. Najmniej zmieniają się receptory obwodowe. **Duże zmiany zachodzą natomiast we włóknach nerwowych i w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).** Włókno nerwowe przewodzi bodźce nerwowe znacznie wolniej (obniżenie amplitudy potencjału czynnościowego), a w OUN zmniejsza się stężenie neuroprzebieżników. Zmianom morfologicznym, elektrofizjologicznym i neurochemicznym prowadzącym do upośledzenia przewodnictwa sygnału bólowego nie towarzyszą jednak wyraźne zmiany wrażliwości na bodźce bólowe. Spowodowane jest to prawdopodobnie równoległe zachodzącymi procesami upośledzenia zstępujących mechanizmów kontroli bólu (układ opioidowy, noradrenergiczny, serotonergiczny, cholinergiczny, gabaergiczny, kanabinoidowy i adenozyne). Dodatkowo, ból może usprawiedliwiać (wobec siebie i innych) często znaczne upośledzenie fizyczne, zmuszające do poszukiwania pomocy innych osób. Zachowania bólowe sprzyjają poszukiwaniu odurzeń miłości i zainteresowania ludzi z najbliższego otoczenia (rodziny, lekarza rejonowego). **Cierpienie jest zawsze dużo bardziej dotkliwe, jeżeli rodzina, służba zdrowia i przedstawiciele opieki społecznej przestają interesować się losem starszego człowieka (7).**

Zaawansowany wiek wiąże się ze zwiększeniem ilości tkanki tłuszczowej oraz zmniejszeniem objętości wody. Prowadzi to do zwiększenia dystrybucji leków lipofilnych, np. fentanylu (opóźnienie początku działania leku i obniżenie szybkości jego eliminacji). W przypadku leków hydrofilnych takich jak np. morfina dochodzi do zmniejszenia objętości dystrybucji (podwyższenie stężenia leków hydrofilnych – nasilenie działań niepożądanych).

Powyżej 50. r.ż. z prędkością 1% na rok obniża się „indeks sercowy”, co powoduje wydłużenie czasu krążenia, wychwytu i dystrybucji leków oraz pogorszenie funkcji wątroby i nerek, czyli narządów kluczowych dla metabolizmu i wydalania większości leków przeciwbólowych. Fizjologiczne pogorszenie funkcji wątroby i nerek wpływa na farmakokinetykę leków przeciwbólowych, w tym na

początek ich działania, szybkość eliminacji oraz okres półtrwania. Zmniejszona masa wątroby i obniżony przepływ krwi przez ten narząd wraz z obniżonymi stężeniami monoooksygenaz i cytochromów powodują 30-40% redukcję eliminacji leków metabolizowanych w wątrobie. Aby zapobiec kumulacji tych leków u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie u chorych z przewlekłą chorobą wątroby, konieczne jest zmniejszenie ich dawek lub wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami. Z wiekiem dochodzi również do pogorszenia funkcji nerek. Należy pamiętać, że u osób w wieku podeszłym rozpoznanie upośledzenia funkcji nerek nie może być postawione w oparciu o pomiary stężenia kreatyniny surowicy krwi, ze względu na równoczesny ubytek masy mięśniowej. Ważnym parametrem oceniającym stopień wydolności nerek jest przesączanie kłębuszkowe. Ocena stopnia wydolności nerek ma znaczenie dla leków wydalanych przez nerki, np. morfiny, kodeiny, dihydrokodeiny (DHC) (4).

CZYNNIKI OGRANICZAJĄCE SKUTECZNĄ TERAPIĘ BÓLU U OSÓB W WIEKU PODESZŁYM

Czynnikami ograniczającymi skuteczną terapię bólu u osób w wieku podeszłym są:

- zaburzenia poznawcze, problemy z pamięcią, pogorszenie wzroku i słuchu, które prowadzić mogą do trudności z realizacją zaleceń lub nawet do nieprawidłowego stosowania leków,
- schorzenia współistniejące mogące ograniczać stosowanie niektórych analgetyków,
- leki stosowane w chorobach współistniejących w połączeniu z lekami przeciwbólowymi mogą być przyczyną występowania objawów niepożądanych,
- problemy finansowe mogą sprawiać trudności w zakupie leków, które nie są refundowane (7).

METODY OCENY BÓLU

Miarą jakości leczenia bólu jest fakt, jak ból ten jest oceniany. Dla chorych w wieku podeszłym najbardziej zrozumiała i łatwa do oceny jest skala numeryczna NRS (ang. *Numeric Rating Scale*), wg której 0 oznacza zupełny brak bólu, natomiast 10 – ból największy do wyobrażenia. Według tej skali wszystko, co przekracza 3 punkty (niezależnie czy jest to ból ostry, czy przewlekły), oceniamy jako złą kontrolę bólu. Ocena natężenia bólu pozwala dobrać leki z odpowiedniego szczebla drabiny analgetycznej, a wnikliwa jego ocena w trakcie terapii pozwala ocenić skuteczność leczenia.

U chorych z zaburzeniami poznawczymi sugerowaną przez IASP (International Association for the Study of Pain – Międzynarodowe Towarzystwo Badania Bólu) jest skala obserwacyjna Doloplus-2. Oceniamy w niej 10 parametrów zebranych w trzech podgrupach:

- a) reakcje somatyczne (5 parametrów): uskarżanie się, przyjmowanie postawy ciała chroniącej przed

bólem, chronienie bolesnego obszaru, wyraz twarzy, zaburzenia snu,

- b) reakcje psychomotoryczne (2 parametry): mycie i/lub ubieranie, mobilność,
- c) reakcje psychosocjalne (3 parametry): komunikatywność, życie społeczne, problemy z zachowaniem.

Każdy z parametrów oceniany jest od 0 do 3 punktów (zakres wyników: 0-30). Za próg wskazujący na występowanie bólu, który wymaga włączenia leków przeciwbólowych, przyjęto 5 punktów (7).

