



**UNIwersYTET MEDYCZNY**  
**IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU**

**Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii**

**Anna Kubica-Cielińska**

**Zastosowanie nalbufiny w leczeniu bólu u dzieci z  
chorobami onkologicznymi i hematologicznymi**

Rozprawa doktorska

Promotor  
Dr hab. n. med. Marzena Zielińska

Wrocław 2021

*Najserdeczniejsze podziękowania pragnę złożyć*

*Mojej Promotorce, dr hab. n. med. Marzenie Zielińskiej za wiarę, cierpliwość i  
bezcenne wskazówki merytoryczne*

*Moim niezastąpionym współpracownikom i przyjaciołom z Oddziału  
Intensywnej Terapii Dziecięcej za wszechstronne wsparcie i pomoc*

*Pracownikom Kliniki Onkologii i Hematologii  
Dziecięcej we Wrocławiu za pomoc oraz cenne wskazówki*

*a przede wszystkim  
mojej Rodzinie której miłość, cierpliwość i wsparcie nieodmiennie dają mi siłę*

# SPIS TREŚCI

1. Wstęp	6
1.1. Definicja bólu	6
1.2. Przyczyny bólu w chorobie nowotworowej	7
1.3. Ocena poziomu bólu u dzieci	8
1.4. Leczenie bólu u dzieci	10
1.4.a. Zasady ogólne	10
1.4.b. Farmakoterapia bólu	13
1.5. Nalbufina i jej miejsce w terapii bólu u dzieci	17
1.5.a. Budowa i mechanizm działania	17
1.5.b. Dawkowanie nalbufiny	19
1.5.c. Działania niepożądane nalbufiny	19
1.5.d. Zastosowanie terapeutyczne	24
1.6. Zapalenie śluzówek przewodu pokarmowego ( <i>mucositis</i> ) jako przyczyna eskalacji bólu u dzieci w trakcie leczenia choroby nowotworowej	25
1.6.a. Leczenie bólu spowodowanego przez <i>mucositis</i>	26
1.6.b. Opioidy w terapii bólu towarzyszącego <i>mucositis</i>	27
2. Cel i założenia pracy	28
2.1. Cel pracy	28
2.2. Pytania badawcze	29
2.3. Hipotezy badawcze	30
3. Materiał i metody	31
3.1. Charakterystyka grupy	31
3.2. Sposób przeprowadzenia badania	32
3.2.a. Monitorowanie poziomu bólu	32
3.2.b. Monitorowanie działań niepożądanych	33
3.2.c. Czas trwania badania	34
3.2.d. Zespół abstynencyjny po zakończeniu terapii	34
3.3. Analiza statystyczna	35

4. Wyniki	36
4.1. Charakterystyka grup	36
4.2. Czas stosowania nalbufiny	38
4.3. Dawkowanie nalbufiny i morfiny	38
4.3.1. Wartości dawek nalbufiny i morfiny w kolejnych dniach terapii	38
4.3.1.a. Dawkowanie nalbufiny i morfiny w pojedynczych dawkach dożylnych	38
4.3.1.b. Dawkowanie nalbufiny i morfiny w ciągłym wlewie dożylnym	40
4.3.1.c. Dawkowanie nalbufiny i morfiny na początku i na końcu terapii	42
4.3.2. Sposób podawania nalbufiny i morfiny	43
4.4. Skuteczność uśmierzenia bólu	46
4.4.1. Porównanie skuteczności w uśmierzaniu bólu nalbufiny i morfiny	46
4.4.2. Zależność poziomu dolegliwości bólowych od dawki	49
4.4.3. Zależność poziomu dolegliwości bólowych od wieku dziecka	50
4.4.4. Stan po transplantacji szpiku kostnego a poziom dolegliwości Bólowych	51
4.5. Powikłania towarzyszące stosowaniu leków opioidowych	52
4.5.1. Nudności i wymioty	52
4.5.2. Zaparcia	58
4.5.3. Senność	60
4.5.4. Zaburzenia w oddawaniu moczu	62
4.5.5. Świąd skóry	64
4.5.6. Zaburzenia dysforyczne, pobudzenie	66
4.6. Wystąpienie zespołu z odstawienia (abstynencyjnego)	68
4.7. Konwersja leku	85
4.7.1. Częstość konwersji nalbufiny do morfiny	85
4.7.2. Średnia dawka przy jakiej konwersja była konieczna	86
4.7.3. Poziom bólu przy jakim niezbędna była konwersja leku	86
4.7.4. Konwersja leku u dzieci po transplantacji szpiku kostnego	87
4.8. Stosowanie dodatkowych leków o działaniu przeciwbólowym i przeciwwymiotnym	88

4.8.1. Stosowanie dodatkowych leków przeciwwymiotnych	88
4.8.2. Stosowanie dodatkowych leków o działaniu przeciwbólowym	90
5. Omówienie wyników i dyskusja	93
6. Podsumowanie	119
7. Wnioski	122
8. Streszczenie	123
9. Summary	125
10. Wykaz skrótów stosowanych w pracy	127
11. Spis tabel i wykresów	128
12. Piśmiennictwo	133

# Wstęp

## 1.1 Definicja bólu

Ból to nieodłączny towarzysz choroby nowotworowej u dzieci. Zgodnie z definicją sformułowaną przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu (*IASP – International Association Study of Pain*) definiowany jest jako nieprzyjemne doznanie zmysłowe i emocjonalne, związane z aktualnie lub potencjalnie występującym uszkodzeniem tkanek, względnie opisywanym w kategoriach takiego uszkodzenia [1] i bez wątplenia wszystkie opisujące to zjawisko cechy występują w czasie ciężkiej choroby dziecka.

Ból można klasyfikować w rozmaity sposób. Można wyróżnić ból ostry i przewlekły, jeżeli jako czynnik różnicujący przyjmujemy czas jego trwania; receptorowy i neuropatyczny – jeżeli będziemy wyróżniać przyczynę i patomechanizm powstania bólu; zlokalizowany i uogólniony, czy stały i przebijający, gdy bierzemy pod uwagę charakter nasilenia objawów. Opisując i klasyfikując ból towarzyszący chorobie nowotworowej u dzieci można wykorzystać niemal każdy z wymienionych podziałów, bowiem na cierpienie dziecka w chorobie nowotworowej składają w różnym stopniu się różne rodzaje bólu [1,2].

Ból ostry, zwłaszcza nieleczony lub leczony nieefektywnie, często toruje drogę do rozwoju bólu przewlekłego. Ten zaś zgodnie z ustaleniami Amerykańskiego Towarzystwa Bólu (*American Pain Society*) z 2012 r. uznawany jest za odrębną jednostkę chorobową. Ból przewlekły zarówno uporczywy jak i epizodyczny u dzieci z innymi chorobami przewlekłymi będący wynikiem dynamicznej integracji procesów biologicznych, czynników psychologicznych i zmiennych społeczno-kulturowych, rozpatrywanych w ramach zmiennej rozwojowej uznaje się za poważny problem terapeutyczny, modelujący cały układ nerwowy dziecka. Niezwykle ważny jest także wpływ przewlekłe odczuwanego bólu na procesy modulujące odczuwanie w ośrodkowym układzie nerwowym i rola źle leczonego bólu w powstaniu dysfunkcji OUN będąca przyczyną rozwoju wielu utrwalonych zespołów bólu przewlekłego [3]. Wydaje się, że takie podejście do oceny problemu, jakkolwiek nie dotyczy

ściśle bólu w chorobie nowotworowej, znakomicie odnosi się do wielorakiego rodzaju cierpienia towarzyszącego dziecku z takim schorzeniem.

## **1.2. Przyczyny bólu w chorobie nowotworowej**

Jest wiele przyczyn powstawania bólu u pacjentów leczonych z powodu choroby nowotworowej.

Pierwsza to wynikające z samego procesu wzrostu guza uszkodzenie tkanek. Prowadzi ono do powstania bólu receptorowego, który jest powodowany przez naciekanie tkanek, powięzi i błon surowiczych; ucisk lub pociąganie opłucnej, otrzewnej czy błon surowiczych narządów; ucisk masy guza na nerwy, oraz ból niedokrwienny spowodowany okluzją naczyń krwionośnego. Kolejną przyczyną jest znaczna komponenta neuropatyczna, która powstaje jako odpowiedź na naciekanie splotów nerwowych lub zajęcie przez proces chorobowy centralnego układu nerwowego. W chorobie nowotworowej ból występuje najczęściej w postaci mieszanej, a jego składowymi są przyczyny somatyczne i neuropatyczne w różnych proporcjach [4].

Inną przyczyną, nie mniej istotną, jest ból jatrogeny towarzyszący samemu procesowi leczenia. Zakładanie dostępów dożylnych, cewników i zgłębników żołądkowych, punkcje lędźwiowe i punkcje szpiku, biopsja lub zabieg operacyjny, czy nawet czynności pielęgnacyjne takie jak zmiana opatrunku są znaczącą przyczyną bólu i potęgują dyskomfort oraz cierpienie dziecka [5]. Ból towarzyszący procedurom medycznym może prowadzić do pogłębiania się lęku, depresji i braku wiary w pozytywny efekt terapii. Źle leczony ból proceduralny może wywoływać u dziecka paniczny lęk przed niezbędnymi procedurami zabiegowymi, w ostateczności doprowadzając do rezygnacji z leczenia. Należy także pamiętać o tym, że odczuwanie bólu przez dziecko i bezradne uczestnictwo rodziców w jego cierpieniu znacząco zmniejsza poziom zaufania do służby zdrowia i może potęgować problemy komunikacyjne pomiędzy personelem a opiekunami dziecka.

Ważną komponentą bólu jest, nieodłącznie związane z ciężką chorobą, cierpienie psychiczne. Frustracja, lęk, przymusowe ograniczenie wolności, separacja od domu i bliskich, pozostawanie w obcym, nieprzyjnym otoczeniu szpitala są trudnym doświadczeniem dla

pacjentów dorosłych. W przypadku pacjentów pediatrycznych są one spotęgowane przez niedojrzałe mechanizmy psychologiczne, które utrudniają im skonfrontowanie się z tak obciążającą sytuacją [6][7].

Wszystkie przywołane przez mnie składowe dowodzą jak ważnym, a przy tym skomplikowanym i wieloczynnikowym zjawiskiem, jest ból u dziecka chorego na nowotwór i jak trudna i obejmująca wiele aspektów terapii jest walka z nim.

### **1.3. Ocena poziomu bólu u dzieci**

Ból jest zjawiskiem odczuwanym subiektywnie przez pacjenta. Przez wiele lat lekarze uśmierzali ból posługując się w jego ocenie najprostszymi komunikatami – boli, nie boli. Pierwsze próby opracowania systematyki oceny poziomu bólu sięgają 1940 roku, kiedy to grupa badaczy z Connell University: James Hardy, Harold Wolff i Helen Goodell rozpoczęli pracę nad metodą pomiaru natężenia bólu. Stało się to możliwe dopiero wtedy, gdy badacze uświadomili sobie, że ból ma własne receptory obwodowe, szlaki neurologiczne i ośrodki mózgowo odpowiadające za jego percepcję i przetwarzanie. Hardy i współpracownicy wymyślili urządzenie do generowania ściśle określonego bodźca, a następnie opracowali system punktacji rejestrowania intensywności odczuwanego bólu. Była to pierwsza próba usystematyzowania i skalowania bólu jako parametru [8]. Te prace były rozwijane i modyfikowane przez wiele lat. Opracowywano skale słowne i coraz dokładniejsze kwestionariusze obejmujące coraz bardziej szczegółowe aspekty występowania bólu. W 1995 r. Amerykańskie Towarzystwo Bólu (*American Pain Society*) uznało ból za piąty parametr życiowy i zaleciło jego regularną kontrolę, jako integralną część opieki nad chorym.

Obecnie istnieje wiele różnych skal i kwestionariuszy pomagających oszacować poziom cierpienia chorego, zlokalizować ból, jego charakter, częstość i charakterystykę występowania oraz skuteczność jego uśmierzenia. Te narzędzia z powodzeniem wykorzystuje się do szacowania poziomu komfortu u dzieci starszych. Jedną z najprostszych skal używanych do opisu bólu skala Likerta („brak bólu”, „ból słaby”, „ból umiarkowany”, „ból silny” i „ból bardzo silny”). Inną, powszechnie stosowaną jest skala VAS (wizualno-analogowa, *visual analogue scale*). Skala VAS została opracowana w 1966 roku przez Michaela Bonda i Issy Pilowsky’ego, psychiatrów z Sheffield w Wielkiej Brytanii, jako 10 stopniowa linia, na której



pacjent wskazuje punkt odpowiadający odczuwanemu przez niego bólowi, przy czym jeden koniec skali odpowiada pojęciu „brak bólu”, a drugi „największy możliwy do wyobrażenia ból” [9]. Pewną wariacją tej skali jest skala numeryczna NRS (*Numerical Rate Scale*). W tym przypadku pacjent określa natężenia bólu liczbą mieszczącą się w zakresie od 0 – brak bólu, do 10, co oznacza najsilniejszy możliwy ból. Zastosowanie tych skal jest proste i daje rzeczywiste wyobrażenie o stopniu dyskomfortu odczuwanego przez dziecko. Jednak jest ono możliwe jedynie u dzieci starszych, posiadających zdolność do samooceny i stopień psychologicznej dojrzałości wystarczający do przeniesienia własnych doznań na abstrakcyjne pojęcie wyobrażeniowe. Praktyczna możliwość skutecznego zastosowania skali VAS pojawia się u dzieci powyżej 5r.ż. [5][7]. Umiejętność posługiwania się skalą NRS wymaga dodatkowo znajomości liczb i możliwości intelektualnych pozwalających na przyporządkowanie im pojęć emocjonalnych, z tego powodu może ona być stosowana u dzieci w wieku szkolnym. Istnieje wiele wariantów powyższych skal, opracowanych specjalnie dla dzieci jak np. *Pain Thermometer*. Jest to pionowa linijka z analogicznymi oznaczeniami od 0 do 10, która pozwala dziecku zaznaczyć poziom swojego bólu. Obecnie u dzieci starszych z powodzeniem stosowana jest modyfikacja skali VAS w postaci linijki, która z jednej strony ma zaznaczoną linię odpowiadającą narastającemu poziomowi bólu, z drugiej podziałkę numeryczną, która pozwala zweryfikować liczbowo, w sposób porównywalny, wskazania dziecka. Dzieci starsze potrafią dodatkowo opisać swoje doznania określając obszar, charakter czy rodzaj bólu. Potrafią także powiązać natężenie dolegliwości z wykonywanymi czynnościami czy zabiegami pielęgnacyjnymi, co pozwala skuteczniej dostosować terapię.

Dla dzieci młodszych, które miałyby duży problem poznawczy z posługiwaniem się abstrakcyjnym wyobrażeniem linijki, opracowano specjalne skale oparte na rysunkach twarzy (skala bólu czytana z twarzy *faces pain scale revised*, czy *Wong and Baker FACES Pain Scale*). Są to linijki z wyobrażeniami twarzy o różnym natężeniu emocji: od spokojnej, zrelaksowanej, do wyrażającej ogromne cierpienie. Twarzom przyporządkowane są podpisy określające ból („boli troszkę”, „boli bardzo”) oraz skala numeryczna, pozwalająca przenieść wskazania dziecka na wartości liczbowe.

U niemowląt i małych dzieci, które mają zupełnie inne możliwości poznawcze oraz duże ograniczenia werbalne posługiwanie się tego rodzaju skalami nie jest możliwe, dlatego u nich stosujemy narzędzia oparte o ocenę zachowań behawioralnych. Ocenie podlegają te elementy zachowania, które zmieniają się w obliczu bólu. W różnych skalach ocenia się mimikę twarzy, sposób komunikowania się dziecka (płacz, krzyk), ułożenie kończyn, tułowia czy zachowanie

podczas snu. Tego rodzaju skale mogą być przeznaczone nie tylko dla niemowląt, są użyteczne również u dzieci mających problemy z komunikacją – niemówiących lub upośledzonych umysłowo. Opracowano wiele skal tego rodzaju, z których najpopularniejsze to: CRIES (*Cry, Requires oxygen administratin, Increased vital sings, Expression, Sleeples*), COMFORT – szczególnie często wykorzystywana dla oceny dobrostanu pacjentów w oddziałach intensywnej terapii, PIPP (*Premature Infant Pain Profile*), czy NCPC-PV (*Noncommunicating Children's Pain Checklist Postoperative Version*) [11].

Jednak najpowszechniej stosowana u małych dzieci jest skala FLACC (*Faces, Legs, Activity, Cry, Consolability*). W niej ocenie podlega 5 parametrów: wyraz twarzy, ułożenie nóg, aktywność dziecka, płacz oraz możliwość jego ukojenia. Do oceny każdego parametru przypisuje się punkty, które po zsumowaniu dają wynik w zakresie od 0 do 10. 0 oznacza brak bólu, 10 – najsilniejszy ból. Przydatność skali FLACC została potwierdzona w wielu badaniach i jest ona najczęściej wybierana w codziennej praktyce klinicznej, ze względu na swoją użyteczność, łatwość stosowania oraz dużą czułość (98%) i swoistość (88%) w ocenie poziomu bólu [2].

Powszechnie uznaje się wskazania w 10 stopniowej skali mieszczące się w granicach 0-3 za ból łagodny, 4-6 to ból o umiarkowanym natężeniu, a powyżej 7 ból o dużym natężeniu [11].

Skale bólu pozwalają na mniej lub bardziej rzetelną i porównywalną ocenę stopnia natężenia bólu i tym samym pozwalają na zastosowanie w jego terapii odpowiednich i co ważniejsze, skutecznych narzędzi.

## **1.4. Leczenie bólu u dzieci**

### *1.4.a Zasady ogólne*

Leczenie bólu w chorobie nowotworowej u dzieci oparte jest, co do zasady, na wytycznych opracowanych w 2012 roku przez Światową Organizację Zdrowia [12]. Przed 2012 rokiem leczenie bólu opierało się na stosowaniu tzw. „drabiny analgetycznej WHO”. Wywodzi się ona z wdrożonych po raz pierwszy w 1986 pierwszych opracowanych przez WHO schematów leczenia bólu [13]. Obejmowała ona trzy postępujące po sobie etapy eskalacji

terapii przeciwbólowej. Etap pierwszy (pierwszy „stopień”) oznaczał stosowanie w terapii nieopiodowych leków przeciwbólowych: paracetamolu i niesterydowych leków przeciwzapalnych. Takie postępowania uznawano za właściwe w przypadku bólu o natężeniu 1-4 VAS. Drugi stopień, przy natężeniu bólu 4-6 VAS, oznaczał włączenie do terapii słabych opiodów: tramadolu i kodeiny, wraz ze stosowaniem leków nieopiodowych, jeżeli były potrzebne. W przypadku braku skuteczności takiego leczenia i pojawienia się bólu o natężeniu powyżej 6 VAS następnym krokiem było zastosowanie terapii trzeciego stopnia, tzn. silnych opiodów wspomaganych przez leki nieopiodowe. Przejście na kolejne stopnie drabiny analgetycznej było zalecane gdy dotychczasowe leczenie przestawało być skuteczne. Ten schemat postępowania jest efektywny i nadal, z różnymi modyfikacjami, stosowany u pacjentów dorosłych. Przez wiele lat był także podstawowym schematem terapeutycznym stosowanym w leczeniu bólu u dzieci z chorobą nowotworową [12][15][16].

W 2012 roku ukazały się nowe zalecenia WHO poświęcone w całości sposobowi skutecznego uśmierzenia bólu u dzieci, zastępując nowymi dotychczasowe strategie terapeutyczne. W porównaniu z wcześniej rekomendowanymi schematami w tych zasadach jest kilka znaczących różnic. Przede wszystkim rezygnacja ze środkowego szczebla drabiny analgetycznej obejmującej stosowanie słabych opiodów a także silne rekomendacje dotyczące sposobu stosowania leków i dostosowywania terapii przeciwbólowej do potrzeb dziecka.

W zasadach stosowania i sposobu podaży leków przeciwbólowych u dzieci autorzy opracowanych wytycznych bardzo mocno podkreślają konieczność zapewnienia dziecku maksymalnego komfortu terapii. Dlatego szczególną uwagę poświęca się kilku aspektom prowadzenia terapii bólu u dzieci takim jak:

-regularnie powtarzana ocena poziomu bólu według standardowych kryteriów dostosowanych do wieku dziecka. WHO nie tylko rekomenduje stosowanie skal służących do oceny poziomu bólu, ale także zwraca uwagę na konieczność uwzględnia innych, niezwykle ważnych aspektów cierpienia. Zaznacza, że nie jedynie poziom bólu, ale także narzucane przez chorobę ograniczenia w aktywności fizycznej czy kontaktach społecznych, zaburzenia emocjonalne czy zaburzenia snu są istotą informacją, która powinna być brana pod uwagę w konstruowaniu terapii.

- podaż leków w ściśle określonych przedziałach czasowych - podkreślono, że regularny i określony z góry sposób dawkowania leków przeciwbólowych przynosi dziecku znacznie stabilniejszy poziom ukojenia bólu, niż stosowanie leków „na żądanie”. Oprócz regularnego

stosowania leku podstawowego należy zabezpieczyć pacjenta w możliwość skutecznego leczenia bólu przebijającego przez dołączenie do terapii pojedynczych, stosowanych doraźnie dawek silnego i szybko działającego leku, który będzie skuteczny w uśmierzaniu takiego bólu.

- stosowanie komfortowej dla dziecka drogi podaży leków – leczenie powinno być prowadzone taką drogą, która zapewni efektywny i stały poziom leku oraz jest maksymalnie komfortowa dla dziecka. Optymalną drogą podaży jest droga doustna. W przypadku braku możliwości stosowania leków enteralnie rekomenduje się stosowanie ich drogą dożylną, przezskórną, za pomocą systemów transdermalnych, podskórną lub w szczególnych przypadkach, doodbytniczą. Stanowczo nie rekomenduje się drogi domięśniowej podaży leków jako drogi przydatnej do stosowania u dzieci. Podanie preparatu domięśniowo nie zapewnia skutecznego i efektywnego wchłaniania leku, a przede wszystkim jest bolesne dla pacjenta, co właściwie eliminuje drogę domięśniową jako możliwą do podawania leków przeciwbólowych u dzieci.

- elastyczne stosowanie zasad podaży leków i dostosowywanie ich dawki do potrzeb konkretnego pacjenta – podkreślono konieczność indywidualnego dawkowania leków opioidowych u dzieci, w sposób zapewniający skuteczne u danego dziecka działanie. Co ważne zaakcentowano brak wyraźnie określonej dawki skutecznej lub maksymalnej, jaka powinna być stosowana w terapii bólu u dzieci i konieczność indywidualnego miareczkowania efektywnej dawki.

- rezygnację z trzystopniowej drabiny analgetycznej na rzecz dwustopniowej – wprowadzono silną rekomendację do stosowania dwóch etapów terapii w oparciu o poziom odczuwanego przez dziecko bólu. Stopień pierwszy – leczenie bólu łagodnego oraz stopień drugi obejmujący leczenie bólu o miernym nasileniu oraz silnego. W terapii bólu łagodnego rekomendowane jest stosowanie paracetamolu oraz ibuprofenu, w przypadku braku skuteczności takiego leczenia zaleca się wdrożenie terapii z zastosowaniem silnych opioidów.

Stosowana wcześniej trzystopniowa strategia terapii bólu w swoim środkowym szczeblu obejmowała zastosowania słabych opioidów: kodeiny i jako leku alternatywnego tramadolu. Jednak w rekomendacjach wydanych w 2012 roku zdecydowano o rezygnacji ze środkowego szczebla drabiny analgetycznej, zalecając włączanie silnych opioidów w przypadku braku możliwości osiągnięcia skutecznej analgezji za pomocą leków nieopiodowych.

## 1.4.b Farmakoterapia bólu

### *Opioidy*

Podstawowym opioidem rekomendowanym do stosowania w terapii bólu o dużym nasileniu jest morfina. Została ona zsyntetyzowana w 1804 przez Friedricha Sertürnera, więc ponad 200 lat stosowania pozwoliło na dokładne poznanie wszystkich aspektów jej działania.

Ten tani i znany od wielu lat związek stanowi swego rodzaju „wzorzec z Sevres” dla wszystkich opioidów. Do niego od lat porównuje się dawkowanie, siłę działania, a także częstość występowania działań niepożądanych wszystkich leków opioidowych. Morfina ma także niezwykle plastyczność w sposobach jej stosowania. Jest dostępna w postaci wielu preparatów, które mogą być podawane różnymi drogami zarówno enteralnie jak i pozajelitowo. Mnogość różnych dostępnych form tego leku pozwala na łatwe ustanowienie dawki indywidualnie dobranej dla pacjenta w każdej grupie wiekowej i wagowej. Innym, nie mniej ważnym aspektem stosowania morfiny jest jej niska cena, a co za tym idzie, powszechna dostępność. Morfina jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem o dużej sile uśmierzania bólu. Jest lekiem bezpiecznym, jednak nie pozbawionym działań niepożądanych. Najczęściej występujące niekorzystne działania morfiny towarzyszące jej stosowaniu to nudności, wymioty, uczucie suchości w jamie ustnej i zaparcia, będące przyczyną znacznego dyskomfortu. Innym, często występującym powikłaniem są trudności w oddawaniu moczu będące efektem skurczu zwieracza pęcherza. Może powodować bradykardię i hipotensję. Bywa przyczyną pokrzywki i świądu skóry, który bywa ogromnie dokuczliwy dla chorego i nie zawsze poddaje się łatwo leczeniu.

Za sprawą swojego wpływu na ośrodkowy układ nerwowy morfina bywa przyczyną zaburzeń psychicznych takich jak omamy, niepokój czy zaburzenia nastroju, a także ograniczenie stanu świadomości, senności i splątania. Jej długotrwałe stosowanie, podobnie jak innych opioidów, wiedzie do rozwoju tolerancji wymagającej eskalacji dawki w celu osiągnięcia skutecznego efektu analgetycznego, a odstawienie leku wiąże się z ryzykiem wystąpienia nieprzyjemnych objawów abstynencyjnych. Poza tym należy wspomnieć o ryzyku wywołania niewydolności oddechowej przy przedawkowaniu leku. Pomimo tych działań niepożądanych morfina pozostaje podstawowym standardem leczenia bólu przewlekłego u dzieci oraz „złotym standardem” stosowania opioidów w leczeniu bólu ostrego o dużym natężeniu.

Oprócz morfiny w leczeniu bólu przewlekłego u dzieci rekomendowane są inne silnie działające leki opioidowe. Spośród dostępnych w Polsce wykorzystuje się fentanyl, oksykodon, metadon i buprenorfinę. Fentanyl może być stosowany w postaci dożylniej lub przezskórnej, jako plastry transdermalne; metadon występuje jedynie jako preparat doustny, oksykodon jako tabletki lub preparat do stosowania dożylnego, a buprenorfina jest dostępna w postaci transdermalnej lub tabletek podjęzykowych. Jednak wśród preparatów opioidowych w Polsce dopuszczone do stosowania bez ograniczeń wiekowych są tylko morfina i fentanyl, przy czym fentanyl w postaci transdermalnej jest zarejestrowany do stosowania u dzieci powyżej 2 r.ż. Buprenorfina w tabletkach jest rekomendowana do stosowania dla dzieci powyżej 6 r.ż. a w postaci systemów transdermalnych w ogóle nie jest zalecana do stosowania w tej grupie wiekowej. Oksykodon – nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 12 roku życia, a metadon – „nie zaleca się stosowania metadonu jako środka przeciwbólowego u dzieci” [17].

Następnym problemem, z którym trzeba się zmierzyć planując terapię opioidami u dziecka jest niewielka dostępność różnych form i dawek preparatów. Gotowe preparaty z określoną dawką leku, zwykle dużą, niedostosowaną do wagi małego dziecka są istotnym ograniczeniem możliwości stosowania niektórych postaci tych preparatów w skrajnych grupach wiekowych.

Leki opioidowe różnią się nieznacznie mechanizmem działania i powinowactwem receptorowym, co stwarza możliwość rotacji opioidów w przypadku braku skuteczności lub dużego nasilenia objawów niepożądanych przy stosowaniu określonego preparatu.

Opisane powyżej działania niepożądane morfiny są wspólne dla całej grupy leków opioidowych i ich wystąpienia możemy się spodziewać w różnym nasileniu i rozmaitych konfiguracjach podczas stosowania wszystkich leków z tej grupy. Różne mechanizmy działania opioidów i ich zmienne powinowactwo receptorowe powodują, że działania niepożądane występują w odmiennych konfiguracjach i nasileniu, w zależności od podawanego leku. W przypadku stosowania leków opioidowych u dzieci nie wykazano jednak wyraźnej wyższości jednych opioidów nad innymi, dlatego powszechnie uznaje się morfinę za lek podstawowy i zalecenia ewentualnej rotacji do opioidu o odmiennym mechanizmie działania pozostawia się indywidualnym decyzjom zespołu leczącego. Nie ma zresztą żadnych danych w piśmiennictwie, które mogłyby potwierdzać jakkolwiek przewagę jednych opioidów nad innymi. Wręcz przeciwnie. Wiele źródeł podkreśla, że dobór leku to sprawa indywidualna i nie znaleziono żadnych twardych dowodów na przewagę w stosowaniu jednych opioidów nad innymi w leczeniu bólu u dzieci [18][19][20][21][22][23].

Innym ważnym i w miarę upływu czasu coraz bardziej podkreślanym aspektem prawidłowej terapii bólu u dzieci jest wykorzystywanie w leczeniu koanalgetyków. Do tej grupy należą preparaty z grupy leków przeciwpadaczkowych, ketamina, kortykosteroidy, leki o działaniu przeciwdepresyjnym czy lignokaina. Ich wpływ na przewodzenie i modulację bodźców bólowych zwiększa efektywność terapii bólu przewlekłego. Wzajemne oddziaływania leków z różnych grup pozwalają na zwiększenie skuteczności terapii bólu, redukując jednocześnie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych poszczególnych leków [24].

Takie postępowanie, obejmujące wielolekową farmakoterapię wraz z towarzyszącymi jej działaniami wpływającymi na neuromodulację, właściwą rehabilitacją czy metodami zabiegowymi uśmierzania bólu (znieczulenie regionalne) określamy jako multimodalną terapię bólu.

Jak już wspomniano współczesne schematy terapii bólu u dzieci proponują, w przypadku braku skuteczności leczenia paracetamolem i ibuprofenem, zastosowanie silnych opioidów - morfiny lub jej pochodnych w miareczkowanych dawkach. Stosowane wcześniej słabe opioidy - kodeina i tramadol, nie są obecnie rekomendowane w leczeniu bólu u dzieci.

Kodeina jest nieaktywnym prolekiem. Zdolność do skutecznego działania przeciwbólowego zawdzięcza swojemu aktywnemu metabolitowi – morfinie. Kodeina jest metabolizowana do morfiny przez cytochrom P450 (CYP2D6). Duża zmienność osobnicza i etniczna współczynnika konwersji kodeiny jest przyczyną zmiennej i niepewnej skuteczności działania tego leku u dzieci oraz trudnego do oszacowania ryzyka rozwoju działań niepożądanych pomimo stosowania stosunkowo niewielkiej dawki. Stwierdzenie przypadków śmierci na skutek niewydolności oddechowej spowodowanej stosowaniem kodeiny skłoniło organizację rekomendującą stosowanie leków do wydania ostrzeżenia, a następnie negatywnej rekomendacji dla stosowania kodeiny u dzieci. W 2011 r. WHO usunęła kodeinę ze swojej listy leków rekomendowanych do stosowania u dzieci, rok później FDA wydała ostrzeżenie o niestosowaniu tego leku w grupie dzieci po zabiegu usunięcia migdałków, a w czerwcu 2013 r. Europejska Agencja Leków zaleciła ograniczenie stosowania kodeiny u dzieci poniżej 12 r.ż. oraz u pacjentów poniżej 18 r. ż. po zabiegach operacyjnych usunięcia migdałków [25][26].

Tramadol wydawał się być skuteczniejszą i bezpieczniejszą alternatywą dla kodeiny. Przeciwbólowe działanie tramadolu jest wielokierunkowe. Pobudza centralnie receptory opioidowe, działa także poprzez wpływ na receptory noradrenergiczne i serotoninerdyczne (NA i 5-HT) aktywując układ zstępującego hamowania bólu. Prawdopodobnie prezentuje także

miejscowe działanie przeciwzapalne [27]. Lek wykazuje słabsze niż kodeina powinowactwo do receptorów opioidowych, jednak podobnie jak ona jest metabolizowany przez cytochrom P450 (CYP2D6) do aktywnego metabolitu. Osobnicza duża zmienność izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450 jest przyczyną nieprzewidywalności działania tego leku i ryzyka jego przedawkowania przy stosowaniu niewielkiej dawki. Bezpieczeństwo stosowania tramadolu u dzieci było kwestionowane już od początku XXI wieku. Zidentyfikowano go jako przyczynę niewydolności oddechowej prawdopodobnie nie tylko z powodu przedawkowania, ale także z powodu specyficznego fenotypu receptora CYP2D6 [28][29][30]. Po przeanalizowaniu przypadków przedawkowania tramadolu, włącznie z przypadkami niewydolności oddechowej, podobnie jak w przypadku kodeiny wydano decyzję o nie rekomendowaniu tramadolu i kodeiny w leczeniu bólu u dzieci poniżej 12 r.ż. [23][19]. 21 sierpnia 2015 roku FDA wydała ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania tramadolu u dzieci i ryzyka wystąpienia u dzieci otrzymujących ten lek niewydolności oddechowej. A 20 kwietnia 2017 FDA wydała negatywną opinię dotyczącą stosowania tramadolu u dzieci poniżej 18 r.ż. po zabiegu tonsillotomii oraz ostrzeżenie przed stosowaniem w leczeniu bólu tramadolu i kodeiny u dzieci pomiędzy 12 a 18 r.ż., u których występują dodatkowe czynniki ryzyka niewydolności oddechowej takie jak otyłość, obturacyjny bezdech senny czy przewlekła choroba płuc. [28][31][32].

U pacjentów dorosłych w leczeniu choroby nowotworowej nadal utrzymuje się wskazanie do przestrzegania trzystopniowej drabiny analgetycznej, której drugi stopień obejmuje tzw. słabe opioidy (tramadol i kodeinę). Wśród słabych opioidów rekomendowanych przez polskie wytyczne leczenia bólu w chorobie nowotworowej u pacjentów dorosłych nie wymienia się nalbufiny, głównie z powodu braku postaci tego leku przeznaczonej do podaży enteralnej, a także specyfiki działania, mogącej wywołać zespół z odstawienia u pacjentów przewlekle przyjmujących leki opioidowe [33]. Choć trzeba zaznaczyć, że w piśmiennictwie medycznym istnieją doniesienia o stosowaniu nalbufiny w terapii bólu związanego z nowotworem [34].

Ale o ile u pacjentów dorosłych pominięcie nalbufiny w rekomendacjach nie wpływa znacząco na ograniczenie możliwości wykorzystania słabych opioidów w terapii bólu (do dyspozycji pozostają nadal kodeina i tramadol) to u dzieci, u których konkretnie te dwa leki nie mogą być wykorzystane, jej pojawienie się stwarza możliwość wypełnienia istniejącej w tym obszarze luki terapeutycznej.



Nalbufina znakomicie wpisała się w niszę zwolnioną przez tramadol i kodeinę w leczeniu bólu ostrego i pooperacyjnego. Opioid określany jako „słaby”, o bezpiecznym profilu stosowania, dobrze tolerowany przez dzieci, pozbawiony ryzyka wywołania niewydolności oddechowej i o niewielkiej częstości wywołania działań niepożądanych typowych dla leków opioidowych znakomicie spełnia swoją rolę w terapii bólu krótkotrwałego. Otwartym pozostaje pytanie o jego miejsce w leczeniu bólu związanego z chorobą nowotworową u dzieci.

## **1.5. Nalbufina i jej miejsce w terapii bólu u dzieci**

### *1.5.a Budowa i mechanizm działania*

Chlorowodorek nalbufiny [2-17(Cyclobutylmethyl)-4,5a-Epoksymorphan-3,6a,14-Triol-Hydrochlorid] jest syntetycznym opioidem z grupy pochodnych fenantrenu, podobnym w budowie chemicznej do antagonisty opioidowego naloksonu i agonisty – oksymorfonu [35]. Wykazuje receptorowe działanie agonistyczno – antagonistyczne.

Nalbufina powoduje dość silną analgezę i wyraźny efekt sedacyjny, szczególnie wyrażony w populacji dziecięcej. Efekt analgetyczny i sedacyjny jest związany z pobudzeniem receptora  $\kappa$ . Działanie agonistyczne na receptor  $\kappa$ , a za jego pośrednictwem oddziaływanie poprzez białko G i  $\beta$ -arestynę 2 odpowiadają za mniejszą częstość występowania typowych dla opioidów działań niepożądanych tych leków takich jak nudności czy świąd [36].

Do receptora  $\mu$  nalbufina wykazuje silne powinowactwo o działaniu antagonistycznym. Na tyle silne, że umożliwia wyparcie z miejsca receptorowego silnego agonisty (np. morfiny) bez wywierania własnego efektu pobudzającego.

Antagonistyczny wpływ na receptor  $\mu$  powoduje ograniczenie działanie przeciwbólowego nalbufiny w postaci „efektu pułapowego”. Po osiągnięciu maksymalnego możliwego poziomu analgezji, dalsza eskalacja dawki nie zwiększa siły działania przeciwbólowego. To jest zasadniczą przyczyną, dla której nalbufina lokuje się wśród leków opioidowych o średniej sile działania. „Efekt pułapowy” dotyczy także możliwości powodowania depresji oddechowej. Indeks terapeutyczny nalbufiny definiowany jako stosunek dawki, przy której występują toksyczności w porównaniu z dawkami terapeutycznymi, jest

większy niż morfiny. Dawka 10 mg nalbufiny powoduje depresję oddechową podobną jak 10 mg morfiny, ale eskalacja dawki nie zwiększa ryzyka wystąpienia depresji oddechowej, w odróżnieniu od czystych agonistów receptora  $\mu$  [37].

Nalbufina jest metabolizowana w wątrobie przez cytochrom P 450, CYP 3A4 oraz 2C19. Jest rozkładana do N-hydroksycetecyclobutylometylinornalbufiny oraz nieaktywnych hydroksylowanych pochodnych wydalanych przez nerki. Stężenie terapeutyczne w osoczu zapewniające efektywną analgezję wynosi 12  $\mu\text{g/l}$  [38]. Wchłanianie i metabolizm wątrobowy leku jest ściśle związane z wiekiem dziecka. Niewielki w okresie noworodkowym stopniowo wzrasta osiągając maksimum wokoło pierwszego roku życia, aby stopniowo ulegać obniżeniu [39]. Okres połowicznej eliminacji nalbufiny jest bardzo krótki u niemowląt, wydłuża się znacząco u dzieci w wieku 1,5 do 8,5 lat (0,9 godziny), aż do 1,9 godziny u młodych dorosłych i 2,28 godziny u ludzi starszych. Natomiast systemowy klirens nalbufiny istotnie się zmniejsza z wiekiem. U dzieci 11-letnich jest około dwukrotnie niższy niż u dzieci rocznych, a generalnie u dzieci jest znacznie wyższy niż u pacjentów dorosłych i w wieku podeszłym (2,7 L/h/kg u dzieci vs 1,41 L/h/kg u ludzi starszych) [39][40][41]

Nalbufina może być podawana wszelkimi drogami parenteralnymi: dożylnie, domięśniowo oraz podskórnice. Po podaniu dożylnym jej działanie rozpoczyna się bardzo szybko – już po około 2-3 minutach i utrzymuje się ok. 120 minut. Natomiast po podaniu doustnym jej biodostępność jest bardzo słaba. Nalbufina w istotny sposób podlega efektowi pierwszego przejścia (*first pass effect*) i jej biodostępność po podaniu drogą enteralną ocenia się na około 12 % u dzieci i wg różnych źródeł 11,8- do 44 % u pacjentów dorosłych, przy czym podkreśla się indywidualną zmienność w mechanizmie wchłaniania i rosnącą potencjalnie wraz z wiekiem biodostępność [42][35] [40]. Droga podaży wyłącznie pozajelitowa w istotny sposób ogranicza możliwość stosowania nalbufiny u dzieci niemal jedynie do terapii w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych.

Jest skuteczna, bezpieczna i dobrze tolerowana przez dzieci w krótkotrwałej terapii bólu. Pierwsze prace oceniające bezpieczeństwo stosowania nalbufiny w terapii bólu pooperacyjnego pochodzą sprzed bez mała 40 lat [43]. Wielu autorów znajduje miejsce dla nalbufiny właśnie w grupie „słabych opioidów”, porównując siłę jej działania do tramadolu i kodeiny [38][44][45][46] [47], chociaż niektórzy, jak Rodieux nie oferują stosowania nalbufiny jako alternatywy dla tramadolu, zachęcając do stosowania w terapii multimodalnej bólu pooperacyjnego w populacji pediatrycznej pochodnych morfiny [28][48]. Jednak wydaje się,

że w terapii bólu ostrego u dzieci nalbufina wypełniła istotną lukę i bardzo dobrze sprawdza się jako preparat przyjazny do stosowania w tej grupie pacjentów.

#### 1.5.b. *Dawkowanie nalbufiny*

W leczeniu bólu ostrego u dzieci nalbufina powinna być stosowana w dawce 0,1-0,2 mg/kg m.c. powtarzanej co 3-6 h.

Jednorazowa dawka maksymalna, którą uznaje się za „dawkę pułapową” wynosi 0,4 mg/kg m.c. Po jej przekroczeniu siła działania przeciwbólowego nalbufiny już nie ulega zwiększeniu.

Nalbufina może być także stosowana w ciągłym wlewie dożylnym. Należy ją podawać w dawce 0,1 mg/kg mc./h. Dawka ta może, w przypadku braku skutecznego efektu analgetycznego, zostać zwiększona do 0,2 mg/kg mc./h.

