

Léčba chronické bolesti u zánětlivých revmatických onemocnění

David Suchý^{1,2}, Jan Lejčko³

¹Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň

²Farmakologický ústav 2. LF UK, Praha

³Ambulance pro léčbu bolesti Kliniky anesteziologie a resuscitace LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Chronická bolest je velmi častý zdravotní problém a doprovází většinu zánětlivých revmatických onemocnění. Je to bolest, jejíž trvání obvykle přesahuje dobu 3 měsíců a standardní léčba je neúčinná. 40–60 % pacientů s chronickou bolestí nemá náležitou úlevu od bolesti. Klíčovým krokem je zhodnocení bolesti a jejího dopadu na funkční stav a úroveň psychosociálních vztahů. Zásadní význam má multidisciplinární přístup. Nezbytné je nasazení více léčebných metod současně. Nesteroidní antirevmatika (NSA) jsou široce využívána díky svému silnému analgetickému účinku, především v léčbě akutní bolesti, a díky antiflogistickému efektu v léčbě chronické zánětlivé bolesti. Dlouhodobé systémové podávání NSA může být provázeno řadou závažných nežádoucích účinků, které významně limitují možnosti dlouhodobé terapie NSA. Opioidy jsou v důsledku opiofobie nedostatečně využívanou léčebnou modalitou. Povědomí o možnostech léčby chronické bolesti a o bariérách, jež brání dosažení její náležité kontroly, jsou důležité nejen pro revmatology, ale rovněž pro internisty a praktické lékaře.

Klíčová slova: hodnocení bolesti – chronická bolest – nesteroidní antirevmatika – opiofobie – opioidy – paracetamol – revmatoidní artritida

Chronic pain therapy in inflammatory rheumatic diseases

Summary

Chronic pain is a common health problem related to most of inflammatory rheumatic disorders. It is pain that has persisted for at least 3 months and cannot be fully relieved by standard pain medication. 40–60 % of patients do not have adequate relief of their pain. Paramount in the management of chronic pain patients is assessment of the pain and its impact on physical and psychosocial functioning. Multidisciplinary and multimodal approach is of vital importance. Non-steroidal anti-rheumatic drugs (NSA) have been used mainly due to their strong analgesic effect, especially in the treatment of acute pain as well as their anti-inflammatory effect in the treatment of chronic pain. Long-term systemic administration of NSA may be associated with a number of serious side effects, which significantly limit NSA use in long term therapy. Due to opiophobia, opioids are insufficiently used treatment modality. Knowledge about pain and its management, as well as an awareness of barriers to effective pain therapy, are important not only for pain specialists but also primary care physicians.

Key words: chronic pain – non-steroidal antirheumatic drugs – opiophobia – opioids – pain assessment – paracetamol – rheumatoid arthritis

Úvod

Chronická bolest (CHB) doprovází většinu chronických zánětlivých revmatických onemocnění, je velmi častou příčinou návštěvy pacienta u lékaře a představuje velký zdravotnický problém. V Evropě trpí CHB 19 % populace [1]. Na rozdíl od akutní bolesti (AB) nemá CHB varovný charakter. Vlastní nemoc spojená s algickým syndromem již často odezněla nebo přešla do chronického stadia. Bolest v těchto případech vysloveně škodí, vede k utrpení, devastuje kvalitu života a má zhoubný

dopad na lidskou existenci. CHB může být definována jako bolest, jejíž trvání přesahuje obvyklý časový rámec trvání akutního onemocnění nebo očekávanou dobu hojení patologického stavu. Z formálního pohledu je to bolest trvající asi více než 3 měsíce. Neléčená AB má sklon k přechodu do chronického stadia. Vlastní příčinou bolesti může být trvalá stimulace nociceptorů v oblasti patologických tkáňových změn, např. při revmatoidní artritidě nebo osteoartróze, ale takovýto konkrétní morfologický nález není podmínkou pro perzis-

tenci CHB. U mnoha nemocných je CHB přítomna i bez identifikovatelné organické patologie (např. nezánětlivá bolest dolních zad).

Tuto situaci lze z dnešního pohledu vysvětlit změnami v CNS, jež vznikají v průběhu procesu vnímání bolesti a při přechodu akutní bolesti v chronickou. Nervový systém je dynamická struktura modulující převod bolestivé aferentace na několika úrovních. Klíčovou strukturou regulace bolestivé aferentace jsou zadní rohy míšni. Omylem by bylo pokládat bolest za pouhou nocicepci. V genezi bolestivého prožitku hrají zásadní roli paměť, emoce a řada dalších faktorů jako např. etnické vlivy. Změny v CNS ve smyslu neuroplasticity, periferní a centrální senzitivace, sekundární hyperalgie nejsou vidět, ale jsou pravděpodobně podkladem pro některé syndromy chronické bolesti. Jejich diagnostika není založena na laboratorních či radiodiagnostických důkazech (zatím spíše experimentálně je lze prokazovat pomocí PET a funkčního MRI), ale na základě vyhodnocení klinického stavu. K dispozici jsou dnes důkazy i o tom, že neléčená těžká forma CHB může vést až mozkové atrofii [2].

Nemocní s CHB jsou často velmi precizně vyšetřeni, přesto dominantní problém – bolest – zůstává nevyřešen nebo mu není věnována náležitá pozornost. Bolest dolních zad, kloubní bolesti a některé neuropatické bolesti jsou typické příklady pro CHB. Tito nemocní mají řadu společných znaků: depresivní ladění, chronickou spánkovou deprivaci, únavu, sníženou fyzickou a psychickou výkonnost, narušené sociální a rodinné vztahy, existenční a ekonomické problémy. Celkový obraz bývá tak typický, že rozvinutý syndrom CHB je dnes označován za onemocnění *sui generis* [3].

