

mgr farm. Ewa Grabowska

**„Stare - Nowe” opioidowe leki przeciwbólowe
w praktyce Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii**

Praca poglądowa wymagana do specjalizacji z farmacji klinicznej

Kierownik specjalizacji: mgr farm. Anna Barbach



*Składam serdeczne podziękowania
Panu Prof. dr hab. n. med. W. Machale
Kierownikowi Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Centralnego Szpitala Klinicznego UMed. w Łodzi
za poświęcony czas i cenne uwagi merytoryczne.*

Wstęp:

Trochę historii... . Na początku XIX wieku, w 1804 roku wybitny niemiecki farmaceuta Friedrich Sertürner po latach pracy badawczej nad opium, wyizolował z niego czysty alkaloid odpowiedzialny za część efektu terapeutycznego. Obecnie wiadomo, że opium pozyskiwane przez wysuszenie soku mlecznego z niedojrzałych makówek maku lekarskiego *Papaver somniferum* zawiera około 20 alkaloidów. Głównym z nich jest morfina, której stężenie wynosi ok. 10%. Niemniej to alkaloid odkryty przez Sertürnera był pierwszą substancją uzyskaną z jakiegokolwiek rośliny. Farmaceuta nadał otrzymanej substancji nazwę „morfina”, czerpiąc inspirację z mitologii greckiej, a konkretnie od imienia Boga Snu – Morfeusza. Nawiązywało to do właściwości alkaloidu, który wykazywał silne działanie przeciwbólowe oraz nasenne. Nową substancję testował na szczurach i bezdomnych psach, dowodząc jej działania nasennego. Sertürner zgłaszał kilkakrotnie swoje odkrycie wydawcom czasopism naukowych z dziedziny farmacji, ale jego doniesienia podważano.

Wobec braku aprobaty środowiska, odkrywca morfiny zaczął ją testować na sobie i swoich przyjaciółach. Pewnego dnia zażył niewielką jej ilość w trakcie dojmującego bólu zęba. Gdy obudził się kilka godzin później, zdał sobie sprawę, że morfina jest bezpieczna dla ludzi. Rozpoczął więc intensywne badania nad jej wpływem na organizm ludzki, skupiając się na dobraniu odpowiedniej dawki leku. Wkrótce ustalił, że 30 miligramów (mg) morfiny powoduje radosne uczucie oszołomienia. Przyjęcie kolejnych 30 mg powodowało już lekką senność i nadmierne zmęczenie, a po trzeciej takiej dawce człowiek stawał się splątany i bardzo senny. Na tej podstawie uznał dawkę 15 mg jako optymalną dla osiągnięcia bezpiecznego efektu leczniczego. Morfina, pomimo upływu lat uznawana jest za wzorcowego agonistę receptora opioidowego. Pozostaje ona nadal standardem, do którego porównywane są wszystkie inne leki działające silnie przeciwbólowo.

Opioidy obejmują wszystkie substancje działające na receptory opioidowe:

- Naturalne opiaty.
- Półsyntetyczne alkaloidy maku, ich syntetyczne pochodne.
- Endogenne peptydy.

Naturalnymi opiatami są: morfina, kodeina, oropawina, pseudomorfina, czy tebaina.

Półsyntetycznymi: oksykodon (pochodna tebainy), hydromorfon, oksymorfon, hydrokodon, czy heroína.

Należy podkreślić, że opioidy syntetyczne są modyfikowane chemicznie w taki sposób, aby mogły odtworzyć naturalnie występujące substancje. Zaliczono do nich m.in. fentanyl, remifentanyl, sufentanyl, alfentanyl, tramadol, buprenorfinę, metadon, leworfanol, czy petydynę.

W grupie endogennych opioidów można wymienić: endorfiny, enkefaliny, dynorfiny, endomorfiny. Białka prekursorowe i endomorfiny, które występują w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) w obszarach uczestniczących w regulacji bólu odgrywają istotną rolę w sytuacjach dużego stresu, takich jak na przykład ból.

Inny podział opioidów pozwala na przydzielenie ich do grupy słabych, albo silnych. Do tych pierwszych należą tramadol, kodeina, petydyna. Te drugie to m.in. morfina, fentanyl, buprenorfina oraz oksykodon. Opioidy mogą być czystymi agonistami, częściowymi agonistami lub antagonistami – w odniesieniu do swoistych receptorów.

Mechanizm działania opioidowych leków przeciwbólowych

Znane są trzy typy receptorów opioidowych o różnej charakterystyce wiązania agonistów:

1. Receptory μ - morfina.
2. Receptory δ - enkefaliny.
3. Receptory κ - dynorfiny.

Opioidy powodują hyperpolaryzację i zahamowanie czynności komórek OUN. Działanie to jest spowodowane otwarciem kanałów potasowych, w wyniku oddziaływania na receptory adrenergiczne- α_2 . Mechanizm ten częściowo wyjaśnia działanie przeciwbólowe leków oddziałujących agonistycznie na receptory adrenergiczne- α_2 (klonidyna, deksmedetomidyna). Opioidy hamują motorykę przewodu pokarmowego poprzez podwyższenie stężenia potasu w surowicy (receptory μ) oraz zmniejszenie przepuszczalności jonów wapnia (receptory κ) i zmniejszenie pobudliwości mięśni gładkich.

Opioidy opisywane są jako leki o działaniu centralnym. Istnieją jednak dowody świadczące o obwodowym wpływie endogennych opioidów, uwolnionych z otaczających tkanek. Receptory opioidowe są wytwarzane we wnętrzu komórek (zwoje gałęzi grzbietowych) i transportowane do rogów grzbietowych rdzenia kręgowego, po czym uwalniane są na obwód. Receptory obwodowe przemieszczają się zatem czynnie do miejscowo uszkodzonych tkanek. Odbywa się to przy współudziale komórek immunokompetentnych wówczas, kiedy receptory opioidowe mają zdolność syntezy peptydów opioidowych.

Receptory opioidowe zostały zidentyfikowane w częściach pre- i postsynaptycznych rogów, grzbietowych rdzenia kręgowego. Większość z nich (75%) znajduje się w części presynaptycznej. Aktywacja receptorów w części presynaptycznej powoduje zmniejszenie uwalniania neurotransmiterów z miejsc pierwotnie uszkodzonych. Wrażliwość na opioidy ulega zmianie, jeżeli współistnieje proces zapalny i dochodzi do neuropatii. Mechanizm jest trudny do wyjaśnienia, choć tłumaczy się go:

- Zakłóceniami analgezji opioidowej przez cholecystokininę (CCK).
- Zmniejszeniem liczby presynaptycznych receptorów opioidowych.
- Działaniem metabolitów morfiny, mogących antagonizować normalną czynność przeciwbólową, wywołaną aktywacją receptorów opioidowych.

Opioidy zmniejszają odczuwanie bólu w sposób zależny od dawki. Powoduje to zmniejszenie odczuwania bólu, pomimo istnienia świadomości o jego możliwym odczuwaniu. Opioidy zaburzają świadomość i mogą powodować nieprzyjemne sny, lub wywoływać urojenia. Zmniejszają uczucie duszności i hamują odruch kaszlowy. Ponadto powodują depresję oddechową, nudności i wymioty, zwężenie źrenic, zatrzymanie moczu i zmniejszenie wydzielania hormonu antydiuretycznego. Działanie to ma również związek z dawką.

