

PREHLADNÝ REFERÁT

**FARMAKOTERAPIA CHRONICKEJ NENÁDOROVEJ
MUSKULOSKELETÁLNEJ BOLESTI NESTEROIDOVÝMI
ANTIFLOGISTIKAMI**

I. RYBÁR, J. ROVENSKÝ

**THE PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC NONCANCER
MUSCULOSKELETAL PAIN BY NONSTEROIDAL
ANTIINFLAMMATORY DRUGS**

Výskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany
Riaditeľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.

Súhrn

Práca podáva základný prehľad o patofyziológii bolesti a mechanizme účinku nesteroidových antiflogistík. Indikačné spektrum nesteroidových antiflogistík predstavuje zápal a bolesť. Tieto lieky sa indikujú v liečbe chronickej nenádorovej nociceptívnej bolesti miernej a strednej intenzity. Môžu sa uplatniť spolu so slabými a silnými opioidmi aj v liečbe nádorovej bolesti. Ich účinok sa uplatňuje prevažne na periférii, no u niektorých z nich sa zaznamenalo aj isté centrálné pôsobenie. Mechanizmus ich účinku spočíva v anti-dematóznom pôsobení a desenzitizácii nociceptorov v dôsledku inhibície prostaglandínov. Prostaglandíny sú zápalové mediátory, ktoré priamo senzitivizujú nociceptory. V liečbe bolesti sa uprednostňujú nesteroidové antiflogistiká výraznejšie inhibujúce cyklooxygenázu-2, s krátkym plazmatickým eliminačným polčasom a dostupné v rôznych aplikačných formách.

Kľúčové slová: bolesť, nesteroidové antiflogistiká.

Summary

This study is a basic survey of the pathophysiology of pain as well as the mechanism of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. The main indications for using nonsteroidal antiinflammatory drugs are inflammation and pain. These drugs are indicated in the therapy of chronic noncancer nociceptive pain of mild or moderate intensity. They can also be of use for the treatment of cancer pain when taken alone or in combination with weak or strong opioids. Nonsteroidal antiinflammatory drugs are peripheral acting drugs, though some efficacy has been recorded in few of them. The mechanism of their action is the inhibition of cyclooxygenase, the enzyme catalyzing the conversion of arachidonic acid to the endoperoxide precursors of prostaglandins. Prostaglandins are inflammatory mediators known to directly sensitize peripheral nociceptors. In the therapy of chronic noncancer nociceptive pain are recommended NSAIDs with short-elimination half-life and with selective COX-2 inhibition.

Key words: pain, nonsteroidal antiinflammatory drugs.

Nesteroidové antiflogistiká (NSA) patria medzi lieky prvej voľby v liečbe artritídy aj ďalších zápalových afekcií lokomočných ústrojov (tenosynovitídy, burzitídy, enteazitídy). Predstavujú skupinu liekov, ktoré napriek rôznej chemickej štruktúre majú spoločné farmakodynamické vlastnosti (tab. 1), farmakokinetické vlastnosti (tab. 2) aj spoločný klinický účinok (tab. 3).

Blokádou indukovateľnej izoformy enzýmu cyklooxygenázy (COX-2) sa vysvetľuje inhibícia tvorby prostaglandí-

nov zúčastňujúcich sa na patogenéze zápalu a tvorbe bolestivých vzruchov. Mechanizmus ich protizápalového a analgetického pôsobenia je teda spojený s inhibíciou COX-2 (1).

Inhibícia konštitučnej izoformy cyklooxygenázy (COX-1) sa zasa spája s výskytom nežiaducich prejavov. COX-1 riadi tvorbu troficky účinkujúcich prostaglandínov v gastrointestinálnych slizniciach, obličkovom parenchýme a trombocytoch a ich nedostatok vyvolaný aplikáciou NSA zodpovedá za vznik komplikácií v týchto lokalitách (2).

Tab. 1. Farmakodynamické vlastnosti NSA.

Blokáda cyklooxygenázy
blokáda COX-2 protizápalový a analgetický účinok
blokáda COX-1 vznik nežiaducich prejavov
Protizápalový účinok mimo cyklooxygenázy
blokáda NADPH oxidázy
blokáda oxidatívnej fosforylácie
blokáda membránového transportu aniónov
vychytávanie voľných radikálov

Tab. 2. Farmakokinetické vlastnosti NSA.

Rýchla absorpcia po p.o. aplikácii
Rýchla metabolizácia v pečeni
Silná väzba na albumíny
Akumulácia v mieste zápalu
Akumulácia v synoviálnej tekutine

Tab. 3. Spoločný klinický účinok NSA.