FARMAKOTERAPIA BÓLU U CHORYCH W WIEKU PODESZŁYM

Drabina analgetyczna

Wyróżniamy trzy stopnie drabiny analgetycznej:

- I stopień drabiny WHO: analgetyk nieopiodowy (niesteroidowy lek przeciwzapalny – NLPZ, paracetamol) +/- koanalgetyki +/- leki łagodzące objawy niepożądane,
- II stopień drabiny WHO: słaby opiod +/- analgetyk nieopiodowy +/- koanalgetyki +/- leki łagodzące objawy niepożądane,
- III stopień drabiny WHO: silny opiod +/- analgetyk nieopiodowy +/- koanalgetyki +/- leki łagodzące objawy niepożądane.

W bólu o niewielkim nasileniu leczenie rozpoczyna się od paracetamolu lub NLPZ, jeżeli nie ma przeciwwskazań do ich zastosowania. Jeśli efekt jest niezadowalający lub ból się nasila, należy przejść na wyższy stopień drabiny analgetycznej. Do opiodów II stopnia drabiny analgetycznej zaliczamy: kodeinę, dihydrokodeinę i tramadol oraz bardzo niskie dawki morfiny i oksykodonu. Do opiodów III stopnia drabiny należą: morfina, oksykodon, fentanyl, buprenorfina, metadon i tapentadol. W przypadku nasilonych dolegliwości bólowych za najskuteczniejszą metodę rozpoczęcia leczenia silnym opiodem uważa się klasyczne miareczkowanie przy zastosowaniu preparatów morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (alternatywą może być oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu). Po ustaleniu zapotrzebowania na morfinę o natychmiastowym uwalnianiu należy rozważyć jej zamianę na preparat o kontrolowanym uwalnianiu: morfinę doustnie, fentanyl przezskórnie, oksykodon doustnie lub buprenorfina przezskórnie (w trzech ostatnich – uwzględniając przeliczenie na dawki równoważne) oraz zabezpieczyć chorego w dawki ratunkowe, np. morfiny o natychmiastowym uwalnianiu; zazwyczaj 5-20%, dawki dobowej (uwzględniając dawki równoważne) (8, 9). Spośród analgetyków nieopiodowych lekiem z I szczebla drabiny analgetycznej, preferowanym u pacjentów w wieku podeszłym, jest paracetamol (10).

Paracetamol (acetaminofen)

Pomimo tego, że paracetamol został odkryty ponad sto lat temu i jest szeroko stosowany w lecznictwie od ponad 50 lat, mechanizm jego działania w dalszym ciągu nie został do końca wyjaśniony. Prawdopodob-

nie działa on głównie ośrodkowo poprzez hamowanie syntezy tlenu azotu, aktywowanie układu opioidowego, serotoninowego i kanabinoidowego (CB1). Nadal dyskutowany jest wpływ paracetamolu na syntezę prostaglandyn na poziomie OUN. Paracetamol jest najpopularniejszym i najczęściej stosowanym lekiem przeciwgorączkowym i przeciwbólowym na świecie, głównie ze względu na niewielkie ryzyko wywoływania działań niepożądanych i dowiedzioną skuteczność analgetyczną, aczkolwiek pozbawiony jest działania przeciwzapalnego, dlatego też nie został zaliczony do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Paracetamol przyjmowany w zakresie dawki terapeutycznej jest dobrze tolerowany. Działanie toksyczne występuje przede wszystkim w następstwie przedawkowania lub przewlekłego stosowania. Metabolizm paracetamolu odbywa się głównie w wątrobie, dlatego też należy zachować ostrożność w przypadku osób z czynną chorobą wątroby, długotrwałe nadużywających alkoholu i tych ze zubożeniem zapasów glutaminy (wygodzenie, niedożywienie, zakażenie HIV).

Należy pamiętać, że dawka 4 g/dobę może być zbyt wysoka dla chorych z niską masą ciała, a także u chorych o zwiększonym ryzyku działania hepatotoksycznego paracetamolu po łącznym zastosowaniu tego leku z induktorami enzymów CYP450 (rifampicyną, fenytoiną, karbamazepiną i barbituranami). Należy także pamiętać o znacznym ryzyku interakcji między paracetamolem i warfaryną, a skutkiem tej interakcji może być wzrost ryzyka krwawień (11).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne są najczęściej stosowanymi lekami w praktyce klinicznej, nie tylko w terapii bólu. Po to, aby maksymalizować korzyści terapeutyczne i minimalizować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, należy zdać sobie sprawę, że wybór NLPZ nie może być przypadkowy i musi on uwzględniać nie tylko główny mechanizm działania, jakim jest hamowanie aktywności cyklooksygenazy, ale także efekty pozacyklooksygenazowe oraz indywidualnie oszacowane ryzyko wystąpienia polekowych działań niepożądanych. NLPZ wykazują działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne i przeciwgorączkowe. Główny mechanizm ich działania polega na blokowaniu syntezy prostaglandyn, poprzez wpływ na cyklooksygenazy. Istnieją dwie izoformy cyklooksygenazy: konstytutywna (COX1) i indukowana (COX2). COX1 występuje w organizmie w warunkach fizjologicznych (płytki krwi, śluzówka żołądka, nerki, endotelium) i bierze udział w przemianie kwasu arachidonowego do prostaglandyny E2 i I2. Działa cytoprotekcyjnie na przewód pokarmowy, wpływa korzystnie na przepływ krwi w nerkach oraz reguluje funkcje płytek krwi. COX2 – izoforma indukowana – powstaje najczęściej w następstwie działania endotoksyny lub cytokin pozapalnych: IL1, TNF- α (ang. *tumor necrosis factor*). Jest odpowiedzialna za powstawanie prostaglandyn indu-