Nalbufina może być także podawana w postaci wlewu dożylnego kontrolowanego przez pacjenta (PCA – *Patient-Controlled Analgesia*). Jest to sposób podaży leku przeciwbólowego przy wykorzystaniu programowalnej pompy, która umożliwia podawanie wlewu bazowego leku przeciwbólowego w sposób ciągły, a w przypadku wystąpienia epizodów bólu przebijającego, zaaplikowanie samodzielnie przez pacjenta ściśle zaprogramowanej dawki leku. Jest to sposób dawkowania leku przeciwbólowego powszechnie stosowany również u starszych dzieci w leczeniu bólu ostrego np. pooperacyjnego. W przypadku stosowania pompy PCA rekomenduje się podawanie stałego wlewu bazowego w dawce 0,02mg/kg mc./h oraz pojedynczych bolusów leku w dawce 0,02 mg/kg mc., zastrzegając możliwość eskalacji dawki [38].

#### 1.5.c. *Działania niepożądane nalbufiny*

##### Depresja oddechowa

Agonistyczno-antagonistyczny mechanizm działania receptorowego będący przyczyną efektu pułapowego siły działania przeciwbólowego, jest też odpowiedzialny za brak ryzyka wystąpienia depresji oddechowej przy eskalacji dawki. Uważa się że nalbufina jest niezwykle

bezpiecznym lekiem, w zalecanych dawkach nie powodującym depresji oddechowej, a nawet może odwracać depresję oddechową wywołaną przez inne opioidy [49]. W 2012r w pracy Niestersa przeanalizowano przypadki śmierci dzieci z powodu depresji oddychania wyindukowanej opioidami. Żaden z opisanych przypadków nie był spowodowany podaniem nalbufiny. Lekami które najczęściej występowały w poddanych analizie przypadkach była morfina i kodeina [50]. W literaturze znaleźć można także opis przypadku ponad 10-krotnego przekroczenia jednorazowej dawki na skutek omyłkowego podania niemowlęciu zbyt dużej ilości leku. Poza przedłużoną sedacją nie stwierdzono u tego dziecka żadnych cech niewydolności oddechowej. Nalbufina jest powszechnie uważana za lek bezpieczny w stosowaniu u dzieci i wolny od ryzyka powodowania niewydolności oddechowej przy stosowaniu w zalecanych dawkach [51][52]. Jednakże zaleca się zachowanie ostrożności w stosowaniu tego leku u pacjentów z potencjalnie wyższym ryzykiem wystąpienia niewydolności oddechowej, na przykład u dzieci po urazie głowy, we wstrząsie, z zaburzoną regulacją ośrodka oddechowego, czy u dzieci z zaawansowanymi chorobami nerwowomięśniowymi, lub otrzymującymi jednocześnie leki o synergistycznym działaniu hamującym na ośrodek oddechowy. U takich pacjentów dawkowanie powinno być ostrożne, starannie miareczkowane, a dziecko powinno pozostawać pod obserwacją uwzględniającą monitorowanie podstawowych funkcji życiowych. [38].

### Sedacja

Agonistyczne działanie na receptor  $\kappa$  jest przyczyną wywoływania sedacji. Wg Bressolle senność występuje u dzieci leczonych nalbufiną aż w 32% przypadków [38]. Jest to działanie szczególnie często wykorzystywane u pacjentów pediatrycznych w okresie okołoperacyjnym. Sedacja koreluje z działaniem przeciwbólowym, co jest korzystne w leczeniu ostrego bólu pooperacyjnego. Działanie sedujące bywa także wykorzystywane jako element premedykacji dziecka przed zabiegiem operacyjnym [53][35].

### Dysforia

Nalbufina może powodować zaburzenia dysforyczne, zwłaszcza u starszych dzieci. Ich występowanie najczęściej związane jest wprost proporcjonalnie z dawką, ale częstość występowania zaburzeń dysforycznych jest niższa niż 1%. [54] W celu redukcji ryzyka

pojawienia się zaburzeń zachowania zaleca się staranne miareczkowanie dawki i unikanie podawania jednorazowo dużych dawek u starszych dzieci [35].

### Wpływ na przewód pokarmowy

Leki opioidowe w znaczący sposób modulują działanie przewodu pokarmowego. Są przyczyną powodowania nudności i wymiotów, typowym powikłaniem stosowania opioidów są także zaparcia. Te działania niepożądane bywają przyczyną znacznego dyskomfortu u pacjentów stosujących leki z tej grupy, często wymagają także stosowania kolejnych leków mających na celu przeciwdziałanie tym niepożądanym efektom.

Nalbufina bardzo słabo oddziałuje na przewód pokarmowy. Jej wpływ na funkcjonowanie mięśniówki gładkiej przewodu pokarmowego jest minimalny, dzięki temu wywiera nieznaczne działanie na opróżnianie żołądka i pasaż jelitowy [55] [56]. Nie zmienia także przepływu ani ciśnienia w drogach żółciowych [57][58][59]. Zarówno nudności i wymioty, jak i zaparcia występują znacznie rzadziej w przypadku stosowania nalbufiny niż morfiny. Średnio częstość występowania nudności i wymiotów przez nią wywołanych oscyluje wokół 6% [60] [61][62][63][64].

### Wpływ na układ moczowo-płciowy

Opioidy o działaniu agonistycznym na receptor  $\mu$  bardzo często wpływając na mięśnie gładkie dróg moczowych powodują zatrzymanie moczu utrudniając, a nawet uniemożliwiając mikcję. Nalbufina znacznie rzadziej powoduje trudności w oddawaniu moczu niż morfina [55] ponadto odwraca zatrzymanie moczu spowodowane podaniem morfiny [65][66][67][68].

### Świąd

Wywoływanie świądu jest kolejnym aspektem działania leków opioidowych, który może być przyczyną niewymownego cierpienia pacjenta i wymagać stosowania następnych leków łagodzących świąd. Świąd oznacza „nieprzyjemne uczucie wyzwalaające potrzebę drapania”. Określenie to zostało wprowadzone w 1660 roku i nadal pozostaje aktualne. Uczucie świądu może dotyczyć nie tylko skóry, ale także błon śluzowych, i spojówek. Świąd może być generowany obwodowo, przez specyficzne receptory włókien C, lub ośrodkowo jako skutek

uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego przez uraz, udar czy stwardnienie rozsiane. Jest przewodzony do ośrodków wyższych i modulowany w korze mózgowej drogami analogicznymi do dróg przewodzenia bólu. Związek tych dwóch odczuć bólu i świądu jest bardzo bliski i podlega intensywnym badaniom [69] [70].

Antagoniści receptora  $\mu$  są z powodzeniem wykorzystywani w leczeniu świądu towarzyszącego mocznicy lub niewydolności wątroby a także w przypadku leczenia świądu spowodowanego podażą opioidów o działaniu agonistycznym [71][72][73].

Nalbufina stosowana w leczeniu prezentuje znacznie niższe ryzyko wywołania świądu niż morfina [74].

#### Układ krążenia

Wpływ nalbufiny na układ krążenia u dzieci jest niewielki. Jej stosowanie stabilizuje zaburzenia układu krążenia które mogą być wywołane bodźcami bólowymi, a sama z siebie w minimalnym stopniu wpływa na układ krążenia. W odróżnieniu od morfiny nie powoduje bradykardii ani hipotensji [75][76][77][78].

#### Uczulenia

Jakkolwiek dożylnie podanie nalbufiny może być przyczyną podwyższenia stężenia histaminy w osoczu [79] to nie ma doniesień o wywołanych przez nią poważnych reakcjach uczuleniowych. Szybkie podanie dożylnie może być przyczyną przejściowego zaczerwienienia twarzy i niewielkiego spadku ciśnienia tętniczego, co jest stanem przejściowym i nie wymaga leczenia [35].

#### Inne działania niepożądane

Spośród innych efektów niepożądanych działania nalbufiny zgłaszane są takie jak: suchość w jamie ustnej występująca u 4% pacjentów dorosłych, bóle (3%) i zawroty głowy (5% pacjentów dorosłych) [60]. Niestety brak danych jak często tego rodzaju działania niepożądane towarzyszą stosowaniu nalbufiny u pacjentów pediatrycznych.

## Hiperalghezja opioidowa

Hiperalghezja opioidowa to obniżenie progu bólowego, powodowane przez silne opioidy będące przyczyną powstawania bólu. Mechanizmy powodujące zaburzenia odczuwania bólu są związane zarówno z desensytyzacją receptorów jak i nadmierną sensytyzacją. Hiperalghezja opioidowa charakteryzuje się zmniejszeniem efektywności stosowanych i eskalowanych dawek leków przeciwbólowych. Skuteczne w leczeniu może być przejściowe zmniejszenie dawek leków, rotacja do innego opioidu, zastosowanie antagonisty receptora  $\mu$  w minimalnej dawce lub włączenie do terapii ketaminy czy dexmedetomidyny [55] [80] [81][82]. Rola hiperalghezji indukowanej przez opioidy u dzieci jest słabo poznana, a na temat potencjalnego związku nalbufiny z tym zjawiskiem dotychczas brak doniesień w piśmiennictwie.

## Potencjał uzależniający i zespół z odstawienia

Nalbufina, z uwagi na swoje agonistyczno-antagonistyczne działanie receptorowe ma znacznie niższy potencjał uzależniający od leków o działaniu czysto agonistycznym, chociaż nie jest wolna od ryzyka jej wywoływania [83][84]. Opisano w literaturze przypadki uzależnienia od przewlekłego stosowania nalbufiny u pacjentów dorosłych, ale takich doniesień nie jest wiele [59]. W sytuacji gdy nalbufina jest stosowana przewlekłe potencjał uzależniający tego leku jest znacznie niższy nie tylko w stosunku do morfiny, ale także do tramadolu. Wg. da Silva Conter odsetek pacjentów przewlekłe stosujących nalbufinę po upływie roku i trzech lat od jej przepisania wynosi odpowiednio 5% po roku i 2,2 % po 3 latach. W przypadku morfiny liczby te wyglądają zupełnie inaczej: 27,3 % po roku i 20,3 % po trzech latach. W przypadku tramadolu to odpowiednio 13,7 % i 6,8% [60].

Z uwagi na swoje działanie antagonistyczne na receptor  $\mu$  nalbufina może spowodować wystąpienie objawów zespołu z odstawienia u pacjentów przewlekłe nadużywających opioidów, należy zatem u pacjentów uzależnionych zachować ostrożność w stosowaniu tego leku. Z drugiej strony pojawiają się doniesienia o potencjalnym zmniejszeniu ryzyka rozwoju tolerancji i uzależnienia od morfiny, bez redukcji działania przeciwbólowego tejże, przy stosowaniu w leczeniu morfiną dodatku nalbufiny w niewielkiej dawce [85].

#### 1.5.d. Zastosowanie terapeutyczne

Nalbufina jest lekiem mającym już swoją wieloletnią historię. Zsyntetyzowana w roku 1963, w USA została dopuszczona do stosowania medycznego w 1979r., a na polskim rynku jest dostępna od 2013r. Obecna rejestracja dotyczy krótkotrwałej terapii bólu o miarkowanym lub dużym nasileniu u pacjentów powyżej 18 m. ż.

W polskich schematach terapeutycznych nalbufina jest zalecana u pacjentów dorosłych w leczeniu bólu ostrego oraz jako element multimodalnej terapii bólu w leczeniu bólu pooperacyjnego. Znajduje się także w polskich oraz europejskich wytycznych leczenia bólu pooperacyjnego u dzieci [86][46]. W terapii bólu ostrego jest lekiem bardzo wszechstronnym. Może być stosowana nie tylko w leczeniu bólu pooperacyjnego, ale z uwagi na swój bezpieczny profil działania, brak wpływu na układ krążenia oraz nie wywoływanie depresji oddechowej, znakomicie nadaje się do leczenia bólu ostrego w warunkach nagłych – ambulatoryjnych lub w medycynie ratunkowej.

Jej działanie przeciwbólowe i sedacyjne jest wykorzystywane w premedykacji, jako element zbalansowanego znieczulenia. Znakomicie nadaje się do uspokojenia cierpiącego pacjenta pediatrycznego przed zabiegiem operacyjnym. Może być także stosowana w trakcie znieczulenia lub głębokiej sedacji do zabiegów i procedur nie indukujących gwałtownej impulsacji bólowej, na przykład u dzieci wymagających znieczulenia ogólnego do badań obrazowych [87][88] lub do uzyskania sedacji w czasie zabiegu operacyjnego u dzieci znieczulonych przewodowo [89].

W okresie okołoperacyjnym nalbufina jest skuteczna w łagodzeniu pobudzenia spowodowanego sewofluranem u dzieci [90][91].

Antagonistyczny wpływ na receptor  $\mu$  może być wykorzystywany do odwracania działań niepożądanych opioidów stosowanych zarówno systemowo, jak i zewnątrzoponowo – świądu, zatrzymania moczu czy depresji oddechowej, bez wpływu na ich działanie analgetyczne.

Wielokrotnie potwierdzono także dużą skuteczność nalbufiny w uśmierzaniu bólu towarzyszącego przełomom wenoobukluzyjnym u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwińkową (*Sickle Cell Disease*) [92][93][94][95].



Jakkolwiek nalbufina oficjalnie nie jest zarejestrowana jako lek zalecany do stosowania u noworodków, w piśmiennictwie można znaleźć kilka prac poświęconych skutecznemu i bezpiecznemu stosowaniu jej u dzieci w okresie niemowlęcym. Jest to lek stosowany zarówno do znieczulenia, leczenia bólu związanego z zabiegiem operacyjnym jak i do sedacji w Oddziale Intensywnej Terapii Noworodka [96][97][98][39][99].

Działanie nalbufiny – wywoływanie silnego efektu analgetycznego oraz sedacji, przy dużym bezpieczeństwie stosowania i braku ryzyka powodowania depresji oddechowej sprawia, że jest ona lekiem szczególnie przydatnym do stosowania w terapii bólu u dzieci. Jest rekomendowana do krótkotrwałej terapii bólu u pacjentów pediatrycznych. Jej istotnym ograniczeniem stosowania jest brak postaci doustnej – jest to lek który słabo wchłania się z przewodu pokarmowego i w celu osiągnięcia skutecznego analgetycznie stężenia w osoczu musi być podawany pozajelitowo. Tym, a także złożonym mechanizmem działania receptorowego tłumaczy się jej nieobecność w schematach terapii bólu przewlekłego u dzieci.

## **1.6 Zapalenie śluzówek przewodu pokarmowego (*mucositis*) jako przyczyna eskalacji bólu u dzieci w trakcie leczenia choroby nowotworowej.**

W trakcie leczenia nowotworu na skutek radio- i chemioterapii dochodzi do uwalniania cytokin prozapalnych, które stają się przyczyną miejscowego ścięczenia błony śluzowej jamy ustnej, a następnie pojawienia się zmian śluzówki o różnym natężeniu od miejscowych bolesnych zblednięć, aż po rozwój rozległych owrzodzeń, obejmujących większą część jamy ustnej. Ten rodzaj zmian zapalnych o różnym natężeniu klasyfikuje się jako zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego - *mucositis* (*Mucosal Barrier Injury*- MBI).

Zmiany zapalne mogą obejmować różne fragmenty przewodu pokarmowego. Z uwagi na odmienności anatomiczne wyróżnia się zapalenie jamy ustnej (*oral mucositis*) oraz zapalenie żołądka i jelit (*gastrointestinal mucositis*) [100]. Jest to powikłanie najczęściej, oprócz nudności i wymiotów, towarzyszące leczeniu chorób nowotworowych.

Pierwotnym zmianom zapalnym śluzówki jamy ustnej i przewodu pokarmowego towarzyszą często zakażenia bakteryjne, grzybicze lub wirusowe, a częsta u tych pacjentów neutropenia utrudnia proces gojenia [101][102]. Zmiany zapalne pojawiają się zwykle w 3 do 10 dnia po cyklu chemioterapii i utrzymują się do ok. trzech tygodni z maksymalnym nasileniem dolegliwości w pierwszych dwóch tygodniach [103].

To powikłanie bywa szczególnie dotkliwe dla dzieci. Zmiany zapalne w obrębie śluzówek jamy ustnej mogą mieć bardzo duże nasilenie. Występują pod postacią rumienia, obrzęku i owrzodzeń o różnej głębokości. Są przyczyną zaburzeń funkcjonowania gruczołów ślinowych, co prowadzi do męczącego uczucia suchości w jamie ustnej. Na tle owrzodzeń powstają nadkażenia bakteryjne lub grzybicze, do których predyspozycje zwiększa, występująca często w tym stanie, neutropenia. Ból w obrębie jamy ustnej i dyskomfort bywa przyczyną ogromnego cierpienia dziecka. Picie, jedzenie, połykanie leków staje się bardzo trudne, a nawet niemożliwe. Zmianom w obrębie jamy ustnej nierzadko towarzyszą zmiany zapalne śluzówek dalszych części przewodu pokarmowego, co klinicznie objawia się nasileniem nudności, wymiotami, bólami brzucha i występowaniem biegunki, nierzadko krwistej [104][105]. Zmiany o typie *mucositis* mogą mieć różne nasilenie i w różny sposób upośledzać funkcjonowanie pacjenta. W przypadku niewielkiego nasilenia zmian zapalnych dziecko może odczuwać jedynie nieznaczny, łatwy do załagodzenia, dyskomfort przy połykaniu. Jednak często nasilenie zmian bywa bardzo duże i powoduje silny ból utrudniający, a niejednokrotnie uniemożliwiający mówienie, spożywanie pokarmów czy pojenie dziecka, a nawet przetykanie śliny.

#### 1.6.a Leczenie bólu spowodowanego przez *mucositis*

Leczenie zmian zapalnych i martwiczych jest wielotorowe. Obejmuje stosowanie leków miejscowych, antyoksydantów, kwasu hialuronowego, krioterapii czy niskoenergetycznej terapii laserowej. Niezwykle istotne jest skuteczne uśmierzanie towarzyszącego zapaleniu śluzówek bólu. Przy niewielkim nasileniu zmian wystarczające jest zastosowanie paracetamolu, łagodzących i nawilżających śluzówki roztworów czy płukanie roztworami zawierającymi leki znieczulające miejscowo (niewykonalne w przypadku małych dzieci), jednak w przypadku występowania silnego bólu powyższe postępowanie jest niewystarczające i niezbędne staje się włączenie do terapii leków opioidowych.

### 1.6.b *Opioidy w terapii bólu towarzyszącego mucositis*

Najczęściej stosowanym opioidem w tym stanie klinicznym jest morfina. Stosowanie jej wiąże się jednak z ryzykiem kumulacji, której następstwem może być niewydolność oddechowa. Ponadto działania niepożądane morfiny takie jak zatrzymanie moczu czy świąd skóry znacznie pogarszają komfort pacjenta pediatrycznego.

Szczególnie niekorzystnym aspektem działania morfiny jest jej wpływ na przewód pokarmowy. Spowolnienie pasażu jelitowego, zaparcia oraz powodowane przez morfinę nudności i wymioty znacznie pogarszają samopoczucie dziecka cierpiącego już z powodu choroby zapalnej śluzówek przewodu pokarmowego i mogą potęgować nasilenie objawów.

Należy nadmienić, że leczenie objawów niepożądanych wywoływanych przez jedne leki wymaga stosowania innych, mogących te objawy łagodzić. Staje się to elementem polipragmazji i może narażać dziecko na powstanie różnych, często nieznanych interakcji wynikających z jednoczesnego stosowania wielu leków.

# Cel i założenia pracy

## 2.1 Cel pracy

Przedstawiona we wstępie do pracy nalbufina jest lekiem przeciwbólowym o wpływie agonistyczno - antagonistycznym na receptory opioidowe. Jest dobrze znana i szeroko stosowana w terapii bólu pooperacyjnego u dzieci, jednak dotychczas nie była uwzględniana w zaleceniach terapii bólu towarzyszącego leczeniu choroby nowotworowej u dzieci.

Celem przedstawionej poniżej pracy jest:

2.1.a Ocena efektywności uśmierzania bólu i oszacowanie bezpieczeństwa stosowania nalbufiny u dzieci w trakcie leczenia choroby nowotworowej na podstawie analizy metod terapii przyjętych i stosowanych przez lekarzy hematologów.

2.1.b Ocena i porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nalbufiny w porównaniu z morfiną, w uśmierzaniu bólu związanego z leczeniem choroby nowotworowej u dzieci.

2.1.c Ocena częstości występowania niepożądanych działań ubocznych charakterystycznych dla opioidów w grupie pacjentów leczonych nalbufiną i morfiną.

2.1.d Ocena częstości występowania zespołu abstynencyjnego po długotrwałym stosowaniu nalbufiny.

2.1.e Porównanie efektywnej skuteczności analgetycznej nalbufiny stosowanej w różnych schematach terapeutycznych (w pojedynczych dawkach dożylnych oraz w ciągłym wlewie dożylnym)

## 2.2 Pytania badawcze

Celem nadrzędnym pracy było uzyskanie odpowiedzi na pytanie czy w schematach leczenia bólu związanego z chorobą nowotworową u dzieci jest miejsce dla nalbufiny jako słabego opioidu. Aby cel ten został osiągnięty sformułowano kilka, poniżej zamieszczonych, szczegółowych pytań:

2.2.a Jaka jest skuteczność leczenia przeciwbólowego nalbufiny w porównaniu do morfiny w trakcie terapii choroby nowotworowej u pacjentów pediatrycznych, a w szczególności u tych dzieci, u których doszło w trakcie chemioterapii do rozwoju aktywnego zapalenia śluzówek?

2.2.b Jaka jest częstość występowania działań niepożądanych opioidów u dzieci w czasie ich stosowania, a w szczególności tych działań niepożądanych, które pogarszają komfort pacjenta z aktywną chorobą uszkadzającą śluzówki przewodu pokarmowego jak nudności i wymioty oraz zaburzenia perystaltyki przewodu pokarmowego?

2.2.c Czy w czasie stosowania nalbufiny częstość występowania niepożądanych działań ubocznych leków opioidowych jest niższa niż przy stosowaniu morfiny?

2.2.d Jaki jest czas stosowania leków opioidowych w przypadku zaostrzenia dolegliwości bólowych oraz czy i jak często czas stosowania ich przekłada się na występowanie cech zespołu abstynencyjnego?

2.2.e W jakich dawkach stosowane są leki opioidowe u dzieci? Czy dawkowanie leków jest skutecznie modyfikowane w trakcie terapii?

2.2.f W jaki sposób podawane są leki przeciwbólowe u dzieci leczonych z powodu schorzeń onkohematologicznych - czy w postaci pojedynczych dawek dożylnych, czy w postaci ciągłego wlewu dożylnego? Czy któraś z tych metod podaży stosowana jest częściej? Czy sposób podawania leku przeciwbólowego w postaci ciągłego wlewu dożylnego lub pojedynczych dawek dożylnych wpływa na jakość analgezji?

2.2.g Jak często w trakcie leczenia nalbufiną wymagana była rotacja do morfiny i z jakiego powodu? Czy powodem rotacji leku była niewystarczająca skuteczność analgezji czy też nasilenie działań niepożądanych?

2.2.h Czy wśród dzieci w trakcie leczenia choroby nowotworowej można wyróżnić grupę pacjentów o zwiększonym zapotrzebowaniu na leki przeciwbólowe?

## 2.3 Hipotezy badawcze

Uzasadniając wybór tematyki badania i cel problemu badawczego jakim jest próba uzasadnienia celowości stosowania nalbufiny u pacjentów pediatrycznych w trakcie leczenia choroby nowotworowej, przyjęto następujące hipotezy badawcze:

2.3.a Nalbufina jest skutecznym, bezpiecznym i dobrze tolerowanym analgetykiem w leczeniu bólu będącego skutkiem powikłania chemioterapii u dzieci ze schorzeniami onkohematologicznymi pod postacią zapalenia śluzówek – *mucositis*.

2.3.b Częstość występowania działań niepożądanych charakterystycznych dla leków opioidowych jest niższa w przypadku stosowania nalbufiny niż w przypadku stosowania morfiny, a w szczególności tych efektów ubocznych, które obniżają komfort życia dzieci cierpiących z powodu zapalenia śluzówek takich jak: nudności, wymioty, zaparcia, zatrzymanie moczu oraz świąd skóry i śluzówek jamy ustnej.

2.3.c Stosowanie nalbufiny w ciągłym wlewie dożylnym jest łatwiejszym i skuteczniejszym sposobem uzyskania adekwatnej analgezji u dzieci z *mucositis* niż stosowanie jej w powtarzalnych pojedynczych dawkach dożylnych.

2.3.d Nalbufina może być stosowana u dzieci przez dłuższy okres czasu bez narastania działań niepożądanych oraz bez występowania cech zespołu abstynencyjnego po zakończeniu terapii.

## **Material i metody**

W poniższej pracy przeprowadzono analizę stosowanej terapii przeciwbólowej z wykorzystaniem leków opioidowych u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej w Klinice Hematologii i Onkologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Analiza obejmowała okres od grudnia 2018r. do marca 2020r. W pracy oparto się na metodach terapii przyjętych i stosowanych przez lekarzy hematologów. Ocenie podlegały skuteczność działania analgetycznego, sposób stosowania leków, częstość występowania działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu leków opioidowych oraz bezpieczeństwo stosowania nalbufiny i morfiny u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu we wrześniu 2018 r.(nr KB-517/2018).

### **3.1 Charakterystyka grupy**

Grupę badaną wyłoniono spośród dzieci - pacjentów leczonych w Klinice Hematologii i Onkologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu z powodu chorób onkohematologicznych, których opiekunowie prawni wyrazili zgodę na udział dziecka w badaniu w analizowanym czasie.

Badanie polegało na analizie przebiegu terapii bólu u pacjentów, u których w trakcie leczenia choroby podstawowej wystąpiły zmiany zapalne śluzówek przewodu pokarmowego o typie *mucositis*, wymagające z powodu znacznego nasilenia dolegliwości bólowych włączenia do terapii leków opioidowych. W początkowym etapie rozwoju zmian zapalnych z miernym nasileniem objawów bólowych, dzieci otrzymywały paracetamol i leki z grupy NLPZ, jednak w przypadku braku skuteczności takiego postępowania i utrzymywania się bólu powyżej 4 w

skali VAS do terapii dołączano leki opioidowe; morfinę lub nalbufinę. W tym momencie, po uzyskaniu zgody opiekunów, pacjent stawał się uczestnikiem badania klinicznego.

Decyzja o rodzaju zastosowanego leku, jego dawkowaniu oraz sposobie podawania była podejmowana przez lekarza hematologa prowadzącego pacjenta. Autorka pracy badawczej nie brała aktywnego udziału w doborze schematu leczenia, wyborze leku (nalbufiny czy morfiny) ani w dobieraniu właściwej dawki, pozostawiając decyzje terapeutyczne w rękach lekarzy prowadzących leczenie.

### **3.2 Sposób przeprowadzenia badania**

Od chwili zakwalifikowania dziecka jako uczestnika badania klinicznego monitorowano codziennie za pomocą specjalnie skonstruowanego kwestionariusza poziom bólu u pacjenta, jego samopoczucie oraz występowanie objawów niepożądanych.

Informacje o rodzaju przyjmowanego leku (morfina lub nalbufina), jego dawkowaniu, sposobie podawania oraz stosowaniu dodatkowych preparatów o działaniu przeciwbólowym lub przeciwwymiotnym czerpano z historii choroby.

Udział pacjenta w badaniu uznawano za zakończony w momencie zakończenia terapii lekiem opioidowym.

#### *3.2.a Monitorowanie poziomu bólu*

Monitorowanie poziomu bólu prowadzono regularnie korzystając ze skal oceny bólu. Ponieważ do badania zakwalifikowano dzieci z różnych grup wiekowych, o różnych możliwościach samooceny i odmiennych kompetencjach intelektualno-poznawczych, nie było możliwości zastosowania jednej skali oceny bólu dla wszystkich dzieci.

Zadecydowano o konieczności podzielenia dzieci na trzy, nieformalnie wydzielone grupy, u których zastosowano trzy różne skale oceny bólu:

- skalę FLACC stosowano u dzieci najmłodszych, które nie były w stanie dokonać samooceny,



- skalę Faces, z przyporządkowanymi wartościami liczbowymi od 0 do 10, stosowano u dzieci w środkowym przedziale wiekowym. Dzieci te były na tyle duże, że potrafiły się nią posłużyć w sposób celowy, a zbyt małe aby posłużyć się abstrakcyjną skalą VAS,

-skalę VAS, którą stosowano u dzieci starszych, w wieku szkolnym i nastolatków.

Wybór konkretnej skali nie wynikał ze sztywnych kryteriów wiekowych. Decydując się na wybór danego sposobu monitorowania poziomu bólu, kierowano się w każdym przypadku indywidualnymi kryteriami, starając się dobrać optymalne narzędzie dla każdego pacjenta. W trakcie trwania badania nie zmieniano już sposobu monitorowania, utrzymując jednolity, wybrany na początku, sposób oceny bólu u każdego dziecka.

Wszystkie stosowane w badaniu skale, niezależnie od odmiennej metody pomiaru bólu, oceniają ból w granicach od 0 do 10. Zawarta w nich informacja jest porównywalna. Wzrost punktacji na skali koreluje pozytywnie ze wzrostem natężenia bólu. Powszechnie stosowane zasady leczenia bólu zgodnie uznają wskazania w 10 stopniowej skali mieszczące się w granicach 0-3 za ból łagodny, 4-6 to ból o umiarkowanym natężeniu, a powyżej 7 — ból o dużym natężeniu, niezależnie od rodzaju stosowanej skali.

Niezależne od rodzaju stosowanej skali, a oparte na jej wskazaniach, są również schematy zarządzania skuteczną terapią przeciwbólową. Dlatego zdecydowano o zastosowaniu trzech różnych skal pomiaru poziomu bólu, a następnie uznaniu otrzymanych wyników, na potrzeby powyższego badania, za porównywalne.

### *3.2.b Monitorowanie działań niepożądanych*

W czasie trwania badania regularnie oceniano występowanie działań niepożądanych opioidów takich jak:

- nudności i wymioty - ich wystąpienie odnotowywano na podstawie zgłoszenia samoobserwacji pacjenta lub, w przypadku dzieci młodszych, rodzica

- zaparcia - ocenę problemów z defekacją również pozostawiono samoocenie pacjenta, w przypadku dzieci młodszych kierowano się spostrzeżeniami rodziców

- trudności z oddawaniem moczu - oceniano na podstawie skarg i zgłoszeń dziecka, lub opinii rodziców (np. długi czas przebywania na nocniku przed mikcją). Konieczność cewnikowania pęcherza moczowego z powodu braku możliwości mikcji samoistnej również kwalifikowano jako problem z samodzielnym oddawaniem moczu

-świąd - pojawienie się świądu skóry lub śluzówek odnotowywano na podstawie zgłoszenia pacjenta, lub spostrzeżeń rodziców (pojawienie się niepokoju, drapanie, przeczulica skóry).

W protokole badawczym odnotowywano także informacje na temat samopoczucia pacjenta, obecności nadmiernej lub zauważalnej senności lub przeciwnie, dysforycznych zaburzeń zachowania. Te informacje otrzymywano od samych pacjentów jeżeli byli w stanie świadomie określić swoje odczucia, ale także od rodziców dzieci lub bezpośrednich opiekunów przebywających z dziećmi stale (np. babcia). Taki sposób uzyskiwania informacji był możliwy z uwagi na specyfikę sposobu leczenia dzieci w Klinice. Opiekunowie, najczęściej rodzice lub inni bliscy członkowie rodziny, przebywają z dziećmi cały czas, aktywnie uczestnicząc w procesie terapeutycznym. Są dobrze zorientowani w dobrostanie dziecka i z zasady są bezpośrednimi i świadomymi obserwatorami stanu ich zdrowia.

### *3.2.c. Czas trwania badania*

Czas trwania badania był równoznaczny z czasem otrzymywania opioidu. Protokół badawczy obejmował okres od pierwszego dnia stosowania w terapii leku opioidowego do dnia jego odstawienia, z uwzględnieniem bezpośredniego okresu po zakończeniu terapii.

### *3.2.d Zespół abstynencyjny po zakończeniu terapii*

Cechy zespołu abstynencyjnego rozpoznawano na podstawie występowania zaburzeń behawioralnych i somatycznych, charakterystycznych dla odstawienia opioidów. Stan, w którym pacjent z powodu zaburzeń zachowania wymagał po odstawieniu leków opioidowych zastosowania w terapii preparatów szeroko rozumianych jako leki uspokajające lub metadonu, również kwalifikowano jako wystąpienie cech zespołu abstynencyjnego.

### 3.3 Analiza statystyczna

Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej. Wykonano ją za pomocą programu Statistica 13 (TIBCO Inc.; USA).

Dla zmiennych mierzalnych obliczono średnie arytmetyczne, mediany, odchylenia standardowe, kwartyle oraz zakres zmienności (wartości ekstremalne). Dla zmiennych jakościowych obliczono częstości ich występowania (procent). Wszystkie badane zmienne typu ilościowego sprawdzono testem Shapiro-Wilka dla ustalenia typu rozkładu. Porównanie zmiennych jakościowych pomiędzy grupami dokonano przy wykorzystaniu testu chi-kwadrat ( $\chi^2$ ). Porównanie wyników typu ilościowego pomiędzy grupami wykonano wykorzystując test U Manna-Whitneya lub test Kruskala-Wallisa. Analizę porównawczą, wewnątrzgrupową pomiędzy wynikami uzyskanymi w kolejnych dniach terapii przeprowadzono za pomocą testu Friedmana. Przeprowadzono również analizę korelacji rang Spearmana pomiędzy wybranymi zmiennymi. Do wszystkich porównań przyjęto poziom  $\alpha = 0,05$ .

# Wyniki

## 4.1. Charakterystyka grup

W badaniu poddano analizie 96 przypadków zastosowania w terapii u dzieci leków opioidowych: nalbufiny lub morfiny. W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę grup.

Wśród dzieci otrzymujących w terapii nalbufinę 30,77% (n=20) było w wieku do 3 lat, 40,00% (n=26) w wieku od 4 do 12 lat i 29,23% (n=19) w wieku powyżej 12 lat. W przypadku dzieci otrzymujących morfinę w wieku do 3 lat było 19,35% (n=6), w wieku od 4 do 12 lat było 45,17% oraz 35,48% (n=11) w wieku powyżej 12 lat 35,48% (n=11). Grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem wieku ( $p>0,05$ ) (tabela 1).

32,3% (n=21) pacjentów otrzymujących nalbufinę stanowiły dziewczynki, chłopców było 67,7% (n=44). W grupie dzieci otrzymujących morfinę dziewczynek było 54,8 % (n=17), a chłopców 45,2 % (n=14). Różnice pomiędzy grupami w tym zakresie były statystycznie istotne ( $p<0,05$ ).

29,23% (n=19) osób otrzymujących w terapii nalbufinę było po procedurze transplantacji szpiku kostnego. W grupie leczonej morfiną, po transplantacji szpiku było 35,48% (n=11).

Obie grupy dzieci po transplantacji szpiku nie różniły się w sposób istotny statystycznie pod względem wieku. Nie stwierdzono także istotnych między nimi różnic w wyborze leku ( $p>0,05$ ) (tabela 1).

Tabela 1. Charakterystyka grup

Grupa n=96		Lek				Wartość p*
		Nalbufina (n=65)		Morfina (n=31)		
		n	%	n	%	
Wiek	Do 3 lat	20	30,77	6	19,35	0,495
	4-12 lat	26	40,00	14	45,17	
	Powyżej 12 lat	19	29,23	11	35,48	
Płeć	dziewczynki	21	32,30	17	54,84	0,035
	chłopcy	44	67,69	14	45,16	
Stan po transplantacji szpiku	Nie	46	70,77	20	64,52	0,537
	Tak	19	29,23	11	35,48	

**n – liczba osób, % - procent;  
\*test chi<sup>2</sup>**

W tabeli 2 przedstawiono porównanie masy ciała dzieci, u których stosowano nalbufinę i morfinę. Średnia masa ciała u dzieci otrzymujących nalbufinę wyniosła 28,6 kilograma (min-max: 5,0-70,0 kg; SD=18,4 kg), a u dzieci otrzymujących morfinę średnia masa ciała wyniosła 36,5 kg (min-max: 6,0-82,0 kg; SD=22,7 kg). Grupy nie różniły się pod tym względem istotnie statystycznie ( $p>0,05$ )(tabela 2).

Tabela 2. Porównanie masy ciała dzieci otrzymujących nalbufinę i morfinę

Zmiana	Lek												Wartość p*		
	Nalbufina						Morfina								
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
Masa ciała [kg]	28,6	20,0	5,0	70,0	13,0	42,0	18,4	36,5	35,0	6,0	82,0	15,0	60,0	22,7	0,133

**n – liczba osób;  $\bar{x}$  – średnia; Me – mediana; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; Q1 – dolny kwartył; Q3 – górny kwartył; SD – odchylenie standardowe  
\*test U Manna-Whitneya**

## 4.2. Czas stosowania nalbufiny i morfiny

W tabeli 3 przedstawiono porównanie czasu trwania terapii w zależności od otrzymywanego leku. W przypadku zastosowania nalbufiny średni okres terapii wyniósł 9,1 dnia (min-max: 2,0-31,0 dni; SD=5,8 dnia), a w przypadku stosowania morfiny średni czas wyniósł 11,3 dnia (min-max: 2,0-31,0 dni; SD=7,0 dni). Długość prowadzenia terapii nie różniła się w sposób istotny statystycznie pomiędzy obiema analizowanymi grupami ( $p>0,05$ )(tabela 3).

Tabela 3. Porównanie czasu trwania terapii w zależności od zastosowanego leku

	Lek														Wartość p*
	Nalbufina							Morfina							
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
<b>Czas [dni]</b>	9,1	7,0	2,0	31,0	5,0	13,0	5,8	11,3	9,0	2,0	31,0	6,0	15,0	7,0	0,13

**n – liczba osób;  $\bar{x}$  – średnia; Me – mediana; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; Q1 – dolny kwartył; Q3 – górny kwartył; SD – odchylenie standardowe**  
\*test U Manna-Whitneya

## 4.3 Dawkowanie nalbufiny i morfiny

### 4.3.1. Wartości dawek nalbufiny i morfiny w kolejnych dniach terapii

#### 4.3.1.a Dawkowanie nalbufiny i morfiny w pojedynczych dawkach dożylnych

W tabeli 4 przedstawiono porównanie dawkowania nalbufiny i morfiny podawanych w pojedynczych dawkach dożylnych w kolejnych dniach terapii. Częstotliwość podawania poszczególnych dawek leku była zmienna i mieściła się w granicach od 3 do 6 razy na dobę. Częstotliwości podawania poszczególnych dawek leku w ciągu doby nie poddano analizie.

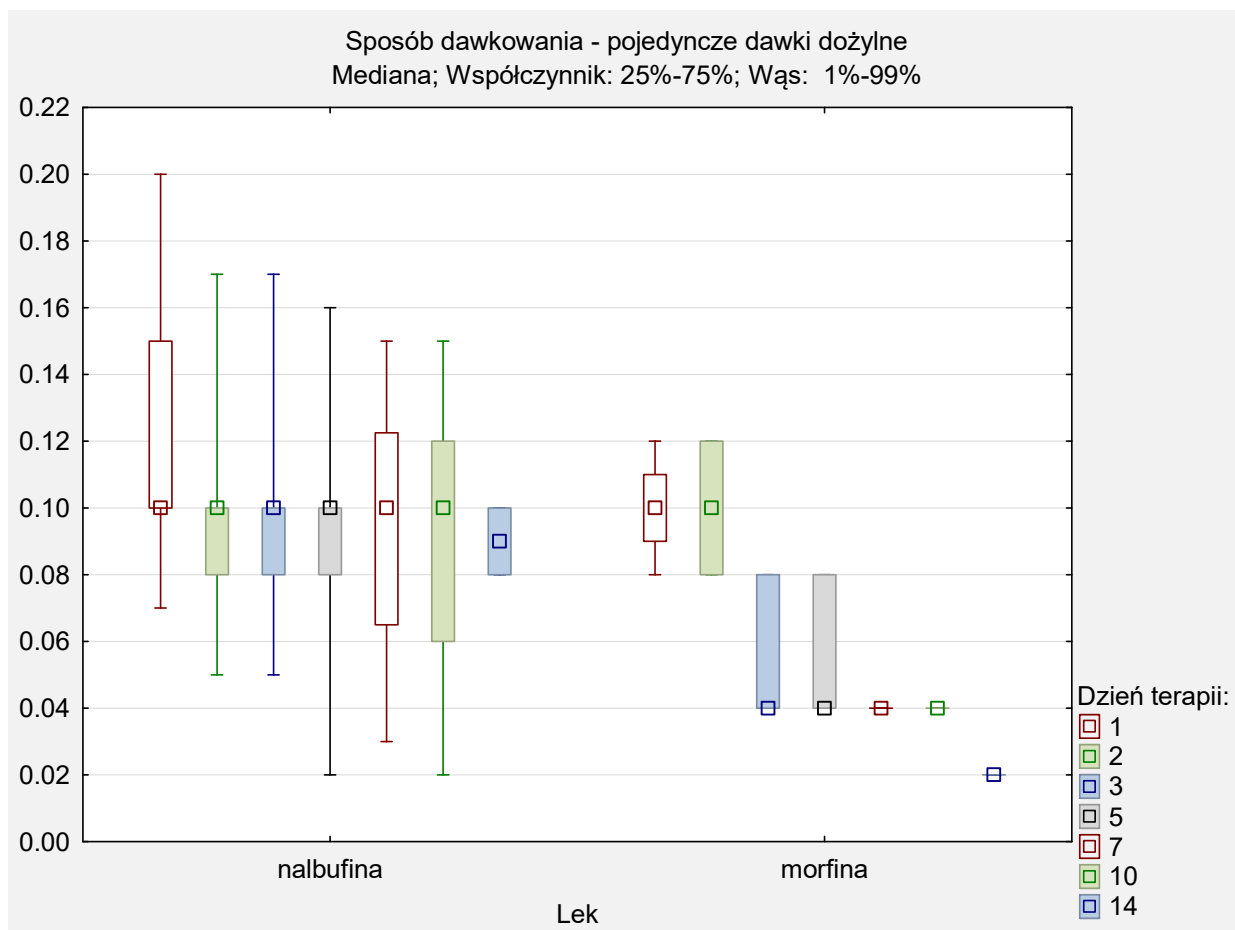
W pierwszym dniu terapii pojedyncza średnia dawka nalbufiny wyniosła 0,12 mg/kg (min-max: 0,07-0,20 mg/kg, SD=0,16 mg/kg), w przypadku morfiny średnia wyniosła 0,10 mg/kg (min-max: 0,08-0,12 mg/kg; SD=0,02 mg/kg).