Zmiernenie bolesti
Skrátenie rannej stuhnutosť
Ústup lokálnych zápalových prejavov
Zlepšenie kĺbovej funkcie
Optimalizácia kvality života

Vo farmakoterapii reumatických chorôb sa v minulosti pri liečbe NSA uprednostňoval ich antiflogistický účinok pred inými účinkami. Postupné objavenie nových poznatkov a vzťahov v oblasti patofyziológie bolesti (3) umožnilo rozšíriť indikačné spektrum týchto liekov, ktoré v súčasnosti presahuje hranice odboru reumatológia a umožňuje ich využitie aj v ďalších oblastiach medicíny, predovšetkým v ortopédii, internej medicíne, traumatológii, neurológii, stomatológii.

PATOFYZIOLÓGIA BOLESTI

Bolestivé vzruchy vznikajú v oblasti lokomočných štruktúr depolarizáciou na úrovni voľných nervových zakončení alebo špeciálnych receptorov typu cylindrických Paciniho, globulárnych Ruffiniho alebo vretenovitých Golgiho teliesok. Depolarizácia v týchto receptoroch alebo voľných nervových zakončeniach vedie k vzniku bolestivého podnetu a je dôsledkom mechanického, termického alebo chemického podráždenia. Môže vznikáť ťahom, tlakom, zmenami telesnej teploty alebo pôsobením chemických látok (prostaglandínov, bradykinínu, sérotonínu, zmenami koncentrácie draslíkových alebo vodíkových iónov) (4, 5).

V rôznych oblastiach lokomočných štruktúr sa nachádzajú rôzne typy receptorov bolesti. Receptorové telieska sa väčšinou nachádzajú vo väzivových periartikulárnych oblastiach, kým voľné nervové zakončenia sa častejšie nachádzajú v kĺbovom puzdre, šľachách, ligamentách, fasciách a perioste. Senzorické receptory, ktoré disponujú schopnosťou reagovať na poškodenie tkaniva alebo na prítomnosť potenciálne škodlivých vplyvov, sa označujú ako nociceptory.

Zásadne sa rozlišujú dva typy receptorov s nociceptívnymi vlastnosťami:

- vysokoprahové mechanoreceptory reagujúce výlučne na silné mechanické podnety,
- polymodálne receptory reagujúce na širokú paletu termických, chemických, ale aj mechanických vplyvov (8).

Aktivitu senzorického receptora nemožno chápať ako statickú funkciu, pretože závisí od procesov a vplyvov odohrávajúcich sa v jeho okolí, pričom zmenami v okolí receptora sa jeho reaktivita môže dynamicky meniť. Senzitizácia receptorov predstavuje proces, pri ktorom pôsobenie vybraných faktorov, ako napríklad lokálnej acidózy, zmeny koncentrácie draslíka, ale aj uvoľnenie niektorých zápalových mediátorov, dokážu znižovať prah vzrušivosti nociceptorov.

Aferentné nervové vlákna, ktoré vedú vzruchy z nociceptorov do vyššie položených centier, obsahujú vlákna Abeta, Adelta a C (9). Tvoria prvý neurón dráhy bolesti. Vlákna Abeta sú obalené hrubou vrstvou myelínu, majú pomerne dobrú vodivosť (30 m/s) a zvyčajne vedú vzruchy vznikajúce v receptoroch s kapsulou, ktoré detegujú taktilnú alebo palpačnú citlivosť. Vlákna Adelta a C vedú obyčajne vzruchy, ktoré vznikajú vo voľných nervových zakončeniach. Uvedenými vláknami prechádza väčšina bolestivých vzruchov. Vlákna Adelta sú obalené tenkou vrstvou myelínu a ich rýchlosť vedenia je približne 15 m/s, nemyelinizované vlákna C majú nízku vodivosť približne 2,5 m/s. Jadrá nervových buniek vedúcich bolestivé vzruchy sú uložené v zadných rohoch miechy. V tejto oblasti sa vzruchy prepájajú na projekčné neuróny (tractus spinothalamicus, tractus spinoreticularis), na excitačné alebo inhibičné interneuróny. Proces prepájania bolestivých vzruchov v synapsách medzi prvým a druhým neurónom dráhy bolesti je sprostredkovaný rôznymi neurotransmitermi. Na úrovni spinálnej miechy majú dôležitú funkciu v tomto procese excitačné aminokyseliny — kyselina glutámová, aspartátová a substancia P. Neurotransmitery sa môžu uvoľňovať z periférnej alebo centrálnej časti synaptického zakončenia. Uvoľnenie substancie P je dôsledkom aktivácie vlákien C. Substancia P obsadzuje neurokinínové receptory (NK-1). Kyselina glutámová pôsobí cez AMPA (alfaamino-3-hydroxy-5-metylizoxazol) a NMDA (N-metyl-D-aspartát) receptory. V zvieracích modeloch zápalovej bolesti sa zistilo, že inhibícia NK-1 a NMDA receptorov sa spája s analgéziou (8).