Jednotlivý léčebný postup bývá jen málokdy úspěšný. Ukázalo se, že léčba chronické nezišitelné bolesti je efektivní tehdy, je-li uplatňován multidisciplinární přístup. Tento princip je aplikován na pracovištích léčby bolesti (PLB), na nichž jsou soustřeďováni nemocní s CHB refrakterní na dosavadní léčbu. Jsou zde vytvářeny předpoklady pro spolupráci více odborníků. Důležité je, aby léčebný postup byl náležitě koordinován a individualizován. Léčba zaměřená jen na jeden aspekt CHB či jedinou léčebnou modalitu velmi pravděpodobně nepřinese dlouhodobý efekt [3].

Nejčastější diagnózy zahrnují kromě chronické bolesti dolních a horních zad osteoartrózu a zánětlivá revmatická onemocnění, ale i fibromyalgii a myofasciální syndrom.

Obecně léčbou CHB sledujeme tyto základní cíle: úlevu od bolesti, zlepšení spánku, zlepšení funkčního stavu a kvality života. V ideálním případě to zahrnuje i obnovení pracovní schopnosti. Zlepšení funkce znamená rovněž navození pocitu psychického zdraví, zlepšení často narušených rodinných a sociálních vztahů. Konečným výsledkem dobře vedené léčby je pak zlepšení kvality života [3].

Základním krokem úspěšného přístupu k CHB je zhodnocení algického stavu a stanovení diagnózy bolesti. Stanovení patofyziologického typu bolesti a její vlastní příčiny je vodítkem pro vhodný typ léčby. Nociceptivní

bolest vzniká aktivací nociceptorů při intaktním nervovém systému a relativně dobře reaguje na neopioidní a opioidní analgetika. Neuropatická bolest je způsobena patologickou aktivitou poškozených nervových struktur a vhodnější první volbou jsou antineuropatická agens. Některé typy CHB mají složitý původ a patří do kategorie smíšené bolesti zahrnující oba základní patofyziologické typy bolesti. Standardem je hodnocení intenzity bolesti pomocí numerické či vizuálně analogové škály. Ke kvalifikovanému posouzení CHB jsou nezbytné i dotazníkové metody umožňující hodnotit další důležité aspekty bolestivého stavu, jako je strategie zvládání bolesti, úroveň psychosociálních vztahů, rozsah funkčního deficitu, konzumace farmak a kvalitu života (např. Oswestry questionnaire, Brief pain inventory, SF-36). Nesmírně důležité je vyhodnotit, jak významný je podíl CHB v celkovém zdravotním stavu pacienta. V mnoha případech lze zjistit, že ačkoliv bolest hraje jednoznačně klíčovou roli, její léčba zůstává v pozadí zájmu lékaře a výsledkem je nedostačující kontrola bolesti se všemi důsledky [3].

Jaké terapeutické postupy můžeme uplatnit při léčbě chronické bolesti? Vhodné je rozčlenění na postupy nefarmakologické, farmakologické a invazivní.

Nefarmakologické postupy

▪ postupy rehabilitační medicíny:

- fyzikální techniky – elektroléčba (v léčbě bolesti se obzvláště uplatňuje TENS – transkutánní elektrická stimulace, často velmi přínosná u bolesti dolních zad), laser, ultrasonografie, aplikace tepla a chladu
- manuální techniky – zejména postupy manuální medicíny; vždy patří do rukou zkušeného odborníka!
- postupy z oblasti léčebné tělesné výchovy – škola zad, jóga apod

▪ alternativní postupy – akupunktura, akupresura, lidové léčitelství (léčivé byliny)

▪ režimová opatření – úprava životního stylu, redukce hmotnosti apod

▪ psychologické postupy – relaxační techniky (autogenní trénink, meditace, hluboké dýchání atd), hypnotické techniky, biofeedback a kognitivně-behaviorální terapie – provádí je psycholog zaměřený na problematiku chronické bolesti, psychologické postupy pomáhají nemocnému v odpoutání se od chronické bolesti a k osvojení strategie zvládání bolesti – zkušený klinický psycholog může odhalit významné psychosociální faktory uplatňující se v etiopatogenezi chronické bolesti a terapii pak lze cíleně zaměřit (bolest dolních zad je dnes považována za onemocnění, u něhož psychosociální etiologické faktory hrají rozhodující roli) [3]

Farmakologické postupy

Farmakoterapie je základem léčby bolesti. U chronické nenádorové bolesti (CHNNB) rozhoduje o výběru analgetika stejně jako u nádorové bolesti především intenzita bolesti. Postupuje se dle třístupňového analgetického žebříčku uvedeného v roce 1986 v Cancer Pain Relief. Látky

s analgetickým účinkem dělíme na neopioidní a opioidní analgetika.

Obecné zásady farmakoterapie bolesti [3]:

- volba a vedení analgetické léčby vychází z pacientova údaje o intenzitě a charakteru bolesti a z konkrétního klinického stavu – nerozhoduje biologický původ bolesti (nádorová, nenádorová), ale její intenzita
- při výběru léčiva z analgetického žebříčku se u AB uplatňuje postup „shora dolů“ (step down), u CHB postup „zdola nahoru“ (step up)
- u intenzivní AB je na místě parenterální podání analgetika, ev. i opioidu (např. anginózní bolest při AIM, renální a žlučnicková kolika), jinak má jednoznačnou přednost neinvazivní podávání analgetik – p.o., transdermálně, rektálně
- z hlediska časového faktoru jsou u AB nejvhodnější analgetika s rychlým nástupem účinku, u CHB se analgetika podávají podle časového plánu a předchází se tak rozvoji bolesti
- analgetika titrujeme proti bolesti a používá se nejnížší analgeticky efektivní dávka
- kombinace neopioidních a opioidních analgetik má aditivní účinek – aditivní efekt má i kombinace analgetik s adjuvantními analgetiky a paracetamolu s NSA, zásadně se nekombinují jednotlivá NSA (zvýšení riziko vedlejších účinků)
- analgetickou léčbu je nutno individualizovat z hlediska volby i dávky analgetika
- od počátku je nutná monitorace účinnosti léčby a vedlejších účinků analgetik, které je nutno razantně léčit
- u některých typů CHB je na místě pacienta vybavit zachrannou medikací k řešení průlomové a incidentální bolesti
- prospěšnost analgetické léčby by měla zřetelně převyšovat její vedlejší projev

Rozdělení analgetik:

- **neopioidní analgetika:**
 - analgetika-antipyretika
 - nesteroidní antirevmatika (NSA)
 - adjuvantní analgetika
- **opioidní analgetika**

Analgetika-antipyretika

Hlavním současným představitelem této skupiny analgetik je **paracetamol** (acetaminofen).