Opioidowe leki przeciwbólowe mogą powodować zwolnienie czynności serca (na drodze stymulacji centralnej jądra nerwu błędnego), w wyniku działania wago-tonicznego i sympatykolytycznego. Podanie małej dawki opioidu prowadzi zwykle do zwiększenia napięcia układu przywspółczulnego, co skutkuje bradykardią, hipotensją, nudnościami, poceniem się, zwiększonym wydzielaniem śliny, niekiedy skurczem oskrzeli, skurczem zwieraczy i zwężeniem źrenic. Umiarkowane zwiększenie dawki opioidu prowadzi do osiągnięcia pewnego stanu równowagi układu wegetatywnego. Dalsze podwyższenie dawki opioidów powoduje zwykle zwiększenie napięcia układu współczulnego, manifestujące się: hipertensją, tachykardią, hiperglikemią, podwyższeniem stężenia mleczanów, sinicą obwodową, wylewami podtwardówkowymi, zaczerwienieniem twarzy i zmniejszeniem diurezy.

Opioidy upośledzają motorykę górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Porażenie mięśniówki żołądka może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia zarzucania żołądkowo-przełykowego (reflux) i zmniejszyć tolerancję na wprowadzoną sondę żołądkową. Zahamowanie perystaltyki jelita cienkiego i grubego prowadzi do zaparć i może skutkować niedrożnością jelit, ich rozstrzenią i nietolerancją sondy umieszczonej w jelicie czczym.

Pochodne piperydyny (np. fentanyl) mogą spowodować wystąpienie sztywności mięśni (wszystkich – nie tylko oddechowych; choć najczęściej są to mięśnie klatki piersiowej i brzucha). Sztywność mięśni spowodowana opioidami wynika ze zwiększenia napięcia mięśni poprzecznie prążkowanych. Zwiększenie napięcia mięśni ma związek z oddziaływaniem opioidów na receptory μ . Podanie leków będących antagonistami receptorów opioidowych κ i δ powoduje ustąpienie sztywności mięśni. Przyjęto, że miejscem odpowiedzialnym za indukowanie sztywności mięśni jest jądro szwu mostu. Podanie tam (model zwierzęcy) antagonisty receptorów opioidowych powodowało ustąpienie sztywności mięśni. Sztywność mięśni zwykle występuje:

- Po podaniu leku w dawce pojedynczej (bolus).
- W następstwie szybkiego wstrzyknięcia leku.
- Częściej:
 - U osób w podeszłym wieku (>65 rż).
 - Przy stosowaniu w trakcie znieczulenia ogólnego podtlenku azotu.
 - U chorych na chorobę Parkinsona.

W praktyce lekarz anestezjolog nie jest w stanie przewidzieć u którego z chorych wystąpi sztywność mięśni. Anestezjolog jednak wykonując znieczulenie musi być przygotowany na taką ewentualność. Właściwe przygotowanie do wystąpienia powikłań polega m.in. na prawidłowo wykonanym m.in. natlenieniu biernym (przed podaniem opioidów). Powinno być ono prowadzone przez kilka minut - przez szczelnie przyłożoną maskę twarzową (w taki sposób, aby na monitorze czynności życiowych widoczna była krzywa kapnograficzna). Po podaniu opioidu konieczne jest baczne obserwowanie mechaniki oddechowej (częstości oddechów - RR, objętości oddechowej - VT, ruchów oddechowych), ponieważ pacjent, u którego występuje sztywność mięśni – nie odczuwa żadnych dolegliwości pomimo tego, że przestaje oddychać. Często dopiero desaturacja informuje anestezjologa o możliwej niewydolności oddechowej. Prośba o wykonanie głębszego oddechu kierowana do chorego, u

którego wystąpiła sztywność mięśni powoduje, że dopiero wówczas ten wpada w panikę (nie mogąc nabrać powietrza). Jedynym postępowaniem w takich razach jest odstąpienie od aktywizacji werbalnej pacjenta do oddychania i prób prowadzenia oddechu zastępczego (przez maskę twarzową). Należy jak najszybszej dożylnie podać dożylny środek znieczulający (nasenny, np. propofol) i środek zwiotczający mięśnie. Jeżeli w czasie indukcji znieczulenia, nie można wentylować czynnie chorego przez maskę (*pacjent nie daje się wentylować*), ale objętość oddechowa przedostaje się do żołądka – to najbardziej prawdopodobną przyczyną tego stanu jest nie sztywność mięśni po opioidach, tylko niewłaściwe przyłożenie maski twarzowej (niedrożność dróg oddechowych). U pacjenta, u którego wystąpiła sztywność mięśni po podaniu opioidów – nie ma możliwości prowadzenia oddechu czynnego w ogóle (objętość oddechowa nie jest kierowana ani do płuc, ani do żołądka).

Najlepiej byłoby, gdyby stosowany u chorego lek przeciwbólowy spełniał kryteria leku idealnego, a zatem:

- Był stabilny w roztworze.
- Nie powodował bólu przy podawaniu i nie uszkadzał tkanek po wynaczynieniu.
- Nie uwalniał histaminy.
- Miał krótką latencję.
- Żeby:
 - Ulegał szybkiemu metabolizmowi.
 - Nie wchodził w interakcję z innymi lekami i etanolem.
 - Nie wywierał zbyt głębokiego, depresyjnego wpływu na układ oddechowy i krążenia.
 - Żeby zmniejszał metabolizm mózgowy i mózgowy przepływ krwi.
 - Miał przewidywalny czas działania, bez działania tzw. resztkowego.
 - Nie powodował działań niepożądanych.

W charakterystyce leku idealnego nie uwzględniona została cena – bo trudno uwierzyć, że coś co jest dobre – będzie również tanie. Częstokroć użycie leku „nowej generacji”, a co za tym idzie zwykle droższego i pozbawionego większości działań niepożądanych – chroni chorego przed ich występowaniem, których leczenie bywa wielokrotnie droższe niż pozornie wysoka cena leku.

Należy być świadomym niebezpieczeństw związanych z podawaniem leków uśmierzających ból (przede wszystkim leków opioidowych) i leków uspokajających. Należą do nich: ograniczenie oceny stanu przytomności, skurcz krtani, osłabienie odruchów: gardłowych, krtaniowych i tchawiczych, hipowentylacja: wynikająca bądź to z zapadania się języka, bądź to z poopiodowej depresji ośrodka oddechowego (klątwa Ondyny) oraz hipotonia. Ta ostanía nie wynika z tego, że opioidy obniżają średnie ciśnienie tętnicze - MAP (*mean arterial pressure*), rzut serca - CO (*cardiac output*), czy obwodowy pór naczyniowy SVR (*systemic vascular resistance*), ale z tego, że zmniejszają aktywność układu współczulnego co prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

Warto podkreślić, że jeżeli u chorego, któremu podano lek uspokajający czy nasenny – wystąpił skurcz krtani – to należy myśleć przede wszystkim o ulaniu się treści żołądkowej, która uległa aspiracji do dolnych dróg oddechowych, a nie o wystąpieniu uczulenia.

Depresja oddechowa – Klątwa Ondyny

Przekroczenie pewnej dawki opioidowego leku przeciwbólowego skutkuje wystąpieniem depresji oddechowej. Depresja oddechowa wynika ze zmniejszonej wrażliwości ośrodka oddechowego zlokalizowanego w pniu mózgu - na podwyższoną prężność CO₂ (pCO₂). Depresja oddechowa ma zatem charakter tzw. centralnej niewydolności oddechowej. Jej objawami są zwolnienie częstości oddechów, zwiększenie objętości oddechowej, prowadzące jednak do obniżenia wentylacji minutowej. Chory potrafi oddychać 3-4 x/min., nabierając 700-800 ml. Co ważne, pogłębia i przyspiesza oddech, kiedy go o to poprosimy, by po chwili zapomnieć o oddychaniu – nie odczuwając duszności.