kujących wzrost przepuszczalności naczyń, obrzęk i ból. Należy jednak zaznaczyć, że COX2 występuje również w warunkach fizjologicznych (konstytutywna COX2) w OUN i komórkach kanalików nerkowych (zawiaduje prawidłową funkcją układu renina-angiotensyna-aldosteron). Obecność COX2 stwierdzono także w obszarze gojącego się owrzodzenia przewodu pokarmowego oraz w trakcie zapalenia indukowanego infekcją *Helicobacter pylori*. W 2002 roku odkryto kolejną cyklooksygenazę, którą nazwano COX3. Jest ona izomerem COX1 i występuje m.in. w OUN, a jej aktywność jest hamowana przez niskie stężenie metamizolu i niektórych NLPZ, np. diklofenaku. Poza wpływem na cyklooksygenazy NLPZ wykazują także efekt hamowania czynnika jądrowego NF- κ B, regulującego proces transkrypcji genów kodujących m.in. prozapalnie działające cytokiny. Efekt przeciwzapalny NLPZ jest związany również z aktywacją przez tę grupę leków układu lipoksyn (zwłaszcza lipoksyny A), które są endogennymi mediatorami przeciwzapalnymi. NLPZ mają również zdolność hamowania ekspresji NOS (syntazy tlenu azotu), a także mogą hamować syntezę selektyn oraz wpływać na apoptozę komórek uczestniczących w progresji zapalenia.

Niektóre NLPZ wykazują zdolność hamowania przechodzenia leukocytów przez ścianę naczyń do miejsca zapalenia w tkankach (nimesulid, diklofenak, indometacyna, ketoprofen, meloksykam). Nimesulid zmniejsza także przyleganie neutrofilów do śródbłonka oraz zmniejsza produkcję wolnych rodników tlenowych, przez co hamuje obumieranie chondrocytów. Kwas acetylosalicylowy, ketoprofen i naproksen hamują elastazę wydzielaną przez neutrofile w miejscu zapalenia, a lornoksykam (xerorapid) hamuje produkcję interleukiny 1, 6 i TNF- α , a także silnie hamuje NOS. NLPZ (zwłaszcza ibuprofen) mogą zwiększać uwalnianie β -endorfin. Mają też (zwłaszcza ketoprofen) zdolność do modulacji nadrdzeniowych szlaków cholinergicznym (11-13).

Paradoksalnie NLPZ, leki obciążone wieloma działaniami niepożądanymi, niekorzystnymi zwłaszcza dla chorych w wieku podeszłym, są przez pacjentów postrzegane jako bezpieczne. Jednakże ryzyko powikłań, często groźnych dla życia, jest wysokie (dodatkowo rośnie po przekroczeniu maksymalnych dawek lub stosowaniu łącznie więcej niż jednego NLPZ-u). Dotyczy to zwłaszcza ryzyka rozwoju niewydolności krążenia, niewydolności nerek i krwawienia z przewodu pokarmowego.

Największe ryzyko uszkodzenia śluzówki przewodu pokarmowego wykazują: ketoprofen, piroksykam, indometacyna i naproksen (ten ostatni zwłaszcza w stosunku do dolnego odcinka przewodu pokarmowego). NLPZ obniżają skuteczność działania wszystkich grup leków hipotensyjnych, pogłębiając jednocześnie ich efekt nefrotoksyczny. Łączne stosowanie NLPZ z aspiryną budzi wiele wątpliwości (anto-

gonizowanie przeciwplatek działania aspiryny). Stosowanie NLPZ w skojarzeniu z aspiryną, glikokortykosteroidami (GKS) lub doustnymi difosforanami zwiększa ryzyko owrzodzeń żołądka i dwunastnicy oraz krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego. W przypadku skojarzenia NLPZ z GKS najmniejsze ryzyko związane jest ze stosowaniem deksametazonu. Wynika to głównie z faktu, że lek ten nie posiada aktywności mineralokortykoidowej. Zwiększone ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego opisywano również u pacjentów leczonych NLPZ w skojarzeniu z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, SSRI (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*) i inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, SNRI (ang. *serotonin noradrenaline reuptake inhibitors*), które zmniejszają wychwyty zwrotne serotoniny przez płytki krwi, osłabiając ich zdolności zlepne. **Ryzyko krwawień jest też wyższe u chorych przyjmujących preparaty heparyny, także drobnocząsteczkowe. Stosowanie NLPZ z doustnymi antykoagulantami zwiększa 6-13 razy ryzyko wystąpienia krwawiącego wrzodu żołądka i dwunastnicy, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym i u pacjentów, u których wartość wskaźnika INR (ang. *international normalized ratio*) jest niestabilna.** NLPZ mogą wpływać na farmakokinetykę doustnych antykoagulantów, między innymi poprzez wypieranie tych ostatnich z połączeń z albuminami. Większość NLPZ charakteryzuje się wysokim stopniem wiązania z albuminami (97-99,5%). Za szczególnie obecnie niezalecany NLPZ, zwłaszcza dla pacjentów w wieku podeszłym, uznano popularny w Polsce diklofenak. Jego stosowanie u pacjentów po incydentach naczyniowych, jak i u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego incydentu, powoduje zwiększone ryzyko ostrego udaru mózgu i zawału mięśnia sercowego.

NLPZ stanowią ważny element uśmierzenia bólu w narządzie ruchu. Wszystkie struktury stawowe poza chrząstką są bogato unerwione, dlatego ból ten cechuje zwykle duże natężenie. Główną rolę w procesie powstawania obwodowego bólu zapalnego odgrywiają prostaglandyny, dlatego też NLPZ, których podstawowy mechanizm działania polega na blokowaniu ich syntezy, stanowią ważny składnik w leczeniu tego rodzaju bólu. Stężenie NLPZ, jakie uzyskuje on w surowicy krwi, wyznacza jego działanie przeciwbólowe, a stężenie leku w strukturach stawu (np. błonie maziowej, chrząstce) wyznacza jego działanie przeciwzapalne.