Paracetamol je analgetikem první volby, má dobrou tolerabilitu, nízkou toxicitu, je ho možno podávat v průběhu celé gravidity. Paracetamol je vhodný u seniorů a u pacientů, kteří užívají antikoagulační léky [4]. Nepůsobí protizánětlivě, protože v běžných terapeutických dávkách neinhibuje cyklooxygenázu na periférii, ale pouze v CNS. Proto u zánětlivé bolesti není jeho účinnost v monoterapii příliš vysoká. Centrálně působí na míšní úrovni, kde antagonizuje účinky substance P, brání aktivaci NMDA receptorů, ovlivňuje serotoninergní descendentní inhibiční systém, endogenní opoidní systém a izoformu cyklooxygenázy COX-3 v CNS [5,6]. Je dpo-

ručován jako lék první volby v léčbě osteoartrózy, ačkoliv jeho účinnost v této indikaci mnohdy není zcela uspokojivá. Obvyklá jednotlivá dávka samotného paracetamolu (500 mg per os) představuje u osob nad 50 kg hmotnosti podprahovou dávku (< 10 mg/kg). U osob s hmotností nad 60 kg je proto doporučována dávka 1 g paracetamolu [4,5]. Trvání analgetického účinku jednotlivé dávky paracetamolu podané perorálně je 4–5 hod. Maximální denní dávka jsou 4 g [4]. Pokud samotný paracetamol ani v dávce 1 g per os netlumí bolest dostatečně, je třeba volit jiné analgetikum, nebo použít kombinaci paracetamolu s dalšími látkami, např. se slabými opioidy (tramadol, kodein), nesteroidními antirevmatiky nebo pyrazolony. Někdy pomůže urychlení vstřebání paracetamolu z jeho rozpustných lékových forem, ev. injekční forma, která je ale využívána v léčbě akutních bolestí [3–6].

V léčbě osteoartrózy (OA) je paracetamol stále lékem první volby i přes poměrně nízkou účinnost [7,8] a riziko nežádoucích účinků spojené s vyššími dávkami [8,21]. Existují určité důkazy o možné gastrotoxicitě dávek paracetamolu překračujících 3 g denně. Pravidelná konzumace paracetamolu je dle jedné práce spojena s vyšším rizikem kardiovaskulárních příhod a hepatotoxicity [4,5,8].

Jeho použití u OA kolenního kloubu a kyčle se opírá o několik randomizovaných a kontrolovaných klinických hodnocení a jejich metaanalýzy, použití u OA rukou o jejich extrapolaci [6,17,18].

Analgeticky efektivní je i derivát pyrazolonu **metamizol** (noramidopyrin) a **propyfenazon**. Metamizol je v dávce 500 mg využíván v jednosložkovém přípravku Novalgin nebo v kombinovaném přípravku se spazmolytikem (oblíbený Algifen). Účinek metamizolu nastupuje do 30 min, obvyklá dávka je 4krát 500 mg [5]. Injekční forma bývá krátkodobě využívána jako součást analgetických infuzí k zmírňování vertebrogenních bolestí [4,5]. Propyfenazon je součástí kombinovaných přípravků Saridon a Valetol, které se liší v poměru jednotlivých složek. Dlouhodobou léčbu pyrazolony však nedoporučit s ohledem na řadu nežádoucích účinků, z nichž nejzávažnější je hematotoxicita, nefrotoxicita a kancerogenita ze vznikajících nitrosaminů. Při parenterálním podání metamizolu je třeba brát v úvahu nezanedbatelné riziko anafylaktických reakcí [4–6].

Nesteroidní antirevmatika

Nesteroidní antirevmatika (NSA) jsou široce používanou skupinou léčiv užívaných v léčbě revmatických chorob a jiných bolestivých stavů. NSA je ve světě soustavně léčeno pravděpodobně 30 milionů pacientů. Hlavní terapeutické účinky nesteroidních antirevmatik, stejně jako jejich hlavní nežádoucí účinky, jsou dány inhibicí cyklooxygenáz – enzymů, které syntetizují prostaglandiny (prostaglandiny a tromboxany). Ty jsou v organismu zodpovědné za řadu fyziologických funkcí a hrají i klíčovou roli v rozvoji zánětu. Podle afinity k cyklooxygenázám (COX) dělíme nesteroidní antirevmatika do 2 skupin:

- COX-nespecifická (neselektivní): tradiční NSA jako ibuprofen, naproxen, diklofenak, indometacin – inhibují obě formy cyklooxygenázy v různém poměru
- COX-2 specifické (koxiby): celekoxib, etorikoxib, parekoxib – inhibují téměř výhradně COX-2
- dříve existující skupina COX-2 preferenčních NSA, která zahrnovala nimesulid, meloxikam a etodolak, již není používána, neboť se neprokázalo, že by jejich bezpečnostní profil byl oproti nespecifickým NSA lepší [8]

Terapeutické účinky zavedených nesteroidních antirevmatik zahrnují účinek protizánětlivý, analgetický a anti-pyretický [6,8].

Klinická účinnost NSA nekoreluje pouze se stupněm inhibice cyklooxygenázy in vitro, na antiflogistickém působení se podílí i celá řada dalších mechanismů. Potlačují efekt bradykininu, inhibují syntézu cytokinů, leukotrienů, inhibují uvolňování superoxidových radikálů, uvolňování oxidu dusnatého, aktivitu polymorfonukleárů a další mechanismy [5].