W drugim dniu terapii pojedyncza średnia dawka nalbufiny wyniosła 0,11 mg/kg (min-max: 0,05-0,17 mg/kg, SD=0,16 mg/kg), w przypadku morfiny średnia wyniosła 0,10 mg/kg (min-max: 0,08-0,12 mg/kg; SD=0,02 mg/kg). W dawkowaniu nalbufiny w postaci pojedynczych dawek dożylnych w kolejnych dniach terapii nie znaleziono różnic istotnych statystycznie, podobnie jak w dawkowaniu morfiny ( $p>0,05$ ) (Tabela 4)

Tabela 4. Porównanie dawkowania nalbufiny i morfiny w kolejnych dniach terapii – pojedyncze dawki dożylnie

Dawk a [mg/k g]	Lek													
	Nalbufina							Morfina						
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
Dzień 1	0,12	0,10	0,07	0,20	0,10	0,15	0,16	0,10	0,10	0,08	0,12	0,08	0,12	0,02
Dzień 2	0,11	0,10	0,05	0,17	0,10	0,15	0,16	0,10	0,10	0,08	0,12	0,08	0,12	0,02
Dzień 3	0,11	0,10	0,05	0,17	0,10	0,15	0,16	0,10	0,10	0,08	0,12	0,08	0,12	0,02
Dzień 5	0,11	0,10	0,05	0,17	0,10	0,15	0,16	0,10	0,10	0,08	0,12	0,08	0,12	0,02
Dzień 7	0,11	0,10	0,05	0,17	0,10	0,15	0,16	-	-	-	-	-	-	-
Dzień 10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dzień 14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wartość p*	0,09							0,06						

n – liczba osób;  $\bar{x}$  – średnia; Me – mediana; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; Q1 – dolny kwartył; Q3 – górny kwartył; SD – odchylenie standardowe  
\*test Friedmana



Wykres 1. Dawkowanie nalbufiny i morfiny – pojedyncze dawki dożyłne

#### 4.3.1.b Dawkowanie nalbufiny i morfiny w ciągłym wlewie dożylnym

W tabeli 5 przedstawiono porównanie dawkowania nalbufiny i morfiny w kolejnych dniach terapii, gdy oba leki podawane były w postaci ciągłego wlewu dożylnego.

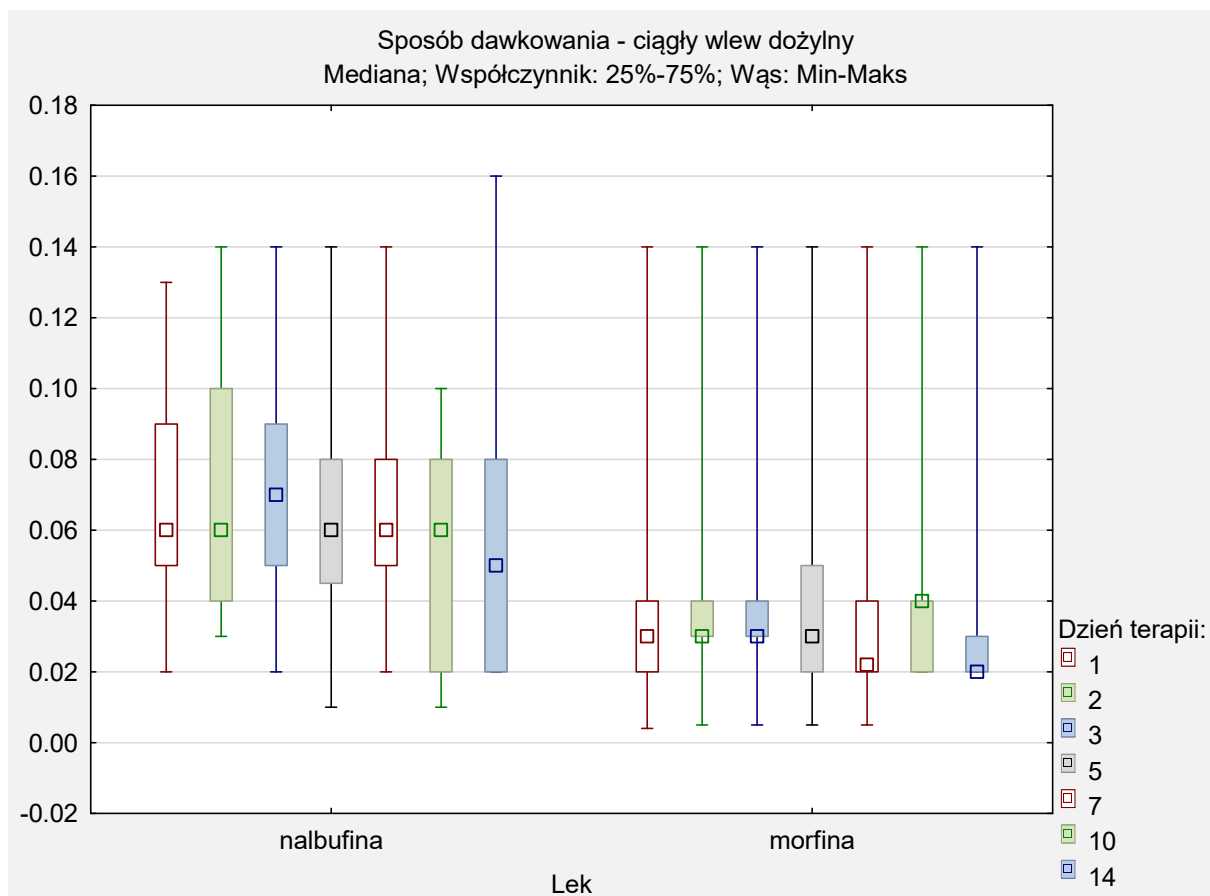
W dniu pierwszym średnia dawka nalbufiny wyniosła 0,07 mg/kg/h (min-max: 0,02-0,13 mg/kg/h, SD=0,03 mg/kg/h). W przypadku morfiny średnia wyniosła 0,03 mg/kg/h (min-max: 0,00-0,14 mg/kg/h; SD=0,02 mg/kg/h). W dawkowaniu nalbufiny w postaci ciągłego wlewu dożylnego w kolejnych dniach terapii nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie, podobnie jak w dawkowaniu morfiny ( $p > 0,05$ ) (Tabela 5)



Tabela 5. Porównanie dawkowania w kolejnych dniach terapii – ciągły wlew dożylny

Dawka [mg/kg/ h]	Lek													
	Nalbufina							Morfina						
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
Dzień 1	0,0 7	0,0 6	0,0 2	0,1 3	0,0 5	0,0 9	0,0 3	0,0 3	0,0 3	0,0 0	0,1 4	0,0 2	0,0 4	0,0 2
Dzień 2	0,0 8	0,0 8	0,0 3	0,1 4	0,0 5	0,1 0	0,0 3	0,0 4	0,0 3	0,0 1	0,1 4	0,0 3	0,0 4	0,0 2
Dzień 3	0,0 8	0,0 7	0,0 2	0,1 4	0,0 6	0,1 0	0,0 3	0,0 4	0,0 4	0,0 1	0,1 4	0,0 3	0,0 4	0,0 2
Dzień 5	0,0 7	0,0 7	0,0 1	0,1 5	0,0 5	0,0 9	0,0 3	0,0 4	0,0 4	0,0 1	0,1 4	0,0 3	0,0 5	0,0 2
Dzień 7	0,0 8	0,0 8	0,0 2	0,1 5	0,0 5	0,1 0	0,0 4	0,0 3	0,0 3	0,0 1	0,1 4	0,0 2	0,0 4	0,0 3
Dzień 10	0,0 7	0,0 6	0,0 1	0,1 5	0,0 3	0,0 8	0,0 4	0,0 4	0,0 4	0,0 2	0,1 4	0,0 2	0,0 4	0,0 3
Dzień 14	0,0 7	0,0 7	0,0 2	0,1 6	0,0 3	0,1 0	0,0 5	0,0 4	0,0 2	0,0 2	0,1 4	0,0 2	0,0 3	0,0 4
Wartość $p^*$	0,73							0,38						

n – liczba osób;  $\bar{x}$  – średnia; Me – mediana; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; Q1 – dolny kwartył; Q3 – górny kwartył; SD – odchylenie standardowe  
\*test Friedmana



Wykres 2. Dawkowanie nalbufiny i morfiny – ciągły wlew dożylny

#### 4.3.1.c Dawkowanie nalbufiny i morfiny na początku i na końcu terapii

Tabela 6 przedstawia porównanie wielkości dawek podczas pierwszego i ostatniego dnia terapii nalbufiną oraz morfina.

Zaobserwowano istotne statystycznie różnice ( $p < 0,05$ ) pomiędzy wysokością dawki stosowanej pierwszego i ostatniego dnia zarówno w przypadku nalbufiny jak i morfiny. Ostatniego dnia stosowania obu leków dawki były niższe, niż podczas pierwszego dnia terapii (tabela 6).

Tabela 6. Porównanie dawek nalbufiny i morfiny w pierwszym i ostatnim dniu terapii

	Lek													
	Nalbufina							Morfina						
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
<b>Ciągły wlew dożylny [mg/kg/h]</b>														
<b>Dzień 1</b>	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
	7	6	2	3	5	9	3	3	3	0	4	2	4	2
<b>Dzień ostatni</b>	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	5	3	1	2	2	8	4	1	1	0	4	1	2	1
<b>Wartość p**</b>	<b>0,006</b>							<b>0,002</b>						
<b>Pojedyncze dawki dożylny [mg/kg]</b>														
<b>Dzień 1</b>	0,1	0,1	0,0	0,2	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0
	2	0	7	0	0	5	4	0	0	8	2	9	1	2
<b>Dzień ostatni</b>	0,0	0,1	0,0	0,2	0,0	0,1	0,0	0,1	0,1	0,0	0,2	0,0	0,1	0,0
	9	0	1	0	3	3	6	2	0	8	0	9	5	5
<b>Wartość p*</b>	<b>0,003</b>							<b>-</b>						
<b>n – liczba osób; <math>\bar{x}</math> – średnia; Me – mediana; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; Q1 – dolny kwartył; Q3 – górny kwartył; SD – odchylenie standardowe</b>														
<b>*test Wilcoxon</b>														

#### 4.3.2. Sposób podawania nalbufiny i morfiny

W tabeli 7 przedstawiono porównanie sposobu dawkowania leków podczas kolejnych dni terapii.

Pierwszego dnia terapii u 40,00% (n=26) pacjentów otrzymujących nalbufinę zastosowano metodę pojedynczych dawek dożylnych. Taki sposób podaży leku, w pierwszej dobie, zastosowano u 12,9% (n=4) pacjentów otrzymujących morfinę. Natomiast ciągły wlew dożylny nalbufiny zastosowano pierwszego dnia terapii u 60% (n=39) pacjentów. Taki sposób podaży leku wybrano na początku terapii u 87,1% (n=27) pacjentów leczonych morfiną.

Częstość stosowania nalbufiny w pojedynczych dawkach dożylnych w pierwszej dobie różniła się istotnie statystycznie od częstości stosowania morfiny w taki sposób (p<0,05). W kolejnych

dniach różnice pomiędzy wybieranymi metodami dawkowania obu leków (ciągły wlew dożylny czy pojedyncze dawki dożylny) nie były istotne statystycznie (tabela 7).

Tabela 7. Porównanie sposobu podawania nalbufiny i morfiny

Sposób dawkowania	Lek				Wartość p*	
	Nalbufina		Morfina			
	n	%	n	%		
Dzień 1	Ciągły wlew	39	60,00	27	87,10	<b>0,007</b>
	Pojedyncze dawki dożylny	26	40,00	4	12,90	
Dzień 2	Ciągły wlew	50	80,65	26	89,66	0,280
	Pojedyncze dawki dożylny	12	19,35	3	10,34	
Dzień 3	Ciągły wlew	47	82,46	28	96,55	0,064
	Pojedyncze dawki dożylny	10	17,54	1	3,45	
Dzień 5	Ciągły wlew	41	93,18	24	92,31	0,891
	Pojedyncze dawki dożylny	3	6,82	2	7,69	
Dzień 7	Ciągły wlew	31	96,88	19	100,00	0,736
	Pojedyncze dawki dożylny	1	3,13	0	0,00	
Dzień 10	Ciągły wlew	21	100,00	13	100,00	-
	Pojedyncze dawki dożylny	0	0,00	0	0,00	
Dzień 14	Ciągły wlew	12	100,00	8	100,00	-
	Pojedyncze dawki dożylny	0	0,00	0	0,00	

**n – liczba osób, % - procent;  
\*test chi<sup>2</sup>**

W tabeli 8 przedstawiono porównanie ilości pacjentów otrzymujących nalbufinę lub morfinę w ciągłym wlewie dożylnym lub w postaci pojedynczych dawek dożylnych w pierwszym i ostatnim dniu terapii.

W przypadku porównania wybieranego sposobu podawania nalbufiny w pierwszym i w ostatnim dniu terapii stwierdzono różnice istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ). Pierwszego dnia leczenia ciągły wlew dożylny tego leku zastosowano u 60,00% ( $n=39$ ) dzieci, a ostatniego już u 84,62% ( $n=55$ ) i tylko 15,38% ( $n=10$ ) dzieci otrzymywało go w postaci pojedynczych dawek.

W przypadku porównania preferowanego sposobu podawania morfiny w pierwszym i ostatnim dniu leczenia nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ). Zarówno pierwszego, jak i ostatniego dnia terapii 87,1% ( $n=27$ ) dzieci otrzymywało morfinę w postaci ciągłego wlewu dożylnego (tabela 8).

Tabela 8. Porównanie sposobu podawania nalbufiny i morfiny w pierwszym i w ostatnim dniu terapii

Sposób dawkowania	Lek				Wartość p*	
	Nalbufina		Morfina			
	n	%	n	%		
<b>Dzień 1</b>	Ciągły wlew	39	60,00	27	87,10	<b>0,007</b>
	Pojedyncze dawki dożylne	26	40,00	4	12,90	
<b>Dzień ostatni</b>	Ciągły wlew	55	84,62	27	87,10	0,747
	Pojedyncze dawki dożylne	10	15,38	4	12,90	
<b>Wartość p</b>		<b>0,001</b>		1,00		
n – liczba osób, % - procent; *test $\chi^2$						

## 4.4 Skuteczność uśmierzenia bólu

### 4.4.1 porównanie skuteczności w uśmierzaniu bólu nalbufiny i morfiny

Tabela 9 przedstawia porównanie wyników pomiarów natężenia bólu uzyskanych przy użyciu 10 stopniowej skali oceny poziomu bólu u osób otrzymujących nalbufinę lub morfinę.

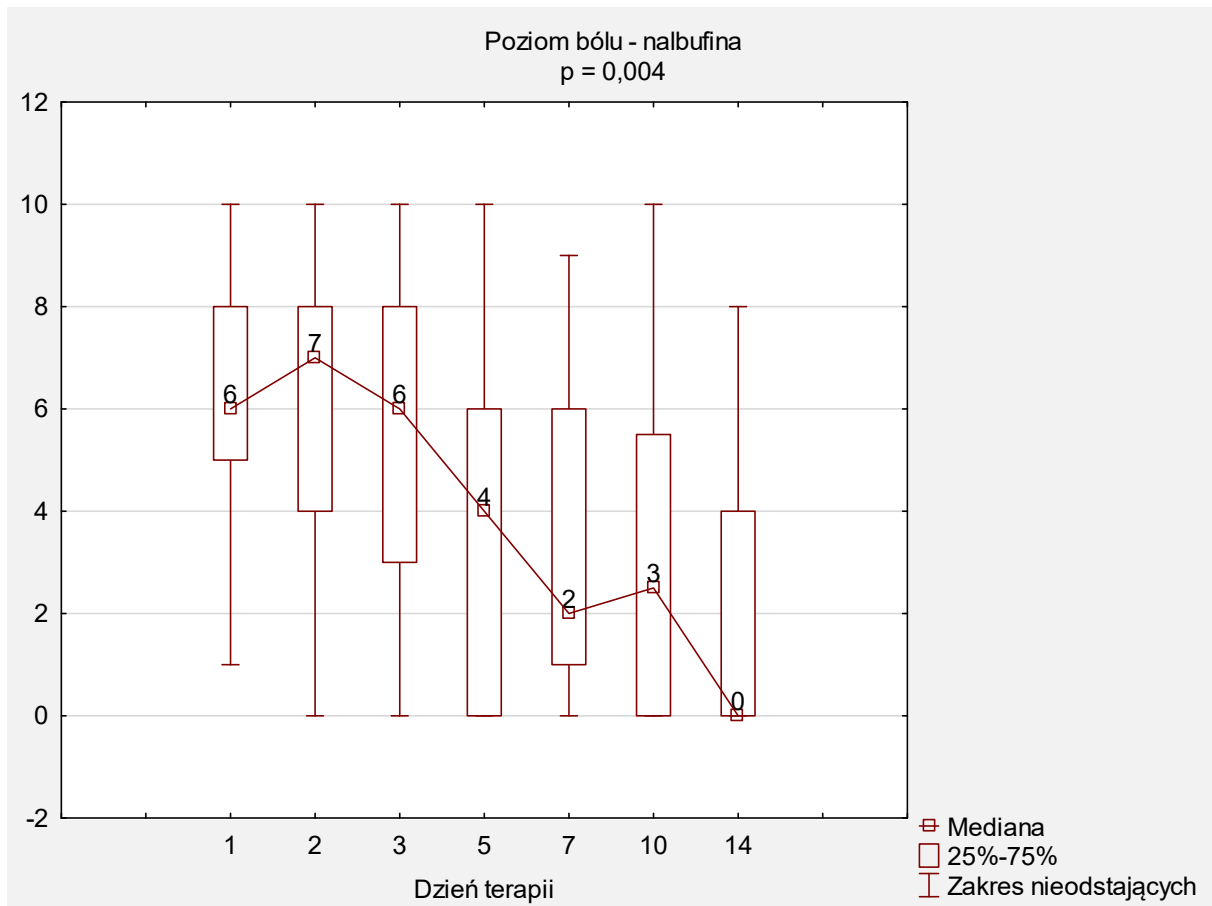
Istotne statystycznie różnice ( $p < 0,05$ ) zaobserwowano podczas drugiego dnia terapii. Średni wynik pomiaru poziomu bólu u osób otrzymujących nalbufinę wyniósł 6,22 (min-max: 1,0-10,0; SD=2,4), a u osób stosujących morfinę średni wynik wyniósł 4,38 (min-max: 0,0-10,0; SD=2,9)(tabela 8). Świadczy to o tym, że drugiego dnia terapii osoby otrzymujące morfinę odczuwały mniejszy ból, w porównaniu z osobami otrzymującymi nalbufinę. W kolejnych dniach nie zaobserwowano w tym aspekcie istotnych statystycznie różnic (tabela 9).

Tabela 9. Porównanie wartości natężenia bólu przy użyciu 10 stopniowej skali pomiędzy osobami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę

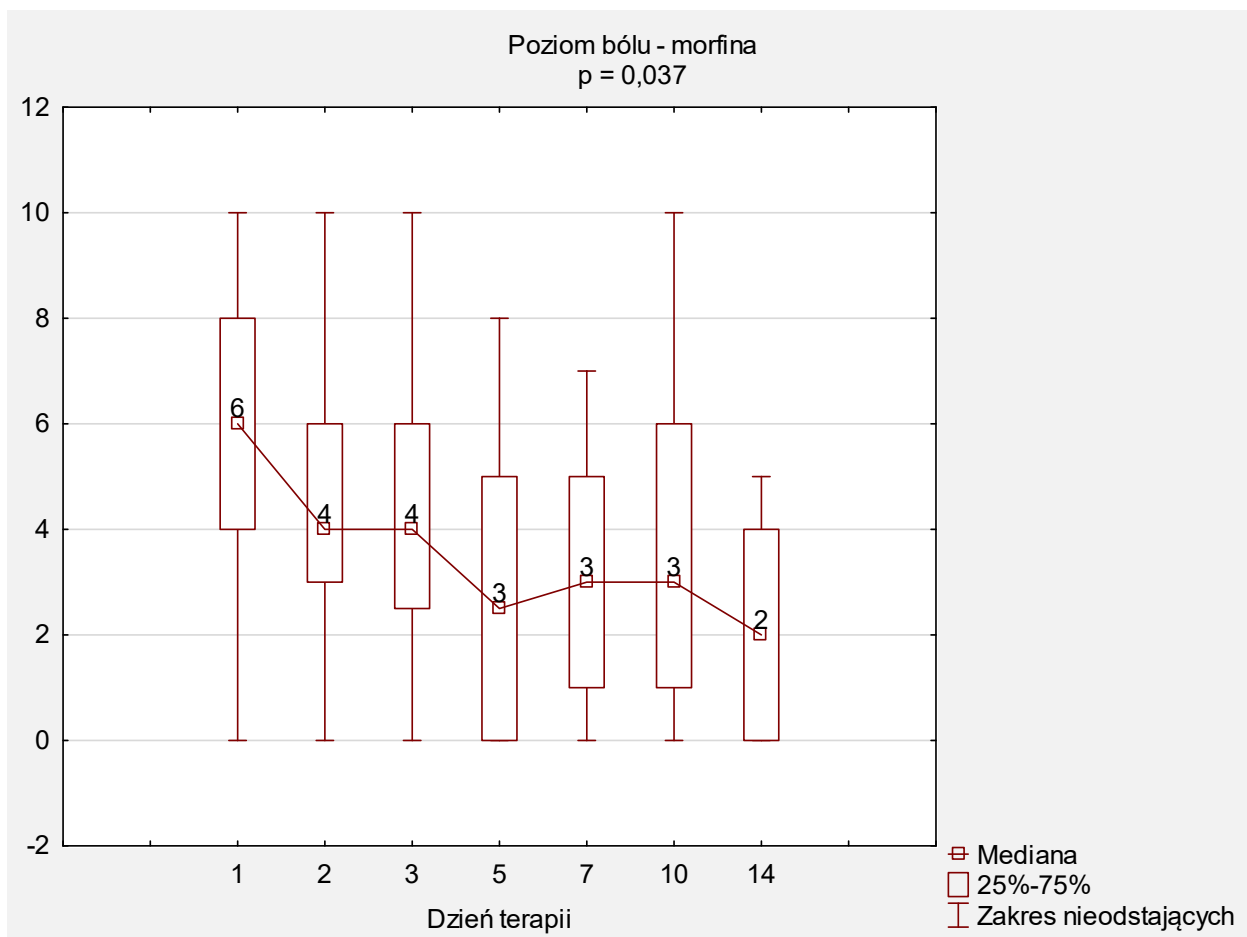
Poziom ból	Lek														Wartość p*
	Nalbufina							Morfina							
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
Dzień 1	6,39	6,00	1,00	10,00	5,00	8,00	2,4	6,13	6,00	0,00	10,00	4,00	8,00	2,5	0,556
Dzień 2	6,22	7,00	0,00	10,00	4,00	8,00	2,8	4,38	4,00	0,00	10,00	3,00	6,00	2,9	<b>0,005</b>
Dzień 3	5,28	6,00	0,00	10,00	3,00	8,00	3,1	4,21	4,00	0,00	10,00	2,50	6,00	2,6	0,090
Dzień 5	3,88	4,00	0,00	10,00	0,00	6,00	3,4	2,88	2,50	0,00	8,00	0,00	5,00	2,7	0,293
Dzień 7	3,66	2,00	0,00	9,00	1,00	6,00	3,2	2,95	3,00	0,00	7,00	1,00	5,00	2,2	0,594
Dzień 10	3,25	2,50	0,00	10,00	0,00	5,50	3,2	3,62	3,00	0,00	10,00	1,00	6,00	3,3	0,723
Dzień 14	1,82	0,00	0,00	8,00	0,00	4,00	2,9	2,13	2,00	0,00	5,00	0,00	4,00	2,1	0,531

n – liczba osób;  $\bar{x}$  – średnia; Me – mediana; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; Q1 – dolny kwartył; Q3 – górny kwartył; SD – odchylenie standardowe  
\*test U Manna-Whitneya

Wykres 3 oraz wykres 4 przedstawiają wyniki pomiaru poziomu natężenia bólu uzyskane w 10 stopniowej skali pomiaru poziomu bólu w kolejnych dniach terapii, odpowiednio dla nalbufiny oraz morfiny. W obydwu przypadkach zaobserwowano istotny statystycznie ( $p < 0,05$ ) spadek odczuwanego bólu w kolejnych dniach terapii.



Wykres 3. Porównanie poziomu natężenia bólu w kolejnych dniach terapii – nalbufina



Wykres 4 Porównanie poziomu natężenia bólu w kolejnych dniach terapii – morfina

W tabeli 10 przedstawiono porównanie wyników pomiaru poziomu natężenia bólu w 10 stopniowej skali pomiaru poziomu bólu u dzieci otrzymujących nalbupinę lub morfina w pierwszym i ostatnim dniu terapii. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w stopniu natężenia bólu pomiędzy dziećmi otrzymującymi nalbupinę a tymi, które leczone były morfina zarówno podczas pierwszego, jak również ostatniego dnia terapii ( $p > 0,05$ ). Natomiast analiza zmiany poziomu natężenia odczuwanego bólu pomiędzy pierwszym a ostatnim dniem terapii wykazuje istotny statystycznie ( $p < 0,05$ ) spadek odczuwanego poziomu bólu pomiędzy pierwszym a ostatnim dniem terapii zarówno u dzieci otrzymujących nalbupinę jak i morfina (tabela 9).



Tabela 10. Analiza porównawcza wyników poziomu bólu w 10 stopniowej skali uwzględniająca pierwszy i ostatni dzień stosowania nalbufiny i morfiny

Poziom bólu	Lek														Wartość p*
	Nalbufina							Morfina							
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
Dzień 1	6,39	6,00	1,00	10,00	5,00	8,00	2,4	6,13	6,00	0,00	10,00	4,00	8,00	2,5	0,562
Dzień ostatni	2,46	1,00	0,00	10,00	0,00	4,00	3,3	1,87	1,00	0,00	8,00	0,00	4,00	2,3	0,987
Wartość p	<0,001							<0,001							

n – liczba osób;  $\bar{x}$  – średnia; Me – mediana; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; Q1 – dolny kwartył; Q3 – górny kwartył; SD – odchylenie standardowe  
\*test U Manna-Whitneya

#### 4.4.2 Zależność poziomu dolegliwości bólowych od dawki

Ocenę zależności dawki leku stosowanego w ciągłym wlewie dożylnym i poziomu dolegliwości bólowych przedstawia tabela 11.

Zaobserwowano istotne statystycznie, dodatnie korelacje w 7 dniu dawkowania nalbufiny stosowanej w ciągłym wlewie dożylnym,  $r=0,4$  (im większe dolegliwości bólowe tym większa dawka). W przypadku takiego stosowania morfiny, podobną zależność zaobserwowano w 2 i 3 dniu terapii (tabela 11). Gdy stosowano oba leki w postaci pojedynczych dawek dożylnych takie zależności nie występowały (tabela 12).

Tabela 11. Ocena zależności dawki a poziomu dolegliwości bólowych – ciągły wlew dożylny

Poziom bólu/Dawk a	Nalbufina				Morfina			
	Dzień	N	R	t(N-2)	p	N	R	t(N-2)
<b>1</b>	37	-0,17	-1,04	0,31	27	0,09	0,44	0,66
<b>2</b>	48	0,23	1,61	0,11	<b>26</b>	<b>0,44</b>	<b>2,40</b>	<b>0,025</b>
<b>3</b>	44	0,10	0,65	0,52	<b>27</b>	<b>0,46</b>	<b>2,56</b>	<b>0,017</b>
<b>5</b>	38	0,24	1,46	0,15	24	0,26	1,28	0,21
<b>7</b>	<b>28</b>	<b>0,39</b>	<b>2,18</b>	<b>0,039</b>	19	0,19	0,80	0,43
<b>10</b>	20	0,35	1,59	0,13	13	0,33	1,16	0,27
<b>14</b>	11	-0,47	-1,61	0,14	8	0,61	1,87	0,11

Tabela 12. Ocena zależności dawki a poziomu dolegliwości bólowych – pojedyncze dawki dożylnie

Poziom bólu/Dawk a	Nalbufina				Morfina			
	Dzień	N	R	t(N-2)	p	N	R	t(N-2)
<b>1</b>	25	-0,03	-0,14	0,89	4	0,83	2,13	0,17
<b>2</b>	11	-0,24	-0,73	0,48	-	-	-	-
<b>3</b>	9	-0,29	-0,82	0,44	-	-	-	-
<b>5</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>7</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>10</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>14</b>	-	-	-	-	-	-	-	-

#### 4.4.3 Zależność poziomu dolegliwości bólowych od wieku dziecka

Ocenę korelacji pomiędzy wiekiem dziecka a poziomem dolegliwości bólowych przedstawiono w tabeli 13.

W grupie dzieci które otrzymywały nalbufinę zanotowano istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy dolegliwościami bólowymi i wiekiem (wraz ze wiekiem rósł poziom zgłaszanych dolegliwości bólowych).

Tabela 13. Ocena korelacji pomiędzy wiekiem dziecka a poziomem dolegliwości bólowych

Poziom bólu/Wiek	Nalbufina				Morfina			
	N	R	t(N-2)	p	N	R	t(N-2)	p
<b>1</b>	<b>64</b>	<b>0,25</b>	<b>2,0</b>	<b>0,049</b>	31	-0,14	-0,8	0,44
<b>2</b>	<b>59</b>	<b>0,36</b>	<b>2,9</b>	<b>0,005</b>	29	-0,12	-0,6	0,53
<b>3</b>	<b>53</b>	<b>0,30</b>	<b>2,2</b>	<b>0,029</b>	28	-0,29	-1,5	0,14
<b>5</b>	41	0,15	1,0	0,34	26	-0,12	-0,6	0,56
<b>7</b>	29	-0,07	-0,4	0,70	19	-0,31	-1,3	0,20
<b>10</b>	20	-0,14	-0,6	0,56	13	-0,23	-0,8	0,46
<b>14</b>	11	-0,33	-1,1	0,31	8	0,32	0,8	0,44

#### 4.4.4. Stan po transplantacji szpiku kostnego a poziom dolegliwości bólowych

W tabeli 14 przedstawiono porównanie uzyskanych wyników pomiaru poziomu odczuwanego bólu przy użyciu 10-stopniowej skali pomiaru poziomu bólu u dzieci po procedurze transplantacji szpiku kostnego i u tych, które tej procedurze nie były poddane.

Istotnie statystycznie różnice w natężeniu odczuwanego bólu ( $p < 0,05$ ) zaobserwowano u dzieci tylko podczas pierwszego dnia terapii, w pozostałych dniach nie wystąpiły znaczące różnice. Średni raportowany poziom bólu w 10-stopniowej skali pierwszego dnia terapii u dzieci bez przebytego przeszczepu wyniósł 6,7 (min-max:0,0-10,0; SD=2,4), a u dzieci po przeszczepie wyniósł 5,4 (min-max: 1,0-10,0; SD=2,4) (tabela 14).

Tabela 14 Porównanie wartości poziomu odczuwanego bólu uzyskanych przy użyciu 10-stopniowej skali pomiaru poziomu bólu pomiędzy dziećmi po transplantacji szpiku kostnego i nie poddanych tej procedurze

Dzień	Stan po transplantacji szpiku kostnego															Wartość p*	
	Nie							Tak									
	n	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	n	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3		SD
1	6	6,6	6,0	0,0	10,0	5,0	8,0	2,4	2	5,9	6,0	1,0	10,0	4,0	7,4	2,4	<b>0,016</b>
2	5	5,9	6,0	0,0	10,0	4,0	8,0	3,0	2	5,9	6,0	0,0	9,0	3,0	8,0	2,9	0,18
3	5	4,8	5,0	0,0	10,0	3,0	8,0	3,0	2	5,8	6,0	0,0	10,0	2,5	7,5	2,9	0,81
5	4	3,7	3,0	0,0	10,0	0,0	6,0	3,4	2	3,5	3,0	0,0	9,0	1,0	5,0	2,9	0,69
7	2	3,7	2,0	0,0	9,0	1,0	5,0	3,0	2	3,1	4,0	0,0	8,0	2,0	6,0	2,8	0,50
10	1	2,8	2,0	0,0	6,0	0,5	5,5	2,5	1	3,7	3,0	0,0	10,0	0,0	8,0	3,7	0,52
14	5	1,4	0,0	0,0	5,0	0,0	2,0	2,2	1	2,4	1,0	0,0	8,0	0,0	4,0	2,7	0,68

n – liczba osób;  $\bar{x}$  – średnia; Me – mediana; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; Q1 – dolny kwartył; Q3 – górny kwartył; SD – odchylenie standardowe  
\*test U Manna-Whitneya

#### 4.5. Powikłania towarzyszące stosowaniu leków opioidowych

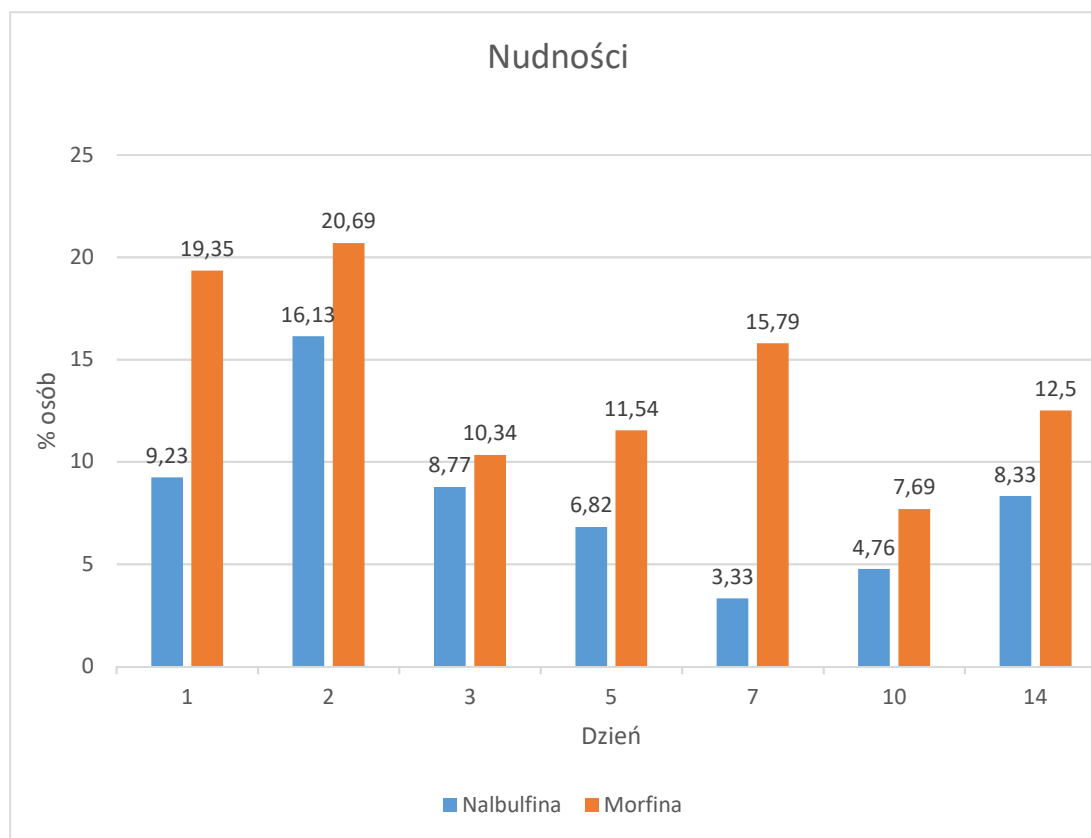
##### 4.5.1. Nudności i wymioty

W tabeli 15 oraz na wykresie 5 przedstawiono porównanie częstości występowania nudności u dzieci otrzymujących nalbufinę i morfinę w kolejnych dniach terapii. Różnica w częstości występowania nudności u dzieci otrzymujących nalbufinę i morfinę nie była istotna statystycznie ( $p > 0,05$ ).

Tabela 15. Porównanie częstości występowania nudności u pacjentów otrzymujących nalbupinę lub morfinę

	Nudności	Lek				Wartość p*
		Nalbupina		Morfina		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	59	90,77	25	80,65	0,161
	Tak	6	9,23	6	19,35	
<b>Dzień 2</b>	Nie	52	83,87	23	79,31	0,594
	Tak	10	16,13	6	20,69	
<b>Dzień 3</b>	Nie	52	91,23	26	89,66	0,812
	Tak	5	8,77	3	10,34	
<b>Dzień 5</b>	Nie	41	93,18	23	88,46	0,495
	Tak	3	6,82	3	11,54	
<b>Dzień 7</b>	Nie	29	96,67	16	84,21	0,121
	Tak	1	3,33	3	15,79	
<b>Dzień 10</b>	Nie	20	95,24	12	92,31	0,724
	Tak	1	4,76	1	7,69	
<b>Dzień 14</b>	Nie	11	91,67	7	87,50	0,761
	Tak	1	8,33	1	12,50	
<b>Wartość p</b>		0,291		0,324		

**n – liczba osób, % - procent;  
\*test chi<sup>2</sup>**



Wykres 5. Częstość występowania nudności u pacjentów otrzymujących nalbupinę lub morfinę

W tabeli 16 przedstawiono porównanie częstotliwości występowania nudności u dzieci otrzymujących nalbufinę i morfinę w pierwszym i ostatnim dniu terapii. Również w tym przypadku różnice nie były istotne statystycznie ( $p>0,05$ ).

Tabela 16. Porównanie częstości występowania nudności pomiędzy pacjentami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę podczas pierwszego i ostatniego dnia terapii

	Nudności	Lek				Wartość p*
		Nalbufina		Morfina		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	59	90,77	25	80,65	0,161
	Tak	6	9,23	6	19,35	
<b>Dzień ostatni</b>	Nie	61	95,31	28	90,32	0,349
	Tak	3	4,69	3	9,68	
<b>Wartość p</b>		0,256		0,257		

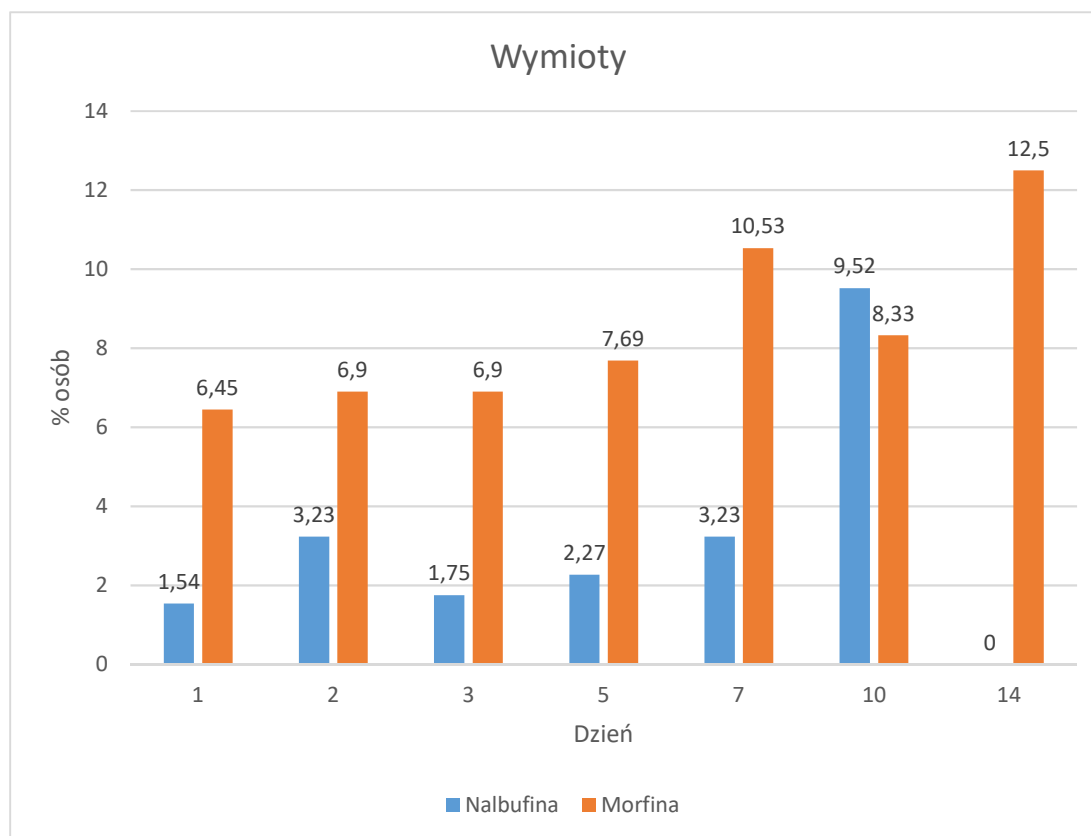
**n – liczba osób, % - procent;  
\*test  $\chi^2$**

W tabeli 17 oraz na wykresie 6 przedstawiono porównanie częstotliwości występowania wymiotów u dzieci otrzymujących nalbufinę i morfinę w kolejnych dniach terapii. Różnica w częstości występowania wymiotów u dzieci otrzymujących nalbufinę i morfinę nie była istotna statystycznie ( $p>0,05$ ).

Tabela 17. Porównanie częstości występowania wymiotów pomiędzy pacjentami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę

	Wymioty	Lek				Wartość p*
		Nalbufina		Morfina		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	64	98,46	29	93,55	0,196
	Tak	1	1,54	2	6,45	
<b>Dzień 2</b>	Nie	60	96,77	27	93,10	0,426
	Tak	2	3,23	2	6,90	
<b>Dzień 3</b>	Nie	56	98,25	27	93,10	0,219
	Tak	1	1,75	2	6,90	
<b>Dzień 5</b>	Nie	43	97,73	24	92,31	0,279
	Tak	1	2,27	2	7,69	
<b>Dzień 7</b>	Nie	30	96,77	17	89,47	0,291
	Tak	1	3,23	2	10,53	
<b>Dzień 10</b>	Nie	19	90,48	11	91,67	0,909
	Tak	2	9,52	1	8,33	
<b>Dzień 14</b>	Nie	12	100,00	7	87,50	0,209
	Tak	0	0,00	1	12,50	
<b>Wartość p</b>		0,423		0,423		

**n – liczba osób, % - procent;  
\*test chi<sup>2</sup>**



Wykres 6. Częstość występowania wymiotów u pacjentów otrzymujących nalbufinę lub morfinę

W tabeli 18 przedstawiono porównanie częstości występowania wymiotów u dzieci otrzymujących nalbufinę i morfinę w kolejnych dniach terapii. Również w tym przypadku nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic ( $p>0,05$ ).