Ondyna to nimfa z mitologii nordyckiej, która na niewiernego kochanka rzuciła klątwę. Za jej sprawą ów niewierny kochanek oddychał jedynie wówczas, kiedy o oddychaniu myślał. Gdy zasnął – umarł.

Przyczyn niewydolności oddechowej po podaniu opioidowych leków przeciwbólowych upatruje się w działaniu leków hamujących biotransformację opioidów w wątrobie oraz leków wypierających opioidy z połączeń z białkami osocza. Osobną grupę przyczyn stanowią chorzy ze schorzeniami przebiegającymi z hipoproteinemią i kwasicą, których skutkiem jest zmniejszenie wiązania opioidów z białkami osocza, skutkiem czego jest podwyższenie stężenia wolnych opioidów we krwi.

Drogi podania opioidowych leków przeciwbólowych w warunkach oddziału anestezjologii i intensywnej terapii

- Dożylna: morfina, fentanyl, remifentanyl, sufentanyl, oksykodon, nalbufina. Do zalet dożylnego podawania opioidów należą: możliwość indywidualnego dawkowania, szybki początek działania oraz niewielkie różnice we wchłanianiu i dostępności biologicznej. Należy jednak pamiętać, że przy podaniu opioidu tą drogą wzrasta ryzyko wystąpienia depresji oddechowej i nadmiernej sedacji. Działanie przeciwbólowe osiąga się przez podanie dawki nasycającej (uśmierzającej ból), a następnie dawek podtrzymujących. Dożylnie opioidy są podawane w dawkach pojedynczych (bolusach) lub metodą wlewu ciągłego przy użyciu pompy strzykawkowej.
- Domięśniowe podawanie opioidów („niehumanitarne?”) w leczeniu bólu nie zapewnia osiągnięcia i utrzymania właściwego poziomu analgezji i naraża chorego na epizody bólu pomiędzy kolejnymi dawkami oraz dodatkowo powoduje ból w miejscu podania.
- Zewnątrzoponowa: morfina spinal, sufentanyl, fentanyl – zwykle w połączeniu z lekami znieczulenia przewodowego. Należy pamiętać, że nie należy podawać w ten sposób remifentanylu - zawiera glicynę; istnieje więc ryzyko uszkodzenia rdzenia kręgowego.

- Podpajęczynówkowo: morfina spinal, fentanyl, sufentanyl. Zastosowanie opioidów do przestrzeni podpajęczynówkowej jest techniką analgezji szeroko stosowaną, zwłaszcza w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego i pourazowego.

Metody podawania opioidowych leków przeciwbólowych w oddziale anestezjologii i intensywnej terapii:

Aby lek osiągnął swoje działanie - konieczne jest podanie go w dawce nasycającej, tj. takiej, która osiągając odpowiednie stężenie w surowicy i przekraczając próg odczuwania bólu – spowoduje ustąpienie dolegliwości bólowych. Aby utrzymać działanie przeciwbólowe, konieczne jest podawanie go w ciągłym wlewie dożylnym albo (jeżeli np. brak jest pompy strzykawkowej) – w dawkach pojedynczych (bolusowych), podawanych w ściśle określonych porach. Konieczne jest utrzymanie stężenia leku w surowicy (powyżej progu odczuwania bólu), podając lek w takiej dawce, aby nie dopuścić do wystąpienia bólu. Oznacza to, że postępowaniem nieprawidłowym jest podawanie leków przeciwbólowych „na żądanie”.

Na szczególną uwagę zasługuje analgezja sterowana przez pacjenta PCA- *Patient Controlled Analgesia*. Lek uśmierzający ból może być podany dożylnie, domięśniowo (przez kaniulę wprowadzoną do mięśnia naramiennego), podskórnie lub zewnątrzoponowo (PCEA - *Patient Controlled Epidural Analgesia*). Ta ostatnia technika polega na podawaniu leków przeciwbólowych do przestrzeni zewnątrzoponowej, blisko rdzenia kręgowego oraz nerwów rdzeniowych, gdzie wywierają one silne działanie przeciwbólowe. Do najczęściej stosowanych w tej metodzie analgetyków należą morfina, fentanyl, alfentanyl, tramadol, buprenorfina, nalbufina.

W wyniku wdrożenia dla uśmierzania bólu PCA - chory otrzymuje dawkę leku zaprogramowaną indywidualnie przez zespół terapeutyczny (w ciągłym wlewie). Dodatkowo chory ma możliwość podawania leków w dawce pojedynczej (bolus), ale będąc zabezpieczonym przez pompę PCA, która nie poda mu leku, jeżeli nie upłynął odpowiedni czas – chroniąc go tym samym przedawkowaniem (*lockout time*).

Ból jako zjawisko

Cierpienie od zawsze związane jest z istnieniem człowieka. Ból i cierpienie zostały określone przez Arystotelesa jako nieodłączny cień życia człowieka — pasja duszy. Ból uważany jest za jedno z najbardziej nieprzyjemnych doznań zmysłowych zarówno fizycznych jak i psychicznych.

Według definicji Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu (*International Association for the Study of Pain- IASP*), ból to „przykre i negatywne wrażenie zmysłowe i emocjonalne, powstające pod wpływem bodźców uszkodzających tkanki lub zagrażających ich uszkodzeniem”.

Ze względu na patomechanizm wyróżnione zostały dwa różne typy bólu:

- Ból nocyceptywny, na skutek bezpośredniej aktywacji receptorów bólowych w odpowiedzi na działanie bodźców uszkodzających (np. uraz, ból pooperacyjny, choroba, stan zapalny).

- Ból neuropatyczny ściśle związany z uszkodzeniem lub chorobą dotyczącą nerwów obwodowych lub ośrodkowego układu nerwowego (np. neuropatia pourazowa, polineuropatia cukrzycowa, zespoły cieśni, uszkodzenia poinfekcyjne).

Ból ostry, który jest sygnałem ostrzegawczym najczęściej ma związek z urazem bądź zabiegiem operacyjnym. Powstaje w wyniku pobudzenia receptorów bólowych (nocyceptorów).

Przewlekły ból jest odczuwalny z różnym nasileniem przez dłuższy okres. W jego rozwoju podstawową rolę odgrywa postępująca choroba. Przestaje wtedy być objawem ostrzegającym, a staje się niezależnym zespołem wymagającym odrębnego leczenia.

Intensywność odczuwania bólu jest różna u poszczególnych pacjentów. Ból, który dla jednego pacjenta jest nie do wytrzymania, dla drugiego może być odczuciem możliwym do zniesienia. Niezwykle ważnym elementem jest ocena i pomiar natężenia bólu wykonywany za pomocą odpowiednich skal, przy czym zawsze należy mieć na uwadze subiektywną opinię i odczucia chorego - „bólem jest tym, co chory definiuje”.

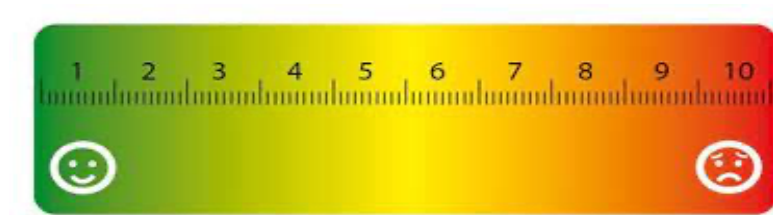
Jak wspomniano dla oceny stopnia odczuwania bólu służy wiele skal, wśród których wymieniane są:

- Skala przymiotnikowa (*Adjective Rating Scale*).
- Skala obrazkowa (*Faces Pain Scale*) – pediatryczna, wizualizująca buźki uśmiechnięte, obojętne czy wykrzywione bólem. Z innych – należy wymienić:
- Skalę wzrokowo-analogową (*Visual Analogue Scale* – VAS).
- Skalę numeryczną (*Numerical Rating Scales* – NRS).
- Skalę natężenia bólu (*Pain Intensity Score* - PIS).
- Skalę bólu Szpitala Księcia Henryka (*Prince Henry Hospital Pain Score* – PHHPS).