Podobne ako vzrušivosť nociceptorov aj vzrušivosť synaptických spojení na úrovni spinálnej miechy môže byť ovplyvnená rôznymi faktormi, predovšetkým prostaglandínmi, oxidom dusnatým, opioidmi a adrenergickými agonistami. Vzrušivosť spinálnych synáps zvyšujú prostaglandíny a NO, kým alfa₂-adrenergické agonisty a agonisty opioidových mí-receptorov majú vyznačený analgetický účinok v dôsledku presynaptickej inhibície uvoľnenie neurotransmiterov vlákien C a postsynaptickej inhibície uvoľnenia časti dráhy bolesti.

Druhý neurón dráhy bolesti sa končí v talamických jadrách centrálného nervového systému. Bolesťivé vzruchy dosahujú talamus prostredníctvom tractus spinothalamicus. Tractus spinothalamicus sa delí na mediálnu a laterálnu časť. Vlákna laterálnej časti sa končia v laterálnych jadrách talamu (nucleus ventrobasis a v zadnej skupine jadier). Vzruchy, ktoré vedú, sa pomerne rýchlo prepájajú do 3. časti dráhy bolesti a cez tractus thalamocorticalis sa dostávajú do kôrovej oblasti mozgu. Úlohou tejto tzv. „laterálnej dráhy bolesti“ je sensoricko-diskriminačná funkcia, predovšetkým lokalizácia a identifikácia nociceptívnych vzruchov. Mediálna časť nervových vlákien z tractus spinathalamicus sa končí v intralaminárných jadrách talamu a predstavuje tzv. „mediálny systém bolesti“. Táto časť má spojenie s retikulárnou formáciou mozgového kmeňa, kde sa končí tractus spinoreticularis. „Mediálnym systémom bolesti“ sa vedú vzruchy vznikajúce v hlbokých tkanivových, ale aj v muskuloskeletálnych receptoroch. Tieto vzruchy sa vedú pomalšie ako v „laterálnom systéme bolesti“ a nepreukazujú somatotopickú organizáciu — nie sú tak presne lokálne ohraničené ako vzruchy vedené „laterálnym systémom bolesti“ (8).

NSA VO FARMAKOTERAPII BOLESTI

Analgetický účinok NSA sa uplatňuje prevažne na periférii. Prostredníctvom svojho antiedematózneho účinku znižujú NSA možnosť dráždenia mechanoreceptorov tlakom a ťahom poškodených tkanív. Súčasne v dôsledku inhibície syntézy prostaglandínov znižujú vzrušivosť nociceptorov a súčasne znižujú vzrušivosť na úrovni spinálnych synaptických zakončení. Napriek uvedenému nie všetky druhy účinných látok spomedzi NSA sú výhodné v liečbe bolesti, aj keď môžu byť výhodné v liečbe zápalu. NSA sú indikované v liečbe nociceptívnej bolesti. Nociceptívna bolesť vzniká a udržiava sa dráždením nociceptorov chemickými, mechanickými a termickými podnetmi. Pri reumatických chorobách je dôsledkom zápalu alebo poškodenia tkanív. Jej príkladom popri bolesti sprevádzajúcej osteoartrózu a reumatoidnú artritídu je pooperačná a posttraumatická bolesť. NSA neposkytujú úľavu pacientom s neuropatickým typom bolesti. Neuropatická bolesť je zapríčinená ekto-pickou aktivitou v oblasti periférnych nervov alebo v centrálnom ner-

Tab. 4. Faktory ovplyvňujúce variabilitu účinku NSA.