Interesujące wydaje się, zwłaszcza u chorych w wieku podeszłym, miejscowe podawanie NLPZ jako formy leczenia wspomagającej efekt przeciwbólowy, ewentualnie przeciwzapalny. Ich efekt wykorzystuje się zwłaszcza w ostrych bólach mięśniowo-szkieletowych. Stwierdzono, że penetracja leku przez skórę zależy od ilości i postaci leku. Liczne badania kliniczne dowiodły, że po podaniu NLPZ miejscowo na skórę stężenie leku w surowicy osiąga zaledwie 5-15% wartości, które uzyskujemy po podaniu systemowym. Nie zmienia tego faktu wielokrotność podań. Penetrację leków można

poprawić za pomocą ultradźwięków i jonoforezy. Koncentracja NLPZ po klasycznym podaniu przezskórnym jest w chrząstce stawowej i łąkotkach 4-7 razy większa, a w pochewkach ścięgnistych i w kaletkach maziowych nawet kilkadziesiąt razy większa niż po podaniu NLPZ drogą doustną. W bólu zapalnym celowym wydaje się połączenie terapii miejscowej z NLPZ podanym drogą doustną. Połączenie obu dróg podania zapewni właściwą penetrację leku do wszystkich struktur stawowych i zwiększy gwarancję zahamowania procesu zapalnego, a uzyskana takim połączeniem możliwość redukcji dawki NLPZ stosowanego systemowo wpłynie korzystnie na poprawę bezpieczeństwa terapii. Podsumowując, NLPZ u pacjentów w wieku podeszłym powinny być stosowane bardzo rozważnie, po wnikliwej analizie potencjalnych korzyści związanych z poprawą funkcjonowania chorego i ryzyka pogorszenia stanu zdrowia, które może być następstwem stosowania NLPZ. **NLPZ u chorych w wieku podeszłym powinniśmy stosować tylko wtedy, gdy są konieczne, czyli w okresach zaostrzenia dolegliwości bólowych, krótko, a wybierać powinniśmy formy leków o krótkim okresie półtrwania** (11).

Opiodowe leki przeciwbólowe

Światowa Organizacja Zdrowia i Amerykańskie Towarzystwo Geriatryczne (American Geriatrics Society – AGS) zalecają u pacjentów w wieku podeszłym stosowanie opiodów jako leków pierwszego wyboru w umiarkowanym i silnym bólu przewlekłym. Niskie dawki silnych opiodów traktowane są jak leczenie na II szczeblu drabiny analgetycznej (10). **Podstawowe zasady leczenia opiodami chorych w wieku podeszłym to:**

1. Rozważny wybór leku opiodowego.
2. Rozpoczęcie leczenia od małych dawek i stopniowe, powolne ich zwiększanie: „start low and go slow”.
3. Wydłużanie czasu do podania kolejnej dawki lub redukcja dawki opiodu.
4. Stosowanie niższych dawek opiodu w schorzeniach nerek i wątroby.
5. Wybranie opiodu o kontrolowanym uwalnianiu, doustnie lub przezskórnie.
6. Dokładne monitorowanie terapii pod kątem jej skuteczności i bezpieczeństwa.
7. Zastosowanie opiodu traktować należy jako element multimodalnej strategii postępowania przeciwbólowego, np. u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową kręgosłupa i dużych stawów czy z bólem neuropatycznym.
8. Lek powinien być stosowany przez jeden zespół leczący (4).

Włączając opioidy, musimy pamiętać o włączeniu odpowiednio dobranego leku przeciwwymiotnego (dla danego opiodu), ze względu na fakt, iż prawie 60% chorych przez pierwszych kilka dni leczenia odczuwa nudności i/lub wymiotuje. Opioidy nasilają zaparcia; niezbędne jest włączenie profilaktyki przeciw-

zaparciowej. **W przypadku pojawienia się zaburzeń poznawczych należy ocenić stopień nawodnienia i poziom elektrolitów. Jeżeli zaburzenia poznawcze utrzymują się, należy dawkę opiodu zredukować, a w przypadku braku poprawy dokonać zmiany na inny opiod** (14).

ZWIĄZANE Z WIEKIEM CHOROBY WYWOŁUJĄCE BÓL

Wiek predysponuje do wielu chorób, których wspólnym objawem jest ból. Są nimi przede wszystkim: ból w narządzie ruchu (osteoartroza, osteoporoza), ból towarzyszący chorobie nowotworowej i obwodowe neuropatie (neuralgia popółpaścowa i neuropatia cukrzycowa) (1).

Choroba zwyrodnieniowa stawów – osteoartroza (OA)

OA polega na postępującej utracie chrząstki stawowej, której towarzyszy przebudowa podchrzęstnej warstwy kości oraz tworzenie się osteofitów. Choroba obejmuje ostatecznie wszystkie tkanki stawu i powoduje trwałe uszkodzenie strukturalne stawu i upośledzenie jego funkcji. OA charakteryzuje się bólem, sztywnością i zmniejszeniem ruchomości stawów. Po 65. r.ż. choroba dotyka 60% mężczyzn i 70% kobiet. Problem może dotyczyć jednego lub wielu stawów. Szczególnie predysponowane są duże stawy (biodrowy, kolanowy, barkowy) i stawy kręgosłupa (odcinek lędźwiowy i szyjny). Czynniki ryzyka OA są: wiek podeszły, płeć żeńska, czynniki genetyczne, nadwaga, statyczne obciążanie stawów, rodzaj wykonywanej pracy zawodowej i poziom aktywności fizycznej. Leczenie zachowawcze choroby zwyrodnieniowej to: edukacja chorego i jego rodziny, prawidłowe odżywianie (leczenie otyłości), ćwiczenia usprawniające, terapia fizykalna – TENS (ang. *transcutaneous nerves stimulation* – przezskórna stymulacja elektryczna nerwu), elektroterapia, krioterapia, laseroterapia, ultradźwięki, pole elektromagnetyczne, unikanie nadmiernych obciążeń stawów (stosowanie urządzeń pomocniczych: laska, kula łokciowa, wkładki korekcyjne do butów), psychoterapia (terapia poznawczo-behawioralna), leczenie przeciwbólowe (zasady leczenia oparte na trójstopniowej drabinie analgetycznej: paracetamol/paracetamol + tramadol/tramadol/niska dawka silnego opiodu/NLPZ systemowo w okresach zaostrzeń, NLPZ miejscowo), w przypadku dołączenia się komponentu neuropatycznego bólu tricykliczne leki przeciwdepresyjne TLPD, leki przeciwpadaczkowe, lidokaina w plastrach, leczenie wspomagające (siarczan glukozaminy, siarczan chondroityny, siarkledyna, kwas hialuronowy). Leczenie inwazyjne to natomiast wstrzyknięcia odstawowe (opioidy, leki znieczulające miejscowo, kwas hialuronowy, czynniki wzrostu, komórki macierzyste, steroidy – duże ryzyko powikłań takich jak: infekcja stawu, martwica tłuszczowa, zwapnienia, jałowa martwica głowy kości udowej) i leczenie operacyjne (artroskopia, osteotomia korekcyjna, transplantacje chrząstki, artrodeza stawu, endoprotezoplastyka stawu) (15).