Dość dużym problemem jest ocena bólu u osób z zaburzeniami poznawczymi, u których nie można zastosować standardowych metod oceny. U takich chorych stosuje się behawioralne metody oceny polegające na obserwacji zachowań pacjenta i jego reakcji na bodźce.

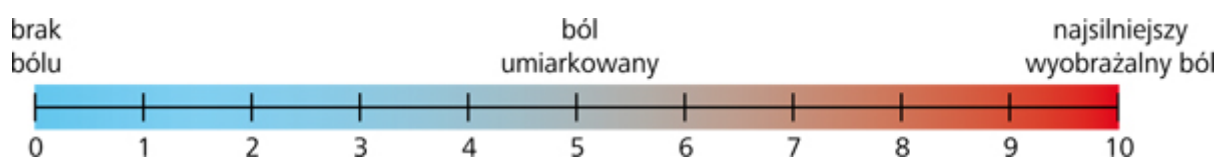
Visual analogue scale (VAS)

- ❖ 100 mm pozioma linia opatrzona opisem:
 - „Brak bólu” z lewej strony.
 - „Najsilniejszy możliwy ból” z prawej strony.
- ❖ Pacjenta należy poprosić o zaznaczenie pozycji na linii najlepiej pasującej do odczuwanego nasilenia bólu
- ❖ Należy zmierzyć w mm długość linii do miejsca zaznaczonego przez pacjenta



Numerical Rating Scale (NRS)

- ❖ Skala od 0 do 10, przy czym:
 - 0 - wskazuje brak bólu.
 - 10 - wskazuje najsilniejszy możliwy ból.
- ❖ Pacjenta należy poprosić o wybranie liczby najlepiej pasującej do odczuwanego nasilenia bólu.



Prince Henry Hospital Pain Score – PHHPS

Stopień odczuwania bólu	Ciężkość bólu
1	Brak bólu w czasie kaszlu.
2	Ból w czasie kaszlu, ale nie w czasie głębokiego oddychania
3	Ból jedynie w czasie głębokiego oddychania
4	Lekki ból w spoczynku
5	Ciężki ból w spoczynku

Krótką charakterystyka „starych - nowych” opioidowych leków przeciwbólowych

Chorzy hospitalizowani w oddziałach intensywnej terapii poddawani są działaniu wielu niekorzystnych czynników takich, jak ból, niepokój, lęk czy stres. Wszystkie one pozostają w związkach z chorobą podstawową, jak również podjętymi procedurami medycznymi, diagnostycznymi, inwazyjnymi metodami monitorowania czy rehabilitacji (o ile jest ona możliwa). Wszystkie te czynniki wpływają niekorzystnie nie tylko na stan fizyczny i psychiczny chorego, ale również na przedłużenie okresu hospitalizacji. W takich sytuacjach niezwykle pomocne bywa podjęcie analgo-sedacji, która oprócz zapewnienia pacjentowi komfortu psychofizycznego, zniesienia odczuwania bólu przyczynia się także do stabilizacji czynności układu krążenia, poprzez choćby zmniejszenie wyrzutu amin katecholowych.

Chcąc zdefiniować pojęcie analgo-sedacji – należy przyjąć, że jest nią jednoczesowe podawanie leków przeciwbólowych (najczęściej opioidowych) i uspokajających czy nasennych. Zawsze pozostaje kwestią wyboru, który lek podać jako pierwszy.

Przeciwbólowy? – wówczas, kiedy główną dolegliwością jest ból; czy sedacyjny? – jeżeli stan chorego pogarszają emocje i wystąpienie drgawek. Niezależnie od tego, który lek podawany będzie w pierwszej kolejności – zawsze konieczne jest:

- Należyte monitorowanie stanu chorego.
- Zabezpieczenie dostępu naczyniowego.
- Ocena stanu ogólnego.
- Prowadzenie tlenoterapii.
- Gotowość do podjęcia interwencji medycznych np. intubacji.
- Miareczkowanie leków.

- Unikanie podawania antagonistów (naloksonu, czy flumazenilu).
 - Świadomość, że leki przeciwbólowe działają synergistycznie z lekami sedacyjnymi.
- Można wymienić kilka grup leków podawanych dla wywołania sedacji.

Benzodwiazepiny, wśród których najczęściej stosowanymi są diazepam ($T_{1/2}$ - 36 h!!!) i midazolam - mają działanie przeciwlękowe, uspokajające, nasenne, przeciwdrgawkowe i miorelaksujące.

Następną grupą leków używanych w sedacji, ale również wywołujących sen – są barbiturany. Obok etomidatu i propofolu leki te są lekami znieczulenia ogólnego dożylnego. Barbiturany używane w anestezjologii należą do jednej z dwóch grup, barbituranów tlenowych, których przedstawicielem jest metoheksital i siarkowych, reprezentowanych przez tiopental.

Silnie i krótko działającym anestetykiem dożylnym wywołującym sen jest propofol. Uważany jest za lek pewny i bezpieczny. Powoduje on bowiem szybką indukcję, dobrą kontrolę stopnia sedacji oraz szybki powrót świadomości po przerwaniu wlewu (po dawce pojedynczej 2–2,5 mg/kg mc. powrót świadomości następuje po 3–5 min).

Do oceny głębokości sedacji wykorzystywane są głównie skale opisowe, spośród których największą popularność zyskały:

- Skala RASS (Richmond Agitation Sedation Scale – Ryc. 1).
- Skala Sedacji Addenbrooke’a.
- Skala Sedacji Cook’a.
- Skala Ramsey’a.

Prawidłowy dobór oraz użycie leków przeciwbólowych i sedacyjnych umożliwia nie tylko prowadzenie wentylacji mechanicznej u chorych „niewspółpracujących” z respiratorem, podłączenie inwazyjnych urządzeń monitorujących czynności życiowe, ale także ułatwia zmianę pozycji ciała podczas przekładania pacjenta np. na brzuch (*prone position*) u pacjentów z ciężką postacią ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*), przy czynnościach higieniczno-pielęgniarskich, transporcie czy fizjoterapii.

Nie ma uniwersalnych metod i zasad prowadzenia analgezji i sedacji bądź analgo-sedacji, gdyż każdy chory jest „inny” - ma swoje, indywidualne potrzeby wynikające z wielu czynników fizjologicznych, patofizjologicznych i genetycznych.

Wprowadzenie do praktyki klinicznej fentanylu i jego syntetycznych pochodnych: alfentanylu, remifentanylu czy sufentanylu było bardzo dużym osiągnięciem. Leki te w porównaniu z morfiną czy petydyną (w chwili obecnej rzadko stosowaną, w przypadku przedłużonego jej podawania chorym z upośledzoną czynnością wątroby lub nerek możliwa jest kumulacja norpetydyny, neurotoksycznego, drgawkotwórczego metabolitu), charakteryzują się większą siłą działania, słabiej wyrażonym depresyjnym działaniem na układ krążenia; nie uwalniają również histaminy. Wadą jest jednak dość trudny do przewidzenia czas działania, nieraz przedłużony, co wiąże się z możliwością wystąpienia opóźnionych reakcji niepożądanych (4).