Fyzikálne a chemické vlastnosti účinnej látky
Farmakodynamika
Farmakokinetika
Forma aplikácie, veľkosť dávky, doba aplikácie
Eliminácia z organizmu
Variabilita základnej choroby
Nežiaduce prejavy

vovom systéme. Vzniká poškodením periférnych nervových alebo centrálnych nervových dráh a nie je udržiavaná zápalom alebo poškodením tkanív. V jej liečbe sa uplatňujú antiepileptiká, antidepresíva, inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, ale aj metamizol alebo tramadol. Príkladom neuropatických bolesti sú neuralgia trigeminu, postherpetická neuralgia, alkoholová a diabetická neuropatia, fantómová bolesť, bolesť udržiavaná sympatikom — algodystrofický syndróm a bolesť sprevádzajúca úžínové syndrómy. V konkrétnych prípadoch môže muskuloskeletálna bolesť pozostávať z nociceptívnej aj neuropatickej zložky, čo vyžaduje vyššie nároky pri rozpoznávaní príčin bolesti.

Je známe, že protizápalový aj analgetický účinok NSA je značne vyriabilný a môže byť ovplyvnený viacerými faktormi (tab. 4).

Z hľadiska liečby bolesti sa za výhodné považujú NSA, ktoré:

- sa dobre rozpúšťajú vo vode i tukových rozpúšťadlách, t.j. dobre prenikajú biologickými membránami,
- výraznejšie blokujú COX-2 a menej COX-1,
- na základe dokázanej lineárnej závislosti medzi veľkosťou dávky a účinkom dokážu rýchlo dosiahnuť vyššiu koncentráciu v organizme,
- sa rýchlejšie eliminujú z organizmu a umožňujú dávku v prípade potreby niekoľkokrát denne opakovať bez rizika kumulácie v organizme.

Z toho vyplýva, že látky s nízkou rozpustnosťou v tukových rozpúšťadlách, nízkou inhibíciou COX-2 v terapeutických dávkach, v aplikačných formách s retardovaným alebo dlhodobou udržiavajúcim účinkom, ktoré majú pomalý nástup účinkov alebo dlhý plazmatický eliminačný polčas, nemusia mať terapeutické spektrum výhodné pre liečbu bolesti. Analgetický účinok NSA sa očakáva už po prvej dávke, na rozdiel od protizápalového účinku, ktorý sa dosahuje kontinuálnym podávaním počas 7—14 dní. Z účinných látok, ktoré sa osvedčili v liečbe chronickej nenádorovej muskuloskeletálnej bolesti možno predstaviť kyselinu acetylsalicylovú a ibuprofen. Použitie kyseliny acetylsalicylovej je v súčasnosti vzhľadom na vysoký výskyt nežiaducich prejavov, v analgetických (denná dávka do 2000 mg) aj anti-flogistických indikáciách (denné dávky nad 2000 mg) obmedzené. Pričom dôraz sa v súčasnosti kladie na využitie jej antiagregačných vlastností (denná dávka od 30 mg do 200

mg). Z analgetických aj antiflogistických indikácií bola kyselina acetylsalicylová vytlačená a nahradená bezpečnejšími neacetylovanými salicylanmi a nesalicylovými NSA. Z nich sa v súčasnosti využívajú hlavne ibuprofen a diklofenak sodný. Ibuprofen v obdukovaných tabletách po 200 mg sa v súčasnosti pokladá za osvedčené štandardné NSA vhodné pre liečbu bolesti (9, 10). Analgetické sú denné dávky ibuprofenu do 1200 mg denne, vyššie dávky pôsobia proti-zápalovo.

Od NSA vhodného pre liečbu bolesti sa vyžaduje rýchly nástup účinku, čo uprednostňuje tie NSA, ktoré sú popri perorálnej aplikačnej forme dostupné aj vo formách rektálnych alebo parenterálnych alebo také perorálne aplikačné formy, ktoré majú schopnosť rýchlej absorpcie dostatočného množstva účinnej látky. Ďalšími požadovanými vlastnosťami je spoľahlivá inhibícia COX-2, rýchly plazmatický eliminačný polčas umožňujúci opakovanie dávky v priebehu dňa podľa potreby bez nebezpečia kumulácie v organizme a vítaným je popri periférnom aj centrálny analgetický účinok.

Pozornosť sa však v súčasnosti sústreďuje na niektoré účinné látky, ako sú tie isté soli diklofenaku a ketoprofen, pretože sa zistilo, že disponujú požadovanými vlastnosťami, ktoré ich predurčujú pre liečbu bolesti:

- diklofenak draselný (Voltaren Rapid, výrobca Novartis)
 - lepšia rozpustnosť v porovnaní s diklofenakom sodným a rýchlejší nástup účinku po perorálnej aplikácii,
- kyselina diklofenaková (Voltaren D, výrobca Novartis)
- dispergovateľná forma s lepšou rozpustnosťou a rýchlejšim nástupom účinku po perorálnej aplikácii,
- diklofenak epolamín (Flector, výrobca IBSA) — schopnosť prekročenia kritickej koncentrácie v roztoku, tvorba hypersaturovaného roztoku, rýchlejšie dosiahnutie vyššej sérovej koncentrácie po perorálnej aplikácii,
- ketoprofen (Profenid, výrobca Aventis, Ketonal, výrobca Lek) — popri periférnom aj centrálnom pôsobení, dostupnosť vo všetkých aplikačných formách, perorálnych, rektálnych aj parenterálnych.