Osteoporoza

Osteoporoza to układowa choroba szkieletu, charakteryzująca się zmniejszeniem masy kostnej i zaburzeniami mikroarchitektury tkanki kostnej, co skutkuje zwiększoną podatnością na złamania, nawet po niewielkim urazie. Na osteoporozę w Polsce choruje 3 miliony ludzi, 8 milionów jest tą chorobą zagrożonych, natomiast leczonych jest tylko 200 tysięcy osób. Czynniki ryzyka są: predyspozycje rodzinne, zaawansowany wiek, płeć żeńska, rasa biała i żółta, niska masa ciała, niedobór hormonów płciowych, dieta ubogowapniowa, niedobór witaminy D, mała aktywność fizyczna, alkoholizm, palenie tytoniu, nadmierne spożycie kawy, choroby współistniejące (między innymi nadczynność tarczycy, cukrzyca), leki, np. glikokortykoidy. Osteoporoza starcza jest nieodłącznym elementem procesu starzenia się. U osób po 65. r.ż. choroba występuje zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn (w populacji mężczyzn chorujących na osteoporozę leczonych jest tylko 10%). **Uogólniona osteoporoza wtórna towarzyszy wielu schorzeniom endokrynologicznym, układowym, niewydolności nerek oraz glikokortykoterapii.** Miejscowe osteoporozy wtórne powodują najczęściej długotrwałe unieruchomienie, choroby zapalne i urazy. Choroba długo przebiega bezobjawowo, zwykle do pierwszego złamania. W porę rozpoczęte leczenie może skutecznie spowalniać proces choroby i chroni przed złamaniami kości. Celem leczenia osteoporozy jest przede wszystkim uchronienie przed pierwszym i kolejnymi złamaniami, a nie tylko poprawa wyniku badania densytometrycznego. Regularne wykonywanie badań densytometrycznych pozwala monitorować skuteczność terapii. Leczenie osteoporozy polega na: edukacji pacjenta (zmiana stylu życia, dieta bogatowapniowa, identyfikacja i eliminacja czynników ryzyka), zapobieganiu upadkom (poprawa ogólnej sprawności ruchowej, korekta wad wzroku, odpowiednie obuwie, likwidacja dywaników i progów, maty przeciwpoślizgowe w łazience, unikanie używek i leków nasennych, dobre oświetlenie klatek schodowych itd.), kinezyterapii (ćwiczenia ogólno-usprawniające poprawiające koordynację ruchów), fizykoterapii (TENS, elektroterapia, laseroterapia, pole magnetyczne, krioterapia miejscowa i ogólnoustrojowa), zaopatrzeniu ortopedycznym ułatwiającym poruszanie się, farmakoterapii (suplementacja wapnia elementarnego, witaminy D, leki hamujące dalszą utratę tkanki kostnej: bisfosfoniany, ranelinian strontu, teryparatyd, raloksyfen, denosumab, hormonalna terapia zastępcza, leczeniu bólu zgodnym z zasadami trójstopniowej drabiny analgetycznej [jak w leczeniu OA] i leczeniu operacyjnym [stabilizacja złamań kości długich, wertebroplastyka, kyfoplastyka]) (15).

Ból towarzyszący chorobie nowotworowej

„Ból u chorego na nowotwór” ma zróżnicowany i złożony charakter. Może on mieć zarówno cechy bólu ostrego, jak i przewlekłego, receptorowego i niereceptorowego. **Najczęściej przyczyną bólu jest sam no-**

wotwór lub jego leczenie, ale również postępujące osłabienie, obniżenie odporności, wyniszczenie i choroby współistniejące. Uważna diagnostyka bólu, ustalenie jego przyczyn i mechanizmów powstawania jest podstawą skutecznej terapii. Zawsze należy zastanowić się, czy możliwe jest zastosowanie leczenia przyczynowego i/lub postępowania objawowego ukierunkowanego na miejsce powstawania i mechanizmy wywołujące ból. W dolegliwościach niezwiązanych bezpośrednio z chorobą podstawową postępowanie nasze nie różni się od tego, które stosujemy u pacjentów bez choroby nowotworowej (np. w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów). Ból bezpośrednio wynikający z rozrostu guza najczęściej ma charakter mieszany (somatyczny, trzewny, neuropatyczny, psychogeny). W bólu neuropatycznym niezbędne jest dołączenie koanalgetyków – np. leków z grupy przeciwdepresyjnych, przeciwdrgawkowych. Należy określić, czy u chorego występują nagłe incydenty zaostrzenia bólu, a jeśli tak, to czy mamy do czynienia z bólem przemijającym, czy ze złą kontrolą bólu „tła” lub też bólem „końca dawki”. „Ból u chorego na nowotwór” ma często komponentę psychogenną wynikającą z poczucia zagrożenia, lęku przed śmiercią i cierpieniem. Dlatego leczenie chorego na nowotwór musi być kompleksowe i powinno obejmować również sferę duchową i psychiczną.