NSA se podle analgetického žebříčku WHO používají zejména k léčbě bolesti I. stupně nebo v kombinacích se slabými nebo silnými opioidy k léčbě bolesti II. nebo III. stupně. Strategie léčby zánětlivých onemocnění by měla respektovat step down dávkování, tj. začínat vyššími dávkami NSA s postupným snižováním dávky dle stavu pacienta. Je třeba brát v úvahu fakt, že analgetický účinek nastupuje rychleji a při nižších dávkách než efekt protizánětlivý [4,5]. Může existovat i disociace mezi analgetickou a protizánětlivou účinností. Např. ibuprofen má výraznější analgetický účinek a slabý pro-

tizánětlivý, flurbiprofen vykazuje významný antiflogistický účinek [5].

Různé indikace NSA vyžadují volbu preparátu, který by maximálně respektoval diagnózu a celkový stav pacienta. Při výběru NSA je nutný individuální přístup, neboť odpověď pacientů na léčbu je z nejasných důvodů interindividuálně variabilní [5].

Při výběru NSA musíme respektovat:

- věk pacienta
- přidružená onemocnění
- konkomitantní medikaci

Před zahájením léčby NSA je vhodné stratifikovat pacienta podle gastrointestinálního, kardiovaskulárního a renálního rizika. Význam správné volby NSA se zvyšuje v situacích s nutností dlouhodobé léčby. Vhodná je znalost trvání analgetického účinku i biologického poločasu léčiv, který se může měnit v závislosti na věku, což platí zejména pro pirokikam, indometacin, ketoprofen [5]. Naopak v případě diklofenaku, aceklofenaku a ibuprofenu není poločas léčiva většinou významněji ovlivněn [5]. Jelikož analgetický účinek zpravidla předchází účinek antiflogistický, dochází k ovlivnění zánětu později a při vyšších dávkách NSA [5,8]. Zásadně se vyhýbáme kombinacím dvou různých NSA, jelikož kombinace nemá aditivní účinnost, ale výrazně narůstají komplikace [5].

Specifické COX-2 inhibitory (koxiby) byly vyvinuty s cílem minimalizovat GIT toxicitu NSA nejen v oblasti žaludku, ale celého GIT. To bylo prokázáno v registračních studiích koxibů, ale i metaanalýzami klinických hodno-

Tab. 1. Středně závažné a závažné lékové interakce NSA. Upraveno podle [10]

interagující léčivo	riziko interakce
antiagregancia (ASA, klopido-grel, prasugrel, tiklopidin, diopyridamol)	zvýšené riziko krvácení do gastrointestinálního traktu
kyselina acetylsalicylová	snížený antiagregační účinek aspirinu (ibuprofen)
antikoagulancia (hepariny, fondaparinux, warfarin, NOAC)	zvýšené riziko velkých krvácivých příhod
selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu	zvýšené riziko krvácení (zvláště do GIT), ekchymózy, petechie, epistaxe
venlafaxin, duloxetin, milnacipran	zvýšené riziko krvácení včetně život ohrožujících krvácení
cyklosporin A	potenciace nefrotoxicity cyklosporinu
metotrexát	zvýšené riziko metotrexátové toxicity (leukopenie, trombocytopenie, anémie, nefrotoxicita, GIT ulcerace)
ACEI, ARB	snížený antihypertenzní a natriuretický účinek
betablokátory	snížený antihypertenzní účinek
kalciové blokátory	snížený antihypertenzní účinek
kličková a tiazidová diuretika	snížený antihypertenzní a diuretický účinek
kalium šetřící diuretika	snížený diuretický efekt, hyperkaliemie, nefrotoxicita
deriváty sulfonylurey	zvýšené riziko hypoglykemie
ofloxacin, levofloxacin, norfloxacin	zvýšené riziko stimulace CNS a konvulzivních záchvatů
fenytoin	zvýšené riziko toxicity fenytoinu (ataxie, hyperreflexie, nystagmus, tremor), zejména u pacientů se sníženou funkcí ledvin

ASA – kyselina acetylsalicylová/acetysalicylic acid **NOAC** – nová antikoagulancia/new oral anticoagulants **ACEI** – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu/angiotensin-converting-enzyme inhibitor **ARB** – blokátoru receptoru pro angiotenzin II/angiotensin II receptor blockers

cení. Např. analýza 21 studií prokázala, že léčba celekoxibem byla snášena lépe než terapie naproxenem, ibuprofenem či diklofenakem, a to zejména s ohledem na výskyt dyspepsie, bolesti břicha, průjmů, či zácpy, tedy nejčastějších nežádoucích účinků spojených s podáváním NSA [9]. V pozdějším období byly u některých z nich zjištěny závažné nežádoucí účinky, např. kardiotoxicita (rofekoxibová aféra z roku 2004). V současné době je k dispozici celekoxib, etorikoxib a parekoxib, přičemž poslední z nich je prodrug (metabolizuje se na valdekokib) v parenterální formě a je určen pouze k léčbě akutní bolesti. Podávání COX-2 specifických inhibitorů je určeno zejména pro pacienty s anamnézou prodělané vředové choroby žaludku či duodena, s celkovou léčbou, nebo se současnou léčbou antikoagulačními léky.

Zejména v případě dlouhodobé léčby NSA je nutné brát v potaz **riziko lékových interakcí**. Většina NSA vykazuje vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny, což může vést ke kompetici o vazebné místo s jinými léky. Klasickým příkladem může být vytěsnění warfarinu se zvýšením volné frakce léčiva a následným zvýšením krváčivosti [5]. Závažná může být i interakce s perorálními

antidiabetiky s rizikem hypoglykemie či antihypertenziv s poklesem účinnosti léčby (tab. 1). Ibuprofen a naproxen inhibují antiagregační účinek kyseliny acetylsalicylové. Pro zachování účinnosti ASA je třeba užívat ibuprofen nejpozději 8 hod před podáním kyseliny acetylsalicylové nebo nejdříve 30 min po jejím užití, naproxen by měl být podáván až za 2 hod po podání kyseliny acetylsalicylové [8].