Vo Výskumnom ústave reumatických chorôb v Piešťanoch sme mali možnosť overiť účinok kyseliny diklofenakovej (Voltaren D, výrobca Novartis) v liečbe bolestivého vzplanutia pri osteoartróze (rúk, kolien, bedrových kĺbov, diagnostikovanej podľa kritérií ACR 1989—1991) v otvorenej klinickej štúdiu u 115 chorých. Intenzitu bolesti sme posudzovali pomocou vizuálnej analógovej stupnice pred liečbou a 15, 30, 45, 60, 120 a 180 min po aplikácii prvej dávky kyseliny diklofenakovej 46,5 mg a následne po 3 dňoch liečby dávkou 3x46,6 mg, t.j. 3x1 tbl denne. Zistilo sa, že analgetický účinok sa dokázal už po 30 minútach od

aplikácie preukazným znížením hodnôt vizuálnej analógovej stupnice oproti stavu pred liečbou a udržal sa v priebehu 3 dní nárazovej liečby. Uvedený nástup účinku kyseliny diklofenakovej je porovnateľný s účinkom niektorých parenterálne aplikovaných NSA. Tolerancia prípravku, podľa výskytu prevažne gastrointestinálnych nežiaducich prejavov typu dyspepsie u 9,6 % liečených, bola porovnateľná s inými NSA.

Záverom treba zdôrazniť, že NSA sú indikované v liečbe chronickej muskuloskeletálnej nenádorovej bolesti. Liečba nociceptívnej bolesti predstavuje jednu z novších indikácií pre použitie NSA a jej úspešné zvládnutie vyžaduje zo strany odborného zdravotného personálu nielen presné rozpoznanie vyvolávajúcich príčin (11), prehĺbenie znalostí týkajúce sa pytofyziológie bolesti, ale aj základnú orientáciu vo fyzikálnych, chemických, farmakodynamických a farmakokinetických parametroch liekov patriacich do skupiny NSA.

LITERATÚRA

1. Spangler, R.: Cyclooxygenase 1 and 2 in rheumatic disease: implications for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Semin Arthritis Rheum*, 26, 1996, s. 436—447.
2. Rybár, I.: Gastropatia vyvolaná nesteroidovými antireumatikami. *Martin, Osveta* 1997, 177 s.
3. Palát, M.: Bolest' ako fenomén — možnosti a hranice rehabilitácie. *EuroRehab*, 3, 2000, s. 148—152.
4. Bernadič, M.: Bolest' — najčastejší syndróm v medicíne. S. 157—184. In: Ferenčík, M. a spol.: Zápal — horúčka — bolest'. Bratislava, SAP 1997, 215 s.
5. Bernadič, M., Kulichová, M., Ondrejkočičová, A.: Percepčia bolesti. *EuroRehab*, 3, 2000, s. 123—130.
6. Kidd, B.L.: What are the mechanisms of regional musculoskeletal pain? *Baillière's Clin Rheumatol*, 13, 1999, č. 2, s. 217—230.
7. Schaible, H., Grubb, B.D.: Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain*, 55, 1993, s. 5—54.
8. Kontinen, Y.T., Sorsa, T., Santavirta, S., Russell, A.: Via dolorosa: from the first to second station. *J Rheum*, 21, 1994, s. 783—787.
9. Rybár, I., Rovenský, J., Kriška, M.: Zásady liečby nesteroidovými antireumatikami. *Metodický list č. 1/1997 ÚKRFLP. Liek Bul*, 6, 1997, č. 12, s. 1—6.
10. Kulichová, M., Bernadič, M., Ondrejkočičová, A.: Nádorová bolesť. *EuroRehab*, 3, 2000, s. 131—135.
11. Ondrejkočičová, A., Bernadič, M., Kulichová, M.: Bolest' — záhada zákonitostí. *EuroRehab*, 3, 2000, s. 136—139.

Do redakcie došlo 6.6.2000.

Adresa autora: Doc. MUDr. I. Rybár, CSc., Vrbovská 26, 921 01 Piešťany, Slovensko.