Zasady leczenia bólów spowodowanych przez nowotwór:

1. Stosowanie analgetyków oraz innych leków (w zależności od wskazań: koanalgetyków i/lub leków łagodzących objawy niepożądane analgetyków) w oparciu o drabinę analgetyczną.
2. Postępowanie przeciwnowotworowe (np. radioterapia w bólach kostnych spowodowanych przerzutami do kości).
3. Rozważenie zasadności specyficznego postępowania ukierunkowanego na przyczynę bólu:
 - a. interwencyjnego (np. przeszłonna wertebroplastyka/kyfoplastyka w bólach spowodowanych przerzutami do kręgosłupa; blokady i zabiegi neurodestrukcyjne),
 - b. farmakologicznego (np. bisfosfoniany u chorych z przerzutami do kości).
4. Leczenie bólu przemijającego.
5. Metody wspomagające (np. fizjoterapia, terapia zajęciowa, psychoterapia).

Zgodnie ze standardami dotyczącymi farmakoterapii bólu przewlekłego u chorego na nowotwór, leki przeciwbólowe powinno się stosować doustnie, jeśli to możliwe (pamiętając o alternatywnych drogach podania leków, np. przeszłornej), według zegara (w przypadku bólu stałego – regularnie w odstępach czasowych zależnych od wybranego leku, ale z zapewnieniem dawek ratunkowych na wypadek nasilenia bólu) i zgodnie z drabiną analgetyczną (8, 9).

Neuralgia popółpaścowa

Na półpasiec choruje 20-30% populacji ludzi powyżej 65. roku życia. Neuralgia popółpaścowa (PHN)

występuje średnio u 9-15% chorych, którzy przebyli półpasiec. Częstość ta jednak gwałtownie rośnie z wiekiem, a u chorych powyżej 80. r.ż. PHN występuje prawie u każdego pacjenta. PHN to jednostronny ból zlokalizowany w obrębie dermatomów objętych zakażeniem wirusowym, utrzymujący się (lub nawracający) po przechorowaniu półpaśca i po zagojeniu się zmian skórnych, utrzymujący się powyżej 3 miesięcy. Ból w PHN może być stały lub napadowy i ma charakter palący, piekący, pulsujący lub ostry strzelający, jak „klucie nożem lub rażenie prądem”. Przebiega z zaostrzeniami spowodowanymi zimną i deszczową pogodą oraz stresem. Zwykle nasila się w godzinach wieczornych i w nocy. W PHN dochodzi również do zaburzeń czucia o typie alodynii, hiperalgezji i hipoestezji (16-18). Czynnikiem ryzyka wystąpienia PHN są: wiek, płęć żeńska, silny ból przed pojawieniem się wysypki, lokalizacja w zakresie 1 gałęzi nerwu V, zajęcie dermatomów, które ze sobą nie sąsiadują, cukrzyca, choroba nowotworowa lub inne choroby obniżające odporność w wywiadzie oraz bardzo ciężki przebieg ostrej fazy choroby, z dużym natężeniem bólu i zajęciem dużej liczby dermatomów. Ból może ustąpić samoistnie w ciągu kilku miesięcy, jednak u części chorych utrzymuje się latami i trwa do końca życia (18, 19).

W profilaktyce półpaśca i neuralgii popółpaścowej udokumentowano skuteczność szczepionki zawierającej osłabione żywe wirusy (Zostavax – zmniejszenie zapadalności na półpasiec o 61,1% i zmniejszenie ryzyka rozwoju PHN o 66,5%) (20). Zastosowanie leku przeciwwirusowego (acyklowir) do 48 godzin od pojawienia się zmian skórnych ogranicza namnażanie się wirusa w strukturach układu nerwowego i zmniejsza częstość występowania PHN. Także skuteczne uśmierzanie bólu w ostrej fazie choroby poprzez zastosowanie leków nieopioidowych, słabych lub silnych opioidów, blokad układu współczulnego, dożylnych wlewów lidokainy oraz leków z grupy przeciwdepresyjnych i przeciwdrgawkowych (zastosowanych u chorych z grupy ryzyka) zmniejsza częstość występowania PHN (21).

Postępowanie terapeutyczne u chorego z PHN zależy od charakterystyki bólu zgłaszanego przez pacjenta. Jeżeli występuje alodynia lub hiperalgezja, zalecane są powierzchniowo plastry z 5% lidokainą oraz blokady nasiętkowe 1% lidokainą lub blokady układu współczulnego w obszarze występowania bólu. W pozostałych przypadkach poleca się leki przeciwpadaczkowe: (gabapentyna, pregabalina), leki przeciwdepresyjne, zwłaszcza TLPD. TLPD są skuteczne w łagodzeniu bólu samoistnego z komponentem parzącym i parestezjami. Skuteczne mogą być również: SNRI (duloksetyna i wenlafaksyna), opioidy, szczególnie tramadol w dawce do 400 mg/dobę, lub silne opioidy (oksykodon, buprenorfina, metadon, morfina, fentanyl) (22-28). Mimo braku udokumentowanych dowodów na skuteczność blokad układu współczulnego w wielu ośrodkach są one stosowane. Skuteczność blokady jest tym większa, im wcześniej rozpocznie się jej stosowanie, co może wyni-

kać z zahamowania odpowiedzi wynikającej z nadwrażliwości uszkodzonych aksonów lub ich zakończeń na uwalnianą noradrenalinę (29, 30). W przypadku braku skuteczności kolejnych pojedynczych leków możliwe jest zastosowanie farmakoterapii skojarzonej, łącząc leki z różnych grup terapeutycznych (31).