Tabela 18. Porównanie częstości występowania wymiotów pomiędzy pacjentami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę podczas pierwszego i ostatniego dnia terapii

	Wymioty	Lek				Wartość p*
		Nalbufina		Morfina		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	64	98,46	29	93,55	0,196
	Tak	1	1,54	2	6,45	
<b>Dzień ostatni</b>	Nie	63	100,00	30	96,77	0,152
	Tak	0	0,00	1	3,23	
<b>Wartość p</b>		0,317		0,564		
<b>n – liczba osób, % - procent</b> <b>*test <math>\chi^2</math></b>						

Nudności i wymioty często są traktowane jako jedna kategoria powikłań. W tabeli 19 przedstawiono porównanie częstotliwości występowania nudności i wymiotów, ocenianych łącznie jako jedna wspólna kategoria działań niepożądanych, u dzieci otrzymujących nalbufinę i morfinę w kolejnych dniach terapii.

Oceniając występowanie obu powikłań łącznie, również nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ich w obu grupach pacjentów ( $p>0,05$ )(tabela19).



Tabela 19. Porównanie częstości występowania nudności i wymiotów pomiędzy osobami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę

	Nudności i wymioty	Lek				Wartość p*
		Nalbufina		Morfina		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	59	90,77	25	80,65	0,161
	Tak	6	9,23	6	19,35	
<b>Dzień 2</b>	Nie	52	83,87	23	79,31	0,594
	Tak	10	16,13	6	20,69	
<b>Dzień 3</b>	Nie	51	89,47	26	89,66	0,979
	Tak	6	10,53	3	10,34	
<b>Dzień 5</b>	Nie	41	93,18	23	88,46	0,495
	Tak	3	6,82	3	11,54	
<b>Dzień 7</b>	Nie	29	93,55	16	84,21	0,285
	Tak	2	6,45	3	15,79	
<b>Dzień 10</b>	Nie	19	90,48	12	92,31	0,855
	Tak	2	9,52	1	7,69	
<b>Dzień 14</b>	Nie	11	91,67	7	87,50	0,761
	Tak	1	8,33	1	12,50	
<b>Wartość p</b>		0,291		0,324		

**n – liczba osób, % - procent;  
\*test chi<sup>2</sup>**

W tabeli 20 przedstawiono porównanie częstotliwości występowania nudności i wymiotów ocenianych łącznie jako jedna wspólna kategoria działań niepożądanych, u dzieci otrzymujących nalbufinę i morfinę w kolejnych dniach terapii podczas pierwszego i ostatniego dnia terapii. Również w tym przypadku różnice nie były istotne statystycznie ( $p > 0,05$ ).

Tabela 20. Porównanie częstości występowania nudności i wymiotów pomiędzy pacjentami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę podczas pierwszego i ostatniego dnia terapii

	Nudności i wymioty	Lek				Wartość p*
		Nalbufina		Morfina		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	59	90,77	25	80,65	0,161
	Tak	6	9,23	6	19,35	
<b>Dzień ostatni</b>	Nie	61	95,31	28	90,32	0,349
	Tak	3	4,69	3	9,68	
<b>Wartość p</b>		0,256		0,257		

**n – liczba osób, % - procent;  
\*test chi<sup>2</sup>**

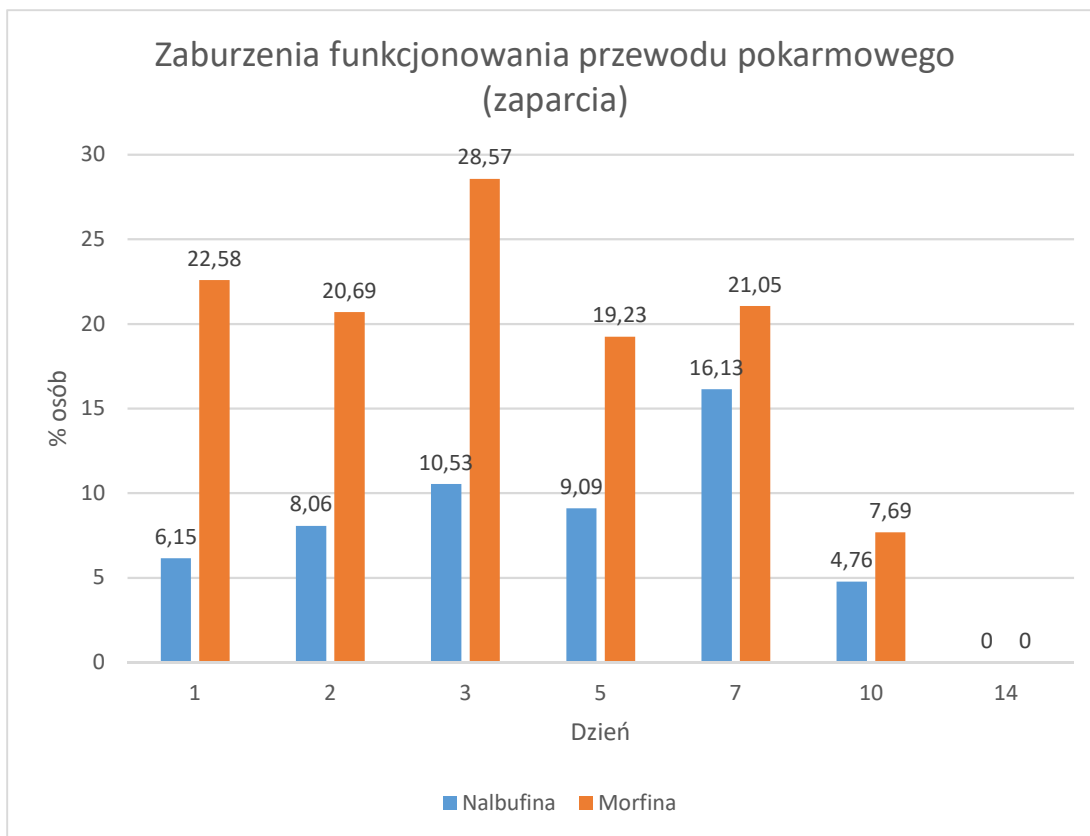
#### 4.5.2. Zaparcia

W tabeli 21 oraz na wykresie 7 przedstawiono porównanie częstości występowania zaburzeń funkcjonowania przewodu pokarmowego pod postacią zaparc u dzieci otrzymujących nalbufinę i morfinę w kolejnych dniach terapii.

Podczas pierwszego dnia terapii u 6,15% (n=4) dzieci otrzymujących nalbufinę i u 22,58% (n=7) dzieci otrzymujących morfinę wystąpiły zaparcia. Różnica ta jest istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ) (tabela 21). Istotne statystycznie różnice w częstości występowania zaparc ( $p < 0,05$ ) stwierdzono również w trzecim dniu terapii. Zaparcia częściej występowały u dzieci otrzymujących morfinę niż nalbufinę i było to odpowiednio 20,69% (n=6) i 8,06 (n=5) dzieci (tabela 21).

Tabela 21. Porównanie częstości występowania zaparc pomiędzy pacjentami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę

Zaburzenia przewodu pokarmowego (zaparcia)		Lek				Wartość p*
		Nalbufina		Morfina		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	61	93,85	24	77,42	<b>0,018</b>
	Tak	4	6,15	7	22,58	
<b>Dzień 2</b>	Nie	57	91,94	23	79,31	0,085
	Tak	5	8,06	6	20,69	
<b>Dzień 3</b>	Nie	51	89,47	20	71,43	<b>0,035</b>
	Tak	6	10,53	8	28,57	
<b>Dzień 5</b>	Nie	40	90,91	21	80,77	0,221
	Tak	4	9,09	5	19,23	
<b>Dzień 7</b>	Nie	26	83,87	15	78,95	0,660
	Tak	5	16,13	4	21,05	
<b>Dzień 10</b>	Nie	20	95,24	12	92,31	0,724
	Tak	1	4,76	1	7,69	
<b>Dzień 14</b>	Nie	12	100,00	8	100,00	-
	Tak	0	0,00	0	0,00	
<b>Wartość p</b>						
n – liczba osób, % - procent; *test chi <sup>2</sup>						



Wykres 7. Częstość występowania zaparć u pacjentów otrzymujących nalbufinę lub morfinę

W tabeli 22 przedstawiono porównanie częstotliwości występowania zaburzeń przewodu pokarmowego pod postacią zaparć u dzieci otrzymujących nalbufinę i morfinę podczas pierwszego i ostatniego dnia terapii.

Podczas pierwszego dnia terapii u 6,15% (n=4) dzieci otrzymujących nalbufinę i u 22,58% (n=7) dzieci otrzymujących morfinę wystąpiły zaparcia. Wyniki różnią się istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) (tabela 22). Ostatniego dnia terapii u 1,56% (n=1) dzieci otrzymujących nalbufinę i u 12,90% (n=4) dzieci otrzymujących morfinę wystąpiły zaparcia. Różnica ta jest istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ) (tabela 22).

Tabela 22. Porównanie częstości występowania zaburzeń funkcjonowania przewodu pokarmowego pod postacią zaparć pomiędzy pacjentami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę podczas pierwszego i ostatniego dnia terapii

Zaburzenia przewodu pokarmowego (zaparcia)		Lek				Wartość p*
		Nalbufina		Morfina		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	61	93,85	24	77,42	<b>0,018</b>
	Tak	4	6,15	7	22,58	
<b>Dzień ostatni</b>	Nie	63	98,44	27	87,10	<b>0,020</b>
	Tak	1	1,56	4	12,90	
<b>Wartość p</b>						
n – liczba osób, % - procent; *test chi <sup>2</sup>						

#### 4.5.3 Senność

W tabeli 23 oraz na wykresie 8 przedstawiono porównanie częstości występowania senności u dzieci otrzymujących nalbufinę i morfinę w kolejnych dniach terapii.

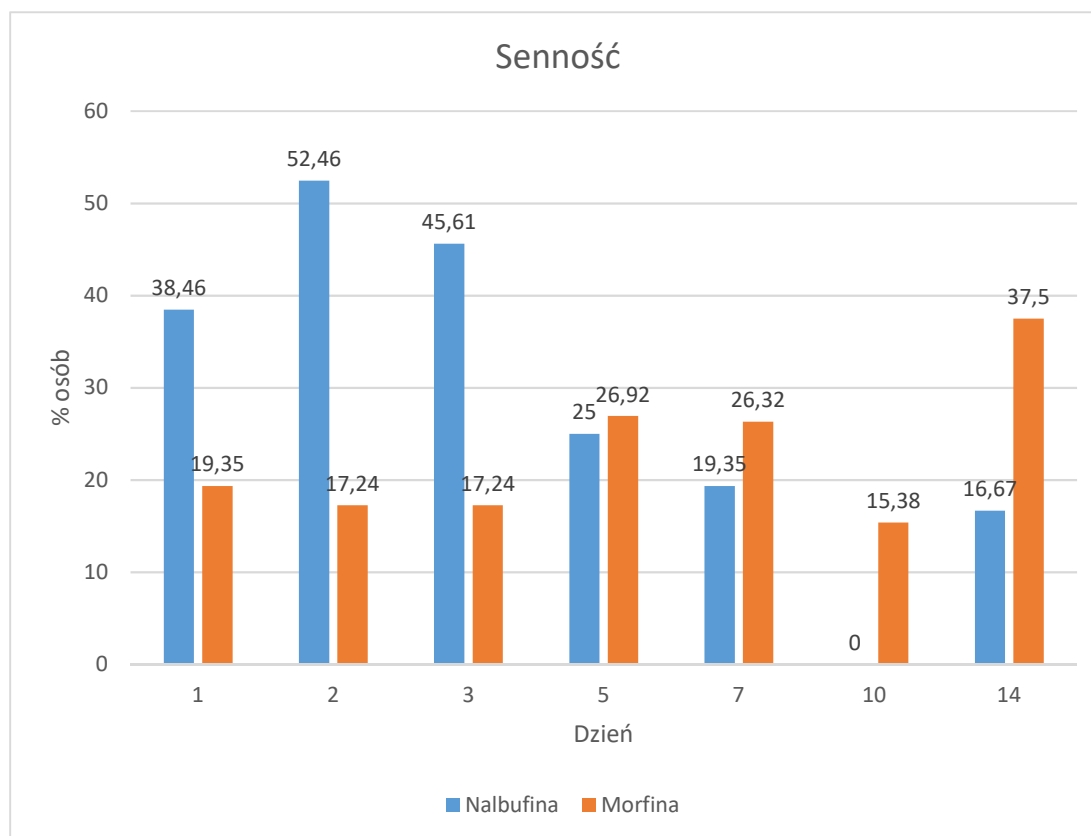
Podczas drugiego dnia terapii u 52,46% (n=32) pacjentów otrzymujących nalbufinę i u 17,24% (n=5) pacjentów otrzymujących morfinę wystąpiła senność. Różnica ta jest istotna statystycznie ( $p < 0,05$ )(tabela 23).

Istotnie statystycznie częściej ( $p < 0,05$ ) senność występowała u dzieci otrzymujących nalbufinę także w trzecim dniu terapii. Senność występowała wtedy u 45,61% (n=26) pacjentów otrzymujących nalbufinę i u 17,24% (n=5) pacjentów otrzymujących morfinę. (tabela 23).

Tabela 23. Porównanie częstości występowania senności pomiędzy pacjentami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę

	Senność	Lek				Wartość p*
		Nalbufina		Morfina		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	40	61,54	25	80,65	0,061
	Tak	25	38,46	6	19,35	
<b>Dzień 2</b>	Nie	29	47,54	24	82,76	<b>0,002</b>
	Tak	32	52,46	5	17,24	
<b>Dzień 3</b>	Nie	31	54,39	24	82,76	<b>0,010</b>
	Tak	26	45,61	5	17,24	
<b>Dzień 5</b>	Nie	33	75,00	19	73,08	0,859
	Tak	11	25,00	7	26,92	
<b>Dzień 7</b>	Nie	25	80,65	14	73,68	0,564
	Tak	6	19,35	5	26,32	
<b>Dzień 10</b>	Nie	21	100,00	11	84,62	0,064
	Tak	0	0,00	2	15,38	
<b>Dzień 14</b>	Nie	10	83,33	5	62,50	0,292
	Tak	2	16,67	3	37,50	
<b>Wartość p</b>		<b>&lt;0,001</b>		<b>0,076</b>		

n – liczba osób, % - procent;  
\*test chi<sup>2</sup>



Wykres 8. Częstość występowania senności u pacjentów otrzymujących nalbufinę lub morfinę

W tabeli 24 przedstawiono porównanie częstotliwości występowania senności u dzieci otrzymujących nalbufinę i morfinę w pierwszym i ostatnim dniu terapii. Stwierdzono różnice istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ) w występowaniu senności w pierwszym i ostatnim dniu stosowania nalbufiny. Podczas pierwszego dnia otrzymywania nalbufiny senność wystąpiła u 38,46% ( $n=25$ ) dzieci, a ostatniego dnia tylko u 17,19% ( $n=11$ )(tabela 24).

Tabela 24. Porównanie częstości występowania senności pomiędzy pacjentami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę podczas pierwszego i ostatniego dnia terapii

	Senność	Lek				Wartość p*
		Nalbufina		Morfina		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	40	61,54	25	80,65	0,061
	Tak	25	38,46	6	19,35	
<b>Dzień ostatni</b>	Nie	53	82,81	29	93,55	0,153
	Tak	11	17,19	2	6,45	
<b>Wartość p</b>		<b>0,003</b>		<b>0,102</b>		
<b>n – liczba osób, % - procent;</b> <b>*test <math>\chi^2</math></b>						

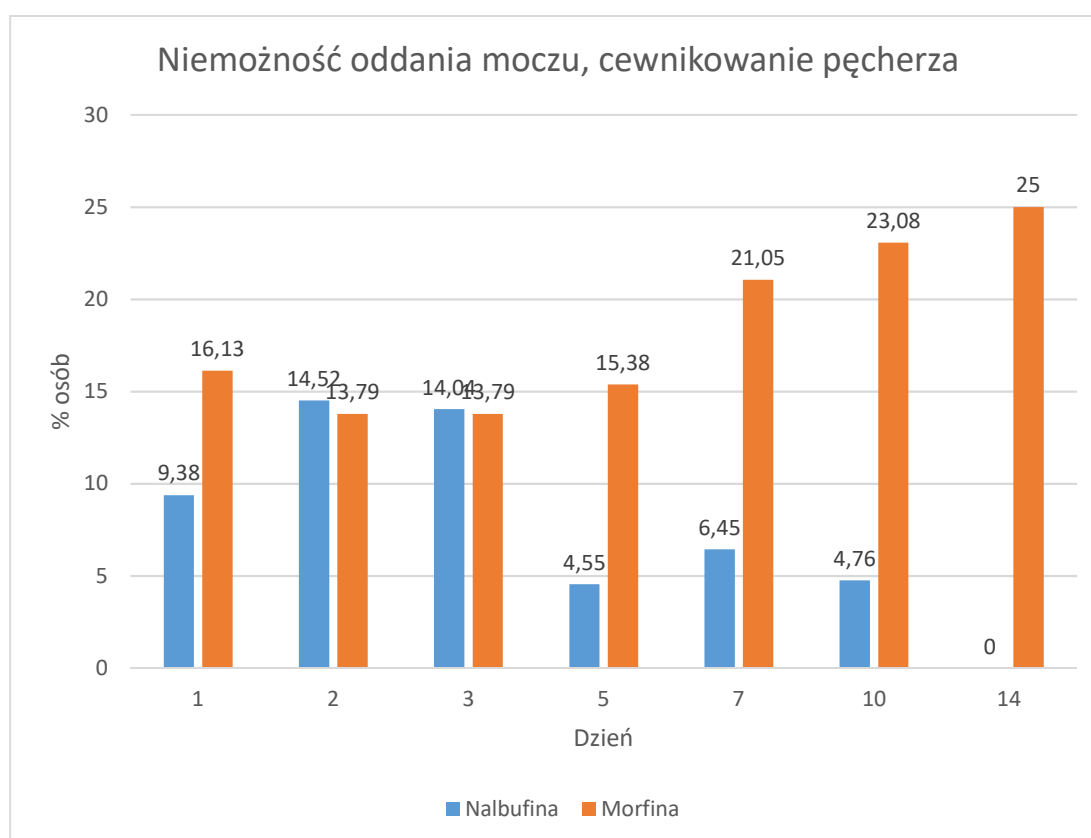
#### 4.5.4 Zaburzenia w oddawaniu moczu

W tabeli 25 oraz na wykresie 9 przedstawiono porównanie częstości występowania problemów z oddaniem moczu (zatrzymanie moczu) u dzieci otrzymujących nalbufinę i morfinę w kolejnych dniach terapii. Analizując pierwszych 14 dni terapii nie stwierdzono w tym zakresie żadnych istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ )(tabela 25).

Tabela 25. Porównanie częstości występowania zaburzeń w oddawaniu moczu pomiędzy pacjentami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę

Niemożność oddania moczu, cewnikowanie pęcherza		Lek				Wartość p*
		Nalbufina		Morfina		
		n	%	n	%	
Dzień 1	Nie	58	90,63	26	83,87	0,335
	Tak	6	9,38	5	16,13	
Dzień 2	Nie	53	85,48	25	86,21	0,927
	Tak	9	14,52	4	13,79	
Dzień 3	Nie	49	85,96	25	86,21	0,976
	Tak	8	14,04	4	13,79	
Dzień 5	Nie	42	95,45	22	84,62	0,118
	Tak	2	4,55	4	15,38	
Dzień 7	Nie	29	93,55	15	78,95	0,123
	Tak	2	6,45	4	21,05	
Dzień 10	Nie	20	95,24	10	76,92	0,107
	Tak	1	4,76	3	23,08	
Dzień 14	Nie	12	100,00	6	75,00	0,068
	Tak	0	0,00	2	25,00	
<b>Wartość p</b>		0,871		0,612		

n – liczba osób, % - procent;  
\*test chi<sup>2</sup>



Wykres 9. Częstość występowania problemów z oddawaniem moczu u pacjentów otrzymujących nalbufinę lub morfinę

W tabeli 26 przedstawiono porównanie częstości występowania problemów z oddaniem moczu u dzieci otrzymujących nalbufinę i morfinę podczas pierwszego i ostatniego dnia terapii.

Ostatniego dnia terapii problemy z oddawaniem moczu wystąpiły u 3,13% (n=2) pacjentów otrzymujących nalbufinę i u 19,35% (n=6) osób otrzymujących morfinę. Wyniki te różnią się istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ )(tabela 26).

Tabela 26. Porównanie częstości występowania zaburzeń z oddawaniem moczu pomiędzy pacjentami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę podczas pierwszego i ostatniego dnia terapii

Niemożność oddania moczu, cewnikowanie pęcherza		Lek				Wartość p*
		Nalbufina		Morfina		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	58	90,63	26	83,87	0,335
	Tak	6	9,38	5	16,13	
<b>Dzień ostatni</b>	Nie	62	96,88	25	80,65	<b>0,008</b>
	Tak	2	3,13	6	19,35	
<b>Wartość p</b>		0,157		0,563		

**n – liczba osób, % - procent;  
\*test chi<sup>2</sup>**

#### 4.5.5. Świąd skóry

W tabeli 27 oraz na wykresie 10 przedstawiono porównanie częstości występowania świądu skóry u dzieci otrzymujących nalbufinę i morfinę w kolejnych dniach terapii.

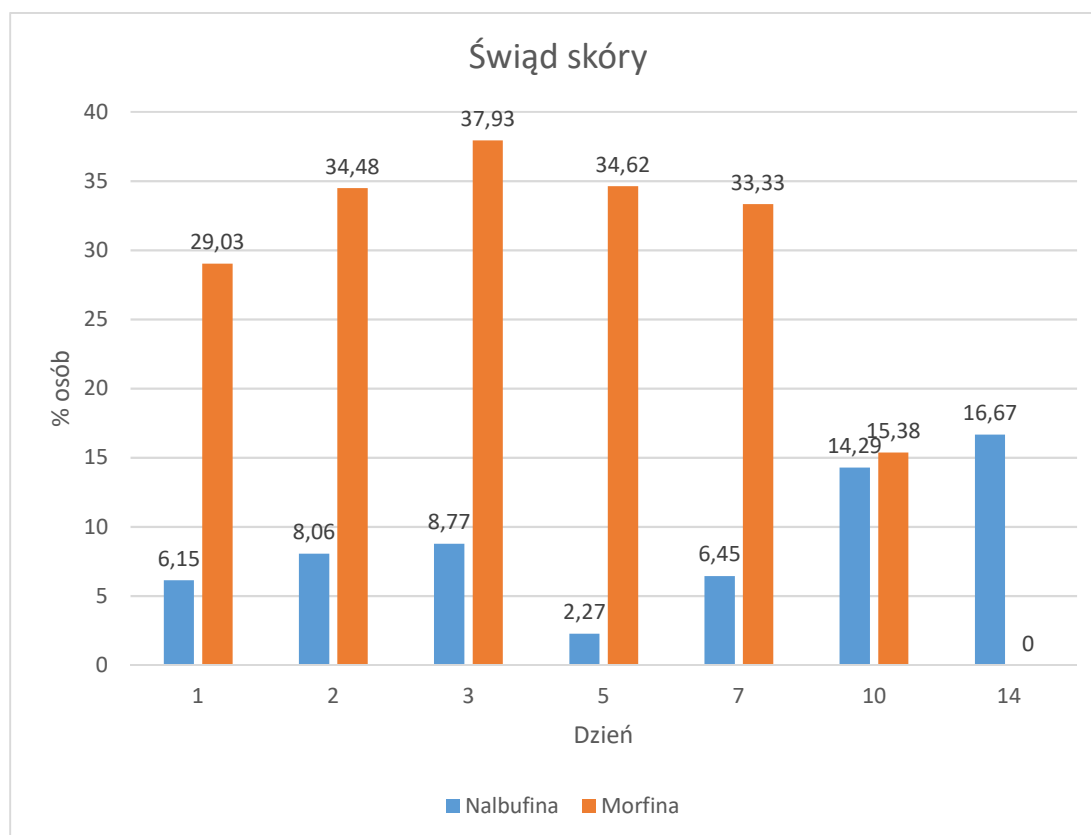
Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy obiema analizowanymi grupami ( $p < 0,05$ ) w dniu 1, 2, 3, 5 oraz 7. We wskazanych dniach zdecydowanie częściej świąd występował u pacjentów otrzymujących morfinę, natomiast w pozostałych dniach różnice nie były istotne statystycznie ( $p > 0,05$ )(tabela 27).



Tabela 27. Porównanie częstości występowania świądu skóry pomiędzy pacjentami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę

	Świąd skóry	Lek				Wartość p*
		Nalbufina		Morfina		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	61	93,85	22	70,97	<b>0,002</b>
	Tak	4	6,15	9	29,03	
<b>Dzień 2</b>	Nie	57	91,94	19	65,52	<b>0,002</b>
	Tak	5	8,06	10	34,48	
<b>Dzień 3</b>	Nie	52	91,23	18	62,07	<b>0,001</b>
	Tak	5	8,77	11	37,93	
<b>Dzień 5</b>	Nie	43	97,73	17	65,38	<b>&lt;0,001</b>
	Tak	1	2,27	9	34,62	
<b>Dzień 7</b>	Nie	29	93,55	12	66,67	<b>0,014</b>
	Tak	2	6,45	6	33,33	
<b>Dzień 10</b>	Nie	18	85,71	11	84,62	0,930
	Tak	3	14,29	2	15,38	
<b>Dzień 14</b>	Nie	10	83,33	8	100,00	0,224
	Tak	2	16,67	0	0,00	
<b>Wartość p</b>		0,638		0,125		

**n – liczba osób, % - procent;  
\*test chi<sup>2</sup>**



Wykres 10. Częstość występowania świądu skóry u pacjentów otrzymujących nalbufinę lub morfinę

W tabeli 28 przedstawiono porównanie częstotliwości świądu skóry u dzieci otrzymujących nalbufinę i morfinę podczas pierwszego i ostatniego dnia terapii.

Pierwszego dnia terapii świąd skóry wystąpił u 6,15% (n=4) osób otrzymujących nalbufinę i u 29,03% (n=9) osób otrzymujących morfinę. Wyniki różnią się istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ )(tabela 28).

Tabela 28. Porównanie występowania świądu skóry pomiędzy osobami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę podczas pierwszego i ostatniego dnia terapii

	Świąd skóry	Lek				Wartość p*
		Nalbufina		Morfina		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	61	93,85	22	70,97	<b>0,002</b>
	Tak	4	6,15	9	29,03	
<b>Dzień ostatni</b>	Nie	61	95,31	26	83,87	0,060
	Tak	3	4,69	5	16,13	
<b>Wartość p</b>		0,654		0,157		

**n – liczba osób, % - procent;  
\*test chi<sup>2</sup>**

#### 4.5.6. Zaburzenia dysforyczne, pobudzenie

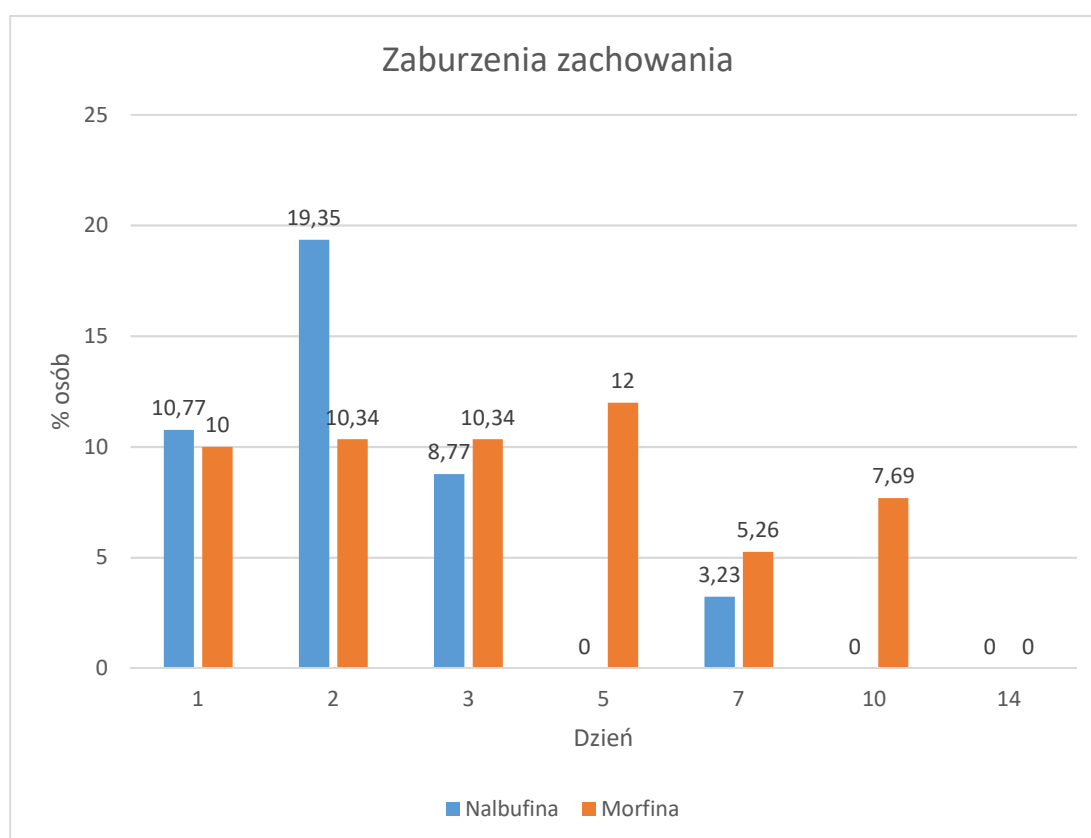
W tabeli 29 oraz na wykresie 11 przedstawiono porównanie częstotliwości występowania zaburzeń zachowania (pobudzenie, zaburzenia dysforyczne) u dzieci otrzymujących nalbufinę i morfinę w kolejnych dniach terapii.

Piątego dnia terapii u 12,00% (n=3) pacjentów otrzymujących morfinę zgłaszano pojawienie się zaburzeń zachowania. Nie wystąpiły one u żadnej osoby stosującej nalbufinę. Wyniki te różnią się istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ )(tabela 29). W pozostałych dniach terapii nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ )(tabela 29).

Tabela 29. Porównanie występowania zaburzeń zachowania pomiędzy pacjentami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę

Zaburzenia zachowania		Lek				Wartość p*
		Nalbufina		Morfina		
		n	%	n	%	
Dzień 1	Nie	58	89,23	27	90,00	0,910
	Tak	7	10,77	3	10,00	
Dzień 2	Nie	50	80,65	26	89,66	0,280
	Tak	12	19,35	3	10,34	
Dzień 3	Nie	52	91,23	26	89,66	0,812
	Tak	5	8,77	3	10,34	
Dzień 5	Nie	44	100,00	22	88,00	<b>0,019</b>
	Tak	0	0,00	3	12,00	
Dzień 7	Nie	30	96,77	18	94,74	0,721
	Tak	1	3,23	1	5,26	
Dzień 10	Nie	21	100,00	12	92,31	0,197
	Tak	0	0,00	1	7,69	
Dzień 14	Nie	12	100,00	8	100,00	
	Tak	0	0,00	0	0,00	
<b>Wartość p</b>		0,136		0,673		

**n – liczba osób, % - procent;  
\*test chi<sup>2</sup>**



Wykres 11. Częstość występowania zaburzeń zachowania u pacjentów otrzymujących nalbufinę lub morfinę

W tabeli 30 przedstawiono porównanie częstości występowania zaburzeń zachowania u dzieci otrzymujących nalbufinę i morfinę podczas pierwszego i ostatniego dnia terapii.

Pierwszego dnia stosowania morfiny pobudzenie wystąpiło u 10,00% (n=3) osób, natomiast ostatniego dnia pobudzenie wystąpiło u 32,26% (n=10) osób nią leczonych. Różnica ta była istotna statystycznie. Takich różnic nie zaobserwowano w grupie dzieci leczonych nalbufiną. Wyniki wskazują istotne statystycznie różnice ( $p < 0,05$ )(tabela30).

Tabela 30. Porównanie występowania zaburzeń zachowania pomiędzy osobami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę podczas pierwszego i ostatniego dnia terapii

Pobudzenie		Lek				Wartość p*
		Nalbufina		Morfina		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	58	89,23	27	90,00	0,910
	Tak	7	10,77	3	10,00	
<b>Dzień ostatni</b>	Nie	51	79,69	21	67,74	0,203
	Tak	13	20,31	10	32,26	
<b>Wartość p</b>		0,083		0,008		

**n – liczba osób, % - procent;**  
**\*test chi<sup>2</sup>**

#### 4.6 Wystąpienie zespołu z odstawienia (abstynencyjnego)

Tabela 31 przedstawia porównanie częstości występowania zespołu z odstawienia, związanego z zakończeniem terapii opioidami, u dzieci otrzymujących nalbufinę i morfinę, w zależności od stosowanego leku.

Cechy zespołu abstynencyjnego wystąpiły u 9,23% (n=6) pacjentów stosujących nalbufinę oraz u 38,71% (n=12) pacjentów otrzymujących morfinę. Różnice te były istotne statystycznie ( $p < 0,05$ )(tabela31).

Tabela 31. Porównanie częstości występowania zespołu abstynencyjnego w zależności od stosowanego leku

Lek		Zespół abstynencyjny				Wartość p*
		Nie		Tak		
		n	%	n	%	
<b>Lek</b>	Nalbufina	59	90,77	6	9,23	<0,001
	Morfina	19	61,29	12	38,71	

**n – liczba osób, % - procent;**  
**\*test chi<sup>2</sup>**

Tabela 32 przedstawia porównanie częstości występowania zespołu abstynencyjnego u dzieci otrzymujących nalbufinę i morfinę w zależności od długości leczenia. Różnice nie były istotne statystycznie ( $p > 0,05$ )(tabela 32).

Tabela 32. Porównanie częstości występowania zespołu abstynencyjnego w zależności od długości leczenia

	Zespół abstynencyjny														Wartość p*
	Nie							Tak							
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
Długość leczenia	9,51	7,00	2,00	31,00	5,00	13,00	6,3	11,22	10,00	2,00	22,00	6,00	15,00	6,1	0,205

**n – liczba osób;  $\bar{x}$  – średnia; Me – mediana; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; Q1 – dolny kwartył; Q3 – górny kwartył; SD – odchylenie standardowe**  
\*test U Manna-Whitneya

Przeprowadzono również ocenę wpływu długości leczenia na występowanie zespołu abstynencyjnego za pomocą modelu prawdopodobieństwa. Zaobserwowano związek pomiędzy długością leczenia a prawdopodobieństwem wystąpienia zespołu abstynencyjnego. Im dłużej trwała terapia, tym bardziej zwiększało się prawdopodobieństwo wystąpienia zespołu z odstawienia po zakończeniu terapii (OR=1,14;  $p=0,044$ ) (tabela 33).

Tabela 33. Modelowane prawdopodobieństwo wystąpienia zespołu abstynencyjnego w zależności od długości leczenia

Zespół odstawienia (modelowane prawdopodobieństwo: występowanie)						
Variables	Regression Coefficients (B)	Standard Error	Odds Ratio	95% CI Lower	95% CI Upper	p
Długość leczenia	0.13	0.06	1.14	1.003	1.29	0.044

Tabela 34 przedstawia porównanie częstości występowania cech zespołu abstynencyjnego w zależności od długości leczenia u pacjentów otrzymujących nalbufinę. Różnice nie były istotne statystycznie ( $p>0,05$ )(tabela 34).

Tabela 34. Porównanie częstości występowania zespołu abstynencyjnego w zależności od długości leczenia w przypadku stosowania nalbufiny

	Zespół abstynencyjny														Wartość p*
	Nie							Tak							
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
Długość leczenia	8,63	7,00	2,00	31,00	5,00	11,00	5,5	14,17	14,50	2,00	22,00	13,00	19,00	6,9	0,051

**n – liczba osób;  $\bar{x}$  – średnia; Me – mediana; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; Q1 – dolny kwartył; Q3 – górny kwartył; SD – odchylenie standardowe**  
**\*\*test U Manna-Whitneya**

Tabela 35 przedstawia porównanie występowania zespołu abstynencyjnego w zależności od długości leczenia u pacjentów otrzymujących morfinę. Nie zaobserwowano tutaj istotnych statystycznie różnic ( $p>0,05$ )(tabela 35).

Tabela 35. Porównanie częstości występowania zespołu abstynencyjnego w zależności od długości leczenia w przypadku stosowania morfiny

	Zespół abstynencyjny														Wartość p*
	Nie							Tak							
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
Długość leczenia	12,26	10,00	2,00	31,00	6,00	19,00	7,8	9,75	8,00	4,00	21,00	6,00	12,00	5,4	0,394

**n – liczba osób;  $\bar{x}$  – średnia; Me – mediana; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; Q1 – dolny kwartył; Q3 – górny kwartył; SD – odchylenie standardowe**  
**\*test U Manna-Whitneya**

Tabela 36 przedstawia porównanie wyników pomiaru poziomu bólu w 10-stopniowej skali w zależności od wystąpienia cech zespołu z odstawienia u pacjentów stosujących nalbufinę. Różnice nie były istotne statystycznie ( $p>0,05$ )(tabela 36).

Tabela 36. Porównanie wyników pomiaru poziomu bólu w 10-stopniowej skali w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących nalbufinę

Poziom bólu	Zespół abstynencyjny														Wartość p*
	Nie							Tak							
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
Dzień 1	6,36	6,00	1,00	10,00	5,00	8,00	2,4	6,67	6,00	4,00	10,00	6,00	8,00	2,1	0,897
Dzień 2	6,17	7,00	0,00	10,00	4,00	8,00	2,9	6,80	8,00	4,00	9,00	5,00	8,00	2,2	0,701
Dzień 3	5,33	6,00	0,00	10,00	3,00	8,00	3,0	4,75	5,00	0,00	9,00	1,00	8,50	4,4	0,932
Dzień 5	3,81	3,50	0,00	10,00	0,50	6,50	3,4	4,40	6,00	0,00	10,00	0,00	6,00	4,3	0,824
Dzień 7	3,13	2,00	0,00	9,00	0,50	6,00	3,0	6,20	8,00	0,00	9,00	6,00	8,00	3,6	0,095
Dzień 10	2,87	2,00	0,00	8,00	0,00	6,00	3,0	4,40	5,00	0,00	10,00	2,00	5,00	3,8	0,425
Dzień 14	1,50	0,00	0,00	6,00	0,00	3,00	2,3	2,67	0,00	0,00	8,00	0,00	8,00	4,6	0,906

n – liczba osób;  $\bar{x}$  – średnia; Me – mediana; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; Q1 – dolny kwartył; Q3 – górny kwartył; SD – odchylenie standardowe  
\*test U Manna-Whitneya

Tabela 37 przedstawia porównanie występowania nudności w zależności od wystąpienia cech zespołu z odstawienia u pacjentów stosujących nalbufinę. Różnice nie były istotne statystycznie ( $p > 0,05$ )(tabela 37).

Tabela 37. Porównanie częstości występowania nudności w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących nalbufinę

	Nudności	Zespół abstynencyjny				Wartość p*
		Nie		Tak		
		n	%	n	%	
Dzień 1	Nie	53	89,83	6	100,00	0,412
	Tak	6	10,17	0	0,00	
Dzień 2	Nie	47	82,46	5	100,00	0,306
	Tak	10	17,54	0	0,00	
Dzień 3	Nie	47	90,38	5	100,00	0,468
	Tak	5	9,62	0	0,00	
Dzień 5	Nie	36	92,31	5	100,00	0,521
	Tak	3	7,69	0	0,00	
Dzień 7	Nie	24	96,00	5	100,00	0,649
	Tak	1	4,00	0	0,00	
Dzień 10	Nie	15	93,75	5	100,00	0,567
	Tak	1	6,25	0	0,00	
Dzień 14	Nie	8	88,89	3	100,00	0,546
	Tak	1	11,11	0	0,00	

n – liczba osób, % - procent;  
\*test  $\chi^2$

Tabela 38 przedstawia porównanie częstości pojawienia się cech zespołu abstynencyjnego w zależności od obecności działań niepożądanych pod postacią wymiotów w czasie terapii nalbufiną. Różnice nie były istotne statystycznie ( $p>0,05$ )(tabela 38).

Tabela 38. Porównanie częstości występowania wymiotów w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących nalbufinę

	Wymioty	Zespół abstynencyjny				Wartość p*
		Nie		Tak		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	58	98,31	6	100,00	0,748
	Tak	1	1,69	0	0,00	
<b>Dzień 2</b>	Nie	55	96,49	5	100,00	0,670
	Tak	2	3,51	0	0,00	
<b>Dzień 3</b>	Nie	51	98,08	5	100,00	0,754
	Tak	1	1,92	0	0,00	
<b>Dzień 5</b>	Nie	38	97,44	5	100,00	0,717
	Tak	1	2,56	0	0,00	
<b>Dzień 7</b>	Nie	25	96,15	5	100,00	0,656
	Tak	1	3,85	0	0,00	
<b>Dzień 10</b>	Nie	14	87,50	5	100,00	0,406
	Tak	2	12,50	0	0,00	
<b>Dzień 14</b>	Nie	9	100,00	3	100,00	
	Tak	0	0,00	0	0,00	

**n – liczba osób, % - procent;  
\*test chi<sup>2</sup>**



Tabela 39 przedstawia porównanie częstości pojawienia się cech zespołu abstynencyjnego w zależności od obecności działań niepożądanych pod postacią zaparc w czasie terapii nalbufiną. Różnice nie były istotne statystycznie ( $p>0,05$ )(tabela 39).