W niniejszej publikacji opisano silnie działające leki opioidowe - najczęściej stosowane w codziennej praktyce klinicznej, których działanie jest pewne oraz podanie których jest bezpieczne. Do tej grupy zalicza się również modelową morfinę, w stosunku do siły działania

której porównywane są pozostałe opioidy oraz 100-200x silniej od niej działający fentanyl i 1000-krotnie silniej od niej działający sufentanyl. Nie zostanie tutaj opisane petydyna, której siła działania stanowi 1/10 siły działania morfiny, czy tramadol, którego siła działania oceniana jest na 1/20 siły działania morfiny. Zarówno tramadol, jak i petydyna mają niski terapeutyczny margines bezpieczeństwa (LD50/ED50), wynoszący odpowiednio 3 i 6.

LD50 to dawka leku, która spowoduje śmierć 50% populacji.

ED50 – to dawka leku, która spowoduje ustąpienie bólu u 50% populacji (będzie zatem efektywna u połowy chorych, którym zostanie podany lek).

Należy zauważyć, że najwyższy terapeutyczny margines bezpieczeństwa posiada sufentanyl, nieco niższy fentanyl i najniższy morfina. (Tabela Nr 1 i Tabela Nr 2).

Fentanyl

Fentanyl jest jednym z najczęściej stosowanych leków opioidowych w Polsce. Fentanyl jest czystym agonistą receptorów opioidowych μ . Jego siła działania przeciwbólowego jest zależna od dawki (Tabela Nr 2).

Zwiększenie dawki fentanylu powoduje silniejszy efekt przeciwbólowy, zmniejszenie aktywności kory mózgowej (do utraty przytomności włącznie) oraz depresję oddechową. Początek działania obserwowany jest po 10 sek., a działanie klinicznie po 2-5 minutach od chwili podania. Początek eliminacji fentanylu zaczyna się po 5 minutach od momentu podania dawki pojedynczej i kończy się mniej więcej na 60 minucie (po tym czasie dochodzi do całkowitej eliminacji fentanylu). Czas działania fentanylu podanego w pojedynczej dawce szacowany jest na 20-30 minut. Fentanyl metabolizowany jest w wątrobie. Jedynie 6% dawki fentanylu wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej. Wysoka rozpuszczalność fentanylu w tłuszczach powoduje, że podawanie fentanylu w ciągłym wlewie dożylnym może skutkować kumulacją i przedłużeniem czasu jego działania. Użycie fentanylu w znieczuleniu ogólnym z wziewnymi anestetykami halogenowymi (izofluran, sewofluran, desfluran) zmniejsza minimalne stężenie pęcherzykowe (MAC – *minimal alveolar concentration*) nawet o 50% (synergizm). Nieco mniej jest ten efekt wyraźny czasie znieczulenia ogólnego całkowicie dożylnego (TIVA) z użyciem propofolu.

Wpływ fentanylu na mózgowy przepływ krwi (CBF – *cerebral blood flow*) i ciśnienie wewnątrzczaszkowe nie jest jednoznacznie określony. Większość autorów uważa jednak, że fentanyl zmniejsza zarówno CBF, jak i metabolizm mózgowy (CMR – *cerebral metabolic rate*) pod warunkiem jednak, że chory znajduje się w normokapnii.

Depresja oddechowa po fentanylu ma również związek z dawką ($> 2 \mu\text{g/kg}$) i skojarzeniem fentanylu z lekami uspokajającymi (np. midazolamem), czy anestetykami dożylnymi. Obraz depresji oddechowej jest typowy i polega na zwolnieniu i pogłębieniu oddechu, skutkującego obniżeniem wentylacji minutowej i podwyższeniem pCO_2 w pierwszym etapie i obniżeniem pO_2 w kolejnym etapie.

Fentanyl powoduje osłabienie odruchów gardłowych (wymiotnych), krtaniowych i tchawiczych (kaszlowych), w stopniu zależnym od dawki. Dzięki temu możliwe jest użycie go do znieczulenia wraz z wziewnymi (sewofluran), lub dożylnymi (propofol) środkami

anestetycznymi z wykorzystaniem nadgłośniowych urządzeń służących utrzymywaniu drożności dróg oddechowych (maska krtaniowa, rurka krtaniowa), bez konieczności podawania środków zwiotczających mięśnie. W takich sytuacjach zachodzi zwykle konieczność wspomagania oddechu lub podjęcie wentylacji zastępczej. Objawem świadczącym o zbyt małej dawce fentanylu jest skurcz głośni i odruchowy bezdech.

Fentanyl w warunkach doświadczalnych powoduje zmniejszenie kurczliwości włókien mięśnia sercowego o 50%. Klinicznie – podanie w czasie indukcji znieczulenia fentanylu w dawce 7 µg/kg skutkuje umiarkowanym zwolnieniem czynności serca i utrzymaniem wyjściowych wartości średniego ciśnienia tętniczego (MAP – *mean arterial pressure*). Stan ten można określić stabilnością hemodynamiczną. U chorych niestabilnych hemodynamicznie polecane jest wcześniejsze podanie atropiny – dla zapobieżenia wystąpienia bradykardii. Podawanie fentanylu w dawkach nie przekraczających 20 µg/kg (*w warunkach bloku operacyjnego chirurgii ogólnej nie jest zwykle przekraczana dawka 10 µg/kg*) jest bezpieczne i nie wiąże się ze specjalnym ryzykiem. Nie jest natomiast polecane kojarzenie fentanylu z diazepamem. W tych razach obserwowano znaczące obniżenie objętości wyrzutowej, rzutu serca, obwodowego oporu naczyniowego i średniego ciśnienia tętniczego krwi, przy podwyższeniu wartości ośrodkowego ciśnienia żylnego. Podobnie z coraz mniejszym entuzjazmem fentanyl kojarzony jest z droperidolem (neuroleptoanalgezya II – NLA II). Zauważono bowiem, że takie połączenie prowadzi do wydłużenia odstępu QT, któremu towarzyszy zmniejszenie rzutu serca.

Fentanyl (podobnie, jak morfina) podwyższa znacząco ciśnienie w przewodzie żółciowym wspólnym. Podobnie, jak inne opioidy może powodować nudności; zwalania bowiem opróżnianie żołądka i perystaltykę.

Fentanyl można podawać do przestrzeni zewnątrzoponowej. Jeżeli u chorego zdecydowano się na znieczulenie zbilansowane, to przed zabiegiem operacyjnym należy wprowadzić cewnik do przestrzeni zewnątrzoponowej i podać dawkę próbną (4 ml 2% lignokainy i 20 µg adrenaliny). Przed indukcją znieczulenia można podać do przestrzeni zewnątrzoponowej lek znieczulenia przewodowego z fentanylem (50-100 µg). Postępowanie takie spowoduje, że możliwe będzie obniżenie dawki fentanylu podawanego dożylnie w okresie śródoperacyjnym nawet o 2/3. Czas działania pojedynczej dawki fentanylu podanego zewnątrzoponowo wynosi 3-4 godzin.

Postaci fentanylu:

- Ampułka 0,1 mg/2 ml (tj. 1 ml=0,05 mg) *
- Ampułka 0,5 mg/ 10 ml (tj. 1 ml=0,05 mg)*

*cena uzależniona od aktualnie obowiązujących w Szpitalu umów przetargowych.