Neuropatia cukrzycowa (PDN)

Przez neuropatię cukrzycową rozumiemy podmiotowe i przedmiotowe objawy dysfunkcji obwodowego układu nerwowego u pacjenta z cukrzycą, po wykluczeniu innych możliwych przyczyn neuropatii. PDN to postępujący zanik włókien nerwowych mogący obejmować zarówno nerwy somatyczne, jak i autonomiczne, jako wynik uszkodzenia mikrokrążenia. PDN to najczęstsze powikłanie cukrzycy, występuje ono u prawie 50% chorych. Czynnikiem ryzyka są: przewlekła hiperglikemia i stopień jej nasilenia, czas trwania choroby, wiek, otyłość, palenie papierosów, nadużywanie alkoholu, nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia. U wielu osób neuropatia przebiega bezobjawowo, co stwarza ryzyko urazów stóp spowodowanych deficytem czucia. Jeżeli pojawiają się objawy bólowe i ubytkowe, pogarsza to znacznie jakość życia pacjenta. Jeżeli wystąpi neuropatia autonomiczna z zajęciem układu krążenia, choremu grozi nagłe zatrzymanie krążenia.

Przewlekła polineuropatia czuciowo-ruchowa (piekące, palące, kłujące bóle w obrębie dłoni i stóp) jest częstym powikłaniem cukrzycy. Zmiany mogą dotyczyć pojedynczych nerwów obwodowych, np. nerwu pośrodkowego, nerwów czaszkowych, nerwów rdzeniowych w obrębie tułowia, jak również mieć postać amiotrofii cukrzycowej (ból i zaniki proksymalnych mięśni ud) lub przewlekłej demielinizacyjnej neuropatii zapalnej (31). Leczenie neuropatii cukrzycowej, zwłaszcza w zaawansowanych przypadkach, jest trudne i często nieskuteczne. Z tego powodu decydującą rolę odgrywają działania profilaktyczne: wczesne wykrywanie cukrzycy i jej wyrównanie metaboliczne, przestrzeganie właściwej diety, leczenie insuliną lub lekami doustnymi zabezpieczające stałe utrzymywanie się poziomu glikemii w granicach normy, a także odpowiedni tryb życia. Ścisła kontrola glikemii, stosowanie inhibitorów reduktazy aldolazy, immunoglobulin przyczyniają się do zwolnienia postępu choroby. W profilaktyce zaleca się unikanie infekcji, narażenia na środki toksyczne i urazy kończyn, palenia tytoniu i picia alkoholu. Całkowite ustąpienie bólu lub redukcję jego natężenia o połowę udaje się uzyskać jedynie u połowy chorych (31, 32).

Skuteczność klasycznych leków przeciwbólowych, w tym najpowszechniej stosowanych NLPZ, jest niewielka. Dowody skuteczności leków przeciwpadaczkowych pierwszej generacji (np. karbamazepiny czy fenytoiny) są ograniczone i pochodzą głównie z małych badań jednośrodkowych niekontrolowanych placebo. Tym niemniej zgodnie z opinią ekspertów są one lekami sprawdzonymi w praktyce i stosowanie ich oparte jest na zasadzie

dobrej praktyki klinicznej. Leczenie rozpoczynamy od karbamazepiny. Skuteczne są również leki przeciwpadaczkowe najnowszej generacji, a zwłaszcza pregabalina i gabapentyna. W leczeniu bólu neuropatycznego w przebiegu cukrzycy zastosowanie znajdują także: okskarbazepina, walproinian sodu, lamotrygina i topiramam (31-36).

W leczeniu polineuropatii cukrzycowej zastosowanie znajdują również TLPD (37). Amitryptylina od lat ma ugruntowaną pozycję w arsenale leków zalecanych w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej (38). Leczenie rozpoczynamy od dawki 10-25 mg, stopniowo zwiększając do dawki 50-150 mg/dobę. Stężenie leku we krwi nie koreluje z jego działaniem przeciwbólowym (39). Korzystne działanie amitryptyliny w tej jednostce chorobowej ujawnia się szybko, już po pierwszym tygodniu leczenia. O braku skuteczności i zmianie preparatu można mówić jednak dopiero po trzech, czterech tygodniach stosowania stabilnej dawki leku.

Leki w postaci maści i kremów mają ograniczone znaczenie w leczeniu neuropatii cukrzycowej. Stosowane są kapsaicyna i plastry z lidokainą, które pomimo tego, że zostały dopuszczone przez FDA tylko do leczenia nerwobólu po pódpaściu, są również skuteczne w bolesnej neuropatii cukrzycowej. W otwartym badaniu pilotowym 3-tygodniowe leczenie plastrem zawie-

ającym 5% lidokainę istotnie redukowało ból i poprawiało jakość życia (31, 40).

Podsumowując, priorytetem w leczeniu polineuropatii cukrzycowej jest złagodzenie bólu i poprawa jakości życia chorego. Lekami pierwszego wyboru w leczeniu polineuropatii cukrzycowej są: duloksetyna, gabapentyna, pregabalina, TLPD i wenlafaksyna ER, zaś lekami drugiego wyboru w leczeniu polineuropatii cukrzycowej są silne opioidy, tramadol, SNRI i lamotrygina. Jeśli lek pierwszego wyboru jest nieskuteczny lub pojawiły się działania niepożądane, konieczna jest modyfikacja leczenia: zmiana na inny lek I wyboru, najlepiej o innym mechanizmie działania; zmiana na lek II wyboru (również najlepiej na lek o innym mechanizmie działania); dodanie innego leku I lub II wyboru z zachowaniem zasad racjonalnej farmakoterapii (31).

PODSUMOWANIE

W leczeniu bólu u chorych w wieku podeszłym niezbędna jest szeroka wiedza na temat możliwości współczesnej, bezpiecznej farmakoterapii, ale nie należy zapominać, że techniki psychologiczne, a zwłaszcza wsparcie i zapewnienie choremu poczucia bezpieczeństwa i ciepła, są istotnym uzupełnieniem wielokierunkowego leczenia bólu.