Nežádoucí účinky (NÚ) mají většinou charakter skupinových NÚ, které se vyskytují do určité míry po všech NSA a souvisejí s farmakodynamickým účinkem skupiny. Jejich rizikové faktory jsou známy (dávka NSA, délka léčby, pokročilý věk) a lze jim do určité míry předcházet. Jiné nežádoucí účinky NSA (krevní dyskrázie, závažné kožní reakce, jaterní poškození) jsou idiosynkratické reakce a jako takové jsou nepředvídatelné a nepreventabilní [11].

Závažné nežádoucí účinky zahrnují poškození žaludeční sliznice, nefrotoxicke působení v již poškozených ledvinách, hypertenzi, oddálení porodu, bronchokonstrikci, hepatální projevy toxicity, krvácení a aseptickou meningitidu. Kardiovaskulární bezpečnost je dalším diskutovaným problémem spojeným s léčbou NSA a zvýšené riziko kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod bylo od roku 2004 opakovaně přezkoumáváno.

Tab. 2. Rizikové faktory GI komplikací při léčbě NSA.
Upraveno podle [11]

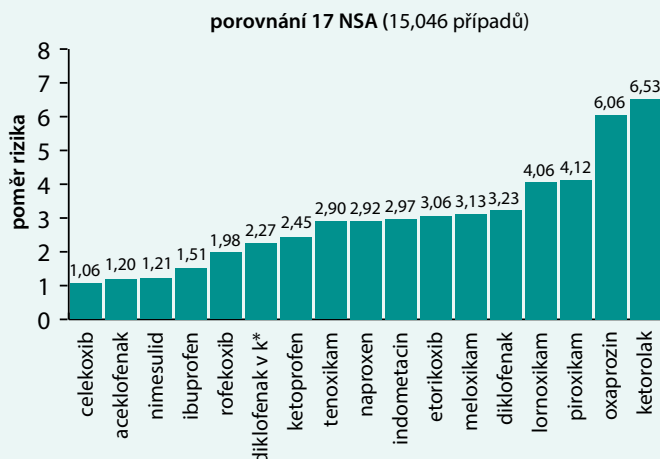
peptický vřed v anamnéze prokázaný endoskopicky	
věk > 60 roků	
současné užívání jiných farmak	nesteroidní antirevmatika antikoagulační glukokortikoidy antidepresiva skupiny SSRI
pohlaví muži vs ženy	
užívání alkoholu	
kouření	

*diklofenak v kombinacích

Tab. 3. Rizikové faktory vzniku renální insuficience při užívání NSA. Upraveno podle [11]

vyšší věk
dehydratace
preexistující onemocnění ledvin
jaterní onemocnění s ascitem
měštnavá srdeční slabost
současná léčba diuretiky, ACEI, hypalbuminémie
systémový lupus erythematoses

Graf. Riziko GIT komplikací při užívání NSA. Upraveno podle [14]



Stále nejzávažnějším nežádoucím účinkem NSA je poškození trávicího traktu, tzv. NSA indukovaná gastropatie s celou řadou rizikových faktorů (tab. 2). Pod tento pojem zahrnujeme:

- dyspeptické obtíže, bolesti břicha
- endoskopicky zjištělé léze, vředy, eroze, hemoragie
- komplikace: krvácení, perforace, komplikované vředy (PUB's – perforations, ulcerations, bleeding)

Větší riziko GIT nežádoucích účinků je spojeno s užíváním léčiv s dlouhým poločasem eliminace, resp. enterohepatickým oběhem nebo s užíváním lékových forem s postupným uvolňováním [11]. Dlouhodobí uživatelé NSA mají 1–4% roční incidenci gastroduodenálních perforací, vředů a krvácení (tzv. PUB – perforation, ulcers, bleeding). Nezanedbatelná je toxicita NSA i v dalších etážích GIT (NSA indukovaná enteropatie, kolopatie). Kanadská populační studie u starších pacientů prokázala, že relativní riziko hospitalizace při užívání NSA je signifikantně vyšší než u paracetamolu a že neselektivní NSA zvyšují riziko hospitalizace pro PUB dvojnásobně oproti celekoxibu [12]. U rizikových nemocných je však i užívání samotných koxibů spojeno s vyšším rizikem opakovaného krvácení (9 %), které lze redukovat současným podáváním inhibitorů protonové pumpy [13]. Porovnání toxicity NSA bylo i základním posláním tzv. SOS projektu (The Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) financovaného Evropskou komisí [14]. Výsledky byly získány formou metaanalýzy již publikovaných studií. Publikované výsledky ukazují na velmi dobrý gastrointestinální bezpečnostní profil celekoxibu a aceklofenaku, poněkud překvapivé je umístění meloxikamu, diklofenaku a zejména etorikoxibu (graf).

Všechna NSA snižují renální syntézu prostaglandinů, a vedou tak ke snížení exkrece sodíku, draslíku a ke snížení průtoku krve ledvinami. Rizikové faktory renální toxicity NSA jsou uvedeny v tab. 3 [11].

U osob s neexistujícím onemocněním jater nebo při souběžném podávání více potenciálně hepatotoxických léků může dojít k projevům závažné **hepatotoxicity**. Zvýšení aktivity jaterních enzymů bylo popsáno i v souvislosti s užíváním nimesulidu, který je t.č. doporučován pouze pro krátkodobou léčbu. Obecně lze konstatovat, že riziko hepatopatie není vysoké. Dle retrospektivní studie zahrnující více než 600 000 pacientů dojde k akutnímu jaternímu poškození u 3,7 uživatelů NSA ze 100 000 [11].