Remifentanyl

Remifentanyl jest silnym, syntetycznym opioidowym lekiem przeciwbólowym (pochodną 6-anilidopiperydyny). Szacuje się, że jest on 100-200 krotnie silniejszy od morfiny (Tabela nr 2). Remifentanyl jest czystym agonistą receptora µ. Charakteryzuje go szybki początek działania (krótka latencja) – ok. 1,16 min. Ma zdolność do szybkiego przenikania bariery krew-

mózg co powoduje, że jego stężenie w osoczu i w miejscu działania ulega szybkiemu wyrównaniu. Remifentanyl działa bardzo krótko (połowiczny czas eliminacji wynosi od 3 – 10 min.). Jego działanie przeciwbólowe i uspokajające występuje tuż po rozpoczęciu wlewu i ustaje niedługo po jego zakończeniu. Remifentanyl jest lekiem o wyjątkowym profilu farmakokinetycznym. Należy do nowej grupy opioidów *EMO* (*Esterase Metabolised Opioid*) metabolizowanych przez niespecyficzne esterazy osoczowe, esterazy znajdujące się w erytrocytach i w tkankach. Metabolizm remifentanylu nie ulga zmianie w chorobach zaburzających aktywność pseudocholinoesterazy w osoczu (zarówno wrodzonych, jak i nabytych). Podobnie, podanie inhibitorów cholinoesterazy nie wpływa na metabolizm remifentanylu. Metabolizm remifentanylu zachodzi w wielu tkankach co powoduje, że jego klirens jest duży, a kumulacja obwodowa ograniczona i nie ma znaczenia klinicznego. Powoduje to, że jego przedawkowanie jest praktycznie niemożliwe, co pozwala z powodzeniem stosować go u chorych obciążonych i w oddziałach intensywnej terapii.

Farmakokinetyka remifentanylu jest niezmienną we wszystkich grupach wiekowych, choć u pacjentów >65 rż – klirens remifentanylu jest zmniejszony o ok. 25%. Dlatego też zalecono, aby ludziom w podeszłym wieku zmniejszyć dawkę remifentanylu o połowę. W tej grupie wiekowej należy się również spodziewać wydłużenia czasu klinicznego działania – nawet dwukrotnie.

Podawanie remifentanylu otyłym opiera się na wyliczeniu jego dawki na masę ciała należną, a nie rzeczywistą.

Remifentanyl łatwo przenika przez łożysko, jednak jego farmakokinetyka w krążeniu płodowym pozostaje niezmienną. Właściwości te pozwalają na zastosowanie tego leku w analgezji porodu – najlepiej w systemie PCA (depresja oddechowa płodu i noworodka jest krótkotrwała).

Remifentanyl obniża MAC dla sewo- i izofluranu od 50 do 91%. Podawanie go w znieczuleniu ogólnym całkowicie dożylnym (TIVA) pozwala znacznie zmniejszyć dawkę propofolu.

Remifentanyl jest lekiem bezwzględnie przeciwwskazanym w analgezji zewnątrzoponowej i podpajęczynówkowej (obecność glicyny w preparacie).

Remifentanyl może być podawany w formie dawki pojedynczej (bolus), jak i w ciągłym wlewie dożylnym (droga rekomendowana). Dawka pojedyncza wynosi 1 µg/kg i powinna zostać podana w czasie nie krótszym niż 30 sekund. Schemat podawania remifentanylu przedstawiono w Tabeli nr 3. Dawkę leku należy zmniejszyć o połowę u ludzi >65 rż oraz o 1/3 - ½ - u otyłych.

Wśród wad związanych z podawaniem remifentanylu należy wymienić:

1. Konieczność względnej separacji wlewu remifentanylu od płynu infuzyjnego (podłączenie do osobnego światła kaniuli, albo najbliższej kaniuli dożylnej, na ramieniu bocznym kranika T, tak aby lek był „porywany” przez np. wlew kroplowy krystaloidów).
2. Ryzyko wystąpienia bradykardii i hipotensji przy zbyt szybkim podaniu leku.
3. Ryzyko wystąpienia sztywności mięśni u 40% chorych (po dawce 2 µg/kg).
4. Konieczność zabezpieczenia przeciwbólowego po zaprzestaniu infuzji.

Jednym ze sposobów przygotowania wlewu jest rozpuszczanie każdej postaci remifentanylu (1 mg; 2 mg) w 50 ml 0,9% NaCl. I tak:

- W warunkach sali operacyjnej użycie fiolek po:
 - 1 mg, co daje w 1 ml – 20 µg.
 - 2 mg, co daje w 1 ml – 40 µg

Użycie remifentanylu w czasie zabiegu operacyjnego obliguje do właściwego leczenia bólu w okresie pooperacyjnym. Uznano, że w okresie pooperacyjnym należy oceniać ból w dowolnych, ogólnie przyjętych skalach. Za właściwie prowadzoną analgezię (ocenianą w VAS) uznano taką, kiedy górna granica bólu:

- 2/10 w spoczynku.
- 5/ 10 w czasie kaszlu.

Właściwy poziom analgezji można osiągnąć poprzez dożylną podanie leku przeciwbólowego na 15-20 minut przed wyłączeniem wlewu remifentanylu. I polega na:

1. Podaniu (zamiennie):
 - Silnego opioidu (np. morfiny).
 - Silnego opioidu z paracetamolem lub niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym.
 - Tramadolu z paracetamolem lub niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym.
2. Wykorzystaniu ciągłych technik znieczulenia przewodowego.
3. Zastosowaniu techniki analgezji kontrolowanej przez pacjenta (PCA) – po przewiezieniu pacjenta do oddziału pooperacyjnego.

Jeżeli u chorego wykonano znieczulenie zbilansowane (np. ogólne z zewnątrzoponowym ciągłym) lekarz praktycznie nie ma problemu z kontrolą bólu w okresie pooperacyjnym. Przed zabiegiem operacyjnym pacjentowi wprowadzany jest cewnik zewnątrzoponowy, przez który podana zostaje dawka próbna. W czasie zabiegu operacyjnego pacjent otrzymuje m.in. dożylny wlew ciągły remifentanylu. Pod koniec zabiegu (np. w czasie szycia otrzewnej), na ok. 10-20 min. przed końcem znieczulenia - do przestrzeni zewnątrzoponowej podany zostaje środek znieczulenia przewodowego, z/ bez opioidu (np. morfina spinal). Po następnych 10 minutach należy zaprzestać podawania remifentanylu. W ciągu kolejnych 7-10 minut ustępuje działanie remifentanylu, a impulsacja nocyceptywna zostaje zablokowana przez leki zdeponowane w przestrzeni zewnątrzoponowej.

Jeżeli u pacjenta nie wykonywano znieczulenia przewodowego (np. do cholecystektomii laparoskopowej) - na 10-20 minut przed końcem znieczulenia można dożylnie podać morfinę w dawce 0,08 do 0,15 mg/kg wraz z 20 mg/kg paracetamolu. Po ok. 5-8 minutach od podania leków należy zmniejszyć dawkę remifentanylu do 0,03 – 0,05 µg/kg/min., a po kolejnych 2-3 zaprzestać podawania go. Pacjent budzi się po kilku minutach zwykle nie odczuwając dolegliwości bólowych. Szczegółowe dawkowanie remifentanylu zostało przedstawione w Tabeli nr 3.

Postaci remifentanylu:

- Fiolka liofilizat: 1 mg*
- Fiolka liofilizat: 2 mg*

- Fiolka liofilizat: 5 mg*

*cena uzależniona od aktualnie obowiązujących w Szpitalu umów przetargowych.