Tabela 39. Porównanie częstości występowania zaparc w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących nalbufinę

Zaburzenia przewodu pokarmowego (zaparcia)	Zespół abstynencyjny				Wartość p*	
	Nie		Tak			
	n	%	n	%		
Dzień 1	Nie	56	94,92	5	83,33	0,261
	Tak	3	5,08	1	16,67	
Dzień 2	Nie	52	91,23	5	100,00	0,490
	Tak	5	8,77	0	0,00	
Dzień 3	Nie	46	88,46	5	100,00	0,422
	Tak	6	11,54	0	0,00	
Dzień 5	Nie	36	92,31	4	80,00	0,367
	Tak	3	7,69	1	20,00	
Dzień 7	Nie	23	88,46	3	60,00	0,113
	Tak	3	11,54	2	40,00	
Dzień 10	Nie	15	93,75	5	100,00	0,567
	Tak	1	6,25	0	0,00	
Dzień 14	Nie	9	100,00	3	100,00	
	Tak	0	0,00	0	0,00	

**n – liczba osób, % - procent;  
\*test chi<sup>2</sup>**

Tabela 40 przedstawia porównanie częstości pojawienia się cech zespołu abstynencyjnego w zależności od obecności działań niepożądanych pod postacią senności w czasie terapii nalbufiną. Różnice nie były istotne statystycznie ( $p>0,05$ )(tabela 40).

Tabela 40. Porównanie częstości występowania senności w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących nalbufinę

	Senność	Zespół abstynencyjny				Wartość p*
		Nie		Tak		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	35	59,32	5	83,33	0,249
	Tak	24	40,68	1	16,67	
<b>Dzień 2</b>	Nie	26	46,43	3	60,00	0,560
	Tak	30	53,57	2	40,00	
<b>Dzień 3</b>	Nie	28	53,85	3	60,00	0,792
	Tak	24	46,15	2	40,00	
<b>Dzień 5</b>	Nie	29	74,36	4	80,00	0,784
	Tak	10	25,64	1	20,00	
<b>Dzień 7</b>	Nie	21	80,77	4	80,00	0,968
	Tak	5	19,23	1	20,00	
<b>Dzień 10</b>	Nie	16	100,00	5	100,00	
	Tak	0	0,00	0	0,00	
<b>Dzień 14</b>	Nie	7	77,78	3	100,00	0,371
	Tak	2	22,22	0	0,00	

**n – liczba osób, % - procent;  
\*test chi<sup>2</sup>**

Tabela 41 przedstawia porównanie częstości pojawienia się cech zespołu abstynencyjnego w zależności od obecności działań niepożądanych pod postacią zaburzeń zachowania w czasie terapii nalbufiną. Różnice nie były istotne statystycznie ( $p > 0,05$ ) (tabela 41).

Tabela 41. Porównanie częstości występowania zaburzeń zachowania w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących nalbufinę

Zaburzenia zachowania		Zespół abstynencyjny				Wartość p*
		Nie		Tak		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	53	89,83	5	83,33	0,625
	Tak	6	10,17	1	16,67	
<b>Dzień 2</b>	Nie	47	82,46	3	60,00	0,223
	Tak	10	17,54	2	40,00	
<b>Dzień 3</b>	Nie	48	92,31	4	80,00	0,354
	Tak	4	7,69	1	20,00	
<b>Dzień 5</b>	Nie	39	100,00	5	100,00	
	Tak	0	0,00	0	0,00	
<b>Dzień 7</b>	Nie	25	96,15	5	100,00	0,656
	Tak	1	3,85	0	0,00	
<b>Dzień 10</b>	Nie	16	100,00	5	100,00	
	Tak	0	0,00	0	0,00	
<b>Dzień 14</b>	Nie	9	100,00	3	100,00	
	Tak	0	0,00	0	0,00	

n – liczba osób, % - procent;  
\*test  $\chi^2$

Tabela 42 przedstawia porównanie częstości pojawienia się cech zespołu abstynencyjnego w zależności od obecności działań niepożądanych pod postacią zaburzeń w oddawaniu moczu w czasie terapii nalbufiną. Różnice nie były istotne statystycznie ( $p>0,05$ )(tabela 42).

Tabela 42. Porównanie częstości występowania niemożności oddania moczu w zależności od wystąpienia u zespołu abstynencyjnego pacjentów otrzymujących nalbufinę

	Niemożność oddania moczu, cewnikowanie pęcherza	Zespół abstynencyjny				Wartość p*
		Nie		Tak		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	52	89,66	6	100,00	0,408
	Tak	6	10,34	0	0,00	
<b>Dzień 2</b>	Nie	48	84,21	5	100,00	0,337
	Tak	9	15,79	0	0,00	
<b>Dzień 3</b>	Nie	44	84,62	5	100,00	0,344
	Tak	8	15,38	0	0,00	
<b>Dzień 5</b>	Nie	38	97,44	4	80,00	0,078
	Tak	1	2,56	1	20,00	
<b>Dzień 7</b>	Nie	25	96,15	4	80,00	0,178
	Tak	1	3,85	1	20,00	
<b>Dzień 10</b>	Nie	15	93,75	5	100,00	0,567
	Tak	1	6,25	0	0,00	
<b>Dzień 14</b>	Nie	9	100,00	3	100,00	
	Tak	0	0,00	0	0,00	

**n – liczba osób, % - procent;  
\*test chi<sup>2</sup>**

Tabela 43 przedstawia porównanie częstości pojawienia się cech zespołu abstynencyjnego w zależności od obecności działań niepożądanych pod postacią świądu w czasie terapii nalbufiną. Różnice nie były istotne statystycznie ( $p>0,05$ )(tabela 43).

Tabela 43. Porównanie częstości występowania świądu w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących nalbufinę

	Świąd skóry	Zespół abstynencyjny				Wartość p*
		Nie		Tak		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	55	93,22	6	100,00	0,510
	Tak	4	6,78	0	0,00	
<b>Dzień 2</b>	Nie	53	92,98	4	80,00	0,307
	Tak	4	7,02	1	20,00	
<b>Dzień 3</b>	Nie	48	92,31	4	80,00	0,353
	Tak	4	7,69	1	20,00	
<b>Dzień 5</b>	Nie	38	97,44	5	100,00	0,717
	Tak	1	2,56	0	0,00	
<b>Dzień 7</b>	Nie	24	92,31	5	100,00	0,521
	Tak	2	7,69	0	0,00	
<b>Dzień 10</b>	Nie	13	81,25	5	100,00	0,296
	Tak	3	18,75	0	0,00	
<b>Dzień 14</b>	Nie	8	88,89	2	66,67	0,371
	Tak	1	11,11	1	33,33	

**n – liczba osób, % - procent;**  
\*test  $\chi^2$

Tabela 44 przedstawia porównanie wyników pomiaru poziomu bólu w 10-stopniowej skali w zależności od wystąpienia cech zespołu z odstawienia po zakończeniu terapii u pacjentów otrzymujących morfinę.

Średni wynik pomiaru poziomu bólu u pacjentów u których nie wystąpiły cechy zespołu abstynencyjnego po zakończeniu terapii, drugiego dnia stosowania morfiny wyniósł 3,35 (min-max: 0,0-8,0; SD=2,3), a u pacjentów, w których wystąpiły cechy zespołu abstynencyjnego wyniósł 5,83 (min-max: 0,0-10,0; SD=3,2). Wyniki różnią się istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) (tabela 44). W pozostałych dniach różnic nie stwierdzono ( $p > 0,05$ ).

Tabela 44. Porównanie wyników pomiaru poziomu bólu w 10-stopniowej skali w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących morfinę

Poziom bólu	Zespół abstynencyjny														Wartość p*
	Nie							Tak							
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
Dzień 1	6,00	6,00	1,00	10,00	4,00	8,00	2,4	6,33	6,00	0,00	10,00	5,00	8,50	2,7	0,525
Dzień 2	3,35	3,00	0,00	8,00	2,00	5,00	2,3	5,83	5,50	0,00	10,00	3,50	9,00	3,2	<b>0,025</b>
Dzień 3	4,18	4,00	0,00	8,00	3,00	6,00	2,2	4,27	4,00	0,00	10,00	1,00	7,00	3,3	0,981
Dzień 5	2,88	2,50	0,00	8,00	0,00	4,50	2,8	2,90	2,50	0,00	7,00	0,00	5,00	2,8	1,000
Dzień 7	2,67	2,50	0,00	6,00	1,00	4,00	2,3	3,43	4,00	0,00	7,00	1,00	5,00	2,5	0,492
Dzień 10	3,67	4,00	0,00	8,00	1,00	6,00	3,3	3,50	2,00	0,00	10,00	0,50	6,50	4,5	0,876
Dzień 14	2,00	2,00	0,00	5,00	0,00	3,00	1,9	2,50	2,50	0,00	5,00	0,00	5,00	3,5	1,000

n – liczba osób;  $\bar{x}$  – średnia; Me – mediana; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; Q1 – dolny kwartył; Q3 – górny kwartył; SD – odchylenie standardowe  
\*test U Manna-Whitneya

Tabela 45 przedstawia porównanie częstości pojawienia się cech zespołu abstynencyjnego w zależności od obecności działań niepożądanych pod postacią nudności w czasie terapii morfiną. Różnice nie były istotne statystycznie ( $p>0,05$ )(tabela 45).

Tabela 45. Porównanie częstości występowania nudności w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących morfinę

	Nudności	Zespół abstynencyjny				Wartość p*
		Nie		Tak		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	14	73,68	11	91,67	0,217
	Tak	5	26,32	1	8,33	
<b>Dzień 2</b>	Nie	13	76,47	10	83,33	0,653
	Tak	4	23,53	2	16,67	
<b>Dzień 3</b>	Nie	15	88,24	11	91,67	0,765
	Tak	2	11,76	1	8,33	
<b>Dzień 5</b>	Nie	14	87,50	9	90,00	0,846
	Tak	2	12,50	1	10,00	
<b>Dzień 7</b>	Nie	10	83,33	6	85,71	0,891
	Tak	2	16,67	1	14,29	
<b>Dzień 10</b>	Nie	8	88,89	4	100,00	0,488
	Tak	1	11,11	0	0,00	
<b>Dzień 14</b>	Nie	5	83,33	2	100,00	0,537
	Tak	1	16,67	0	0,00	

n – liczba osób, % - procent;  
\*test  $\chi^2$

Tabela 46 przedstawia porównanie częstości pojawienia się cech zespołu abstynencyjnego w zależności od obecności działań niepożądanych pod postacią wymiotów w czasie terapii morfiną. Różnice nie były istotne statystycznie ( $p > 0,05$ ) (tabela 46).

Tabela 46. Porównanie częstości występowania wymiotów w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących morfinę

	Wymioty	Zespół abstynencyjny				Wartość p*
		Nie		Tak		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	18	94,74	11	91,67	0,735
	Tak	1	5,26	1	8,33	
<b>Dzień 2</b>	Nie	16	94,12	11	91,67	0,798
	Tak	1	5,88	1	8,33	
<b>Dzień 3</b>	Nie	16	94,12	11	91,67	0,798
	Tak	1	5,88	1	8,33	
<b>Dzień 5</b>	Nie	15	93,75	9	90,00	0,727
	Tak	1	6,25	1	10,00	
<b>Dzień 7</b>	Nie	11	91,67	6	85,71	0,683
	Tak	1	8,33	1	14,29	
<b>Dzień 10</b>	Nie	7	87,50	4	100,00	0,460
	Tak	1	12,50	0	0,00	
<b>Dzień 14</b>	Nie	5	83,33	2	100,00	0,537
	Tak	1	16,67	0	0,00	

**n – liczba osób, % - procent;  
\*test chi<sup>2</sup>**



Tabela 47 przedstawia porównanie częstości pojawienia się cech zespołu abstynencyjnego w zależności od obecności działań niepożądanych pod postacią zaparc w czasie terapii morfiną. Różnice nie były istotne statystycznie ( $p>0,05$ )(tabela 47).

Tabela 47. Porównanie częstości występowania zaparc w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących morfinę

Zaburzenia przewodu pokarmowego (zaparcia)		Zespół abstynencyjny				Wartość p*
		Nie		Tak		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	15	78,95	9	75,00	0,798
	Tak	4	21,05	3	25,00	
<b>Dzień 2</b>	Nie	15	88,24	8	66,67	0,158
	Tak	2	11,76	4	33,33	
<b>Dzień 3</b>	Nie	13	76,47	7	63,64	0,463
	Tak	4	23,53	4	36,36	
<b>Dzień 5</b>	Nie	13	81,25	8	80,00	0,937
	Tak	3	18,75	2	20,00	
<b>Dzień 7</b>	Nie	9	75,00	6	85,71	0,581
	Tak	3	25,00	1	14,29	
<b>Dzień 10</b>	Nie	9	100,00	3	75,00	0,118
	Tak	0	0,00	1	25,00	
<b>Dzień 14</b>	Nie	6	100,00	2	100,00	
	Tak	0	0,00	0	0,00	

**n – liczba osób, % - procent;  
\*test chi<sup>2</sup>**

Tabela 48 przedstawia porównanie częstości pojawienia się cech zespołu abstynencyjnego w zależności od obecności działań niepożądanych pod postacią senności w czasie terapii morfiną.

Pierwszego dnia terapii morfiną senność wystąpiła u 31,58% (n=6) u pacjentów, u których po zakończeniu terapii nie stwierdzono występowania cech zespołu abstynencyjnego. U pacjentów, u których cechy abstynencji występowały, nie stwierdzano senności na początku terapii. Wyniki różnią się istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) (tabela 48). W pozostałych dniach różnic nie stwierdzono ( $p > 0,05$ ) (tabela 48).

Tabela 48. Porównanie częstości występowania senności w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących morfinę

	Senność	Zespół abstynencyjny				Wartość p*
		Nie		Tak		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	13	68,42	12	100,00	<b>0,030</b>
	Tak	6	31,58	0	0,00	
<b>Dzień 2</b>	Nie	13	76,47	11	91,67	0,286
	Tak	4	23,53	1	8,33	
<b>Dzień 3</b>	Nie	13	76,47	11	91,67	0,286
	Tak	4	23,53	1	8,33	
<b>Dzień 5</b>	Nie	11	68,75	8	80,00	0,529
	Tak	5	31,25	2	20,00	
<b>Dzień 7</b>	Nie	9	75,00	5	71,43	0,865
	Tak	3	25,00	2	28,57	
<b>Dzień 10</b>	Nie	7	77,78	4	100,00	0,305
	Tak	2	22,22	0	0,00	
<b>Dzień 14</b>	Nie	3	50,00	2	100,00	0,206
	Tak	3	50,00	0	0,00	

**n – liczba osób, % - procent;  
\*test  $\chi^2$**

Tabela 49 przedstawia porównanie częstości pojawienia się cech zespołu abstynencyjnego w zależności od obecności działań niepożądanych pod postacią zaburzeń zachowania w czasie terapii morfiną. Różnice nie były istotne statystycznie ( $p>0,05$ )(tabela 49).

Tabela 49. Porównanie częstości występowania zaburzeń zachowania w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących morfinę

Pobudzenie		Zespół abstynencyjny				Wartość p*
		Nie		Tak		
		n	%	n	%	
Dzień 1	Nie	17	94,44	10	83,33	0,320
	Tak	1	5,56	2	16,67	
Dzień 2	Nie	16	94,12	10	83,33	0,348
	Tak	1	5,88	2	16,67	
Dzień 3	Nie	15	88,24	11	91,67	0,765
	Tak	2	11,76	1	8,33	
Dzień 5	Nie	15	93,75	7	77,78	0,238
	Tak	1	6,25	2	22,22	
Dzień 7	Nie	11	91,67	7	100,00	0,433
	Tak	1	8,33	0	0,00	
Dzień 10	Nie	8	88,89	4	100,00	0,489
	Tak	1	11,11	0	0,00	
Dzień 14	Nie	6	100,00	2	100,00	
	Tak	0	0,00	0	0,00	

**n – liczba osób, % - procent;**  
\*test  $\chi^2$

Tabela 50 przedstawia porównanie występowania niemożności oddania moczu w zależności od wystąpienia zespołu odstawienia u osób stosujących morfinę. Różnice nie były istotne statystycznie ( $p>0,05$ )(tabela 50).

Tabela 50. Porównanie częstości występowania problemów z oddawaniem moczu w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących morfinę

	Niemożność oddania moczu, cewnikowanie pęcherza	Zespół abstynencyjny				Wartość p*
		Nie		Tak		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	15	78,95	11	91,67	0,348
	Tak	4	21,05	1	8,33	
<b>Dzień 2</b>	Nie	14	82,35	11	91,67	0,474
	Tak	3	17,65	1	8,33	
<b>Dzień 3</b>	Nie	15	88,24	10	83,33	0,706
	Tak	2	11,76	2	16,67	
<b>Dzień 5</b>	Nie	14	87,50	8	80,00	0,606
	Tak	2	12,50	2	20,00	
<b>Dzień 7</b>	Nie	11	91,67	4	57,14	0,075
	Tak	1	8,33	3	42,86	
<b>Dzień 10</b>	Nie	8	88,89	2	50,00	0,125
	Tak	1	11,11	2	50,00	
<b>Dzień 14</b>	Nie	5	83,33	1	50,00	0,346
	Tak	1	16,67	1	50,00	

**n – liczba osób, % - procent;  
\*test chi<sup>2</sup>**

Tabela 51 przedstawia porównanie częstości pojawienia się cech zespołu abstynencyjnego w zależności od obecności działań niepożądanych pod postacią świądu skóry w czasie terapii morfiną. Różnice nie były istotne statystycznie ( $p>0,05$ )(tabela 51).

Tabela 51. Porównanie częstości występowania świądu skóry w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących morfinę

	Świąd skóry	Zespół abstynencyjny				Wartość p*
		Nie		Tak		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	13	68,42	9	75,00	0,694
	Tak	6	31,58	3	25,00	
<b>Dzień 2</b>	Nie	11	64,71	8	66,67	0,913
	Tak	6	35,29	4	33,33	
<b>Dzień 3</b>	Nie	10	58,82	8	66,67	0,668
	Tak	7	41,18	4	33,33	
<b>Dzień 5</b>	Nie	10	62,50	7	70,00	0,696
	Tak	6	37,50	3	30,00	
<b>Dzień 7</b>	Nie	9	75,00	3	50,00	0,289
	Tak	3	25,00	3	50,00	
<b>Dzień 10</b>	Nie	8	88,89	3	75,00	0,522
	Tak	1	11,11	1	25,00	
<b>Dzień 14</b>	Nie	6	100,00	2	100,00	
	Tak	0	0,00	0	0,00	

n – liczba osób, % - procent;  
\*test chi<sup>2</sup>

#### 4.7. Konwersja leku

##### 4.7.1 Częstość konwersji nalbufiny do morfiny

W tabeli 52 przedstawiono częstość konieczności wykonania konwersji leku. U 20 % (n=13) pacjentów leczonych nalbufiną konieczna była zamiana leku na morfinę. U 6,5% (n=2) dzieci leczonych morfiną wykonano konwersję do nalbufiny. To znaczy, że u 87% (n=13) pacjentów, u których konieczna była konwersja leku, w terapii zmieniono stosowanie nalbufiny na morfinę, a u 13% (n=2) osób zmieniono stosowanie morfiny na nalbufinę.

Tabela 52. Częstość konwersji leków

		Lek				Wartość p*
		Nalbufina (n=65)		Morfina (n=31)		
		n	%	n	%	
<b>Konieczna konwersja leku</b>	Nie	52	80,0	29	93,5	0,087
	Tak	13	20,0	2	6,5	

n – liczba osób, % - procent;  
\*test chi<sup>2</sup>

#### 4.7.2 Średnia dawka przy jakiej konwersja była konieczna

W tabeli 53 przedstawiono wyniki dotyczące dawki leku przy której dokonano konwersji leku.

U pacjentów, którzy otrzymywali morfinę w stałym wlewie dożylnym, średnia dawka przy której zmieniono lek na nalbufinę wyniosła 0,03 mg/kg/h. W przypadku stosowania nalbufiny średnia dawka leku, przy jakiej niezbędna była zamiana na morfinę wynosiła 0,10 mg/kg/h (min-max: 0,08-0,12 mg/kg/h; SD= 0,01 mg/kg/h) gdy stosowana była ona w postaci stałego wlewu dożylnego i 0,15 mg/kg (min-max: 0,09-0,20 mg/kg; SD= 0,05 mg/kg), gdy stosowana była w postaci pojedynczych wstrzyknięć dożylnych (tabela 53).

Tabela 53. Dawki leku przy której dokonano konwersji leku

	<b>Lek</b>	<b>Sposób dawkowania</b>	<b>N</b>	<b><math>\bar{x}</math></b>	<b>Me</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Q1</b>	<b>Q3</b>	<b>SD</b>
<b>Dawka</b>	morfina	wlew	2	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.00
	nalbufina	wlew	6	0.10	0.10	0.08	0.12	0.10	0.10	0.01
	nalbufina	bolus	6	0.15	0.16	0.09	0.20	0.10	0.20	0.05

**n – liczba osób;  $\bar{x}$  – średnia; Me – mediana; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; Q1 – dolny kwartył; Q3 – górny kwartył; SD – odchylenie standardowe**

#### 4.7.3 Poziom bólu przy jakim niezbędna była konwersja leku

W tabeli 54 przedstawiono wyniki pomiaru poziomu bólu w chwili, w której dokonano konwersji leku.

U dzieci, które otrzymywały morfinę za pomocą ciągłego wlewu dożylnego średni wynik pomiaru poziomu bólu w 10-stopniowej skali w chwili zamiany leku na nalbufinę wyniósł 6,0 (min-max: 4,0-8,0; SD= 2,8). Średni wynik pomiaru poziomu bólu w przypadku otrzymywania nalbufiny w ciągłym wlewie dożylnym wyniósł 7,7 (min-max: 5,0-10,0; SD= 2,1), a średni wynik pomiaru poziomu bólu w przypadku otrzymywania nalbufiny w pojedynczych wstrzyknięciach dożylnych wyniósł 7,2 (min-max: 1,0-10,0; SD= 3,1)(tabela 54).

Tabela 54. Wyniki pomiaru poziomu bólu w 10-stopniowej skali przy której dokonano konwersji leku

	Lek	Sposób dawkowania	N	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
<b>Poziom ból</b>	morfiną	wlew	2	6.0	6.0	4.0	8.0	4.0	8.0	2.8
	nalbufina	wlew	7	7.7	8.0	5.0	10	5.0	10	2.1
	nalbufina	bolus	6	7.2	8.0	1.0	10	8.0	8.0	3.1

**n** – liczba osób;  $\bar{x}$  – średnia; **Me** – mediana; **Min** – wartość minimalna; **Max** – wartość maksymalna; **Q1** – dolny kwartył; **Q3** – górny kwartył; **SD** – odchylenie standardowe

#### 4.7.4 Konwersja leku u dzieci po transplantacji szpiku kostnego

Tabela 55 przedstawia porównanie konieczności wykonania konwersji opioidu u dzieci które były po transplantacji szpiku oraz u tych, które nie przeszły tej procedury. Różnice pomiędzy obiema grupami dzieci nie były istotne statystycznie ( $p > 0,05$ ) (tabela 55).

Tabela 55. Konieczność konwersji leku u dzieci które były po transplantacji szpiku i nie poddanych tej procedurze

		Transplantacja szpiku				Wartość $p^*$
		Nie		Tak		
		n	%	n	%	
<b>Konwersja leku</b>	Nie	54	82	27	90	0,31
	Tak	12	18	3	10	

#### 4.8. Stosowanie dodatkowych leków o działaniu przeciwbólowym i przeciwwymiotnym

##### 4.8.1 Stosowanie dodatkowych leków przeciwwymiotnych

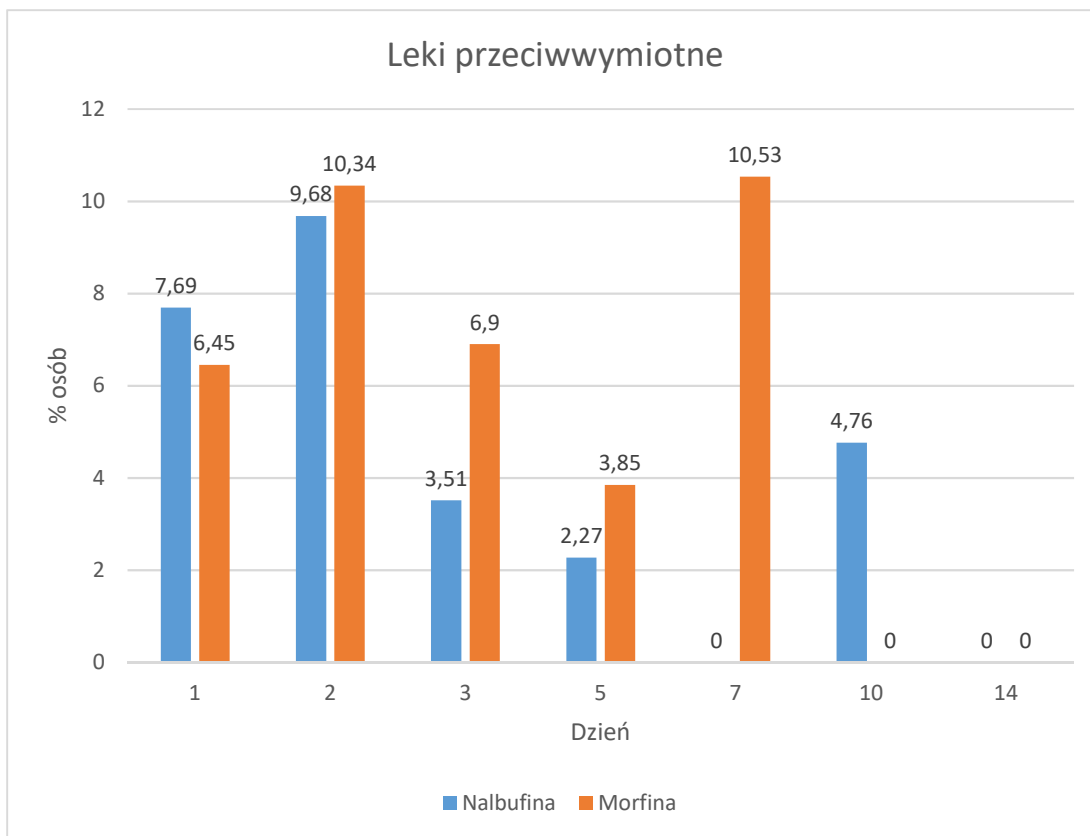
Tabela 56 oraz wykres 12 przedstawia porównanie konieczności stosowania dodatkowych leków przeciwwymiotnych pomiędzy grupami pacjentów otrzymującymi w terapii nalbufinę i otrzymującymi w terapii morfinę. Różnice pomiędzy obiema grupami dzieci nie były istotne statystycznie ( $p > 0,05$ ) (tabela 56).

Tabela 56. Porównanie konieczności stosowania dodatkowych leków przeciwwymiotnych w zależności od stosowanego opioidu

Leki przeciwwymiotne		Lek				Wartość p*
		Nalbufina		Morfina		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	60	92,31	29	93,55	0,827
	Tak	5	7,69	2	6,45	
<b>Dzień 2</b>	Nie	56	90,32	26	89,66	0,921
	Tak	6	9,68	3	10,34	
<b>Dzień 3</b>	Nie	55	96,49	27	93,10	0,481
	Tak	2	3,51	2	6,90	
<b>Dzień 5</b>	Nie	43	97,73	25	96,15	0,703
	Tak	1	2,27	1	3,85	
<b>Dzień 7</b>	Nie	31	100,00	17	89,47	0,065
	Tak	0	0,00	2	10,53	
<b>Dzień 10</b>	Nie	20	95,24	13	100,00	0,425
	Tak	1	4,76	0	0,00	
<b>Dzień 14</b>	Nie	12	100,00	8	100,00	-
	Tak	0	0,00	0	0,00	
<b>Wartość p</b>		0,423		0,423		

n – liczba osób, % - procent;  
\*test  $\chi^2$





Wykres 12. Częstość konieczności stosowania dodatkowych leków przeciwwymiotnych podczas kolejnych dni terapii

Tabela 57 przedstawia porównanie konieczności stosowania dodatkowych leków przeciwwymiotnych pomiędzy grupami pacjentów otrzymującymi w terapii nalbufinę i otrzymującymi w terapii morfinę w pierwszym i ostatnim dniu terapii.

Pierwszego dnia terapii 7,69% (n=5) pacjentów otrzymujących nalbufinę stosowało leki przeciwwymiotne, natomiast ostatniego dnia terapii nikt nie przyjmował takich leków. Wyniki różnią się istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) (tabela 57).

Ostatniego dnia terapii 6,45% (n=2) pacjentów otrzymujących morfinę stosowało leki przeciwwymiotne, a nikt spośród dzieci otrzymujących nalbufinę takich leków nie stosował. Różnica pomiędzy tymi grupami również jest istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ) (tabela 57).

Tabela 57. Porównanie konieczności stosowania dodatkowych elków przeciwwymiotnych w zależności od stosowanego opioidu

Leki przeciwwymiotne		Lek				Wartość p*
		Nalbufina		Morfina		
		n	%	n	%	
Dzień 1	Nie	60	92,31	29	93,55	0,827
	Tak	5	7,69	2	6,45	
Dzień ostatni	Nie	64	100,00	29	93,55	0,040
	Tak	0	0,00	2	6,45	
Wartość p		0,025		1.00		

n – liczba osób, % - procent;  
\*test chi<sup>2</sup>

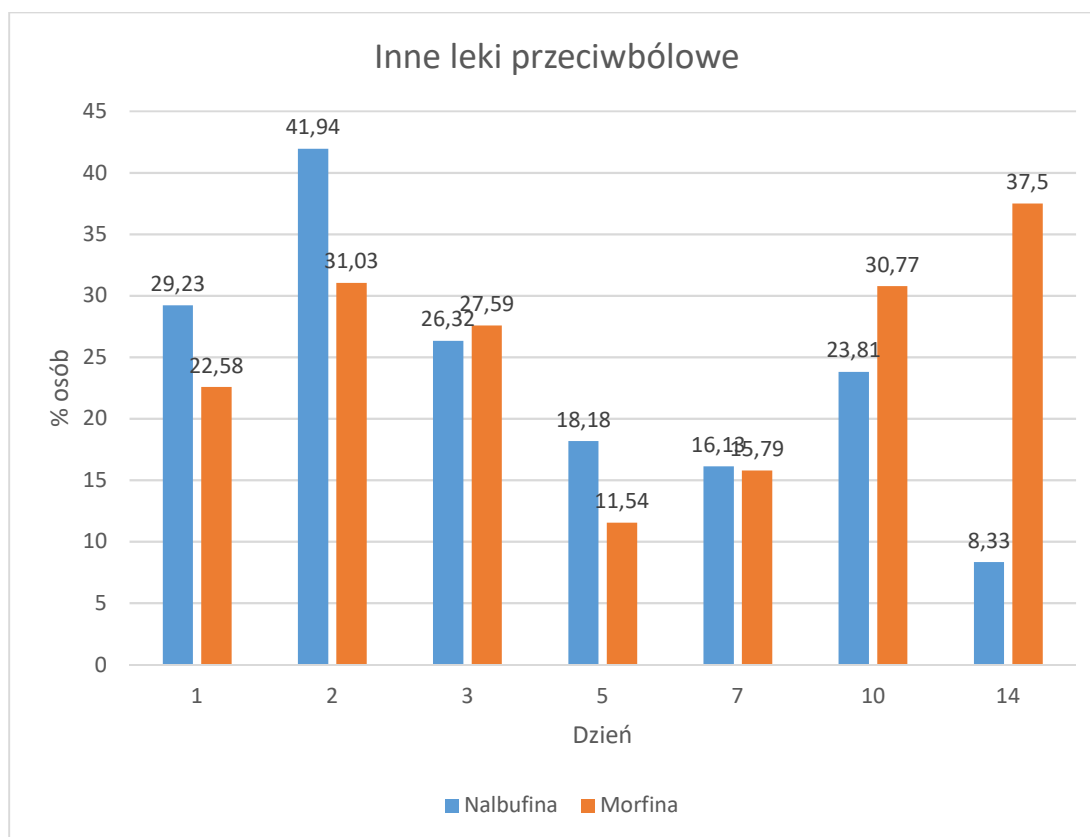
#### 4.8.2 Stosowanie dodatkowych leków o działaniu przeciwbólowym

Tabela 58 oraz wykres 13 przedstawia porównanie konieczności stosowania dodatkowych leków przeciwbólowych pomiędzy grupami pacjentów otrzymującymi w terapii nalbufinę i otrzymującymi w terapii morfinę kolejnych dniach terapii. Różnica pomiędzy tymi grupami nie jest istotna statystycznie ( $p > 0,05$ )(tabela 58).

Tabela 58. Porównanie konieczności stosowania innych leków przeciwbólowych w zależności od stosowanego opioidu

Inne leki przeciwbólowe		Lek				Wartość p*
		Nalbufina		Morfina		
		n	%	n	%	
Dzień 1	Nie	46	70,77	24	77,42	0,493
	Tak	19	29,23	7	22,58	
Dzień 2	Nie	36	58,06	20	68,97	0,319
	Tak	26	41,94	9	31,03	
Dzień 3	Nie	42	73,68	21	72,41	0,900
	Tak	15	26,32	8	27,59	
Dzień 5	Nie	36	81,82	23	88,46	0,461
	Tak	8	18,18	3	11,54	
Dzień 7	Nie	26	83,87	16	84,21	0,975
	Tak	5	16,13	3	15,79	
Dzień 10	Nie	16	76,19	9	69,23	0,655
	Tak	5	23,81	4	30,77	
Dzień 14	Nie	11	91,67	5	62,50	0,110
	Tak	1	8,33	3	37,50	
Wartość p		0,303		0,487		

n – liczba osób, % - procent;  
\*test chi<sup>2</sup>



Wykres 13. Częstość stosowania innych leków przeciwbólowych podczas kolejnych dni terapii

Tabela 59 przedstawia porównanie konieczności stosowania dodatkowych leków przeciwbólowych pomiędzy grupami pacjentów otrzymującymi w terapii nalbufinę i otrzymującymi w terapii morfinę w pierwszym i ostatnim dniu terapii.

Pierwszego dnia terapii u 29,23% (n=19) pacjentów otrzymujących nalbufinę występowała konieczność stosowania dodatkowo innych leków przeciwbólowych, natomiast ostatniego dnia terapii tylko 12,31% (n=8) pacjentów wymagało dodatkowej podaży innych leków przeciwbólowych. Te wyniki różnią się istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ )(tabela 59).

Tabela 59. Porównanie konieczności stosowania dodatkowych leków przeciwbólowych w zależności od stosowanego opioidu

Inne leki przeciwbólowe		Lek				Wartość p*
		Nalbufina		Morfina		
		n	%	n	%	
<b>Dzień 1</b>	Nie	46	70,77	24	77,42	0,493
	Tak	19	29,23	7	22,58	
<b>Dzień ostatni</b>	Nie	57	87,69	28	93,33	0,405
	Tak	8	12,31	2	6,67	
<b>Wartość p</b>		<b>0,012</b>		0,096		

n – liczba osób, % - procent;  
\*test chi<sup>2</sup>

## Omówienie wyników i dyskusja

Leczenie bólu u dzieci, zwłaszcza bólu przewlekłego, jest bardzo trudne. Opiera się w ogólnych zarysach na ustalonych w 2012 r. wytycznych WHO określających najważniejsze aspekty terapii bólu u dzieci, ale gdy przychodzi do konkretnych działań, okazuje się, że szczegółowych wytycznych, opartych na dobrze udokumentowanych badaniach klinicznych, jest bardzo mało. Jest to poniekąd zrozumiałe. N. Schechter w opublikowanym w 2016 r. artykule, w którym podejmuje próbę usystematyzowania zasad przepisywania opioidów dzieciom, zwraca uwagę na to, że populacja pediatryczna jest bardzo zaniedbana pod względem potencjalnych możliwości terapeutycznych [106]. Z powodów etycznych oraz prawnych rzadko wykonuje się badania wśród dzieci cierpiących na ból przewlekły. Nowe preparaty nie są testowane w tej grupie, a firmy farmaceutyczne nie są zainteresowane opracowywaniem dla tej grupy populacyjnej szczególnych form preparatów, wobec tego większość stosowanych schematów jest adaptowana z pewnymi modyfikacjami wprost ze schematów dotyczących leczenia pacjentów dorosłych. W 2019 roku Eccleston i współpracownicy przeanalizowali 704 doniesienia dotyczące terapii bólu przewlekłego (nowotworowego i nienowotworowego) u dzieci. Nie znaleźli ani jednej randomizowanej pracy oceniającej metodę leczenia bólu w tej grupie wiekowej. W swojej analizie ocenili jakość wszystkich danych naukowych jako bardzo niską [107]. Także i w tej pracy podkreślano bariery etyczne i naukowe ograniczające badania mogące przynieść więcej informacji na temat stosowania środków farmakologicznych u dzieci. W obu przywołanych pracach autorzy zwracają uwagę na to, że pomimo braku twardych naukowych dowodów na stosowanie konkretnych terapii u dzieci, zapewnienie im skutecznego uśmierzania bólu i dobrego komfortu życia jest sprawą kluczową. Do podobnych wniosków doszli autorzy analizujący prace poświęcone stosowaniu niesterydowych leków przeciwzapalnych u dzieci w uśmierzaniu bólu związanego z rakiem. W opublikowanej w 2017 r. pod przewodnictwem T. Cooper pracy wykazali, że jakość dowodów naukowych na podstawie których powszechnie stosuje się leki z grupy NLPZ u dzieci, jest zatrważająco niska [108]. O ile jeszcze w bibliografii można znaleźć informacje i dane wytyczające szlaki postępowania u dzieci w stanie paliatywnym i zalecenia, w jaki sposób zapewnić im komfort,

to w obszarze terapii okołoszpitalnej chorób przewlekłych, zwłaszcza chorób nowotworowych, w piśmiennictwie istnieje duża luka. Dość obszerna i dobrze udokumentowana jest literatura dotycząca zasad terapii bólu krótkotrwałego u dzieci, zwłaszcza okołoperacyjnego, ale leczenie bólu wymagające zaplanowania i rozłożenia na dłuższy okres czasu — kilka tygodni lub miesięcy, jest oparte na znacznie słabszych dowodach naukowych. Co martwi, ponieważ stanowi to ważny problem kliniczny. Szczególnym problemem u dzieci w trakcie leczenia choroby nowotworowej, wiele miesięcy przebywających w otoczeniu szpitalnym, jest szeroko rozumiana, jatrogena składowa bólu.

W 2004 r. Zernikow i współpracownicy, analizując problem bólu, jakiego doświadczają dzieci w trakcie leczenia choroby nowotworowej, zwrócili uwagę na to, że aż 54% cierpiących dzieci jako główny powód bólu wskazuje bezpośrednie następstwa leczenia przeciwnowotworowego. A wśród dzieci cierpiących z powodu silnego bólu aż 42% wskazuje jako przyczynę procedury medyczne [109].

Opracowane przez WHO wytyczne dotyczące terapii bólu przewlekłego u dzieci, które stanowią podstawę dla wszystkich stosowanych w różnych krajach schematów terapii, zalecają prowadzenie leczenia pod kontrolą poziomu natężenia bólu u dziecka w sposób maksymalnie komfortowy dla niego i jego opiekunów. Ma on być zawsze dostosowany do indywidualnej sytuacji klinicznej, a nie do sztywno ustalonych wytycznych. Pojęcie „komfortu” odnosi się w tym przypadku do wielu aspektów prowadzenia terapii, obejmujących takie elementy jak optymalna dla dziecka droga podaży leków; regularne, dostosowane do potrzeb pacjenta odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami; zapewnienie dziecku preparatów szybko działających, które będą skuteczne w przerywaniu epizodów bólu przebijającego; ale też stosowanie terapii wspierającej, obejmującej stosowanie preparatów farmakologicznych z różnych grup, które zwiększają skuteczność w uśmierzaniu bólu.

Istota terapii farmakologicznej jest oparta na zastosowaniu dwustopniowej drabiny analgetycznej. W pierwszym stopniu rekomendowane jest opanowanie bólu za pomocą paracetamolu i leków z grupy niesterydowych leków przeciwzapalnych. Z różnych powodów, których omówienie wykracza poza ramy niniejszej dysertacji, jedynym dopuszczonym powszechnie do stosowania preparatem z tej grupy we wszystkich grupach wiekowych jest ibuprofen, a w przypadku braku możliwości osiągnięcia skutecznego uśmierzania bólu za pomocą tych leków rekomenduje się włączenie do terapii silnie działających opioidów w indywidualnie dobranych dawkach, z których najpowszechniej stosowana jest morfina. Jak już kilkakrotnie wspomniano we wstępie do powyższej dysertacji, usunięto z rekomendacji

stosowanie słabych opioidów, do których należały tramadol i kodeina. Zalecenie ich stosowania, czyli utrzymanie środkowego szczebla drabiny analgetycznej, jest nadal objęte zasadami terapii odnoszącymi się do pacjentów dorosłych. Na przykład w opracowanych pod przewodnictwem W. Lepperta i J. Wordliczka „Zaleceniach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory z bólem”, drugi szczebel drabiny analgetycznej jest reprezentowany przez trzy słabe opioidy — tramadol, kodeinę i dihydrokodeinę [1]. Polskie wytyczne leczenia bólu w chorobie nowotworowej u pacjentów dorosłych nie uwzględniają nalbufiny jako słabego opioidu z II szczebla drabiny analgetycznej, głównie z powodu braku postaci enteralnej, a także specyfiki działania, mogącej wywołać zespół z odstawienia u pacjentów przewlekłe przyjmujących leki opioidowe [33], chociaż można znaleźć doniesienia o stosowaniu nalbufiny w terapii bólu związanego z nowotworem. Np. Lin, chociaż nie umieszcza nalbufiny w kategorii leków rekomendowanych, zauważa jej stosowanie i to w rosnącej częstości [34]. O ile u pacjentów dorosłych można zrezygnować z kolejnego leku, ponieważ dostępnych i możliwych do zastosowania w różnych kombinacjach jest wiele innych, o tyle u dzieci, u których dużym problemem w prowadzeniu skutecznej terapii jest stosunkowo niewielka ilość preparatów, jakie możemy bezpiecznie stosować w tej kategorii wiekowej, każda możliwa alternatywa wydaje się być cenna i warta rozważenia. Chociaż w wytycznych WHO zawierających zalecenia terapii bólu przewlekłego u dzieci nie ma leków z drugiego stopnia drabiny analgetycznej, wielu autorów widzi miejsce do stosowania słabych opioidów w terapii bólu, pomimo braku dla nich rekomendacji. Dezfouli w swojej pracy analizującej stosowanie schematów terapeutycznych w leczeniu bólu u dzieci, zauważa przydatność stosowania słabych opioidów i rozważa stosowanie tramadolu i hydrokodonu [110]; podobnie A. Wren i współpracownicy [111]. Oni także podkreślają przydatność słabych opioidów w terapii i oni również znajdują miejsce dla tramadolu. W pracy analizującej farmakodynamiczne aspekty stosowania opioidów u dzieci o kodeinie i tramadolu pisze także Thigpen, zaznaczając jednocześnie, że istnieje ryzyko związane z ich stosowaniem i niestety brak rekomendacji [97]. Świadczy to o tym, że wielu lekarzy zajmujących się problemem terapii bólu u dzieci widzi potrzebę wypełnienia luki terapeutycznej pomiędzy lekami nieopiodowymi a silnymi opioidami w terapii bólu u dzieci. Wydaje się, że nalbufina może ją wypełnić przynajmniej częściowo, stąd też przedstawiona w tej pracy próba oceny jej przydatności i możliwości stosowania u dzieci w trakcie terapii choroby nowotworowej.