Další nežádoucí účinky se týkají možných **kardiovaskulárních komplikací** léčby nesteroidními antirevmatiky, zejména u predisponovaných osob (polymorbidní starší pacienti, hypertenze, srdeční selhání, otoky). Zvýšené kardiovaskulární riziko NSA se objevilo nejprve v souvislosti s koxiby, v současné době bylo toto riziko prokázáno v různé míře i pro neselektivní NSA, což potvrzuje většina epidemiologických prací z posledních let. Dle metaanalýzy publikované v roce 2006 je výskyt kardiovaskulárních příhod při dlouhodobém užívání

koxibů i nescifických NSA velmi podobný (1 % vs 0,9 %) [15].

Podle doporučení EMA je léčba koxiby kontraindikována u nemocných s anamnézou infarktu myokardu či cévní mozkové příhody [16]. Při porovnání klasických NSA je riziko vyšší zejména při užívání diklofenaku a vyšších (protizánětlivých) dávek ibuprofenu ($\geq 2\,400$ mg/den). V posledních letech byly publikovány práce ukazující, že kardiovaskulární riziko při užívání diklofenaku a vysokých dávek ibuprofenu se neliší od rizika při léčbě koxiby. V souladu s těmito nálezy jsou nyní diklofenak, aceklofenak a vysoké dávky ibuprofenu kontraindikovány u pacientů s ischemickou chorobou srdce i dolních končetin, cerebrovaskulárními příhodami či kongestivním srdečním selháním (NYHA II–IV) [38,39]. Vyšší kardiovaskulární riziko je všeobecně, s výjimkou naproxenu, spojeno s vyššími dávkami většiny tradičních NSA. Některá NSA (diklofenak) navíc zvyšují kardiovaskulární riziko už v průběhu prvních 3 měsíců léčby [18].

Současné podávání kyseliny acetylsalicylové vede k snížení kardiovaskulárního rizika u uživatelů celekoxibu, sulindaku, meloxikamu a indometacinu, tento protektivní účinek je snížen při současném užívání s ibuprofenem [8].

Použití nesteroidních antirevmatik u revmatoidní artritidy (RA)

Základem léčby RA jsou tzv. choroby modifikující léky (disease modifying antirheumatic drugs – DMARDs) – syntetické jako např. metotrexát, nebo biologické (TNF inhibitory, anti-CD-20 a další). NSA jsou součástí protizánětlivé léčby revmatoidní artritidy. Jejich efekt je symptomatický, dlouhodobě chybí vliv na progresi onemocnění či laboratorní hodnoty.

Efekt podání NSA u revmatoidní artritidy zahrnuje:

- ústup bolesti
- zkrácení ranní ztuhlosti
- zmírnění lokálního kloubního nálezu – artritidy
- zlepšení pohybové funkce postiženého kloubu
- zlepšení kvality života [8]

U zánětlivých revmatických onemocnění se snažíme maximálně účinně ovlivnit zánětlivou složku, proto v iniciační fázi léčby začínáme vyššími dávkami NSA zpravidla v kombinaci s DMARDs. Jelikož se zpravidla jedná o dlouhodobou léčbu, volíme preparát s ohledem na věk pacienta, s nižší gastrotoxicitou a minimem lékových interakcí. Po nástupu účinku DMARDs se snažíme dávku NSA detrahotovat na účinné minimum [8,17]

NSA v léčbě osteoartrózy

Osteoartróza (OA) je nejčastější indikací nesteroidních antirevmatik. K léčbě artrotických bolestí je jako základní lék doporučován paracetamol v dávce do 4 g denně (resp. 3 g denně jako bezpečnější alternativa dle FDA) a NSA až při jeho nedostatečné účinnosti [18,20]. V běžné klinické praxi v ČR jsou však NSA používána často jako iniciační léčba. Jejich účinnost má výrazné limity, ale přesto je oproti paracetamolu zhruba dvojnásobná.

NSA by měla být podávána v co nejnižších účinných dávkách co nejkratší dobu. Je doporučeno začínat s nižšími dávkami, přednost mají NSA s kratším poločasem, při delším podávání je vhodné používat NSA podle principu „on demand“. Je vhodné podávat NSA s co nejmeně negativním vlivem na metabolismus chondrocytů [8].

Za bezpečné se považuje kyselina tiaprofenová, nimesulid, meloxikam a celekoxib, naopak jako nejtoxickejší indometacin [8,19].

Ankylozující spondylitida

V léčbě ankylozující spondylitidy (AS) hrají NSA nezapomenutelnou roli, protože většina jiných terapeutických postupů s výjimkou cvičení a biologické léčby není v ovlivnění axiálního postižení příliš účinná. Opakovaně byl popsán velmi dobrý efekt indometacinu, z novějších NSA jsou k dispozici data z klinických studií pro naproxen, meloxikam, celekoxib a etorikoxib [8,17].

NSA jsou u AS především účinná u čistě axiálních forem AS. Dobrá reakce zánětlivého typu bolesti na nesteroidní antirevmatika je známým faktem, efekt NSA je u pacientů s ankylozující spondylitidou výrazně lepší v porovnání s pacienty s prostou „mechanickou bolestí zad“. NSA jsou v léčbě ankylozující spondylitidy signifikantně účinnější než placebo, léčba vede k rychlé úlevě od bolesti a ztuhlosti a vede i ke zlepšení funkčních schopností pacienta [8,17,18].

Otázkou zůstává, v jakém režimu NSA nemocnému podávat, zdali pouze při bolestech (tzv. on demand), nebo dlouhodobě pravidelně každodenně, u kterých naopak syntetické choroby modifikující léky a kortikosteroidy neúčinkují. Význam kontinuálního podávání NSA s ohledem na možný chorobu modifikující účinek (zpomalení RTG progresu onemocnění) zatím zůstává otevřeným problémem, dostupná data jsou kontroverzní [18].