Sufentanył

Sufentanył jest czystym agonistą receptorów opioidowych μ , o największej sile działania, przekraczającej o 10-15x siłę działania fentanylu [Tabela nr 1, 2]. Podobnie jak inne pochodne piperydyny - hamuje odpowiedź metaboliczną i endokrynną na operację. Został po raz pierwszy użyty w połowie lat siedemdziesiątych XX w. Charakteryzuje go podobna (jak fentanylu) rozpuszczalność w tłuszczach i zbliżony wpływ na ośrodkowy układ nerwowy. Sufentanył rozpoczyna działanie po ok. 1,4 – 4 min.; utrzymuje się ono przez ok. 60-90 min. (i zależy od rodzaju użytych anestetyków). Metabolizm sufentanylu jest zbliżony do fentanylu i odbywa się w wątrobie. Co ważne, u chorych z marskością wątroby połowiczny czas eliminacji jest zbliżony do czasu eliminacji u ludzi zdrowych. Sztywność mięśni może wystąpić po podaniu sufentanylu w dawce 1-2 $\mu\text{g/kg}$. Pomimo tego, że układ krążenia po włączeniu wlewu sufentanylu charakteryzuje większa stabilność, to częściej niż po fentanylu obserwowane są epizody hipotensji (bezpośredni wpływ na mięśniówkę gładką naczyń krwionośnych). Wystąpienie i głębokość depresji oddechowej mają związek z dawką sufentanylu i skojarzeniem go z anestetykami wziewnymi, lub dożylnymi. Podanie sufentanylu powoduje, że MAC dla sewofluranu i desfluranu ulega obniżeniu o 50-90%. Należy zachować szczególną ostrożność przy kojarzeniu sufentanylu z wekuronium w czasie indukcji znieczulenia. Opisywane były bowiem przypadki hipotensji, bradykardii, a nawet zahamowania zatokowego. Skojarzenie sufentanylu z pankuronium (zatem także środka będącego pochodną aminosteroidową) w indukcji znieczulenia nie powodowało podobnych reakcji.

Dawkowanie sufentanylu przedstawione zostało w poniżej tabeli.

Postaci sufentanylu:

- Ampułka 0,05 mg/10 ml (tj. 1 ml=0,005 mg); lek niedostępny w Polsce.
- Ampułka 0,25 mg/ 5 ml (tj. 1 ml=0,05 mg) *
- Ampułka 1 mg/ 20 ml (tj. 1 ml=0,05 mg); lek niedostępny w Polsce.

*cena uzależniona od aktualnie obowiązujących w Szpitalu umów przetargowych.

Oksykodon

Oksykodon jest półsyntetyczną pochodną tebainy. Podany drogą doustną jest około dwukrotnie silniejszy od morfiny. Podany parenteralnie jest nieznacznie silniejszy od morfiny, a współczynnik dawek ekwiwalentnych dożylnej formy morfiny względem oksykodonu ustala się na poziomie 1: 0,7. Główny mechanizm działania oksykodonu związany jest z pobudzaniem obwodowych i ośrodkowych receptorów opioidowych typu μ oraz κ . Obecnie za pewnik należy uznać istotny udział receptorów kappa w analgetycznym mechanizmie działania oksykodonu. Receptory opioidowe typu κ uczestniczą w mechanizmach powstawania bólu trzewnego, stąd też lek ten wykazuje wysoką skuteczność terapeutyczną właśnie w bólach o lokalizacji trzewnej.

Oksykodon w leczeniu bólu pooperacyjnego charakteryzuje się optymalnym profilem farmakokinetycznym. Po podaniu dożylnym stężenie maksymalne leku osiągane jest po 20

minutach. Oksykodon jest cenną alternatywą w leczeniu bólu pooperacyjnego. W stosunku do morfiny, która jest nadal uważana za złoty standard w leczeniu bólu, oksykodon charakteryzuje się odmiennym profilem receptorowym, w tym w szczególności wpływem na receptory opioidowe typu κ , co powoduje wysoką skuteczność leku w uśmierzaniu bólu pochodzenia trzewnego. Do innych cech, jakie należy wymienić omawiając oksykodon należą:

- Wysoka biodostępność.
- Metabolizm do nieaktywnych metabolitów.
- Niewielkie ryzyko interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami.
- Optymalny profil bezpieczeństwa w porównaniu do innych opioidów.
- Brak działania immunosupresyjnego.

Liczne badania kliniczne oceniające skuteczność tego leku w bólu pooperacyjnym wskazują, że oksykodon charakteryzuje się optymalnym profilem farmakokinetycznym i farmakodynamicznym. Dlatego też powinien być traktowany jako lek pierwszego wyboru w leczeniu bólu pooperacyjnego.

Postaci oksykodonu:

- Ampułka 10 mg/ 1 ml *
- Ampułka 20mg/2 ml *

*cena uzależniona od aktualnie obowiązujących w Szpitalu umów przetargowych.

Nalbufina

Nalbufina jest „starym” lekiem opioidowym. Nalbufina została użyta po raz pierwszy w USA w latach 70 ubiegłego wieku. Pomimo upływu lat i intensywnego rozwoju medycyny wciąż znajduje swoje czołowe miejsce w terapii - głównie w leczeniu bólu w okresie okołoperacyjnym.

Zastosowanie nalbufiny jest wskazane do krótkotrwałego stosowania w przypadku bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu. Wykazuje silne działanie przeciwbólowe jako agonista receptorów κ i antagonist receptorów μ . Ze względu na mechanizm działania wykazuje znacznie mniej działań niepożądanych i mniejszy wpływ na występowanie depresji oddechowej. Nie hamuje perystaltyki przewodu pokarmowego, nie wywołuje świądu, nie działa na tkankę mięśniową gładką oraz nie powoduje trudności w oddawaniu moczu. Charakteryzuje się występowaniem efektu pułapowego (sufitowego) depresji oddechowej. Pułap depresji oddechowej występuje przy dawce 30 mg. Zapewnia to bezpieczeństwo choremu przy przedawkowaniu. Efekt pułapowy dla działania analgetycznego obserwowany jest przy dawce 50 mg. Z tego powodu u osób z silnymi dolegliwościami bólowymi zalecono stosowanie innych opioidów, niewykazujących pułapu analgetycznego.

Nalbufina nie powinna być łączona z innymi agonistami receptora μ np. morfiną czy fentanylem.

Maksymalne działanie występuje po 2–3 min od podania i.v. Po upływie 3–6 godz. dawkę można powtórzyć. Natomiast w metodzie PCA zalecane jest następujące dawkowanie: bolus 1–3 mg, *lock out* 6–10 min. Jeśli istnieje potrzeba zastosowania wlewu ciągłego, dawkowanie

wynosi 0,04–0,3 mg kg⁻¹ h⁻¹ Zalecana dawka to 0,1–0,3 mg/kg mc. (rekomendowana maksymalna dawka jednorazowa dla dorosłego wynosi 20 mg) .

Postaci nalbufiny:

- Ampułka 20 mg / 2 ml *

*cena uzależniona od aktualnie obowiązujących w Szpitalu umów przetargowych.