W trakcie leczenia choroby nowotworowej u dzieci ból jest ważnym i znaczącym elementem cierpienia dziecka. Niewiele jest prac, które analizują problem bólu u dzieci w

trakcie terapii. Tutelman i współpracownicy analizowali częstość występowania bólu i jego rodzaj u dzieci chorujących na nowotwory. Oni, podobnie jak Zelnikow w swojej pracy, stwierdzili, że aż 59% dzieci chorujących na chorobę nowotworową cierpi z powodu bólu. W aż 79,9% przypadków jako przyczynę bólu identyfikowano sam proces leczenia nowotworu [112]. Autorzy pracy zwracają uwagę na fakt, że zarówno dzieci, jak i ich rodzice, raportowali znacznie wyższe poziomy bólu w trakcie terapii niż po jej zakończeniu. To zgadza się z naszym doświadczeniem klinicznym, które mówi, że cały proces leczenia nowotworu jest przyczyną dużego cierpienia u dzieci.

W prezentowanej pracy przeanalizowano zastosowanie nalbufiny u szczególnej grupy pacjentów. Do badania wybrano dzieci, u których w trakcie leczenia choroby nowotworowej jako jedno z następstw chemioterapii, doszło do rozwoju zapalenia śluzówek przewodu pokarmowego (*mucositis*). *Mucositos* wiąże się z silnym bólem. W przywołanej już pracy Zelnikowa i wsp. wykazano, że aż 88% cierpiących z powodu *mucositis* pacjentów określało ból towarzyszący mu jako silny lub bardzo silny [109].

Uczestników badania rekrutowano spośród dzieci, u których pomimo stosowania terapii przeciwbólowej za pomocą leków nieopiodowych ból utrzymywał się na poziomie powyżej 4 w 10-stopniowej skali, niezależnie od rodzaju stosowanej skali, i u których zastosowano w terapii bólu lek opiodowy; morfinę lub nalbufinę.

W tej pracy przeanalizowano stosowane przez lekarzy hematologów sposoby prowadzenia terapii bólu, skuteczność zastosowanej terapii, jakość uśmierzania bólu, częstość występowania działań niepożądanych obu leków oraz ocenę częstości występowania objawów zespołu abstynencyjnego. Skupiono się szczególnie na oszacowaniu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nalbufiny, zwłaszcza z uwagi na brak jakichkolwiek wcześniejszych udokumentowanych prac dotyczących stosowania tego leku u dzieci z chorobą nowotworową.

Ograniczeniem sposobu konstrukcji tego badania był brak możliwości randomizacji pacjentów. Przyjęty w Klinice Hematologii Dziecięcej sposób prowadzenia chorych, ustalone schematy postępowania oraz stosowana metoda pracy z pacjentami wykluczyły niestety możliwość przeprowadzenia badania porównującego efektywność i bezpieczeństwo stosowana nalbufiny w porównaniu z morfiną w sposób randomizowany, pozostawiając jedynie możliwość badania obserwacyjnego. Drugim ograniczeniem był czas trwania badania. Pandemia COVID-19, która wybuchła w marcu 2020 r., spowodowała radykalne ograniczenie



kontaktu z chorymi z Kliniki Hematologii Dziecięcej z przyczyn epidemiologicznych. Sposób zbierania danych na temat przebiegu terapii bólu wymagał częstego i regularnego kontaktu z dziećmi — uczestnikami badania — i ich opiekunami, co po wybuchu pandemii stało się niemożliwe i potęgowało potencjalne ryzyko infekcyjne. W obliczu braku możliwości kontynuowania badania z powodu utrzymywania reżimu epidemiologicznego przez szereg kolejnych miesięcy i braku szans na zmianę tego stanu, zdecydowano o poddaniu analizie dotychczas zebrany materiał.

W trakcie badania przeanalizowano szczegółowo 96 przypadków zastosowania leku opioidowego nalbufiny lub morfiny u dzieci z objawami *mucositis* po chemioterapii. Nalbufinę otrzymywało 65 dzieci, tj. 67,7% wszystkich pacjentów, a morfinę otrzymywało 31 dzieci, czyli 32,3%, przy czym należy zwrócić uwagę, że w 13 przypadkach terapię rozpoczęto od nalbufiny i z różnych powodów po kilku dniach zamieniono ją na morfinę.

Pomimo braku wytycznych stosowania nalbufiny u dzieci w trakcie leczenia choroby nowotworowej, w Klinice Hematologii i Onkologii Dziecięcej w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu lek ten jest od kilku lat stosowany u dzieci, których terapia wikła się zapaleniem błon śluzowych. Analizując pierwotny wybór terapii przeciwbólowej, na jaki decydują się onkolodzy pediatryczni tam pracujący, można wysunąć przypuszczenie, że lekarze prowadzący, opierając się na swoim doświadczeniu klinicznym, chętnie sięgają po nalbufinę jako lek pierwszego wyboru w sytuacji, gdy zawodzi terapia z użyciem analgetyków nieopiodowych.

Analiza statystyczna danych demograficznych dzieci z obu grup terapeutycznych nie wykazała istotnych różnic, jeżeli chodzi o wiek ani masę ciała dzieci. Jeżeli chodzi o czas stosowania obu leków, to w obu przypadkach najkrótszy czas stosowania wynosił 2 dni, a najdłuższy 31 dni. Średni czas stosowania nalbufiny wynosił 9,1 dnia, a morfiny nieznacznie dłużej — 11,3 dnia. Różnica czasu trwania terapii pomiędzy oboma badanymi lekami nie była jednak istotna statystycznie.

Porównanie skuteczności uśmierzania bólu przez oba leki pokazało, że zarówno nalbufina jak i morfina były skuteczne w łagodzeniu dolegliwości. Średni poziom bólu przy jakim rozpoczynano terapię nalbufiną wynosił 6,4, a najwyższy 10. W przypadku morfiny wartości początkowe kształtowały się bardzo podobnie. Poziom bólu średni wynosił 6,1, natomiast wartości maksymalne sięgały 10. W drugim dniu terapii porównanie skuteczności obu leków pokazało istotnie większą skuteczność morfiny ( $p < 0,05$ ). Średni poziom bólu u

dzieci leczonych nalbufiną wynosił 6,2, natomiast u pacjentów leczonych morfiną 4,4. Od trzeciego dnia nie obserwowano już istotnych statystycznie różnic w poziomie bólu w obu grupach pacjentów. W obu analizowanych grupach zaznaczał się stopniowy spadek poziomu odczuwanego bólu ( $p > 0,05$ ). W ostatnim dniu leczenia średni poziom bólu wynosił 2,5 u dzieci leczonych nalbufiną oraz 1,9 w grupie dzieci leczonych morfiną. Mediana zgłaszanego poziomu bólu w chwili zakończenia terapii w obu grupach wynosiła 1. Należy jednak zwrócić uwagę, że zarówno w grupie dzieci leczonych nalbufiną, jak i w drugiej grupie, zarejestrowano pojedyncze przypadki zakończenia podaży leków opioidowych pomimo zgłaszanego wysokiego poziomu bólu. Taką sytuację stwierdzono czterokrotnie. U jednego dziecka zakończono podaż morfiny pomimo zgłaszania odczuwanego bólu na poziomie 8 w skali VAS po 9 dniach leczenia, a u trójki dzieci zakończono podaż nalbufiny po kilku dniach terapii (odpowiednio w 4., 9. i 10. dniu) przy natężeniu bólu odpowiednio 7,5 i 9 i, co istotniejsze, nie byli to pacjenci, u których dokonano konwersji leczenia do innego opioidu. Sposób przeprowadzenia badania nie pozwala na identyfikację przyczyn takiego postępowania w tych indywidualnych przypadkach, ale samo stwierdzenie faktu, że u 4 dzieci zaniechano stosowania opioidów pomimo utrzymywania się wykładników obecności silnego bólu, budzi obawę co do przestrzegania zasad skutecznego prowadzenia terapii przeciwbólowej.

Innym wyraźnie zaznaczonym problemem w analizowanym materiale było opóźnianie podjęcia decyzji o rozpoczęciu stosowania w terapii opioidów. Uznawane wytyczne i zasady terapii bólu u dzieci, wielokrotnie przywołane w tej pracy, uznają, że natężenie bólu na poziomie powyżej 4 w dziesięciostopniowej skali powinno być wskazaniem do zastosowania w leczeniu opioidu. Średni poziom bólu, przy jakim włączano do terapii lek opioidowy w analizowanych przypadkach, wynosił powyżej 6, a stwierdzono przypadki, gdy zgłaszany poziom bólu wynosił 10. Jeżeli w tym przypadku traktujemy proces narastania bólu jako zjawisko liniowe, należy postawić pytanie, w jaki sposób można poprawić standard leczenia bólu u dzieci i szybkość reakcji na narastający poziom cierpienia.

Przeprowadzono także analizę skuteczności uśmierzania bólu przez oba leki w zależności od wieku. W przypadku stosowania morfiny nie znaleziono żadnych korelacji pomiędzy wiekiem a zgłaszanym przez dzieci poziomem bólu, natomiast w przypadku stosowania nalbufiny istnieje wyraźny związek pomiędzy bólem a wiekiem. Im starsze dzieci, tym częściej zgłaszały wysoki poziom bólu, szczególnie w początkowych dniach terapii. Z badania nie wynika, jaka może być przyczyna tego stanu. Czy jest nią obiektywnie wyższe zapotrzebowanie na lek u starszych dzieci, mniejsza skuteczność nalbufiny w tej grupie

wiekowej, czy może na różnicę wpływał inny sposób pomiaru bólu? Stosowanie skali Faces i VAS, które były podstawą oceny poziomu bólu u starszych dzieci, zakłada samoocenę i być może poziom bólu raportowany przez chorego, zwłaszcza dziecko, jest istotnie wyższy niż poziom oceniany przez innych na podstawie zachowań behawioralnych, jak to ma miejsce w przypadku skali FLACC. Potwierdzały to obserwacje jakich dokonali Forrest i Rømsing. Wynika z nich, że poziom bólu zgłaszany przez same dzieci jest znacznie wyższy niż oceniany przez innych. Zarówno rodzice, jak i pracujący z dziećmi personel medyczny (lekarze i pielęgniarki), mają tendencję do niedoszacowywania bólu u dziecka. W cytowanych tutaj badaniach wykazano, że różnice pomiędzy samooceną przeprowadzoną przez dziecko a oceną przeprowadzoną przez innych są znaczne [113][114]. W badaniu C. Brudvik z Bergen, w którym porównywano natężenie bólu oceniane u 243 dzieci przez rodziców, personel medyczny i samych pacjentów, pokazano, że wyniki różnią się znacznie w zależności od tego, kto dokonuje oceny. Poziom bólu oceniany przez lekarzy wynosił średnio 3,2, rodzice szacowali go nieco wyżej — 4,8, podczas gdy same dzieci oceniały go na 5,5. Różnica w ocenie poziomu bólu pomiędzy lekarzami a pacjentami wynosiła 2,3 punktu w dziesięciostopniowej skali [115]. Do podobnych wniosków doszli badacze duńscy. Na przykładzie 100 dzieci pokazali, że poziom bólu oceniany przez pielęgniarki jest znacznie niższy, niż oceniany przez same dzieci [114]. Ten problem nie dotyczy tylko dzieci. Forrest na przykładzie 52 dorosłych pacjentów z bólem brzucha wykazał, że średni poziom bólu oceniany przez lekarzy w skali VAS wynosił 3,4, podczas gdy przez pacjentów szacowany był na 6,1 [113]. Ten aspekt metody pomiaru może mieć istotne znaczenie w ocenie faktu, że u starszych dzieci natężenie bólu jest oceniane jako wyższe.

W prezentowanej pracy przeanalizowano także sposób podawania obu leków. W przypadku nalbufiny w pierwszym dniu terapii w 40% przypadków podawano ją w postaci powtarzanych w regularnych odstępach czasu pojedynczych dawek dożylnych, a w 60% w postaci ciągłego wlewu dożylnego. Morfina natomiast znacznie częściej stosowana była w postaci ciągłych wlewów dożylnych niż pojedynczych bolusów (87,1 vs. 12,9%) już od początku terapii.

Zalecenia stosowania nalbufiny w pojedynczych wstrzyknięciach dożylnych różnią się między sobą co do czasu ich powtarzania. W większości schematów dawkowania jej można znaleźć stwierdzenie, że pojedynczą dawkę leku należy powtarzać co 3 do 6 godzin [38][35][86]. To oznacza, że w ciągu doby pacjent może otrzymać od 4 do 8 dawek leku. Zbyt długi odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami może być przyczyną nieskutecznej analgezji.

W badaniu własnym nie poddawano ocenie częstości stosowania pojedynczych dawek dożylnych z powodu zbyt dużej zmienności tych parametrów u różnych pacjentów. Zauważono jednak fakt zdecydowanej preferencji stosowania ciągłego wlewu dożylnego jako podstawowej metody podawania leków.

O ile w pierwszej dobie 40% dzieci otrzymywało nalbufinę w postaci pojedynczych bolusów dożylnych, to w drugiej było to już 19,3%, w trzeciej 17,5%, w piątej tylko 6,8%, a w dziesiątej dobie żaden pacjent nie otrzymywał nalbufiny w takiej postaci. Wszystkie dzieci, które otrzymywały ją tak długo, otrzymywały ją w postaci ciągłego wlewu dożylnego. Podobnie sytuacja miała się w przypadku sposobu podawania morfiny. W pierwszej dobie 12,9% pacjentów otrzymywało ją w postaci pojedynczych bolusów dożylnych, ale liczba ta malała szybko i w siódmej dobie terapii wszystkie dzieci leczone morfiną otrzymywały ją w postaci ciągłego wlewu dożylnego. Dopiero pod koniec leczenia, w miarę redukcji dawek leku, ponownie zaczęła wzrastać częstość dawkowania leków w postaci pojedynczych dawek dożylnych. W ostatnim dniu terapii w taki sposób otrzymywało lek 15,4% dzieci leczonych nalbufiną i 12,9 % dzieci leczonych morfiną.

Nasuwa się wniosek o preferencji stosowania opioidów w ciągłym wlewie dożylnym w trakcie trwania terapii, zwłaszcza w okresie dużego nasilenia dolegliwości bólowych. Zwraca uwagę fakt, że istotna statystycznie różnica w sposobie podawania leków pomiędzy nalbufiną a morfiną dotyczy tylko pierwszego dnia terapii. W późniejszych dniach odmiennosci tracą mierzalną różnicę, w obu przypadkach przechylając się na korzyść podawania obu opioidów w ciągłym wlewie dożylnym. Patrząc całościowo na zgromadzone dane, można wysunąć wniosek, że taki sposób podawania opioidów zapewnia stabilną i skuteczną analgezję u dzieci w momencie dużego nasilenia dolegliwości, minimalizując ryzyko pojawienia się okresów większego natężenia bólu na skutek zbyt długich przerw pomiędzy kolejnymi dawkami.

W tej pracy przeanalizowano także stosowane dawkowanie obu leków. Dawkowanie nalbufiny podawanej w pojedynczych bolusach dożylnych w pierwszym dniu leczenia zawierało się w granicach od 0,07mg/kg mc. do 0,2mg/kg mc., przy średniej dawce wynoszącej 0,12 mg/kg mc. 75% pacjentów otrzymujących nalbufinę w taki sposób, otrzymywało ją w dawce mniejszej niż 0,15 mg/kg mc., a 25% otrzymywało mniej niż 0,1 mg/kg mc. Tylko dwoje pacjentów otrzymywało wysoką dawkę 0,2 mg/kg mc. W obu tych przypadkach było to połączone z wysokim poziomem bólu i w efekcie w dalszym ciągu leczenia nalbufina została zamieniona na morfinę.

Jeżeli przywołamy średni poziom bólu zgłaszany przez pacjentów pierwszego dnia (6,4) i połączymy to z często wybieranym na początku sposobem podaży nalbufiny, czyli pojedynczymi dawkami dożylnymi, można zaryzykować twierdzenie, że u części dzieci nalbufina w pierwszych dniach stosowania mogła być podawana w zbyt niskich dawkach (zalecane dawkowanie to 0,1-0,2 mg/kg mc.) i zbyt rzadko, co było przyczyną niewystarczającego uśmierzenia bólu.

W przypadku morfiny podawanej w postaci pojedynczych dawek, dawkowanie jej w przeliczeniu na kg mc. jest dość podobne do dawkowania nalbufiny, co potwierdza opinię o porównywalnej sile działania przeciwbólowego obu leków [116]. W pierwszym dniu terapii średnia dawka morfiny wynosiła 0,1 mg/kg mc., przy minimalnej 0,08, a maksymalnej stosowanej 0,12 mg/kg mc. Dawki obu leków podawane w pojedynczych bolusach dożylnych w kolejnych dniach terapii pozostawały na zbliżonym poziomie. Nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych w zmianach dawkowania zarówno nalbufiny, jak i morfiny, w kolejnych dniach terapii.

W przypadku wyboru ciągłego wlewu dożylnego jako metody podawania, nalbufina była stosowana w średniej dawce 0,07 mg/kg/h w pierwszym dniu terapii, przy czym wartości skrajne wahały się od 0,02 mg/kg/h, co zdecydowanie jest dawkowaniem poniżej zaleceń, do 0,13 mg/kg/h. Zwraca uwagę fakt, że 75% pacjentów otrzymywało dawkę leku poniżej 0,1 mg/kg/h, a 25% poniżej 0,05 mg/kg/h. Zalecane dawkowanie u dzieci w postaci ciągłego wlewu dożylnego zawiera się w granicach 0,1-0,2 mg/kg/h.

Podobnie sytuacja miała się w kolejnych dniach terapii. W drugim i trzecim dniu terapii średnia stosowana dawka była nieznacznie wyższa 0,08 mg/kg/h, wzrosła także stosowana dawka maksymalna do 0,15 mg/kg/h. Nadal jednak 25% dzieci otrzymywało dawkę poniżej 0,05 mg/kg/h, a 75% poniżej 0,1 mg/kg/h.

Skoro aż tak duża część pacjentów otrzymywała lek w dawce niższej niż rekomendowana, można wysunąć dwa przypuszczenia. Po pierwsze, nalbufina podawana w postaci ciągłego wlewu dożylnego u dużej części dzieci skutecznie leczy ból w dawce niższej, niż rekomendowana; po drugie, że stosunkowo wysoki zgłaszany średni poziom bólu w pierwszych dniach terapii mógłby być skuteczniej leczony u tej części dzieci poprzez odpowiednią eskalację dawki leku.

Średnie dawkowanie morfiny w pierwszym dniu terapii wynosiło 0,03 mg/kg/h, przy rozrzucie dawek maksymalnych i minimalnych od poniżej 0,01 do 0,14 mg/kg/h.

25% pacjentów otrzymywało morfinę w dawce niższej niż 0,02 mg/kg/h. Dawki morfiny w czasie trwania terapii pozostawały niezmiennie, zredukowane były dopiero pod koniec leczenia. Stosowana dawka morfiny u dzieci mieści się w granicach średnich rekomendowanych dawek tego leku. Berde zauważa, że stosowana w dawce od 0,01 mg/kg/h do 0,04 mg/kg/h w ciągłym wlewie dożylnym zapewnia skuteczną analgezję, ale nie zmniejsza częstości występowania działań niepożądanych [117].

W trakcie trwania terapii, w miarę upływu czasu, stopniowo zredukowano dawki obu leków. W przypadku nalbufiny średnia dawka w ostatnim dniu terapii była niższa niż w pierwszym, zarówno gdy lek był stosowany w postaci ciągłego wlewu dożylnego, jak i wtedy, gdy był podawany w pojedynczych dawkach. Średnia dawka, gdy była podawana we wlewie ciągłym, była niższa o 0,02 mg/kg/h w ostatnim dniu leczenia od tej podawanej na początku. Taka sama sytuacja miała miejsce w przypadku dawkowania nalbufiny w pojedynczych bolusach dożylnych. Średnia dawka w ostatnim dniu terapii była o 0,3 mg/kg niższa niż w dniu pierwszym. Prześledzenie sposobu dawkowania nalbufiny w kolejnych dniach terapii pozwala zauważyć, że w trakcie terapii nie zaobserwowano ani jednego przypadku rozwoju tolerancji, wymagającego eskalacji dawki nalbufiny. W czasie stosowania leku, które obejmowało badanie, nieznaczna eskalacja dawki zdarzała się w pierwszych dniach stosowania leku, w czasie maksymalnego nasilenia dolegliwości bólowych, a w miarę postępu leczenia była ona stopniowo deeskalowana. W dniu zakończenia terapii była w każdym przypadku niższa niż na początku.

Kolejnym poddanym analizie parametrem związanym z terapią lekami opioidowymi było porównanie częstości występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia nalbufiną i morfiną. Występowanie objawów niepożądanych uznano za wyjątkowo ważne, ponieważ działania uboczne stosowanych leków opioidowych potrafią być szczególnie dotkliwe dla dzieci. U chorych zmagających się z bolesnymi zmianami zapalnymi w obrębie przewodu pokarmowego i wszystkimi klinicznymi następstwami tych zmian, pojawienie się na przykład świądu, zaparcia czy problemów z mikcją, bywa szczególnie frustrujące i wymaga dodatkowej farmakoterapii lub zastosowania specjalnych procedur. Pogłębia to dyskomfort dziecka, a przeciwdziałanie niepożądanym efektom wymaga bądź to redukcji dawki leku — co może zwiększyć poziom odczuwanego przez dziecko bólu — bądź to stosowania dodatkowych leków, co zwiększa już i tak częstą u tych dzieci polipragmazję. Dołączanie do terapii kolejnych preparatów znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia interakcji pomiędzy lekami, często o bardzo skomplikowanym mechanizmie, dlatego szczególnie w przypadku dzieci unikanie

nie niezbędnych, dodatkowych leków w czasie terapii ma głęboki sens. Jeszcze innym sposobem przeciwdziałania efektom niepożądanym opioidów jest stosowanie preparatów o antagonistycznym działaniu na receptory opioidowe — np. naloksonu. Taki sposób terapii u dzieci wiąże się z koniecznością miareczkowania dawek leków tak, aby odwrócić niepożądane efekty działania opioidów, nie pozbawiając ich działania analgetycznego. W przypadku pacjentów pediatrycznych bywa to trudne do osiągnięcia, ponieważ trudno jest odnaleźć balans pomiędzy zakresem dawkowania preparatów mających przeciwstawne działanie receptorowe u dzieci.

Z danych z literatury oraz teoretycznych przesłanek działania nalbufiny wiemy, że częstość występowania powikłań w czasie jej stosowania powinna być znacznie mniejsza niż w przypadku stosowania morfiny. Zheng i współpracownicy w 2015 roku przeanalizowali 15 badań klinicznych, w których porównywano siłę działania oraz częstość występowania działań niepożądanych przy stosowaniu nalbufiny i morfiny. Nie stwierdzili istotnych różnic w poziomie uśmierzenia bólu, natomiast stwierdzili znacznie rzadsze występowanie powikłań takich jak świąd, nudności i wymioty oraz epizodów depresji oddechowej w przypadku stosowania nalbufiny [63]. Niestety, wszystkie badania, do których się odwoływali, dotyczyły analizy podawania obu leków u pacjentów dorosłych i w krótkotrwałym okresie terapii obejmującym leczenie bólu pooperacyjnego. Z kolei Akshat ze współpracownikami porównywali działanie nalbufiny i morfiny u pacjentek poddanych zabiegom ginekologicznym. W tym przypadku stwierdzili nieznaczne różnice w poziomie bólu pooperacyjnego zgłaszanego przez pacjentki, lecz nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy grupami otrzymującymi nalbufinę i morfinę [118]. Z drugiej strony istnieją podstawy do tego, by podejrzewać, że w populacji pediatrycznej częstość działań niepożądanych jest niższa u dzieci otrzymujących nalbufinę niż u tych, które otrzymują morfinę. Wszystkie prace dotyczące zastosowania nalbufiny w uśmierzaniu bólu u dzieci analizują zastosowanie jej w okołooperacyjnej terapii bólu: Krishnan [43], Bressolle [39], Schutz-Machata [35] i Larsen [119]. We wszystkich tych publikacjach można znaleźć informację o rzadszym wywoływaniu przez nalbufinę działań niepożądanych typowych dla opioidów. W przeglądzie literatury nie znaleziono natomiast żadnej pracy, która dotyczyłaby aspektu dłuższego stosowania nalbufiny u dzieci.

Nudności i wymioty pojawiają się jako pierwsze skojarzenie z działaniem niepożądanym opioidów. Częstość występowania nudności i wymiotów u pacjentów nimi leczonych jest bardzo wysoka. Uważa się, że u 35-40% pacjentów leczonych tymi lekami w

okresie okołoperacyjnym występują nudności i u około 20% wymioty [120]. U chorych leczonych opioidami z powodu przewlekłego bólu, najczęściej w przebiegu choroby nowotworowej, szacuje się jeszcze wyższą częstość występowania nudności i wymiotów. Porreca i Ossipov twierdzą, że od 10% do nawet 50% pacjentów leczonych opioidami cierpi z tego powodu [121]. Wg A. Orońskiej u większości chorych w ciągu kilku pierwszych dni leczenia rozwija się tolerancja na to niepożądane działanie opioidów, ale u niektórych pacjentów, nawet u 15-30%, utrzymuje się to jako stały problem kliniczny [122]. Przyczyną ich powstawania jest aktywacja ośrodka wyzwalającego nudności i wymioty umiejscowionego w dnie komory IV i pniu mózgu (*area postrema*), ale mechanizmy do niej doprowadzające są złożone. Może to być bezpośrednia aktywacja ośrodka poprzez różne neuroprzekaźniki lub stymulacja aparatu przedsionkowego czy ośrodków korowych [123]. Są one zdecydowanie niekorzystnym aspektem terapii przeciwnowotworowej. Mogą być przyczyną pojawienia się zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej czy zaburzeń odżywiania, ale przede wszystkim są to nieprzyjemne doznania dla pacjenta, które w zdecydowany sposób pogarszają jego samopoczucie. Dlatego u dzieci otrzymujących chemo- i radioterapię preparaty o działaniu zapobiegającym pojawieniu się nudności i wymiotów są stosowane rutynowo, jako składowy element terapii. Z uwagi na specyfikę działania receptorowego nalbufiny, można oczekiwać jej wyraźnie mniejszego potencjału w wywoływaniu nudności i wymiotów. Jako przykład może służyć badanie, w którym analizowano 47 przypadków stosowania nalbufiny u pacjentek po zabiegach ginekologicznych. W żadnym przypadku nie stwierdzono wśród badanych kobiet konieczności stosowania leczenia przeciwwemetycznego [92].

W analizowanym materiale w pierwszym dniu terapii nudności pojawiły się 19,3% dzieci otrzymujących morfinę i tylko u 9,23% dzieci otrzymujących nalbufinę. Nieznacznie większy odsetek pacjentów otrzymujących morfinę skarżył się na nudności przez cały czas trwania terapii. W drugim dniu było to 20,7% dzieci spośród leczonych morfiną, vs 16,1% dzieci leczonych nalbufiną, a w siódmym dniu leczenia 15,8 vs 3,3. Zauważalna przewaga procentowa w częstości występowania nudności u pacjentów leczonych morfiną utrzymywała się do zakończenia terapii. W ostatnim dniu leczenia na nudności skarżyło się 4,69% dzieci leczonych nalbufiną i 9,7% dzieci leczonych morfiną. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w częstości występowania tego zdarzenia niepożądanego pomiędzy porównywanymi lekami, ale może to być skutkiem zbyt małej liczebności grupy dzieci, u których te zaburzenia raportowano.



Podobnie ma się sytuacja z częstością występowania wymiotów. W pierwszym dniu leczenia wymioty pojawiły się u 6,4% dzieci leczonych morfiną. Odsetek dzieci cierpiących z tego powodu w czasie leczenia morfiną pozostawał na zbliżonym poziomie przez cały czas terapii, zawierając się pomiędzy 6,9% a 12,5%. W ostatnim dniu leczenia wymioty występowały tylko u 1 dziecka spośród 31 otrzymujących morfinę (3,2%). U dzieci leczonych nalbufiną wymioty w pierwszym dniu występowały u 1 dziecka spośród 64 otrzymujących lek (1,54%). Odsetek dzieci cierpiących z powodu wymiotów utrzymywał się na niskim poziomie podczas trwania całej terapii. W drugim dniu było to 3,2%, w trzecim 1,75%, a w piątym 2,3%. Zarówno w 14 dniu leczenia, jak i w dniu zakończenia terapii u żadnego z dzieci otrzymujących nalbufinę nie występowały wymioty. Również i w tym przypadku analiza statystyczna nie pokazała istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w częstości występowania wymiotów pomiędzy obiema grupami dzieci. Przyczyn takiego stanu rzeczy można upatrywać, podobnie jak w przypadku analizowanej częstości nudności, w zbyt małej liczebności badanych grup i rzadkiego, bo obecnego jedynie w pojedynczych przypadkach, występowania tego działania niepożądanego. Różnic istotnych statystycznie nie stwierdzono również, gdy analizowano występowanie nudności i wymiotów łącznie, jako jedną kategorię powikłań.

Reasumując: wpływ nalbufiny na prowokowanie nudności i wymiotów teoretycznie powinien być mniejszy niż morfiny. Takie wnioski można wysunąć na podstawie prac, które analizowały częstość występowania tego powikłania u chorych leczonych nalbufiną i morfiną w okresie okołoperacyjnym. Według Zenga, na podstawie analizowanych przez niego prac porównujących działanie nalbufiny i morfiny, nudności występują u 19,8% pacjentów otrzymujących nalbufinę w okresie okołoperacyjnym i u 30,6% pacjentów otrzymujących morfinę [63]. Bressolle określił częstość występowania nudności u dzieci otrzymujących nalbufinę w okresie okołoperacyjnym na 13,6% [39].

W badaniu własnym stwierdzono wyraźnie niższą częstość występowania nudności u dzieci otrzymujących oba leki w porównaniu z wynikami prac przywołanych powyżej. W grupie pacjentów leczonych nalbufiną częstość pojawiania się nudności oscylowała wokół 8%, natomiast w grupie dzieci leczonych morfiną, chociaż była znacznie wyższa, nie przekraczała 20%. Prawdopodobnie niższa częstość występowania tego powikłania jest związana z faktem, że dzieci leczone chemioterapią z powodu choroby nowotworowej, które to leczenie samo z siebie predysponuje do występowania nudności i wymiotów, otrzymują regularnie leczenie przeciwwymiotyczne jako rutynową składową całościowej terapii.

Zupełnie inaczej ma się ocena częstości występowania zaparć jako efektu niepożądanego działania opioidów. Częstość występowania zaparć u pacjentów otrzymujących morfinę jest bardzo wysoka. K. Różycki twierdzi, że ponad 1/3 pacjentów leczonych opioidami dotyka ten problem. Szacuje, że na zaparcia cierpi nawet 67% pacjentów leczonych pojedynczym opioidem z różnych wskazań [124].

Zaparcie jest dużym problemem dla dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej. Zmiany jelitowe i nietolerancje pokarmowe często towarzyszące leczeniu u dzieci, niedostateczne spożycie błonnika, ograniczenie ruchomości fizycznej — te wszystkie cechy dodatkowo zwiększają częstość występowania zaburzeń z oddawaniem stolca. Zaparcia są przyczyną bólów brzucha, wzdęć, bolesnej defekacji, pieczenia i krwawienia przy oddawaniu stolca. Dyskomfort i ból związany z defekacją może być przyczyną powstrzymywania się dzieci przed nią, co tylko znacznie potęguje problemy.

Leczenie zaparć polega na odpowiednim nawodnieniu pacjenta, stosowaniu preparatów rozluźniających stolec, preparatów o działaniu osmotycznym lub pobudzającym perystaltykę [125][126]. Zwykle mają one postać preparatów do stosowania drogą doustną jak makrogole, laktuloza, laktitol, płynna parafina czy preparaty zawierające senes. Zdarza się, że dzieci, zwłaszcza cierpiące z powodu zmian w obrębie jamy ustnej spowodowanych przez *mucositis*, odmawiają ich przyjmowania z powodu dyskomfortu związanego z połykaniem. Następnym, bardziej agresywnym krokiem jest stosowanie czopków lub wlewek doodbytniczych, czy w ekstremalnych sytuacjach, ręczne wydobycie stolca. Wszystkie te procedury są dodatkowym źródłem bólu i dyskomfortu dla chorego dziecka. Zdarzają się sytuacje tak gwałtownie wyrażanego przez dziecko sprzeciwu wobec konieczności wykonania nieprzyjemnej procedury, jak chociażby lewatywa, że musi być ona wykonana w sedacji farmakologicznej. Innym potencjalnie niebezpiecznym aspektem takich procedur jest ryzyko uszkodzenia śluzówki jelit, co, zwłaszcza przy towarzyszącej neutropenii, może prowadzić do rozwoju groźnej infekcji. Z przywołanych powyżej powodów uznaje się zaparcia za szczególnie uciążliwe działanie niepożądane leków opioidowych.

W związku z tym można by oczekiwać, że nalbufina, jako antagonist receptoru  $\mu$ , będzie w znacznie mniejszym stopniu przyczyniała się do występowania zaparć. Ten aspekt działania nalbufiny rzadko był analizowany w kontekście terapii okołoperacyjnej, gdyż na funkcjonowanie przewodu pokarmowego w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym wpływa zbyt dużo czynników. W jednej z nielicznych prac, w której ten aspekt wzięto pod uwagę, K. Teter i współpracownicy, porównując działania niepożądane nalbufiny, morfiny i

meperydyny stosowanej w terapii bólu pooperacyjnego u pacjentów po rozległych zbiegach ortopedycznych, wykazali, że pacjenci otrzymujący nalbufinę wcześniej rozpoczęli żywienie enteralne niż leczeni innymi opioidami [127].

Wyniki własne wskazują, że u dzieci leczonych nalbufiną problem zaparcí rzeczywiście występuje znacznie rzadziej. U tych, które otrzymywały nalbufinę w pierwszym dniu leczenia zaparcia wystąpiły u 6,1%, natomiast u tych leczonych morfiną aż u 22,6%. Ten wyraźnie wyższy odsetek dzieci z zaparciami w grupie leczonej morfiną utrzymywał się przez cały czas leczenia. W drugim dniu terapii było to 20,7% wśród pacjentów otrzymujących morfinę vs 8% u tych otrzymujących nalbufinę, w trzecim 28,6% vs 10,5%, a w piątym dniu 19,2% vs 9,1%. Większa częstość zaparcí w grupie dzieci leczonych morfiną utrzymywała się przez cały czas terapii. W ostatnim dniu leczenia opioidami wśród pacjentów otrzymujących morfinę zaparcia występowały u 12,9%, a tylko u 1,6% dzieci otrzymujących nalbufinę.

Powyższe dane różnią się w sposób istotny statystycznie ( $p < 0,05$ ). Oznacza to, że wśród dzieci otrzymujących nalbufinę problem zaparcí w czasie terapii jest znacznie mniejszym problemem niż u dzieci otrzymujących morfinę.

Kolejnym działaniem niepożądanym opioidów są problemy z oddaniem moczu. Przyczyną zaburzeń mikcji w trakcie stosowania opioidów jest ich wpływ na unerwienie przywspółczulne pęcherza poprzez działanie receptorowe na receptor  $\mu$  i  $\delta$ , ale nie receptor  $\kappa$  [67], dlatego unikalne działanie receptorowe nalbufiny nie powoduje pojawienia się zaburzeń mikcji u leczonych nią pacjentów. Co więcej, istnieją udokumentowane prace świadczące o skuteczności leczenia nalbufiną zatrzymania moczu wywołanego działaniem opioidów o działaniu agonistycznym na receptory  $\mu$ . Osman przedstawia skuteczność nalbufiny w terapii retencji moczu u pacjentek otrzymujących epiduralnie morfinę do cięcia cesarskiego [128]. Clevenger udowadnia spadek częstości występowania retencji moczu spowodowanej opioidami u dzieci po zastosowaniu nalbufiny [68]. Podobny efekt u dzieci opisuje Reiter analizując diurezę u 17 dzieci z poopioidową retencją moczu leczoną nalbufiną [129]. W literaturze można znaleźć także doniesienia o skutecznym odwracaniu przez nalbufinę retencji moczu spowodowanej przez morfinę stosowaną epiduralnie [130] lub hydromorfon podawany drogą enteralną i dożylną [131] bez pogorszenia jakości analgezji.

Leczenie zatrzymania moczu u dzieci po lekach opioidowych jest trudne. Można próbować zredukować dawkę opioidu lub zastosować w terapii lek o działaniu

antagonistycznym na receptor  $\mu$ , jednak oba te działania wiążą się z ryzykiem pogorszenia jakości analgezji u dziecka. W praktyce najczęstszą metodą terapii zatrzymania moczu spowodowanego stosowaniem leków opioidowych u pacjentów w trakcie terapii choroby nowotworowej jest cewnikowanie pęcherza moczowego. Jest to bolesna i nieprzyjemna procedura, źle tolerowana przez dzieci. Zarówno sama czynność cewnikowania, jak i późniejsza obecność w pęcherzu cewnika moczowego bywa dla dzieci przyczyną dodatkowej udręki i ograniczenia ich mobilności.

W przedstawianej pracy porównano częstość występowania zaburzeń mikcji u dzieci leczonych morfiną i nalbufiną. W pierwszym dniu leczenia zaburzenia mikcji wystąpiły u 9,4% dzieci leczonych nalbufiną i u 16,1% spośród tych, które otrzymywały morfinę. W drugim i trzecim dniu terapii problemy w oddawaniu moczu pojawiły się u podobnego odsetka pacjentów otrzymujących oba leki (odpowiednio 14,5 i 14,04% dzieci leczonych nalbufiną i 13,8 i 13,8% dzieci leczonych morfiną), jednak od piątego dnia terapii odsetek dzieci, u których występował ten problem, znacznie zwiększył się w grupie otrzymującej w leczeniu morfinę. Analizując częstość występowania tego powikłania u dzieci leczonych morfiną można zauważyć, że występuje ono u znaczącej części leczonych nią pacjentów. W siódmym dniu terapii jest to 21%, w dziesiątym 23%, a w czternastym dniu leczenia aż u 25% dzieci utrzymywały się zaburzenia związane z retencją moczu. W przypadku stosowania nalbufiny w 10. dniu wśród leczonych nią dzieci ten problem występował jedynie u 4,7% pacjentów, a po dwóch tygodniach terapii u żadnego. W ostatnim dniu leczenia występowanie zaburzenia mikcji zgłaszało 19,3% dzieci leczonych morfiną i 3,1% leczonych nalbufiną. Te wyniki istotnie różnią się statystycznie, co świadczy o tym, że w miarę upływu czasu terapii u statystycznie większej ilości dzieci leczonych morfiną utrzymują się problemy z oddawaniem moczu, a u pacjentów leczonych nalbufiną nasilenie tego powikłania jest niewielkie.

Wyniki własne dotyczące częstości występowania retencji moczu u dzieci otrzymujących nalbufinę długotrwale korespondują z przytoczonymi wyżej danymi z piśmiennictwa, chociaż przytoczone badania dotyczą stosowania nalbufiny w krótkotrwałym okresie okołoperacyjnym. Wyniki własne z powyższej analizy pokazują, że problem retencji moczu w przypadku długotrwałego stosowania nalbufiny nie narasta, a wręcz przeciwnie – traci na znaczeniu, w odróżnieniu od utrzymujących się zaburzeń w oddawaniu moczu towarzyszących stosowaniu morfiny.

Istnieje jeszcze jedno działanie niepożądane leków opioidowych jakim jest świąd. To nieprzyjemne uczucie dotyczyć może nie tylko powierzchownych warstw skóry, ale także błon śluzowych oraz spojówek. Zidentyfikowano specyficzne zakończenia włókien C, które pobudzone przez liczne substancje – pruritogeny przewodzą bodźce do rogu tylnego rdzenia kręgowego, stamtąd szlakiem rdzeniowo-wzgórzowym do wzgórza i kory somatosensorycznej, gdzie są one odbierane i modulowane. Świąd może być także wyzwalany centralnie w obrębie OUN, co zdarza się w różnych zaburzeniach neurologicznych takich jak udar, guz mózgu czy stwardnienie rozsiane. Istnieje bardzo wiele substancji, które są potencjalnymi mediatorami w układzie przewodzącym bodźce świądu. Należą do nich między innymi serotonina, histamina, bradykinina, adrenalina, noradrenalina i dopamina oraz niektóre interleukiny [69]. Związek świądu z bólem jest bardzo bliski. Choć są to odrębne bodźce o odrębnych szlakach przewodzenia, odczuwane są przez pacjenta jako odczucia pokrewne; oba potrafią być równie dręczące dla chorego i oba potrafią nawzajem na siebie wpływać [132]. W przebiegu choroby hematoonkologicznej u dzieci i jej leczenia, świąd skóry i błon śluzowych może być wywoływany przez wiele czynników. Pojawia się jako następstwo uszkodzenia skóry i śluzówek przez wylewy krwawe z powodu trombocytopenii, w przebiegu *mucositis* lub GVHD, może być powodowany przez różne leki, reakcje alergiczne, czy towarzyszące często dzieciom w neutropenii infekcje miejscowe i uogólnione. Za każdym razem jest to uczucie przykre. Potrzeba drapania może doprowadzać do samookaleczania dziecka, zwłaszcza gdy dotyczy skóry już zmienionej chorobowo na skutek pierwotnych uszkodzeń, a ciężki dyskomfort spowodowany świądem staje się przyczyną ogromnego niepokoju chorego. Jedną z grup leków które są przyczyną świądu są opioidy, a on sam jest jednym z najczęściej pojawiających się efektów niepożądanych tych leków. Najczęściej towarzyszy opioidom stosowanym drogą epiduralną. Częstość występowania świądu w tym przypadku ocenia się na 30 do 100%. U pacjentów otrzymujących opioidy innymi drogami świąd występuje rzadziej, ale i tak u powyżej 5% pacjentów [133][134][135]. Związany z nim dyskomfort bywa tak silny, że zdarza się iż chorzy odmawiają dalszego stosowania leków opioidowych aby go uniknąć.