PIŚMIENNICTWO

- Kosson D, Wordliczek J: Farmakoterapia u osób w wieku podeszłym. [W:] Malec-Milewska M, Woron J (red.): Kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2012: 303-343.
- Kosson D, Malec-Milewska M: Leczenie bólu ostrego u osób w wieku podeszłym. [W:] Malec-Milewska M (red.): Chirurgia po dyplomie. Zeszyt edukacyjny „Leczenie bólu ostrego” 2014; 1: 34-42.
- Kotlińska-Lemieszak A: Specyfika postępowania w leczeniu bólu u osób w wieku podeszłym chorych na nowotwór. [W:] Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J (red.): Chory na nowotwór – kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2013: 247-260.
- Pergolizzi J, Boger R, Budd K et al.: Opioids and 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 Pract 2008; 8: 287-313.
- Turk DC, Okifuji A: Pain terms and taxonomies of pain. [In:] Loeser JD (ed.): Bonica's Management of Pain. 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001: 17-25.
- Stannard CF, Kalso E, Ballantyne J (eds.): Evidence-Based Chronic Pain Management. Wiley-Blackwell, BMJ Books 2010.
- Wordliczek J, Dobrogowski J: Leczenie bólu. PZWL, Warszawa 2011.
- Krajnik M, Sobański P: Standardy leczenia bólu w chorobie nowotworowej: drabina analgetyczna, miareczkowanie opioidów i postępowanie w przypadku działań niepożądanych analgetyków opioidowych. [W:] Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J (red.): Chory na nowotwór. Medical Education, Warszawa 2013: 179-197.
- Krajnik M, Malec-Milewska M: Zasady leczenia bólu u chorych na nowotwory. [W:] Szawłowski A, Wallner G (red.): Stany nagłe w onkologii. PZWL, Warszawa 2015 in press.
- American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. J Am Geriatric Soc 2009; 57: 1331-1346.
- Malec-Milewska M, Wordliczek J: Anestezjologia podręcznik dla studentów medycyny. PZWL, Warszawa 2015 in press.
- Woron J, Filipczak-Bryniarska J, Engels Z et al.: Nieopiodowe leki przeciwbólowe w terapii bólu. [W:] Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J (red.): Chory na nowotwór – kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2013: 55-57.
- Woron J, Filipczak-Bryniarska J, Krzanowska K et al.: Najczęstsze niekorzystne interakcje leków. [W:] Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J (red.): Chory na nowotwór – kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2013: 219-247.
- Zajączkowska R, Wordliczek J, Dobrogowski J: Opioidowe leki przeciwbólowe. [W:] Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J (red.): Chory na nowotwór – kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2013: 77-95.
- Istrati J, Dobrogowski J: Ból w narzędzie ruchu. [W:] Malec-Milewska M, Woron J (red.): Kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2012: 169-198.
- Niv D, Maltzman-Tseikhin A, Lang E: Postherpetic neuralgia: what do we know and where are we heading? Pain Physician 2004; 7: 239-247.
- Nurmikko T, Wells C, Bowsher D: Pain and allodynia in postherpetic neuralgia: role of somatic and sympathetic nervous systems. Acta Neurol Scand 1991; 84: 146-152.
- Thyregood HG, Rowbotham MC, Peters M et al.: Natural history of pain following herpes zoster. Pain 2007; 128: 148-156.
- Jung BF, Johnson RW, Griffin DR et al.: Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. Neurology 2004; 62: 1545-1551.
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et al.: A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005; 352: 2271-2284.
- Benzon HT, Chekka K, Darnule A et al.: Evidence-based case report: the prevention and management of postherpetic neuralgia with emphasis on interventional procedures. Reg Anesth Pain Med 2009; 34: 514-521.
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Anesthesiology 2010; 112: 810-833.
- Attal N, Cruccu G, Haanpää M et al.: EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2006; 13: 1153-1169.
- Attal N, Cruccu G, Baron R et al.: European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010; 17: 1113-1123.

25. Chaparro LE, Wiffen P, Moore RA et al.: Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7:CD008943. doi: 10.1002/14651858.CD008943.pub2.
26. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J et al.: Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (suppl.): S3-14.
27. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J et al.: Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain* 2013; 154: 2249-2261.
28. Makharita MY, Amr YM, El-Bayoumy Y: Effect of early stellate ganglion blockade for facial pain from acute herpes zoster and incidence of postherpetic neuralgia. *Pain Physician* 2012; 15: 467-474.
29. Winnie AP, Hartwell PW: Relationship between time of treatment of acute herpes zoster with sympathetic blockade and prevention of post-herpetic neuralgia: clinical support for a new theory of the mechanism by which sympathetic blockade provides therapeutic benefit. *Reg Anesth* 1993; 18: 277-282.
30. Malec-Milewska M, Sękowska A, Kołęda I et al.: Sympathetic nerve block for the management of postherpetic neuralgia – 19 years of pain clinic experience. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014; 4: 270-276.
31. Szczudlik A, Dobrogowska J, Wordliczek J et al.: Rozpoznanie i leczenia bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badań Bólu i Towarzystwa Neurologicznego. Część druga. *Ból* 2014; 14: 8-21.
32. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC et al.: Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524-1534.
33. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T et al.: Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomized, double-blind, multi-centre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115: 254-263.
34. Selak I: Pregabalin. *Current Opin Investig Drugs* 2001; 2: 828-834.
35. Richter RW, Portenoy R, Sharma M: Relief of painful diabetic neuropathy with pregabalin a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005; 6: 253-260.
36. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreau L: Pregabalin for the treatment of painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628-634.
37. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB et al.: Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96: 399-409.
38. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA: A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217-227.
39. Bryson HM, Wilde MI: Amitriptyline: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. *Drug Aging* 1996; 8: 459-476.
40. Barbano RL, Herrman DN, Hart-Gouleau S: Effectiveness, tolerability and impact on quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2004; 61: 914-918.

otrzymano/received: 12.05.2015
zaakceptowano/accepted: 28.05.2015