Piśmiennictwo:

1. Schmitz R. Friedrich Wilhelm Sertürner and the discovery of morphine. Pharm Hist 1985;27:61-74.
2. Dobrowolska E., Woroń J., Zorska J., Jakowicka-Wordliczek J., Seredenicki W., Wordliczek J. Analgosedacja i leczenie bólu u dorosłego pacjenta po urazie w warunkach oddziału intensywnej terapii Anestezjologia i Ratownictwo 2015; 9:334-344
3. Cartwright P, Prys-Roberts C, Gill K i wsp.: Ventilatory depression related to plasma fentanyl concentrations during and after anesthesia in humans. Anesth Analg, 1983, 62, 966-974.
4. Freye E, Levy JV: Opioids in Medicine. Springer 2008.
5. Kocot-Kępska M., Szułdrzyński K. Skale oceny bólu <https://www.mp.pl/bol/wytyczne/91404,skale-oceny-bolu> mp.pl 11.01.2014 r
6. Machała W. Wykłady z anestezjologii PZWL, 2017r.
7. Absalom A. , Struys M. Znieczulenie TIVA-TCI red wyd. polskiego W.Machała Wyd. Makmed Lublin 2020
8. Machała W. Leczenie bólu pooperacyjnego prezentacja w ramach Posiedzenia Oddziału Łódzkiego PTaIT Łódź, dn. 17 lutego 2008 r.
9. Wojcieszek E, Wojarska-Tręda, Kołosa Z, Woźniakowska W, Felcenloben M, Laskowska M, Basek E. Porównanie efektu hemodynamicznego remifentanylu i fentanylu u chorych poddawanych różnego rodzaju operacjom z zakresu chirurgii onkologicznej Borgis – Anestezjologia i Intensywna Terapia 2/2003 s. 88-95
10. https://www.machala.info/media/repository/Anestezjologia/32_Remifentanyl_podstawowy_lek_Szczyrk_2009_03_05_Machala_W.pdf
11. Woroń J, Oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu w farmakoterapii bólu – kiedy, komu i dlaczego? Ból 2021, tom 22, s.11-16, DOI 10.5604/01.3001.0015.2374
12. https://www.machala.info/media/repository/2010/CEEA_Sedacja_OIT_Machala_W_2010_10_21.pdf
13. Złotorowicz M, Analgosedacja – jej rola w leczeniu chorych OIT. Rolka Nowego opioidu – remifentanylu Borgis - Postępy Nauk Medycznych 8/2009,s.581-586
14. Ratajczyk P, Gaszyński T, Gaszyński W Remifentanyl w intensywnej terapii Borgis – Anestezjologia i Intensywna Terapia 3/2004, s.206-209
15. Misiółek H., Cettler M., Woroń J., Wordliczek J. , Dobrogowski J., Mayzner-Zawadzka E. Zalecenia postępowania w bólu pooperacyjnym — 2014 Anestezjologia Intensywna Terapia 2014, tom 46, numer 4, 235–260
16. Krajnik M , Żylicz Z. Mechanizmy działania przeciwbólowego opioidów Polska Medycyna Paliatywna 2003,2,2,111-118

17. Zimmermann A, Mędrzycka – Dąbrowska W, Zagłoba M. Prawo pacjenta do leczenia bólu Palliative Medicine in Practice 2018; 12,1,21-29
18. Zielińska-Borkowska U, Rupniewska-Ładyko A, Malec-Milewska M, Zastosowanie oksykodonu w terapii przeciwbólowej u chorych leczonych w Oddziale Intensywnej Terapii (OIT); Anestezjologia i Ratownictwo 2013; 7:279-284
19. Trindle MR, Dodson BA, Rampil IJ: Effects of fentanyl versus sufentanil in equianesthetic doses on middle cerebral artery blood flow volume. Anesthesiology, 1993, 78, 454-460.
20. Westmoreland C. i wsp.: Pharmacokinetics of remifentanyl (G187084B). Anesthesiology 1993; 79: A372.
21. Rosow CE: Cardiovascular effects of opioid analgesia. Mt Sinai J Med, 1987, 54, 273-276.
22. McClain DA, Hug CC: Intravenous fentanyl kinetics. Clin Pharmacol Ther, 1980, 28, 106-114.

Tabele

Tabela Nr 1: Margines bezpieczeństwa opioidowych leków przeciwbólowych.

Lek	Terapeutyczny margines bezpieczeństwa [LD50/ED50]
Tramadol	3
Pentazocyna	4
Petydyna	6
Morfina	71
Fentanyl	277
Alfentanyl	1080
Sufentanyl	26716
Remifentanyl	33000

https://www.machala.info/media/repository/a2019/06_Machala_W_Sedacja_w_OIT_2019_05_23.pdf

Tabela Nr 2: Siła działania różnych opioidów w porównaniu z morfiną.

Analgezyjność	Opioid	Siła działania
Bardzo silna	Sufentanyl	1000
	Fentanyl	100-200
	Remifentanyl	100-200
	Alfentanyl	40-50
	Butorfanol	8-11
Umiarkowana	Metadon	1,5
	Oksykodon	p.o 1,5 - 2 i.v 0,7
	Morfina	1
	Nalbufina	0,5-0,8
	Pentazocyna	0,3
Słaba	Kodeina	0,2
	Petydyna	0,1
Bardzo słaba	Tramadol	0,05-0,07

https://www.machala.info/media/repository/a2019/06_Machala_W_Sedacja_w_OIT_2019_05_23.pdf

Tabela Nr 3 Dawkowanie opioidowych leków przeciwbólowych.

Etap znieczulenia	Fentanyl	Sufentanyl	Alfentanyl	Remifentanyl
Premedykacja (µg)	25 – 50	2 – 5	250 – 500	-
Indukcja (z użyciem hipnotyków)				
Dawka pojedyncza (µg/ kg)	1,5 – 5	0,1 – 1	10 – 50	0,5 – 1
Wlew ciągły (µg/ kg/ min.)	-	-	-	0,25 – 0,5
Podtrzymanie znieczulenia ogólnego				
Dawki pojedyncze (µg)	25 – 100	5 – 20	250 -500	25 - 50
Wlew ciągły (µg/ kg/ min.)	0,033	0,005 – 0,015	0,5 – 1,5	0,05 – 0,25
W czasie transportu do Sali Pooperacyjnej				
(µg/ kg/ min.)	-	-	-	0,05 – 0,15
Monitorowana opieka anestezjologiczna				
Dawki pojedyncze (µg)	12,5 – 50	2,5 – 10	125 – 250	12,5 - 25
Wlew ciągły (µg/ kg/ min.)	-	-	-	0,01 – 0,02

https://www.machala.info/media/repository/a2019/06_Machala_W_Sedacja_w_OIT_2019_05_23.pdf

Ryc. 1 Skala RASS (*Richmond Agitation Sedation Scale*)

P-nty	Stan pacjenta	Opis
+ 4	Agresywny	Nadmiernie agresywny lub gwałtowny; stanowi niebezpieczeństwo dla personelu.
+ 3	Bardzo wzburzony	Szarpie lub wrywa rurki/cewniki, lub wykazuje agresję.
+ 2	Wzburzony	Częste nieumyślne ruchy lub brak współpracy pacjenta z respiratorem
+ 1	Niespokojny	Zaniepokojony lub lękliwy, lecz bez agresywnych, silnych ruchów.
0	Czujny i spokojny	
- 1	Senny	Nie w pełni czujny, lecz świadomy > 10s, kontakt wzrokowy, reakcja na głos.
- 2	Lekka sedacja	Krótkie momenty rozbudzenia (<10s), kontakt wzrokowy, reakcja na głos.
- 3	Umiarkowana sedacja	Poruszenie (lecz bez kontaktu wzrokowego) w reakcji na głos.
- 4	Głęboka sedacja	Brak reakcji na głos, poruszenie w reakcji na stymulację ruchową.
- 5	Bez reakcji	Brak reakcji na głos i na stymulację ruchową.

Machala W. „Sedacja OIT” https://www.machala.info/media/repository/2010/CEEA_Sedacja_OIT_Machala_W_2010_10_21.pdf