Nalbufina znacznie rzadziej niż morfina wywołuje świąd. Zheng ocenia że w przypadku stosowania morfiny w okresie okołoperacyjnym świąd występuje w 20,5 % przypadków, natomiast w czasie terapii nalbufiną występuje jedynie u 4,7 % chorych [63]. Nalbufina bywa wykorzystywana z dużym powodzeniem jako lek łagodzący świąd po

stosowanych opioidach. Tubog i współpracownicy przeanalizowali 17 badań w których oceniano skuteczność nalbufiny w zapobieganiu świądu towarzyszącego stosowaniu morfiny, fentanylu, sufentanylu i hydromorfonu podawanych epiduralnie. Przeprowadzona przez nich analiza wykazała dużą skuteczność nalbufiny stosowanej profilaktycznie w łagodzeniu objawów świądu, bez wpływu na jakość analgezji [136]. Do podobnych wniosków doszedł R. Januzzi, który analizował badania dotyczące uśmierzania przez nalbufinę świądu wywołanego opioidami. Po przeanalizowaniu 10 badań potwierdził większą skuteczność w uśmierzaniu świądu w grupach otrzymujących nalbufinę w porównaniu zarówno z grupą kontrolną, jak i placebo. [137]. Na podstawie analizowanych badań Januzzi widzi miejsce nalbufiny jako priorytetowego leku w walce z indukowanym przez opioidy świądem, zwłaszcza indukowanym podaniem ich drogą epiduralną. Niestety, z drugiej strony, Nakarsuka i współpracownicy wykazali brak skuteczności nalbufiny w łagodzeniu świądu spowodowanego morfiną stosowaną dożylnie u dzieci. Porównali oni stopień łagodzenia świądu u 18 dzieci otrzymujących nalbufinę w dawce 0,05 mg/kg oraz placebo. Nie znaleźli satysfakcjonujących różnic pomiędzy grupami [138], ale sami autorzy badania zwrócili uwagę na fakt stosowania w ich badaniu niskiej dawki nalbufiny wynikający z obawy przed jej potencjalnymi efektami niepożądanymi.

W badaniu własnym stwierdzono występowanie świądu u około 30 % pacjentów którzy otrzymywali morfinę. Stopień jego nasilenia bywał bardzo różny. W jednym przypadku świąd był tak dokuczliwy, że stał się przyczyną odstawienia morfiny i zamiany jej na nalbufinę, co załagodziło dolegliwości. Częstość występowania świądu wśród pacjentów leczonych nalbufiną była wyraźnie niższa przez cały czas trwania terapii.

W pierwszym dniu terapii na świąd skarżyło się 29% dzieci otrzymujących morfinę, w drugim 34%, a w trzecim 38%. Natomiast w grupie dzieci otrzymujących nalbufinę w pierwszym dniu świąd pojawił się u 6,1%, w drugim u 8% , a w trzecim u 8,7% pacjentów. Zbliżone proporcje występowania świądu w trakcie leczenia utrzymywały się przez cały czas trwania terapii z dominującą przewagą grupy leczonej morfiną. W ostatnim dniu leczenia na świąd skarżyło się 16,1% dzieci leczonych morfiną i 4,7% leczonych nalbufiną.

Różnice statystyczne pomiędzy tymi grupami są istotne ( $p < 0,05$ ) co pozwala stwierdzić, że świąd znacznie częściej występuje u pacjentów leczonych morfiną niż nalbufiną.

Pacjenci otrzymujący leki opioidowe często skarżą się na nadmierną senność. Jednak w przypadku dzieci leczonych w oddziale szpitalnym zarówno dzieci, jak i ich opiekunowie nie postrzegali senności jako czynnika ograniczającego. Wręcz przeciwnie. Obserwowana, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia, senność, była postrzegana zwykle przez opiekunów jako pozytywny aspekt terapii. Bressolle ocenia częstość występowania senności u dzieci w trakcie stosowania nalbufiny na 32% [39] i wyniki które otrzymano na podstawie analizy materiału własnego korespondują z tą wartością.

W pierwszym dniu stosowania leków opioidowych nadmierna senność wystąpiła u 38% dzieci, które otrzymywały nalbufinę i 19,3% dzieci otrzymujących morfinę. W drugim i trzecim dniu stosowania nalbufiny nadmierna senność występował jeszcze częściej: w 52,5% przypadków drugiego i 45,6 % trzeciego dnia terapii. W tych dniach wśród dzieci otrzymujących morfinę przypadki nadmiernej senności występowały znacznie rzadziej, tylko u 17,2% dzieci drugiego i trzeciego dnia. W tych dniach różnice były statystycznie istotne, a w pozostałych dniach terapii częstość występowania senności w obu grupach była podobna. Jednak w miarę upływu czasu częstość występowania senności u dzieci otrzymujących nalbufinę znacznie się zmniejszała, co świadczy o stopniowym nabywaniu tolerancji na ten efekt działania.

Niepożądanym działaniem leków opioidowych, który bardziej niż senność niepokoił dzieci i ich opiekunów było występowanie zaburzeń dysforycznych. Objawiały się one różnie: nadmiernym niepokojem, pobudzeniem, nietypowym dla dziecka zachowaniem. W jednym przypadku pacjent zgłaszał występowanie omamów słuchowych. M. Gunion w pracy analizującej miejsce nalbufiny w terapii bólu zwraca jednak uwagę na fakt, że w przypadku pojawiania się zaburzeń zachowania dominują raczej zaburzenia dysforyczne, niezbyt przyjemne dla pacjentów i negatywnie oceniane jako odczucie emocjonalne, a nie euforyczne, które miałyby pozytywne następstwa emocjonalne i mogłyby skłaniać pacjenta do nadużywania leku [116].

W badaniu własnym stwierdzono w pierwszym dniu stosowania opioidów zaburzenia zachowania u 10% dzieci otrzymujących morfinę i 10,8% dzieci otrzymujących nalbufinę. Proporcje występowania zaburzeń dysforycznych utrzymywały się w trakcie terapii na zbliżonym poziomie, bez istotnych różnic statystycznych. Wyjątek stanowił piąty dzień terapii, gdy zaburzenia zachowania zgłaszało 3 pacjentów otrzymujących morfinę (12%) i żaden z pacjentów otrzymujących nalbufinę. Warto także zwrócić uwagę na fakt, że porównanie częstości występowania zgłaszanych epizodów dysforycznych na początku i na końcu terapii

wskazuje, że w przypadku stosowania morfiny wzrasta częstość pojawiania się zaburzeń zachowania u dzieci. W pierwszym dniu leczenia było to 10 % dzieci otrzymujących ten lek (n=3), a w ostatnim 32,3% (n=10). Podobnej korelacji nie stwierdzono w przypadku stosowania nalbufiny.

Jest jeszcze jedna, warta zauważenia zależność. Obserwacje kliniczne wydawały się wskazywać, że zaburzenia dysforyczne częściej występowały u nastolatków. W pierwszym dniu stosowania nalbufiny spośród 7 dzieci, u których pojawiły się takie objawy 6 było nastolatkami, co stanowi 85,7%, drugiego dnia spośród 12 dzieci nastolatkami było 7 (58,3%), a trzeciego niepokojące objawy zgłoszono u 5 dzieci, z czego 4 było nastolatkami (80%). W pracy Schutz–Machaty poświęconej stosowaniu nalbufiny w anestezji pediatrycznej pojawiają się przypuszczenia, że częstość występowania zaburzeń dysforycznych może być wyższa u nastolatków [35] i obserwacje wynikające z analizy własnej wydają się tę tezę potwierdzać. W przebiegu analizowanego badania stwierdzono 4 przypadki tak nasilonych zaburzeń dysforycznych i złego samopoczucia, że stały się one bezpośrednią przyczyną odstawienia leku. Troje z tych pacjentów było nastolatkami.

Analizując działania niepożądane leków opioidowych należy wspomnieć, że w czasie stosowania zarówno nalbufiny jak i morfiny, nie stwierdzono ani jednego przypadku depresji oddechowej.

Nalbufina w czasie badania okazała się być skutecznym lekiem przeciwbólowym u większości dzieci. W 13 przypadkach niezbędna była jednak zamiana nalbufiny na morfinę. To 20% wszystkich dzieci u których ją zastosowano. W czterech przypadkach główną przyczyną rotacji opioidu była zła tolerancja leku – zaburzenia dysforyczne i niepokój. W pozostałych najważniejszą była niewystarczająca analgezja.

Średni zgłaszany poziom bólu, przy jakim wymagana była rotacja opioidu wynosił 7,2 gdy był on podawany w pojedynczych dawkach dożylnych, a 7,7, gdy lek był podawany w ciągłym wlewie dożylnym. Nie wykazano związku pomiędzy koniecznością zamiany leku na inny opioid a sposobem podaży nalbufiny – 7 dzieci otrzymywało lek w postaci ciągłego wlewu dożylnego, a 6 w postaci pojedynczych dawek dożylnych.

Spśród wszystkich pacjentów, u których konieczna była zamiana opioidu 5 pacjentów to dzieci małe, poniżej 4 r.ż., a 8 dzieci to nastolatki pomiędzy 10 a 15 r.ż. Przyczyną konieczności zmiany leku w 4 przypadkach (6% wszystkich dzieci leczonych nalbufiną) był zgłaszany przez dziecko niepokój, złe samopoczucie i rozdrażnienie. Troje spośród tych dzieci



było nastolatkami (13l., 13l., 15l.), jedno było dzieckiem małym – 4 lata, co może potwierdzać przytoczoną powyżej tezę o gorszej tolerancji przez nastolatki dysforycznego działania nalbufiny. W pozostałych 9 przypadkach, co stanowi 13,8% wszystkich dzieci leczonych nalbufiną, za przyczynę konieczności rotacji nalbufiny do morfiny uznano niewystarczającą analgezję.

Średnia dawka nalbufiny, przy jakiej niezbędna była rotacja do morfiny wynosiła w przypadku stosowania dawek pojedynczych 0,15 mg/kg i 0,1 mg/kg/h, w przypadkach gdy lek był stosowany w ciągłym wlewie dożylnym. Biorąc pod uwagę dawki leku przy których niezbędna była rotacja do innego opioidu, które w tych przypadkach mieściły się w średnich rekomendowanych zakresach dawkowania, można wysunąć przypuszczenie, że u 20% dzieci nalbufina nie jest skutecznym lekiem przeciwbólowym w tym stanie i z powodu bądź to nieefektywnej analgezji, bądź to działań niepożądanych, wymaga zamiany na inny opioid.

Należy także wspomnieć dwa stwierdzone przypadki w których niezbędna była zamiana opioidu w drugą stronę – „deeskalacja” terapii. U dwójki dzieci niezbędna była zamiana morfiny na nalbufinę. U jednego z powodu pojawienia się nadmiernej sedacji i u drugiego, u którego wystąpiły nasilone objawy niepożądane – znaczny świąd połączony z uczuciem niepokoju. W obu przypadkach odstawienie morfiny i zastosowanie nalbufiny zapewniło skuteczną analgezję przy redukcji objawów niepożądanych.

Kolejnym, ważnym aspektem stosowania leków opioidowych jest wystąpienie cech zespołu abstynencyjnego po zakończeniu terapii. Zespół abstynencyjny to szerokie pojęcie obejmujące zespół objawów pojawiających się po zakończeniu terapii opioidami lub radykalnej redukcji dawki. Uzależnienia od opioidów prowadzącego do wystąpienia zespołu z odstawienia można się spodziewać już po 5 dniach stosowania leków, chociaż najczęściej takie objawy występują u dzieci leczonych dłużej niż 7 dni. Natomiast u dzieci które otrzymywały opioidy dłużej niż 14 dni, wystąpienia takiego uzależnienia można się spodziewać z dużą dozą pewności [139]. Objawia się on zaburzeniami somatycznymi takimi jak drżenia, tachykardia, nadmierne pocenie, nietolerancja pokarmów, bóle brzucha, wymioty i biegunka, oraz psychicznymi: niepokojem, uczuciem rozbicia, bezsennością, dezorientacją czy zaburzeniami zachowania. Ciężkość objawów jest związana wprost proporcjonalnie z dawkowaniem i czasem trwania terapii. W celu prewencji pojawienia się zespołu z odstawienia zaleca się u dzieci, które przewlekłe otrzymują opioidy, stopniową redukcję dawki o 10 do 20% co 24 – 48h. W terapii zespołu abstynencyjnego stosuje się metadon, ale także gabapentynę, klonidynę, fenobarbital czy dexmedetomidynę [140][141][142].

W badaniu własnym poddano analizie częstość występowania cech zespołu z odstawienia po zakończeniu terapii u dzieci leczonych nalbufiną i morfiną. Stwierdzono znacznie częstsze występowanie zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących morfinę. Pojawił się aż u 38,7 % wszystkich dzieci nią leczonych. Wśród pacjentów leczonych nalbufiną, po zakończeniu terapii, cechy zespołu z odstawienia występowały u 9,2 % dzieci. Przy czym ani w przypadku morfiny, ani nalbufiny nie znaleziono istotnych statystycznie korelacji pomiędzy wystąpieniem tego zespołu a długością leczenia, co wydaje się dziwić zarówno w świetle danych z piśmiennictwa, jak i doświadczeń wynikających z praktyki klinicznej. Być może wynika to z faktu dużego rozrzutu czasowego stosowania obu leków: od 2 do 31 dni i stosunkowo niewielkiej grupy pacjentów, którzy otrzymywali leki dłużej niż dwa tygodnie. Spośród grupy 65 dzieci leczonych nalbufiną 28 otrzymywało ją dłużej niż 10 dni, z czego 14 powyżej 14 dni, a u 3 pacjentów stosowano ją powyżej 20 dni. Dzieci leczonych morfiną powyżej 10 dni było 15, z czego 5 otrzymywało ją dłużej niż 14 dni a 5 dłużej niż 20.

W przypadku stosowania nalbufiny nie ustalono także związku z poziomem bólu w trakcie terapii a częstością występowania zespołu z odstawienia. Przywołując wcześniejsze wyniki dotyczące korelacji pomiędzy poziomem bólu a stosowaną dawką leku można zaryzykować twierdzenie, że w przypadku tego leku brak wyraźnych związków pomiędzy dawkowaniem a występowaniem zespołu z odstawienia. Nie stwierdzono także żadnych korelacji pomiędzy częstością występowania zespołu abstynencyjnego a obecnością w trakcie terapii działań niepożądanych opioidów: nudności, wymiotów, świądu czy zaburzeń dysforycznych.

W przypadku terapii morfiną również nie zaobserwowano istotnego statystycznie związku pomiędzy długością leczenia a częstością występowania zespołu abstynencyjnego po zakończeniu terapii ani wyraźnych związków pomiędzy zgłaszanym przez dzieci poziomem bólu a wystąpieniem cech abstynencji po zakończeniu terapii. Stwierdzony brak związku z długością leczenia stoi w sprzeczności z doniesieniami z piśmiennictwa. Galinkin w swojej pracy poświęconej występowaniu zespołu abstynencyjnego u dzieci zauważa, że można się go spodziewać u dzieci, które otrzymywały opioidy już powyżej 7 dni [139]. Jednakże brak możliwości ustalenia wyraźnej korelacji pomiędzy częstością jego występowania a długością stosowania leków w badaniu własnym może wynikać ze zbyt dużego rozrzutu czasowego stosowania opioidów w analizowanych przypadkach i stosunkowo nielicznej grupy dzieci, która otrzymywała je długotrwale. Nie ustalono także żadnych wyraźnych związków pomiędzy występowaniem cech zespołu z odstawienia leku a częstością występowania działań

niepożądanych opioidów w trakcie terapii. Stwierdzone pojedyncze dodatnie korelacje pomiędzy pojawieniem się senności (w pierwszym dniu terapii) czy istotnie wyższym poziomem bólu (w drugim dniu stosowania morfiny) dotyczą początkowych dni terapii i nie wydaje się zasadne wysnuwanie z nich wniosków na temat ich związku z okresem po zakończeniu leczenia.

W tym badaniu poddano analizie również częstość stosowania dodatkowych dawek leków przeciwbólowych oraz przeciwwymiotnych. Skuteczne leczenie bólu opiera się na idei wykorzystania preparatów przeciwbólowych z różnych grup i o różnym mechanizmie działania, celem wykorzystania ich synergistycznego wpływu na procesy nocyceptywne i jednocześnie redukcji działań niepożądanych każdego z nich. Dlatego zasady leczenia bólu u dzieci uwzględniają stosowanie różnych preparatów wspomagających działanie leków opioidowych. Należą do nich paracetamol, metamizol, ibuprofen, ale także na przykład leki o działaniu przeciwpadaczkowym czy przeciwdepresyjnym. W tej pracy analizowano jednak wyłącznie konieczność interwencyjnego stosowania dodatkowych dawek leków przeciwbólowych, poza ustalonym stałym schematem terapeutycznym. Były to leki z różnych grup, podawane okazjonalnie z powodu eskalacji poziomu bólu. Należały do nich dodatkowe dawki leków opioidowych, pojedyncze dawki paracetamolu, metamizolu czy preparatów z grupy NLPZ. W badaniu potraktowano konieczność stosowania dodatkowych leków przeciwbólowych jako wykładnik skuteczności działania analgetycznego opioidów. Nie stwierdzono jednak żadnych różnic statystycznych w zapotrzebowaniu na dodatkowe dawki preparatów przeciwbólowych pomiędzy grupami otrzymującymi nalbufinę i morfinę. Można na tej podstawie wysunąć twierdzenie, że w obu grupach pacjentów ból był leczony na tyle skutecznie że w żadnej z grup dzieci nie było potrzeby częstszego stosowania dodatkowych dawek leków o działaniu przeciwbólowym.

Kolejnym aspektem terapii który monitorowano, była potrzeba dodatkowego stosowania leków o działaniu przeciwwymiotnym. Nudności i wymioty regularnie towarzyszą pacjentom w trakcie chemioterapii i radioterapii. Występują nawet u 70-80 % chorych, którzy nie otrzymują profilaktycznego leczenia antiemetycznego [143]. Nie stwierdzono ani istotnych statystycznie różnic w częstości występowania nudności i wymiotów w obu grupach pacjentów, ani znaczących różnic w zapotrzebowaniu na dodatkowe dawki leków o działaniu przeciwekscytacyjnym. Jedyną prawidłowością potwierdzoną statystycznie, którą ustalono, jest znaczący spadek zapotrzebowania na dodatkowe dawki tych leków w miarę postępów terapii u dzieci otrzymujących nalbufinę. Pierwszego dnia leczenia zapotrzebowanie na dodatkowe

środki o działaniu przeciwwymiotnym zgłaszało 5 dzieci (7,7%), a ostatniego dnia nikt. Takiej prawidłowości nie stwierdzono w grupie otrzymującej morfinę, w której zapotrzebowanie na dodatkowe preparaty antiemetyczne pozostawało na zbliżonym poziomie do końca terapii.

Ostatnim brany pod uwagę aspektem stosowania nalbufiny i morfiny u dzieci z chorobami onkohematologicznymi była analiza metod leczenia bólu w grupie dzieci po procedurze transplantacji szpiku kostnego. HSCT (*hematopoietic stem cell transplantation*) - przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest procedurą terapeutyczną stosowaną w terapii wielu nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego. Szczegółowa procedura przygotowania dziecka do HSCT, kondycjonowania i terapii w okresie okołoprzeszczepowym wiąże się z koniecznością stosowania wielokierunkowego leczenia. Przyczyn bólu u dzieci po procedurze transplantacji hematopoetycznych komórek macierzystych jest bardzo wiele. Należą do nich następstwa chemioterapii, radioterapii, infekcji oraz GVHD. P. Tutelman pisze, że ból związany z leczeniem jest źródłem u prawie 80% dzieci, które cierpią z powodu choroby nowotworowej, a u 28,5 % dzieci jest przyczyną utrzymywania się bólu po zakończonym leczeniu [112], nie wyszczególniając jednak grupy dzieci po HSCT. Cardoso de Sousa twierdzi, że od 43 do 69 % dzieci po HSCT cierpi na poważne dolegliwości bólowe, z czego dominującym źródłem są bezpośrednie powikłania terapii takie jak *mucositis*, co zasadniczo nie odbiega od danych dotyczących ogółu pacjentów dziecięcych z chorobami nowotworowymi. W swojej pracy przeanalizowała dostępne doniesienia dotyczące postępowania z bólem u pacjentów po HSCT, aby w konkluzji stwierdzić że w tej materii istnieje znaczny niedostatek badań i publikacji [144]. Galvin i Paice analizowali ból u 100 pacjentów po procedurze HSCT. Stwierdzili wyraźny wzrost poziomu bólu w odległym okresie po zabiegu w porównaniu z czasem przed zabiegiem [145], do podobnych wniosków doszli badacze japońscy analizujący częstość występowania bólu kończyn dolnych z powodu towarzyszących zmian zwyrodnieniowych u 90 dzieci u dzieci po HSCT[146]. Jednak obie te prace odnoszą się do odległych skutków procedury transplantacji szpiku.

W poniższej pracy analizowano poziom bólu u dzieci w grupie otrzymującej nalbufinę i morfinę w bezpośrednim okresie okołoprzeszczepowym. Spośród wszystkich przypadków analizowanych w tym badaniu 30 to były dzieci po procedurze transplantacji komórek hematopoetycznych. 19 z nich (63,3%) otrzymywało w leczeniu nalbufinę, a 11 (36,7%) morfinę.

U trójki z nich niezbędna była zamiana leku z nalbufiny na morfinę. U jednego z powodu złego samopoczucia i zaburzeń dysforycznych, a u pozostałej dwójki z powodu niewystarczającej

analgezji. Nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych pomiędzy koniecznością wykonania konwersji opioidu do morfiny pomiędzy grupami dzieci poddanych procedurze HSCT i tych, które jej poddane nie były.

Porównano poziom odczuwanego bólu w obu grupach w trakcie trwania terapii. Niezależnie od rodzaju zastosowanej terapii (nalbufina czy morfina) poziom bólu zgłaszany przez dzieci różnił się tylko w dniu rozpoczęcia terapii przeciwbólowej w sposób istotny statystycznie. Wyższy średni poziom bólu (6,7 vs. 5,4) stwierdzono u dzieci, które nie były poddane procedurze HSCT. W pozostałych dniach terapii nie wykazano żadnych istotnych różnic pomiędzy obiema grupami. Otrzymane wyniki świadczą o tym, że potrzeby terapii przeciwbólowej u dzieci poddanych procedurze HSCT nie różnią się istotnie od potrzeb innych dzieci, w trakcie leczenia choroby nowotworowej chemio – i radioterapią. Nadmienić jednak należy, że powyższe badanie obejmowało wyłącznie pacjentów w okresie leczenia ostrej fazy choroby, co w przypadku dzieci po procedurze transplantacji komórek hematopoetycznych, dotyczyło okresu bezpośrednio związanego z procedurą transplantacji. Nie należy transponować powyższego wyniku na czas bardziej odległy od zakończenia terapii.

Przeglądając całość zebranego materiału trzeba podkreślić pewne ograniczenie w zastosowaniu nalbufiny w leczeniu dzieci z chorobą nowotworową. Jest to lek, który jest dostępny w Polsce wyłącznie w postaci preparatów parenteralnych. Nalbufina słabo wchłania się z przewodu pokarmowego, jej biodostępność po podaniu doustnym to jedynie 20 – 25% dawki więc w praktyce podawana może być jedynie dożylnie. Z tego powodu jej używanie jest możliwe wyłącznie w warunkach szpitalnych. Jednak, jak już wielokrotnie podkreślano w tej pracy, największa komponenta bólu związanego z chorobą nowotworową u dzieci, jest związana właśnie z samym procesem leczenia, który odbywa się głównie w czasie hospitalizacji dziecka. Ponadto znaczna część powikłań leczenia, będących przyczyną bólu, wiąże się z trudnością przyjmowania preparatów doustnie, co i tak pozostawia drogę parenteralną podaży leków jako opcjonalnie komfortową i skuteczną.

Należy nadmienić, że są już dostępne preparaty nalbufiny, które mogą być stosowane enteralnie, na przykład w leczeniu świądu [147] [148]. Ponadto w 2020 r. opublikowano doniesienie ze Szwajcarii o skutecznym wykorzystaniu nalbufiny w postaci donosowej w leczeniu bólu pourazowego u 267 pacjentów [149]. Wiemy także, że są prowadzone prace nad opracowaniem preparatów nalbufiny, zapewniających jej większą biodostępność po podaży enteralnej [150], co pozwala mieć nadzieję, że pojawią się nowe formy tego leku.

Analizując całościowo proces leczenia bólu u dzieci z chorobami nowotworowymi, należy wspomnieć o jeszcze jednym aspekcie stosowania leków opioidowych, mianowicie obawie rodziców przed stosowaniem morfiny u dzieci. Zjawisko opioidofobii u rodziców naprawdę występuje. Jak zauważa J. Hauer w pracy dotyczącej terapii bólu u dzieci z zaburzeniami funkcjonowania OUN, u rodziców ciężko chorych dzieci często pojawia się lęk przed zastosowaniem morfiny w terapii. Utożsamiają morfinę jako lek „bliskiego końca” lub wyrażają obawy przed uzależnieniem dziecka od opioidów [151]. Autorka powyższej dysertacji w pracy zawodowej kilkakrotnie spotkała się z rodzicami dzieci, którzy wyrażali sprzeciw wobec stosowania morfiny u ich dziecka w trakcie leczenia, minimalizując odczuwany przez dziecko ból i wyrażając swoje obawy przed włączeniem do terapii morfiny. Rodzice ci werbalizowali lęk przed uzależnieniem, ale przede wszystkim protestowali przed zastosowaniem morfiny z powodu ugruntowanego przekonania, że jest to lek, który stosuje się u kresu leczenia i że „to jeszcze nie ten moment”. Na zjawisko występowania opioidofobii i jej roli w prawidłowym prowadzeniu terapii zwracają uwagę autorzy polskich wytycznych terapii bólu u chorych z rakiem pod przewodnictwem J. Wordliczka [152]. M. Schiller w swojej pracy poświęconej obawom chorych przed stosowaniem opioidów wskazuje, że ponad połowa z nich (53%) wyrażała obawę przed zastosowaniem ich w terapii. Obawy te dotyczyły zwłaszcza morfiny. Co znamienne, pacjenci ci nie wyrażali lęku przed stosowaniem leków w postaci plastrów transdermalnych, nie utożsamiając ich z silnymi opioidami [153]. W tym aspekcie nalbufina, jako lek nie należący do grupy silnych opioidów, a skuteczny w uśmierzaniu bólu, może być z powodzeniem wykorzystany w terapii nawet u dzieci, których rodzice silnie protestują przeciwko włączeniu do terapii morfiny.

## Podsumowanie

Patrząc kompleksowo na analizowany materiał można stwierdzić, że nalbufina jest lekiem, który może znaleźć miejsce w leczeniu bólu u dzieci z chorobą nowotworową. Wypełnia lukę pozostawioną przez wycofane z terapii u pacjentów pediatrycznych słabych opioidów: tramadolu i kodeiny, powszechnie stosowanych w terapii bólu nowotworowego u pacjentów dorosłych.

Zapewnia skuteczną w stopniu porównywalnym z morfiną analgezę przy znacznie mniejszej ilości działań niepożądanych. W terapii bólu związanego z leczeniem choroby nowotworowej nalbufina skutecznie go uśmierza, gdy jest stosowana w dawkach porównywalnych do tych, które są rekomendowane w terapii bólu okołoperacyjnego i ostrego u dzieci. Ograniczenie dawki, wynikające z „efektu pułapowego” jej działania jest przyczyną niewystarczającej analgezji u części pacjentów. W 20% przeanalizowanych przypadków stosowania nalbufiny niezbędna była konwersja leku do morfiny. Stwierdzono jednak także dwa przypadki dzieci, u których z korzyścią terapeutyczną zamieniono w terapii morfinę na nalbufinę.

Rzadziej niż morfina bywa przyczyną działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów: zaparc, świądu i retencji moczu, co w znaczny sposób poprawia komfort leczenia u dzieci, jednak nie stwierdzono różnic statystycznych w częstości występowania nudności i wymiotów pomiędzy grupami dzieci leczonych nalbufiną i morfiną. Pośrednim dowodem na mniejszą częstość powodowania przez nalbufinę nudności i wymiotów może być jednak znacząca redukcja zapotrzebowania na dodatkowe leki o działaniu przeciwwymiotycznym w grupie dzieci otrzymującej nalbufinę w porównaniu z grupą dzieci leczonych morfiną.

Nie potwierdziły się podejrzenia, że nalbufina częściej niż morfina może być przyczyną zaburzeń dysforycznych u dzieci. W trakcie analizy nie stwierdzono różnic statystycznych pomiędzy częstością występowania dysforii pomiędzy grupami dzieci otrzymującymi nalbufinę i morfinę. Zwraca jednak uwagę nadreprezentacja dzieci w wieku nastoletnim, u których takie zaburzenia wystąpiły. Nadmienić ponadto należy, że towarzyszące stosowaniu nalbufiny zaburzenia o charakterze dysforycznym mają charakter nieprzyjemny dla pacjenta i

zwykle, gdy występują, skłaniają do zamiany leku. Nie są to odczucia o charakterze euforycznym, które skłaniałyby do nadużywania opioidu.

Może być stosowana bezpiecznie przez dłuższy czas. Jej długotrwałe podawanie nie powoduje efektu addycyjnego, wymagającego eskalacji dawkowania, wręcz przeciwnie, w miarę stabilizacji stanu dziecka i spadku poziomu bólu dawkowanie leku można systematycznie redukować. Długotrwałe stosowanie nie powoduje także wzrostu częstości występowania działań niepożądanych. Wręcz odwrotnie. W miarę stosowania leku odsetek dzieci, u których pojawiały się działania niepożądane, znacząco malał, z czego można wysnuć wniosek o stopniowej adaptacji dzieci na ten efekt działania opioidu, bez zmniejszenia reaktywności na jej działanie analgetyczne.

W czasie dużego nasilenia dolegliwości bólowych nalbufina podawana we wlewie ciągłym skutkuje lepszą kontrolą bólu i większą stabilnością terapii niż podawana w postaci pojedynczych bolusów dożylnych.

Po odstawieniu bardzo rzadko, znacznie rzadziej niż morfina, bywa przyczyną wystąpienia cech zespołu abstynencyjnego; nie stwierdzono także wyraźnego związku długości stosowania nalbufiny z częstością występowania cech zespołu z odstawienia.

Nie stwierdzono w trakcie analizy szczególnych potrzeb w zakresie terapii bólu u dzieci poddanych procedurze transplantacji szpiku kostnego, w bezpośrednim okresie okołoprzeszczepowym. Natężenie bólu w tej grupie oraz stosowane schematy terapeutyczne nie różnią się istotnie od grupy dzieci w trakcie leczenia onkologicznego, które nie były poddane tej procedurze.

Nalbufina, chociaż jest skutecznym analgetykiem opioidowym, może być wykorzystywana jedynie w warunkach szpitalnych, ponieważ na razie brak dostępnych form do podaży enteralnej. Jednak największe natężenie bólu u dzieci w trakcie leczenia choroby nowotworowej pojawia się w „agresywnej” fazie terapii, która ma miejsce w trakcie hospitalizacji. Dzieci poddawane leczeniu onkologicznemu zwykle mają zapewniony komfortowy dostęp dożylny, co umożliwi bezpieczne podawanie leku. Ponadto nalbufina jako słaby opioid stanowi cenne narzędzie terapeutyczne dla dzieci, których rodzice wyrażają duży lęk przed stosowaniem morfiny.

Analiza powyższego materiału skłania do jeszcze jednego wniosku. Prawidłowe leczenie bólu u dzieci jest kluczowym elementem długotrwałej terapii, zapewniającym



pacjentowi komfort. Stwierdzone przypadki zakończenia terapii opioidami w chwili zgłaszania przez dziecko dużego natężenia bólu lub rozpoczynanie takiego leczenia dopiero w momencie skrajnego jego natężenia skłaniają do niewesołej refleksji na temat niewystarczającego poziomu wiedzy w zakresie oceny, monitorowania i terapii bólu u dzieci prezentowanej przez personel medyczny, któremu opieka nad najciężej chorymi pacjentami została powierzona. Świadczy to również o istnieniu pilnej potrzeby przeprowadzania regularnych szkoleń w tym zakresie. Wdrożenie mechanizmów prowadzących do poprawy jakości terapii bólu jest absolutnie kluczowe dla poprawy jakości życia dzieci leczonych z powodu chorób nowotworowych.

## Wnioski

1. Nalbufina jest analgetykiem o sile działania porównywalnej z morfiną, powodującym stabilną i skuteczną analgezję u większości dzieci cierpiących na dolegliwości bólowe towarzyszące leczeniu choroby nowotworowej.
2. Nalbufina rzadziej niż morfina jest przyczyną działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków opioidowych. Rzadziej powoduje świąd, retencję moczu oraz zaparcia.
3. Długotrwałe stosowanie nalbufiny nie przyczynia się do rozwoju tolerancji na działanie przeciwbólowe leku, a częstość występowania jej działań niepożądanych spada w miarę czasu jej stosowania.
4. Nalbufina rzadziej niż morfina powoduje zespół abstynencyjny.
5. Nalbufina stosowana w okresie dużego nasilenia dolegliwości bólowych zapewnia stabilniejszą analgezję gdy jest podawana w postaci ciągłego wlewu dożylnego, niż w postaci pojedynczych dawek dożylnych.
6. Nalbufina jest słabym opioidem który bezpiecznie wypełnia lukę terapeutyczną pomiędzy nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi a silnymi opioidami u dzieci, zapewniając skuteczną analgezję przy mniejszej częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów.

## Streszczenie

Wytyczne WHO dotyczące leczenia bólu przewlekłego u dzieci, po wycofaniu rekomendacji dla stosowania tramadolu i kodeiny, nie uwzględniają stosowania słabych opioidów jako drugiego szczebla drabiny analgetycznej. W niniejszej pracy przeanalizowano potencjalną przydatność nalbufiny, jako słabego opioidu, w leczeniu bólu u dzieci z chorobą nowotworową.

Nalbufina, lek opioidowy o agonistyczno – antagonistycznym mechanizmie działania uznawana jest za skuteczny i bezpieczny analgetyk w terapii bólu pooperacyjnego w grupie pacjentów pediatrycznych. Jej przydatność w terapii bólu u dzieci wywołanego terapią chorób onkohematologicznych w dostępnym piśmiennictwie medycznym nie była jak dotąd przedmiotem dokładnych analiz. Celem tej pracy była ocena bezpieczeństwa i efektywności tego analgetyku w terapii bólu u dzieci cierpiących z powodu zapalenia śluzówek – mucositis, jaki rozwija się u nich na skutek zastosowanej chemioterapii.

Badanie objęło grupę 96 dzieci leczonych w Klinice Hematologii i Onkologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, u których w terapii bólu jaki wystąpił w trakcie leczenia choroby zastosowano nalbufinę i/lub morfinę. Analizie poddano efektywność działania i bezpieczeństwo obu tych leków, które stosowane były zgodnie z obowiązującymi schematami terapii bólu w Klinice Hematologii i Onkologii Dziecięcej. Porównano skuteczność uśmierzania bólu oraz częstość występowania działań niepożądanych pomiędzy grupami dzieci otrzymującymi oba leki. Przeanalizowano wpływ sposobu podawania leków oraz ich dawkowania na skuteczność analgezji, a także długość trwania terapii oraz zmianę dawkowania leków w miarę upływu czasu. Oceniono częstość występowania działań niepożądanych w miarę upływu czasu terapii i porównano częstość występowania zespołu abstynencyjnego po zakończeniu leczenia w zależności od otrzymywanego leku. Poddano także analizie szczególne potrzeby w zakresie leczenia bólu grupy dzieci poddanej procedurze transplantacji komórek hematopoetycznych.

Z przeanalizowanych danych wynika, że nalbufina jest skutecznym i bezpiecznym lekiem o sile działania przeciwbólowego porównywalnej do morfiny. Zapewnia ona stabilną analgezję u większości dzieci, aczkolwiek w badanym materiale u 20 % pacjentów niezbędna było w terapii zastąpienie jej opioidem o czysto agonistycznym mechanizmie działania. W czasie stosowania nalbufiny stwierdzono u dzieci nią leczonych istotnie niższą częstość

występowania działań niepożądanych typowych dla leków opioidowych w porównaniu z tymi, które otrzymywały morfinę. Rzadziej w grupie otrzymującej nalbufinę występował świąd, zaparcia i zatrzymanie moczu. Po zakończeniu stosowania nalbufiny znacznie rzadziej niż po morfinie stwierdzano występowanie cech zespołu abstynencyjnego. W trakcie stosowania nalbufiny nie obserwowano rozwoju tolerancji na jej działanie analgetyczne, natomiast w miarę postępu terapii zarejestrowano spadek częstości występowania działań niepożądanych.

Na podstawie przeanalizowanego materiału pozytywnie oceniono możliwość zastosowania nalbufiny jako słabego leku opioidowego w terapii bólu towarzyszącego leczeniu choroby nowotworowej w populacji pediatrycznej. Wykazano, że może ona w pewnym stopniu wypełnić lukę terapeutyczną pomiędzy nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi a silnymi opioidami, jako skuteczny lek przeciwbólowy o dużym profilu bezpieczeństwa.

## Summary

The WHO guidelines for the treatment of chronic pain for children, after withdrawing the recommendation for tramadol and codeine, do not include the use of weak opioids as the second rung of the analgesic ladder. This study analyses the potential usefulness of nalbuphine as a weak opioid in the treatment of pain for children with cancer.

Nalbuphine, an opioid drug with an agonistic and antagonistic mechanism of action, is considered to be an effective and safe analgesic in the treatment of postoperative pain in the group of paediatric patients. Its usefulness in the treatment of pain in children caused by the therapy of onco-haematological diseases in the available medical literature has not been the subject of detailed analyses so far. The aim of this study was to evaluate the safety and effectiveness of this analgesic in the treatment of pain in children suffering from mucositis, which develops as a result of chemotherapy.

The study included a group of 96 children treated at the Department of Haematology and Paediatric Oncology of the University Hospital in Wrocław, for whom nalbuphine and / or morphine were used to treat pain that occurred during the treatment of the underlying disease. The effectiveness and safety of both drugs, which were used in accordance with the current pain therapy regimens in the Department of Paediatric Haematology and Oncology, were analysed. The effectiveness of pain relief and the incidence of side effects were compared with the groups of children receiving both medicines. The influence of the method of administering drugs and their dosage on the effectiveness of analgesia as well as the duration of therapy and the change of drug dosage over time were analysed. The incidence of side effects was assessed over the course of treatment and compared the incidence of withdrawal syndrome after the end of treatment depending on the drug received. The specific needs for pain management in a group of children undergoing hematopoietic cell transplantation were also analysed.

The analysed data show that nalbuphine is an effective and safe drug with an analgesic effect comparable to morphine. It provides stable analgesia in most children. However, in the study material, in 20% of patients it was necessary to replace it with an opioid with a purely

agonistic mechanism of action. Children treated with nalbuphine showed a significantly lower incidence of side effects typical for opioids compared to those who received morphine. Itching, constipation, and urinary retention were less common in the nalbuphine group. After the discontinuation of nalbuphine, the signs of withdrawal syndrome were found much less frequently than after morphine. No development of tolerance to its analgesic effects was observed during the use of nalbuphine, but a decrease in the frequency of adverse events was recorded as the therapy progressed.

Based on the analysed material, the possibility of using nalbuphine as a weak opioid drug in the treatment of pain associated with the treatment of neoplastic disease in the paediatric population was positively assessed. It has been shown that to certain extent it can bridge the therapeutic gap between non-opioid analgesics and strong opioids as an effective analgesic with a high safety profile.