Adjuvantní analgetika

Jsou to léčiva, u nichž je primární indikací jiný patologický stav než bolest. Patří sem některá antidepresiva, jež mají své místo v léčbě chronické neuropatické bolesti charakteru kontinuální dysestezie, jako např. bolestivá forma polyneuropatie provázející vaskulitidy (analgeticky účinný je amitriptylin a duloxetin). Tato léčiva jsou rovněž využívána v léčbě fibromyalgie. Antikonvulziva (gabapentin, pregabalin, karbamazepin, klonazepam, valproáty) jsou indikována zejména, pokud bolest má paroxysmální charakter (např. bolesti dolních zad s projevem radikulární iritace) [4–6,23].

Opioidní analgetika

Farmakologický účinek opioidních analgetik se rozvíjí obsazením opioidních receptorů. Nejvýznamnější je analgetický účinek, ale opioidy mají na lidský organizmus komplexní vliv.

U lidí se uplatňují 3 druhy opioidních receptorů: μ , κ a δ , přičemž ještě mohou existovat jejich podtypy (např. μ_1 a μ_2). Opioidní analgetika se liší ve své afinitě a vnitřní aktivitě vůči těmto receptorům, liší se i ve svých farma-

kinetických vlastnostech a významně se může uplatňovat i biogenetická predispozice. Všechny tyto faktory jsou příčinou vysoké variability v individuální odpovědi na opioidy a zároveň podkladem pro provedení tzv. rotace (záměny jednoho opioidu druhým pro nesnášenlivost nebo nedostatečnou účinnost prvního). Tramadol a tapentadol disponují duálním mechanismem účinku, tzn., že vedle stimulace opioidních receptorů inhibují zpětné vychytávání neurotransmiterů na nervové synapsi (noradrenalin u tapentadolu a serotonin a noradrenalin u tramadolu). Pravděpodobně tento princip účinku odpovídá za velmi dobrý efekt terapie tapentadolem jak u nociceptivní, tak u neuropatické bolesti. K dispozici je i kombinace oxykodon + naloxon: naloxon kompetuje s oxykodonem o vazbu na ovoidní receptory ve střevě, což vede k zachování jeho peristaltiky. Výsledkem je dosažení analgezie oxykodonem bez komitantičního utlumení střevní peristaltiky. Tento kombinovaný preparát je určen pro léčbu silné a velmi silné chronické bolesti, ale přetrvává opioidy indukovaná střevní dysfunkce. Lék je dostupný v dávkách 10/5, 20/10 a 40/20 mg, interval podávání je 1 tableta po 12 hod. Opioidní analgetika patří podobně jako paracetamol mezi nejbezpečnější analgetika. Opioidy nejsou toxické pro parenchymatózní orgány, hematopoézu, nezpůsobují gastropatii a nezasahují do funkce koagulačního systému. Jsou to analgetika vhodná pro polymorbidní pacienty [5,6]. Mohou sice způsobit různé NÚ (nevolnost, zvracení, obštipace, sedace, porucha kognitivních funkcí, pruritus), ale téměř žádný z nich při adekvátním terapeutickém postupu (tzn. zejména pozvolnou titrací proti bolesti) neohrožuje život pacienta. Riziko vzniku psychické závislosti (léková, chemická závislost, toxikomanie) u pacientů bez návykové anamnézy (alkohol, psychofarmaka, jiná závislost) je nízké. Každý pacient dlouhodobě léčený opioidy však musí být považován za fyzicky závislého [22,23]. Při náhlém přerušení léčby hrozí riziko vzniku abstinčního syndromu. Vznik tolerance na analgetický účinek není vážný problém léčby opioidy. Opioidy lze při intenzivní bolesti podávat i v průběhu gravidity. Pro plod je rizikové perinatální období, kdy je nebezpečí útlumu dechového centra. Dalším rizikem pro plod je dlouhodobé užívání opioidů matkou, v těchto případech je nutno počítat s fyzickou závislostí novorozence. Opioidy nejsou všelék, ale mají potenciál ovlivnit organickou bolest [23]:

- **slabé opioidy** ve srovnání se silnými opioidy mají sice slabší analgetický efekt, ale s jejich NÚ (nevolnost, obštipace, ovlivnění kognitivních funkcí atd.) je nutno rovněž počítat; farmakologicky jde o slabé μ agonisty (kodein, dihydrokodein), opioidy s duálním mechanismem účinku (tramadol) nebo smíšené agonisty-antagonisty (pentazocin) – použití agonistů-antagonistů a parciálních agonistů je limitováno stropovým efektem [23]
- **silné opioidy** jsou k dispozici v kvalitních lékových formách s postupným uvolňováním, z p.o. opioidů jsou to morfin, hydromorfon, oxykodon a tapentadol, z tran-

sdermálních opioidů je dostupný fentanyl a buprenorfin – nízké dávky silných opioidů jsou mnohdy pro pacienty s CHB přínosnější než maximální dávky slabých opioidů, u silných opioidů není již žádné preskripční omezení, může je předepsat každý lékař [23]

Náležité využití opioidů blokuje silně zakořeněný fenomén opiofobie, jehož zdrojem jsou mylné představy o vedlejších účincích opioidů a jejich indikacích (přetrvává názor, že opioidy jsou lékem konce života). Opiofobie představuje významnou bariéru ve využití opioidů v léčbě těžko ovlivnitelné CHB [3,5,23]. Neindikované podávání opioidů a nekritické dávkování však přináší problémy v podobě rozvoje syndromu závislosti, endokrinopatie (deplece testosteronu) a paradoxního abnormálního citu – hyperalgie. U chronické nenádorové bolesti se z klinického hlediska uplatňuje stropový efekt. Není vhodné překračovat středně vysoké dávky odpovídající přibližně 120 mg morfinových ekvivalentů denně. Vyšší dávkování opioidů již obvykle nepřispívá ke zlepšení kontroly bolesti [23]. Slabé i silné opioidy lze efektivně kombinovat s paracetamolem, NSA i adjuvantními analgetiky. U některých opioidů je třeba snižovat dávkování u jaterní insuficience (tramadol) nebo významné renální insuficience (zejména opioidy v tabletách s řízeným uvolňováním) [5,24]. K léčbě chronické bolesti je zcela nevhodný pethidin. Při opakovaném podávání nebo při renálním selhání se může v organismu kumulovat jeho metabolit norpethidin, který má asi poloviční analgetický efekt pethidinu, ale delší biologický poločas 8–12 hod. Norpethidin je toxický a má konvulzivní a halucinogenní účinky, které nemohou být antagonisty opioidních receptorů, jako je naloxon nebo naltrexon, a jsou pravděpodobně výsledkem anticholinergní aktivity norpethidinu [24,25].