## Wykaz skrótów stosowanych w pracy

CRIES - *Cry, Requires oxygen administration, Increased vital signs, Expression, Sleepless*

FDA - *Food and Drug Administration* –Agencja Żywności i Leków

FLACC - *Faces, Legs, Activity, Cry, Consolability*

GVHD - *Graft-Versus-Host Disease* choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi

HSCT- *hematopoietic stem cell transplantation* przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

IASP- *International Association Study of Pain* Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu

MBI- *Mucosal Barrier Injury*

NCPC-PV - *Noncommunicating Children's Pain Checklist Postoperative Version*

NLPZ – niesterydowe leki przeciwzapalne

NRS - *numerical rating scale* numeryczna skala oceny bólu

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PCA – *Patient-controlled Analgesia*

PIPP - *Premature Infant Pain Profile*

PONV - *Postoperative nausea and vomiting* pooperacyjne nudności i wymioty

VAS – *visual analogue scale* wizualno-analogowa skala poziomu bólu

WHO – *World Health Organisation* Światowa Organizacja Zdrowia

# Spis tabel i wykresów

## Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka grup

Tabela 2. Porównanie masy ciała dzieci otrzymujących nalbufinę i morfinę

Tabela 3. Porównanie czasu trwania terapii w zależności od zastosowanego leku

Tabela 4. Porównanie dawkowania nalbufiny i morfiny w kolejnych dniach terapii – pojedyncze dawki dożylnie

Tabela 5. Porównanie dawkowania w kolejnych dniach terapii – ciągły wlew dożylny

Tabela 6. Porównanie dawek nalbufiny i morfiny w pierwszym i ostatnim dniu terapii

Tabela 7. Porównanie sposobu podawania nalbufiny i morfiny

Tabela 8. Porównanie sposobu podawania nalbufiny i morfiny w pierwszym i w ostatnim dniu terapii

Tabela 9. Porównanie wartości natężenia bólu przy użyciu 10 stopniowej skali pomiędzy osobami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę

Tabela 10. Analiza porównawcza wyników poziomu bólu w 10 stopniowej skali uwzględniająca pierwszy i ostatni dzień stosowania nalbufiny i morfiny

Tabela 11. Ocena zależności dawki a poziomu dolegliwości bólowych – ciągły wlew dożylny

Tabela 12. Ocena zależności dawki a poziomu dolegliwości bólowych – pojedyncze dawki dożylnie

Tabela 13. Ocena korelacji pomiędzy wiekiem dziecka a poziomem dolegliwości bólowych

Tabela 14. Porównanie wartości poziomu odczuwanego bólu uzyskanych przy użyciu 10-stopniowej skali pomiaru poziomu bólu pomiędzy dziećmi po transplantacji szpiku kostnego i nie poddanych tej procedurze

Tabela 15. Porównanie częstości występowania nudności u pacjentów otrzymujących nalbufinę lub morfinę

Tabela 16. Porównanie częstości występowania nudności pomiędzy pacjentami



otrzymującymi nalbufinę lub morfinę podczas pierwszego i ostatniego dnia terapii

Tabela 17. Porównanie częstości występowania wymiotów pomiędzy pacjentami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę

Tabela 18. Porównanie częstości występowania wymiotów pomiędzy pacjentami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę podczas pierwszego i ostatniego dnia terapii

Tabela 19. Porównanie częstości występowania nudności i wymiotów pomiędzy osobami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę

Tabela 20. Porównanie częstości występowania nudności i wymiotów pomiędzy pacjentami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę podczas pierwszego i ostatniego dnia terapii

Tabela 21. Porównanie częstości występowania zaparć pomiędzy pacjentami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę

Tabela 22. Porównanie częstości występowania zaburzeń funkcjonowania przewodu pokarmowego pod postacią zaparć pomiędzy pacjentami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę podczas pierwszego i ostatniego dnia terapii

Tabela 23. Porównanie częstości występowania senności pomiędzy pacjentami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę

Tabela 24. Porównanie częstości występowania senności pomiędzy pacjentami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę podczas pierwszego i ostatniego dnia terapii

Tabela 25. Porównanie częstości występowania zaburzeń w oddawaniu moczu pomiędzy pacjentami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę

Tabela 26. Porównanie częstości występowania zaburzeń z oddawaniem moczu pomiędzy pacjentami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę podczas pierwszego i ostatniego dnia terapii

Tabela 27. Porównanie częstości występowania świądu skóry pomiędzy pacjentami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę

Tabela 28. Porównanie występowania świądu skóry pomiędzy osobami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę podczas pierwszego i ostatniego dnia terapii

Tabela 29. Porównanie występowania zaburzeń zachowania pomiędzy pacjentami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę

Tabela 30. Porównanie występowania zaburzeń zachowania pomiędzy osobami otrzymującymi nalbufinę lub morfinę podczas pierwszego i ostatniego dnia terapii

Tabela 31. Porównanie częstości występowania zespołu abstynencyjnego w zależności od stosowanego leku

Tabela 32. Porównanie częstości występowania zespołu abstynencyjnego w zależności od długości leczenia

Tabela 33. Modelowane prawdopodobieństwo wystąpienia zespołu abstynencyjnego w zależności od długości leczenia

Tabela 34. Porównanie częstości występowania zespołu abstynencyjnego w zależności od długości leczenia w przypadku stosowania nalbufinę

Tabela 35. Porównanie częstości występowania zespołu abstynencyjnego w zależności od długości leczenia w przypadku stosowania morfiny

Tabela 36. Porównanie wyników pomiaru poziomu bólu w 10-stopniowej skali w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących nalbufinę

Tabela 37. Porównanie częstości występowania nudności w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących nalbufinę

Tabela 38. Porównanie częstości występowania wymiotów w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących nalbufinę

Tabela 39. Porównanie częstości występowania zaparć w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących nalbufinę

Tabela 40. Porównanie częstości występowania senności w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących nalbufinę

Tabela 41. Porównanie częstości występowania zaburzeń zachowania w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących nalbufinę

Tabela 42. Porównanie częstości występowania niemożności oddania moczu w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących nalbufinę

Tabela 43. Porównanie częstości występowania świądu w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących nalbufinę

Tabela 44. Porównanie wyników pomiaru poziomu bólu w 10-stopniowej skali w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących morfinę

Tabela 45. Porównanie częstości występowania nudności w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących morfinę

Tabela 46. Porównanie częstości występowania wymiotów w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących morfinę

Tabela 47. Porównanie częstości występowania zaparć w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących morfinę

Tabela 48. Porównanie częstości występowania senności w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących morfinę

Tabela 49. Porównanie częstości występowania zaburzeń zachowania w zależności od

wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących morfinę

Tabela 50. Porównanie częstości występowania problemów z oddawaniem moczu w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących morfinę

Tabela 51. Porównanie częstości występowania świądu skóry w zależności od wystąpienia zespołu abstynencyjnego u pacjentów otrzymujących morfinę

Tabela 52. Częstość konwersji leków

Tabela 53. Dawki leku przy której dokonano konwersji leku

Tabela 54. Wyniki pomiaru poziomu bólu w 10-stopniowej skali przy której dokonano konwersji leku

Tabela 55. Konieczność konwersji leku u dzieci które były po transplantacji szpiku i nie poddanych tej procedurze

Tabela 56. Porównanie konieczności stosowania dodatkowych leków przeciwwymiotnych w zależności od stosowanego opioidu

Tabela 57. Porównanie konieczności stosowania dodatkowych leków przeciwwymiotnych w zależności od stosowanego opioidu

Tabela 58. Porównanie konieczności stosowania innych leków przeciwbólowych w zależności od stosowanego opioidu

Tabela 59. Porównanie konieczności stosowania dodatkowych leków przeciwbólowych w zależności od stosowanego opioidu

## **Spis wykresów**

Wykres 1. Dawkowanie nalbufiny i morfiny – pojedyncze dawki dożylnie

Wykres 2. Dawkowanie nalbufiny i morfiny – ciągły wlew dożylny

Wykres 3. Porównanie poziomu natężenia bólu w kolejnych dniach terapii – nalbufina

Wykres 4. Porównanie poziomu natężenia bólu w kolejnych dniach terapii – morfina

Wykres 5. Częstość występowania nudności u pacjentów otrzymujących nalbufinę lub morfinę

Wykres 6. Częstość występowania wymiotów u pacjentów otrzymujących nalbufinę lub

morfinę

Wykres 7. Częstość występowania zaparć u pacjentów otrzymujących nalbufinę lub morfinę

Wykres 8. Częstość występowania senności u pacjentów otrzymujących nalbufinę lub morfinę

Wykres 9. Częstość występowania problemów z oddawaniem moczu u pacjentów otrzymujących nalbufinę lub morfinę

Wykres 10. Częstość występowania świądu skóry u pacjentów otrzymujących nalbufinę lub morfinę

Wykres 11. Częstość występowania zaburzeń zachowania u pacjentów otrzymujących nalbufinę lub morfinę

Wykres 12. Częstość konieczności stosowania dodatkowych leków przeciwwymiotnych podczas kolejnych dni terapii

Wykres 13. Częstość stosowania innych leków przeciwbólowych podczas kolejnych dni terapii

## Piśmiennictwo

- [1] W. Leppert et al., “Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory z bólem Recommendations for assessment and management of pain in cancer patients,” *Onkol. w Prakt. Klin. - Eduk.*, vol. 4, no. 1, pp. 1–15, 2018.
- [2] H. Kahsay, “Assessment and treatment of pain in pediatric patients,” *Curr. Pediatr. Res.*, vol. 21, no. 1, pp. 148–157, 2017.
- [3] S. Friedrichsdorf, J. Giordano, K. Desai Dakoji, “Chronic Pain in Children and Adolescents: Diagnosis and Treatment of Primary Pain Disorders in Head, Abdomen, Muscles and Joints,” *Children*, vol. 3, no. 4, p. 42, Dec. 2016.
- [4] M. S. Wordliczek J, Kotlińska-Lemieszek A, Leppert W, Woron J, Dobrogowski J, Krajnik M, Przeklasa-Muszyńska A, Jassem J, Drobnik J, Wrzosek A, Janecki M, Pyszkowska J, Kocot-Kępska M, Zajączkowska R, Filipczak-Bryniarska I, Boczar K, Jakowicka-Wordliczek J, M, “Farmakoterapia bólu u chorych na nowotwory - zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i I,” *Ból*, vol. 18, no. 3, pp. 11–53, 2017.
- [5] Kram M., Kurylak A. (2006), *Ból w przebiegu choroby nowotworowej u dzieci i młodzieży*, "Współczesna Onkologia", vol. 10, t. 7.
- [6] G. Cepuch, D. Domańska, and G. Dębska, “Ból i cierpienie a godność i prawa dziecka chorego w aspekcie uporczywej terapii,” *Psychoonkologia*, vol. 17, no. 4, pp. 163–169, 2013.
- [7] B. Antoszevska „Ból jako stały element choroby nowotworowej dziecka”, *Niepełnosprawność* nr 15, 167-176, 2014
- [8] C. Ball and R. N. Westhorpe, “The history of pain measurement,” *Anaesthesia and Intensive Care*, vol. 39, no. 4. Australian Society of Anaesthetists, p. 529, 2011.
- [9] B. Noble et al., “The measurement of pain, 1945-2000,” *J. Pain Symptom Manage.*, vol. 29, no. 1, pp. 14–21, 2005.
- [10] Niedźwiecki M.P, “Leczenie bólu nowotworowego u dzieci ze szczególnym uwzględnieniem silnie działających opioidów,” *Opieka paliatywna nad dziećmi*, t. 16, 2008.
- [11] E. Pabis, “Metody oceny natężenia bólu pooperacyjnego u dzieci,” *Nurs. Probl. / Probl. Pielęgniarstwa*, vol. 19, no. 1, pp. 122–129, 2011.
- [12] WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses. 2012.
- [13] J. Woron, J. Dobrogowski, J. Wordliczek, and J. Kleja, “Leczenie bólu w oparciu o

- drabinę analgetyczną WHO,” vol. 20, no. 8, pp. 52–61, 2011.
- [14] M. G. Geeta, P. Geetha, V. T. Ajithkumar, P. Krishnakumar, K. Suresh Kumar, and L. Mathews, “Management of pain in leukemic children using the WHO analgesic ladder,” *Indian J. Pediatr.*, vol. 77, no. 6, pp. 665–668, Jun. 2010.
- [15] J. J. Collins, “Cancer pain management in children,” *Eur. J. Pain*, vol. 5, no. SA, pp. 37–41, Dec. 2001.
- [16] S. Mercadante, “Cancer pain management in children,” *Palliative Medicine*, vol. 18, no. 7. *Palliat Med*, pp. 654–662, 2004.
- [17] M. Hydrochloride Molteni, “Charakterystyka produktu leczniczego.”
- [18] R. F. Howard, “Acute pain management in children,” in *Clinical Pain Management Second Edition: Acute Pain*, 2nd Edition, vol. 3, CRC Press, 2008, pp. 477–503.
- [19] P. H. Baenziger and K. Moody, “Palliative care for children with central nervous system malignancies,” *Bioengineering*, vol. 5, no. 4. MDPI AG, 01-Dec-2018.
- [20] K. L. Matson, P. N. Johnson, V. Tran, E. R. Horton, and J. Sterner-Allison, “Opioid use in children,” *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.*, vol. 24, no. 1, pp. 72–75, Jan. 2019.
- [21] C. P. Chung et al., “Outpatient opioid prescriptions for children and opioid-Related adverse events,” *Pediatrics*, vol. 142, no. 2, Aug. 2018.
- [22] P. J. Wiffen et al., “Opioids for cancer-related pain in children and adolescents,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2017, no. 7. John Wiley and Sons Ltd, 19-Jul-2017.
- [23] J. Downing, S. S. ing. Jassal, L. Mathews, H. Brits, and S. J. Friedrichsdorf, “Pediatric pain management in palliative care,” *Pain management*, vol. 5, no. 1. *Pain Manag*, pp. 23–35, 2015.
- [24] J. Woron, Z. F. Klinicznej, K. Farmakologii, and W. Lekarski, “Leki łączone w terapii bólu Drug combination in analgesic therapy,” 2018.
- [25] T. He, A. B. Lardieri, and J. A. Morgan, “Pharmacist and pediatrician knowledge of codeine use in children,” *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.*, vol. 23, no. 4, pp. 293–297, Jul. 2018.
- [26] J. D. Tobias, T. P. Green, and C. J. Coté, “Codeine: Time to say no,” *Pediatrics*, vol. 138, no. 4, Oct. 2016.
- [27] W. Leppert, “Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain,” *Pharmacological Reports*, vol. 61, no. 6. Elsevier B.V., pp. 978–992, Nov-2009.
- [28] F. Rodieux et al., “When the safe alternative is not that safe: Tramadol prescribing in children,” *Frontiers in Pharmacology*, vol. 9, no. MAR. *Frontiers Media S.A.*, Mar 2018.
- [29] H. Hassanian-Moghaddam, F. Farnaghi, and M. Rahimi, “Tramadol overdose and apnea in hospitalized children, a review of 20 cases,” *Res. Pharm. Sci.*, vol. 10, no. 6, pp. 544–552, Dec. 2015.
- [30] H. Hassanian-Moghaddam, H. Farajidana, S. Sarjami, and H. Owliaey, “Tramadol-induced apnea,” *Am. J. Emerg. Med.*, vol. 31, no. 1, pp. 26–31, Jan. 2013.
- [31] “‘Weak’ opioid analgesics. Codeine, dihydrocodeine and tramadol: no less risky than

- morphine - PubMed.” [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27042732/>. [Accessed: 26-Jan-2021].
- [32] T. E. Cooper et al., “Opioids for chronic non-cancer pain in children and adolescents,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2017, no. 7, pp. 1–23, Jul. 2017.
- [33] P. J. Hoskin and G. W. Hanks, “Opioid agonist-antagonist drugs in acute and chronic pain states.,” *Drugs*, vol. 41, no. 3, pp. 326–344, Mar. 1991.
- [34] C. P. Lin et al., “Key opioid prescription concerns in cancer patients: A nationwide study,” *Acta Anaesthesiol. Taiwanica*, vol. 54, no. 2, pp. 51–56, Jun. 2016.
- [35] A.-M. Schultz-Machata, K. Becke, and M. Weiss, “Nalbuphine in pediatric anesthesia,” *Anaesthesist*, vol. 63, no. 2, pp. 135–143, Feb. 2014.
- [36] M. P. Davis, C. Fernandez, S. Regel, and M. L. McPherson, “Does nalbuphine have a niche in managing pain?,” *J. Opioid Manag.*, vol. 14, no. 2, pp. 143–151, 2018.
- [37] A. Romagnoli and A. S. Keats, “Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine,” *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 27, no. 4, pp. 478–485, 1980.
- [38] A. Kubica-Cielińska and M. Zielińska, “The use of nalbuphine in paediatric anaesthesia,” *Anaesthesiol. Intensive Ther.*, vol. 47, no. 3, 2015.
- [39] F. Bressolle, S. Khier, A. Rochette, J. M. Kinowski, C. Dadure, and X. Capdevila, “Population pharmacokinetics of nalbuphine after surgery in children,” *BJA Br. J. Anaesth.*, vol. 106, no. 4, pp. 558–565, Apr. 2011.
- [40] P. Jaillon et al., “Pharmacokinetics of nalbuphine in infants, young healthy volunteers, and elderly patients.,” *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 46, no. 2, pp. 226–233, Aug. 1989.
- [41] E. Jacqz-Aigrain and F. Mentré, “Population Pharmacokinetics of Nalbuphine in Neonates,” 2003.
- [42] A. R. Aitkenhead, E. S. Lin, and K. J. Achola, “The pharmacokinetics of oral and intravenous nalbuphine in healthy volunteers.,” *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 25, no. 2, pp. 264–268, Feb. 1988.
- [43] A. Krishnan, C. L. Tolhurst-Cleaver, and B. Kay, “Controlled comparison of nalbuphine and morphine for post-tonsillectomy pain,” *Anaesthesia*, vol. 40, no. 12, pp. 1178–1181, Dec. 1985.
- [44] A. Schnabel, S. U. Reichl, C. Meyer-Frießem, P. K. Zahn, and E. Pogatzki-Zahn, “Tramadol for postoperative pain treatment in children,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2015, no. 3. John Wiley and Sons Ltd, 18-Mar-2015.
- [45] A. Schnabel, S. U. Reichl, P. K. Zahn, and E. Pogatzki-Zahn, “Nalbuphine for postoperative pain treatment in children,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2014, no. 7. John Wiley and Sons Ltd, 31-Jul-2014.
- [46] M. Vittinghoff et al., “Postoperative pain management in children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative),” *Paediatr. Anaesth.*, vol. 28, no. 6, 2018.
- [47] N. Liaqat and S. H. Dar, “Comparison of single-dose nalbuphine versus tramadol for postoperative pain management in children: A randomized, controlled trial,” *Korean J. Anesthesiol.*, vol. 70, no. 2, pp. 184–187, Apr. 2017.

- [48] M. Fortenberry, J. Crowder, and T.-Y. So, “The Use of Codeine and Tramadol in the Pediatric Population??What is the Verdict Now?,” *J Pediatr Heal. Care*, vol. 33, pp. 117–123, 2018.
- [49] J. E. Hammond, “Reversal of opioid-associated late-onset respiratory depression by nalbuphine hydrochloride.,” *Lancet (London, England)*, vol. 2, no. 8413. England, p. 1208, Nov-1984.
- [50] M. Niesters, F. Overdyk, T. Smith, L. Aarts, and A. Dahan, “Opioid-induced respiratory depression in paediatrics: a review of case reports,” *Br. J. Anaesth.*, vol. 110, no. 2, pp. 175–82, 2013.
- [51] A. Van den Berg et al., “Analgesics and ENT surgery. A clinical comparison of the intraoperative, recovery and postoperative effects of buprenorphine, diclofenac, fentanyl, morphine, nalbuphine, pethidine and placebo given intravenously with induction of anaesthesia.,” *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 38, no. 6, pp. 533–543, 1994.
- [52] K. Nandakumar and A. A. van den Berg, “Nalbuphine--an analgesic with unique built-in safety feature.,” *Anaesthesia*, vol. 47, no. 10. England, pp. 915–916, Oct-1992.
- [53] L. Rita, F. Seleny, and M. Goodarzi, “Comparison of the calming and sedative effects of nalbuphine and pentazocine for paediatric premedication.,” *Can. Anaesth. Soc. J.*, vol. 27, no. 6, pp. 546–549, Nov. 1980.
- [54] Larsen D, Maani CV. Nalbuphine. 2020 May 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 30484997.
- [55] H. Misiołek et al., “Postępowanie w bólu pooperacyjnym 2018-stanowisko Sekcji Znieczulenia Regionalnego i Terapii Bólu Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Polskiego Towarzystwa Znieczulenia Regionalnego i Leczenia Bólu, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii,” *Natl. Consult. Anaesthesiol. Intensive Ther. Anaesthesiol Intensive Ther*, vol. 50, pp. 173–199, 2018.
- [56] W. K. Schmidt, S. W. Tam, G. S. Shotzberger, D. H. Smith, R. Clark, and V. G. Vernier, “Nalbuphine,” *Drug Alcohol Depend.*, vol. 14, no. 3–4, pp. 339–362, 1985.
- [57] R. L. McCammon, R. K. Stoelting, and J. A. Madura, “Effects of butorphanol, nalbuphine, and fentanyl on intrabiliary tract dynamics.,” *Anesth. Analg.*, vol. 63, no. 2, pp. 139–142, Feb. 1984.
- [58] Z. E. Vieira, E. K. Zsigmond, B. Duarte, S. A. Renigers, and K. Hirota, “Double-blind comparison of butorphanol and nalbuphine on the common bile duct by ultrasonography in man.,” *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, vol. 31, no. 11, pp. 564–567, Nov. 1993.
- [59] E. Vatashsky and Y. Haskel, “The effect of nalbuphine (Nubain®) compared to morphine and fentanyl on common bile duct pressure,” *Curr. Ther. Res.*, vol. 37, no. 1, pp. 95–102, 1985.
- [60] Conter FDS, Oliveira ARD, Weston AC. Nalbuphine and addiction: from the basic science to clinical set. *J Anesth Crit Care Open Access*. 2019;11(2):81?83. DOI: 10.15406/jacooa.2019.11.00415
- [61] Meyler’s Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition) The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions, 2016, p. Pages 6-8.



- [62] R. J. Fragen and N. Caldwell, "Acute Intravenous Premedication with Nalbuphine," *Anesth. Analg.*, vol. 56, no. 6, p. 808-812, Nov. 1977.
- [63] Z. Zeng et al., "A comparison of nalbuphine with morphine for analgesic effects and safety: Meta-analysis of randomized controlled trials," *Sci. Rep.*, vol. 5, Jun. 2015.
- [64] R. R. Miller, "Evaluation of nalbuphine hydrochloride," *American Journal of Hospital Pharmacy*, vol. 37, no. 7. *Am J Hosp Pharm*, pp. 942–949, 1980.
- [65] R. K. Parker, B. Holtmann, and P. F. White, "Patient-controlled epidural analgesia: interactions between nalbuphine and hydromorphone.," *Anesth. Analg.*, vol. 84, no. 4, pp. 757–763, Apr. 1997.
- [66] J.-M. Malinovsky, J.-Y. Lepage, G. Karam, and M. Pinaud, "Nalbuphine reverses urinary effects of epidural morphine: a case report.," *J. Clin. Anesth.*, vol. 14, no. 7, pp. 535–538, Nov. 2002.
- [67] P. D. Reiter and A. C. Clevenger, "Nalbuphine Reduces Opioid-Associated Urinary Retention in Pediatric Patients.," *Pediatr. Crit. care Med. a J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.*, vol. 20, no. 5, pp. e240–e244, May 2019.
- [68] A. Clevenger, C. Carr, and P. Reiter, "1136: Nalbuphine reduces opioid-associated urinary retention," *Crit. Care Med.*, vol. 44, no. 12, 2016.
- [69] M. Krajnik and Z. Zylicz, "Pruritus in advanced internal diseases pathogenesis and treatment," *Netherlands Journal of Medicine*, vol. 58, no. 1. pp. 27–40, 2001.
- [70] P. Teofoli, P. Procacci, M. Maresca, and T. Lotti, "Itch and pain.," *Int. J. Dermatol.*, vol. 35, no. 3, pp. 159–166, Mar. 1996.
- [71] R. G. Jannuzzi, "Nalbuphine for Treatment of Opioid-induced Pruritus: A Systematic Review of Literature," *Clinical Journal of Pain*, vol. 32, no. 1. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 87–93, 01-Jan-2016.
- [72] F. He, Y. Jiang, and L. Li, "The effect of naloxone treatment on opioid-induced side effects: A meta-analysis of randomized and controlled trails," *Medicine (Baltimore).*, vol. 95, no. 37, 2016.
- [73] N. West, J. M. Ansermino, R. R. Carr, K. Leung, G. Zhou, and G. R. Lauder, "Un mélange de naloxone pour prévenir le prurit induit par les opiacés chez les enfants: une étude randomisée contrôlée," *Can. J. Anesth.*, vol. 62, no. 8, pp. 891–900, Aug. 2015.
- [74] H.-C. Dinges et al., "Side Effect Rates of Opioids in Equianalgesic Doses via Intravenous Patient-Controlled Analgesia," *Anesth. Analg.*, vol. 129, no. 4, pp. 1153–1162, Oct. 2019.
- [75] P. M. Chawda, M. K. Pareek, and K. D. Mehta, "Effect of nalbuphine on haemodynamic response to orotracheal intubation.," *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.*, vol. 26, no. 4, pp. 458–460, Oct. 2010.
- [76] J. Offermeier and J. M. van Rooyen, "Opioid drugs and their receptors. A summary of the present state of knowledge.," *S. Afr. Med. J.*, vol. 66, no. 8, pp. 299–305, Aug. 1984.
- [77] N. R. Fahmy, "Nalbuphine in 'balanced' anesthesia: Its analgesic efficacy and hemodynamic effects," *Anesthesiology*, vol. 53, no. 3 SUPPL., pp. S66–S66, Sep. 1980.
- [78] M. R. Magruder, R. Christofforetti, C. A. Difazio, and G. M. Wyant, "Balanced

- Anesthesia with Nalbuphine Hydrochloride,” *Surv. Anesthesiol.*, vol. 25, no. 4, 1981.
- [79] A. Doenicke, J. Moss, W. Lorenz, and R. Hoernecke, “Intravenous morphine and nalbuphine increase histamine and catecholamine release without accompanying hemodynamic changes.,” *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 58, no. 1, pp. 81–89, Jul. 1995.
- [80] B. R. Hallett and G. A. Chalkiadis, “Suspected opioid-induced hyperalgesia in an infant,” *BJA Br. J. Anaesth.*, vol. 108, no. 1, pp. 116–118, Jan. 2012.
- [81] Z. Zylicz and M. Krajnik, “Hiperalgezja opioidowa jako problem w leczeniu bólu. Mechanizmy powstawania, rozpoznanie i leczenie,” *Palliat. Med. Pract.*, vol. 1, no. 1, pp. 16–23, 2007.
- [82] D. A. Tompkins and C. M. Campbell, “Opioid-induced hyperalgesia: Clinically relevant or extraneous research phenomenon?,” *Current Pain and Headache Reports*, vol. 15, no. 2. NIH Public Access, pp. 129–136, Apr-2011.
- [83] D. R. Jasinski and P. A. Mansky, “Evaluation of nalbuphine for abuse potential,” *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 13, no. 1, pp. 78–90, Jan. 1972.
- [84] J. E. Peachey, “Clinical observations of agonist-antagonist analgesic dependence.,” *Drug Alcohol Depend.*, vol. 20, no. 4, pp. 347–365, Dec. 1987.
- [85] S. C. Lee, J. J. Wang, S. T. Ho, and P. L. Tao, “Nalbuphine coadministered with morphine prevents tolerance and dependence.,” *Anesth. Analg.*, vol. 84, no. 4, pp. 810–815, Apr. 1997.
- [86] H. Misiólek, M. Cettler, J. Woroń, J. Wordliczek, J. Dobrogowski, and E. Mayzner-Zawadzka, “The 2014 guidelines for post-operative pain management,” *Anestezjol. Intens. Ter.*, vol. 46, pp. 235–260, 2014.
- [87] A.-M. Machata, H. Willschke, B. Kabon, S. C. Kettner, and P. Marhofer, “Propofol-based sedation regimen for infants and children undergoing ambulatory magnetic resonance imaging,” *Br. J. Anaesth.*, vol. 101, no. 2, pp. 239–243, Aug. 2008.
- [88] A.-M. Machata, B. Kabon, H. Willschke, D. Prayer, and P. Marhofer, “Upper airway size and configuration during propofol-based sedation for magnetic resonance imaging: an analysis of 138 infants and children,” *Pediatr. Anesth.*, vol. 20, no. 11, pp. 994–1000, Nov. 2010.
- [89] L. Brenner et al., “Caudal anaesthesia under sedation: a prospective analysis of 512 infants and children.,” *Br. J. Anaesth.*, vol. 104, no. 6, pp. 751–755, Jun. 2010.
- [90] B. J. Dalens, A. M. Pinard, D.-R. Létourneau, N. T. Albert, and R. J. Y. Truchon, “Prevention of emergence agitation after sevoflurane anesthesia for pediatric cerebral magnetic resonance imaging by small doses of ketamine or nalbuphine administered just before discontinuing anesthesia.,” *Anesth. Analg.*, vol. 102, no. 4, pp. 1056–1061, Apr. 2006.
- [91] S. Uezono et al., “Emergence agitation after sevoflurane versus propofol in pediatric patients.,” *Anesth. Analg.*, vol. 91, no. 3, pp. 563–566, Sep. 2000.
- [92] G. M. Woods, P. M. Parson, and D. K. Strickland, “Efficacy of nalbuphine as a parenteral analgesic for the treatment of painful episodes in children with sickle cell disease.,” *J. Assoc. Acad. Minor. Physicians Off. Publ. Assoc. Acad. Minor. Physicians*, vol. 1, no. 3, pp. 90–92, 1990.

- [93] C. Galeotti, E. Courtois, and R. Carbajal, "How French paediatric emergency departments manage painful vaso-occlusive episodes in sickle cell disease patients.," *Acta Paediatr.*, vol. 103, no. 12, pp. e548-54, Dec. 2014.
- [94] J. E. Beyer, "Judging the effectiveness of analgesia for children and adolescents during vaso-occlusive events of sickle cell disease.," *J. Pain Symptom Manage.*, vol. 19, no. 1, pp. 63–72, Jan. 2000.
- [95] I. D. Buchanan, M. Woodward, and G. W. Reed, "Opioid selection during sickle cell pain crisis and its impact on the development of acute chest syndrome.," *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 45, no. 5, pp. 716–724, Oct. 2005.
- [96] E. Nicolle, P. Devillier, B. Delanoy, C. Durand, and G. Bessard, "Therapeutic monitoring of nalbuphine: transplacental transfer and estimated pharmacokinetics in the neonate.," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 49, no. 6, pp. 485–489, 1996.
- [97] J. C. Thigpen, B. L. Odle, and S. Harirforoosh, "Opioids: A Review of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Neonates, Infants, and Children," *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, vol. 44, no. 5, pp. 591–609, 2019.
- [98] E. Görbe et al., "Perioperative analgesia of infants during the therapy for retinopathy of prematurity.," *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.*, vol. 16, no. 4, pp. CR186-189, Apr. 2010.
- [99] A. Benahmed-Canat et al., "Postsurgery analgesic and sedative drug use in a French neonatal intensive care unit: A single-center retrospective cohort study.," *Arch. Pediatr.*, vol. 26, no. 3, pp. 145–150, Apr. 2019.
- [100] B. Nasiłowska--Adamska, "Profilaktyka i leczenie zaburzeń przewodu pokarmowego towarzyszących chemioterapii i radioterapii," *Gastroenterol. Klin.*, vol. 4, no. 1, pp. 17–31, 2012.
- [101] E. Szalek, "Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej-istotny problem terapeutyczny w onkologii" ,*Farmacja współczesna* 2018; 11: 8-14.
- [102] E. Karolewska, Z. Kozłowski, T. Konopka, and M. Mendak, „Zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej w przebiegu białaczek u dzieci-obraz kliniczny”, *Dent. Med. Probl.* 2004, 41, 4, 675–681 ISSN 1644–387
- [103] F. Mazhari, A. S. Shirazi, and M. Shabzendehtar, "Management of oral mucositis in pediatric patients receiving cancer therapy: A systematic review and meta-analysis," *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 66, no. 3, p. e27403, Mar. 2019.
- [104] B. Nasiłowska-Adamska, "Profilaktyka i leczenie zaburzeń przewodu pokarmowego towarzyszących chemioterapii i radioterapii," *Gastroenterol. Klin. Postępy i Stand.*, vol. 4, no. 1, pp. 17–31, 2012.
- [105] R. V. Lalla, S. T. Sonis, and D. E. Peterson, "Management of Oral Mucositis in Patients Who Have Cancer," *Dental Clinics of North America*, vol. 52, no. 1. NIH Public Access, pp. 61–77, Jan-2008.
- [106] N. L. Schechter and G. A. Walco, "The potential impact on children of the CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain: Above all, do no harm," *JAMA Pediatrics*, vol. 170, no. 5. American Medical Association, pp. 425–426, 01-May-2016.
- [107] C. Eccleston et al., "Pharmacological interventions for chronic pain in children: an

- overview of systematic reviews,” *Pain*, vol. 160, no. 8, pp. 1698–1707, Aug. 2019.
- [108] T. E. Cooper, L. C. Heathcote, B. Anderson, M. C. Grégoire, G. Ljungman, and C. Eccleston, “Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer-related pain in children and adolescents,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2017, no. 7, pp. 1–21, Jul. 2017.
- [109] B. Zernikow et al., “Pain in pediatric oncology - Children’s and parents’ perspectives,” *Eur. J. Pain*, vol. 9, no. 4, p. 395, Aug. 2005.
- [110] S. M. M. Dezfouli and S. Khosravi, “Pain in child patients: A review on managements,” *Eur. J. Transl. Myol.*, vol. 30, no. 2, pp. 291–296, Jan. 2020.
- [111] A. Wren et al., “Multidisciplinary Pain Management for Pediatric Patients with Acute and Chronic Pain: A Foundational Treatment Approach When Prescribing Opioids,” *Children*, vol. 6, no. 2, p. 33, Feb. 2019.
- [112] P. R. Tutelman et al., “Pain in Children With Cancer: Prevalence, Characteristics, and Parent Management,” *Clin. J. Pain*, vol. 34, no. 3, pp. 198–206, Mar. 2018.
- [113] M. Forrest, “Assessment of pain: a comparison between patients and doctors,” *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 33, no. 3, pp. 255–256, 1989.
- [114] J. Rømsing, J. Møller-Sonnergaard, S. Hertel, and M. Rasmussen, “Postoperative pain in children: Comparison between ratings of children and nurses,” *J. Pain Symptom Manage.*, vol. 11, no. 1, pp. 42–46, 1996.
- [115] C. Brudvik, S. D. Moutte, V. Baste, and T. Morken, “A comparison of pain assessment by physicians, parents and children in an outpatient setting,” *Emerg. Med. J.*, vol. 34, no. 3, pp. 138–144, Mar. 2017.
- [116] M. W. Gunion, A. M. Marchionne, and C. T. M. Anderson, “Use of the mixed agonist-antagonist nalbuphine in opioid based analgesia,” *Acute Pain*, vol. 6, no. 1. Elsevier, pp. 29–39, 01 Jun. 2004.
- [117] C. B. Berde and N. F. Sethna, “Analgesics for the Treatment of Pain in Children,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 347, no. 14, pp. 1094–1103, Oct. 2002.
- [118] S. Akshat, R. Ramachandran, V. Rewari, Chandralekha, A. Trikha, and R. Sinha, “Morphine versus nalbuphine for open gynaecological surgery: A randomized controlled double blinded trial,” *Pain Res. Treat.*, vol. 2014, 2014.
- [119] Larsen D, Maani CV. Nalbuphine. 2020 May 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 30484997
- [120] W. Mędrzycka-Dąbrowska, “Zasady opieki nad pacjentem podczas stosowania analgezji nadzorowanej przez pacjenta i pielęgniarkę Principles of patient care during use analgesia,” *Anestezjol. i Ratow.*, vol. 9, pp. 223–229, 2015.
- [121] F. Porreca and M. H. Ossipov, “Nausea and vomiting side effects with opioid analgesics during treatment of chronic pain: Mechanisms, implications, and management options,” *Pain Medicine*, vol. 10, no. 4. Oxford Academic, pp. 654–662, 01-May-2009.
- [122] A. Orońska, “Działania niepożądane opioidów,” *Med. Paliatywna w Prak.*, pp. 155–163, 2008.
- [123] A. Kawecki and M. Krzakowski, “Chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and

- vomiting,” *Oncol. Clin. Pract.*, vol. 14, no. 2, pp. 53–61, 2018.
- [124] K. Różycki, J. Rapacz, J. Fichna, and P. Kosson, “Obowiązujące i projektowane metody leczenia zaparcé będących efektem ubocznym terapii bólu opioidami,” *Med. Rodz.*, vol. 21, no. 1A, Apr. 2018.
- [125] W. Leppert, T. Dzierżanowski, A. Stachowiak, A. Ciałkowska-Rysz, and J. Pyszkowska, “Zaparcie stolca u chorych na nowotwory – zalecenia postępowania Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej,” *Med. Paliatywna/Palliative Med.*, vol. 6, no. 3, pp. 1–10, 2014.
- [126] M. Czerwionka-Szaflarska, “Postępowanie w zaparciu czynnościowym stolca u dzieci i młodzieży,” *Forum Medycyny Rodzinnej* 2008, tom 2, nr 5, 349–357.
- [127] K. A. Teter, G. Viellion, and E. M. Keating, “Patient controlled analgesia and GI dysfunction,” *Orthop. Nurs.*, vol. 9, no. 4, pp. 51–56, 1990.
- [128] A. Osman, “(281) Does Intravenous Nalbuphine Decrease Urinary Retention Caused by Intrathecal Morphine? A Randomized Controlled Trial,” *J. Pain*, vol. 20, no. 4, p. S45, Apr. 2019.
- [129] P. D. Reiter and A. C. Clevenger, “Nalbuphine Reduces Opioid-Associated Urinary Retention in Pediatric Patients,” *Pediatr. Crit. Care Med.*, vol. 20, no. 5, pp. e240–e244, May 2019.
- [130] J. M. Malinovsky, J. Y. Lepage, G. Karam, and M. Pinaud, “Nalbuphine reverses urinary effects of epidural morphine: A case report,” *J. Clin. Anesth.*, vol. 14, no. 7, pp. 535–538, Nov. 2002.
- [131] A. M. Ibrahim, Z. Obaidi, G. Ruan, D. Adaramola, and S. Onguti, “Nalbuphine for opioid-induced urine retention,” *Annals of Internal Medicine*, vol. 169, no. 12. American College of Physicians, pp. 894–895, 18 Dec. 2018.
- [132] A. Galatian, G. Stearns, and R. Grau, “Świąd w chorobach tkanki łącznej i innych częstych chorobach cłkadowych,” *Dermatologia po Dyplomie*, vol. 20, pp. 75–83, 2010.
- [133] S. Szarvas, D. Harmon, and D. Murphy, “Neuraxial opioid-induced pruritus: A review,” in *Journal of Clinical Anesthesia*, 2003, vol. 15, no. 3, pp. 234–239.
- [134] H. Melo et al., “Itch induced by peripheral mu opioid receptors is dependent on TRPV1-expressing neurons and alleviated by channel activation,” *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, pp. 1–9, Dec. 2018.
- [135] Y. J. Thay, Q. Y. Goh, R. N. Han, R. Sultana, and B. L. Sng, “Pruritus and postoperative nausea and vomiting after intrathecal morphine in spinal anaesthesia for caesarean section: Prospective cohort study,” *Proc. Singapore Healthc.*, vol. 27, no. 4, pp. 251–255, 2018.
- [136] T. D. Tubog, J. L. Harenberg, K. Buszta, and J. D. Hestand, “Prophylactic Nalbuphine to Prevent Neuraxial Opioid-Induced Pruritus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials,” *J. Perianesthesia Nurs.*, vol. 34, no. 3, pp. 491–501.e8, Jun. 2019.
- [137] R. G. Jannuzzi, “Nalbuphine for Treatment of Opioid-induced Pruritus: A Systematic Review of Literature,” *Clinical Journal of Pain*, vol. 32, no. 1. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 87–93, 01 Jan. 2016.

- [138] N. Nakatsuka et al., “Intravenous nalbuphine 50  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  is ineffective for opioid-induced pruritus in pediatrics,” *Can. J. Anesth.*, vol. 53, no. 11, pp. 1103–1110, 2006.
- [139] J. Galinkin et al., “Recognition and management of iatrogenically induced opioid dependence and withdrawal in children,” *Pediatrics*, vol. 133, no. 1, pp. 152–155, 2014.
- [140] Włodzimierz Retka, “Methadone for withdrawal syndrome in paediatric intensive care,” *Anestezjol. Intens. Ter.* 2002: 34 (4) s.263-264,
- [141] J. A. Ávila-Alzate, J. Gómez-Salgado, M. Romero-Martín, S. Martínez-Isasi, Y. Navarro-Abal, and D. Fernández-García, “Assessment and treatment of the withdrawal syndrome in paediatric intensive care units: Systematic review,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 99, no. 5, p. e18502, Jan. 2020.
- [142] E. Ista, M. Van Dijk, C. Gamel, D. Tibboel, and M. De Hoog, “Withdrawal symptoms in critically ill children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: A first evaluation,” *Crit. Care Med.*, vol. 36, no. 8, pp. 2427–2432, 2008.
- [143] M. Krzakowski, “Nudności i wymioty związane z chemioterapią—obecne postępowanie,” *Onkol. w Prakt. Klin.*, pp. 16–21, 2013.
- [144] G. C. de Sousa, N. das Mercês, L. da Silva, and A. Macedo, “Pain management in children and teenagers during the hematopoietic stem cell post-transplant period: An integrative review,” *Enferm. Glob.*, vol. 18, no. 1, pp. 535–581, 2019.
- [145] J. P. Galvin, J. Paice, and J. Mehta, “Pain Following Hematopoietic Stem Cell Transplant: A Prospective Observational Study,” *Biol. Blood Marrow Transplant.*, vol. 21, no. 2, pp. S249–S250, Feb. 2015.
- [146] K. Mishima et al., “Lower limb pain following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Japanese children,” *J. Orthop. Sci.*, vol. 25, no. 4, pp. 682–687, Jul. 2020.
- [147] V. S. Mathur, J. Kumar, P. W. Crawford, H. Hait, and T. Sciascia, “A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nalbuphine ER tablets for uremic pruritus,” *Am. J. Nephrol.*, vol. 46, no. 6, pp. 450–458, Jan. 2018.
- [148] A. Hawi, H. Alcorn, J. Berg, C. Hines, H. Hait, and T. Sciascia, “Pharmacokinetics of nalbuphine hydrochloride extended release tablets in hemodialysis patients with exploratory effect on pruritus,” *BMC Nephrol.*, vol. 16, no. 1, Dec. 2015.
- [149] U. Pietsch et al., „Nasal nalbuphine analgesia in prehospital trauma managed by first-responder personnel on ski slopes in Switzerland: an observational cohort study”. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 29, 36 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13049-021-00852-y>
- [150] H. J. Wang et al., “Commonly used excipients modulate UDP-glucuronosyltransferase 2B7 activity to improve nalbuphine oral bioavailability in humans,” *Pharm. Res.*, vol. 31, no. 7, pp. 1676–1688, 2014.
- [151] J. Hauer and A. J. Houtrow, “Pain assessment and treatment in children with significant impairment of the central nervous system,” *Pediatrics*, vol. 139, no. 6, p. 20171002, Jun. 2017.
- [152] J. Wordliczek et al., “Pharmacotherapy of pain in cancer patients – recommendations of the Polish Association for the Study of Pain, Polish Society of Palliative Medicine, Polish

Society of Oncology, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy and Association of Polish Surgeons,” *Polish J. Surg.*, vol. 90, no. 4, pp. 51–80, Aug. 2018.

- [153] M. Schiller, A. Pyszora, and A. Gajewska, “Are the patients afraid of opioids? Pilot study of the patients with chronic cancer and non-malignant pain,” *Adv. Palliat. Med.*, vol. 6, no. 4, pp. 121–124, 2007.