Závěr

Léčbě chronické bolesti není stále věnována náležitá pozornost. Tišení bolesti je zodpovědností nejen revmatologa a algeziologa, ale i každého jiného lékaře. Léčba CHB je obtížná, dlouhodobá a je velmi důležité stanovit splnitelné cíle při minimalizaci nežádoucích účinků a potenciálních lékových interakcí. Pokud se nedaří dosáhnout uspokojivé úlevy od bolesti, měl by pacient být směřován na specializované PLB, na němž je možno poskytnout interdisciplinární koordinovaný léčebný postup.

Literatura

- Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10(4): 287. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>>.
- Buckalew N, Hairt MW, Morrow L et al. Chronic pain is associated with brain volume loss in older adults. Preliminary evidence. *Pain* 2008; 9(2): 240–248. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4637.2008.00412.x>>.
- Lejčko J. Možnosti léčby chronické bolesti. *Med Pro Praxi* 2009; 6(3): 150–154. Dostupné z WWW: <<https://www.medicinaproxaxi.cz/pdfs/med/2009/03/08.pdf>>.

- Hakl M, Lejčko J, Kozák J. Neopioidní analgetika. In: Hakl M et al. Léčba bolesti: současné přístupy k léčbě bolesti a bolestivých syndromů. 2nd ed. Mladá fronta: Praha 2013. ISBN 978–80–204–2902–5.
- Opavský J. Lékové skupiny ve farmakoterapii bolesti. In: Opavský J. Bolest v ambulantní praxi: od diagnózy k léčbě častých bolestivých stavů. Maxdorf: Praha 2011. ISBN 978–80–7345–247–6.
- Šléglová O. Analgetika. In: Pavelka K et al. *Revmatologie*. Maxdorf: Praha 2012. ISBN 978–80–7345–295–7.
- Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet* 2017; 390(10090): e21–e33. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31744-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31744-0)>.
- Olejárová M. Současné postavení nesteroidních antirevmatik v terapii revmatických onemocnění. *Remedia* 2013; 23(6): 416–421.
- Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(7):1359–66. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2011.581274>>.
- Křiška M, Rybář I, Rovenský J. Interakce nesteroidových antiflogistik a analgetik. *Klin Farmakol Farm* 2004; 18(2): 108–110.
- Suchý D, Hromádka M. Analýza rizik léčby bolesti nesteroidními antirevmatiky a paracetamolem. *Bolest* 2015; 18(2): 81–87.
- Rahme E, Barkun A, Nedie H et al. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(4): 872–882. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/1/j.1572-0241.2008.01811.x>>.
- Chan FK, Wong VW, Suen BY et al. Combination of cyclooxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for preventive of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: A double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369(9573): 1621–1626. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60749-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60749-1)>.
- Safety of non steroidal antiinflammatory drugs. SOS final report 2012. Dostupné z WWW: <<http://www.sos-nsaids-project.org>>.
- Kearney PM, Baigent C, Godwin J et al. Do selective cyclooxygenase inhibitors and traditional non steroidal antiinflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332(7553): 1302–1308. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.332.7553.1302>>.
- Opinion of the committee for medicinal products for human use pursuant to article 5(3) of regulation (ec) no 726/2004, for non-selective non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). EMEA/CHMP410051/2006. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/01/WC500054342.pdf>.
- Horák P. Místo naproxenu mezi ostatními nesteroidními antirevmatiky používanými v léčbě bolesti a zánětu u nejčastějších revmatických chorob. *Interní Med* 2015; 17(5): 259–263.
- Bhala N, Emberson J, Merhi A et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382(9894): 769–779. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9)>.
- Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu osteoartrózy kolenních, kyčelních a ručních kloubů. *Čes Revmatol* 2012; 20(3): 138–157.
- Huskinson EC, Berry H, Gishen P et al. Effects of antiinflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee. LINK Study Group. Longitudinal Investigation of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Knee Osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995; 22(10): 1941–1946.
- Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu ankylizující spondylitidy. *Čes Revmatol* 2012; 20(1): 4–11.
- FDA. Drug safety information. Informace dostupné z WWW: <[http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/information by drug class/ucm165107.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/information%20by%20drug%20class/ucm165107.htm):2009>.
- Portenoy RK. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11(4): 203–217.

24. Lejčko J, Machart S, Skalková H et al. Dlouhodobá léčba opioidy u chronické nenádorové bolesti. *Bolest* 2003; 6(3): 146–154.
25. Slíva J. Opioidní analgetika. In: Slíva J, Müller Závalová V, Patočková J. *Moderní farmakoterapie pro první linii*. Axonite: Praha 2015. ISBN 978–80–88046–00–4.
26. Hess L. Pethidin slaví 70 let. *Remedia* 2009; 19(3): 213–214.

prim. MUDr. David Suchý, Ph.D.

✉ suchyd@fnplzen.cz

Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň

www.fnplzen.cz

Doručeno do redakce 2. 10. 2017

Přijato po recenzi 19. 11. 2017

errata et corrigenda

Ve Vnitř Lék 2018; 64(1) bylo na str. 89 v rubrice recenze nedopatřením uvedeno u recenzované publikace Endokrinologie špatné křestní jméno jednoho z editorů. Správné křestní jméno je Václav. Tímto se jménem redakce váženému panu profesorovi Václavu Hánovi hluboce omlouváme a prosíme laskavé čtenáře, aby si tuto chybu opravili.