

Možnosti léčby bolesti

v revmatologii



V ordinaci revmatologa se setkáváme s nemocnými s chronickou bolestí, která vzniká na podkladě degenerativního onemocnění, tedy s primární a sekundární osteoartrózou; dále chronické bolesti můžeme pozorovat u nemocných se zánětlivými chorobami, kam patří revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida a psoriatická artritida. Akutní bolesti lze v ambulanci revmatologa zaznamenat u nemocných s akutní dnovou atakou, akutní low back pain, někdy v případě kompresivních zlomenin obratlových těl při prořidnutí kostní hmoty. Léčba všech těchto bolestivých stavů významně přispívá ke zlepšení kvality života a následně i funkčních schopností. K lékům první volby v případě léčby osteoartrózy patří paracetamol, dále nesteroidní antirevmatika (NSA) a v případě silných bolestí lze využít i podání opioidů. Jedním z hlavních příznaků revmatoidní artritidy je bolest, která bývá způsobena zánětlivým prosakem kloubních struktur, později i projevy pokročilejšího rázu, jako je osteoartróza, osteonekróza, úžinové syndromy. K základní farmakologické léčbě patří podání choroby modifikujících léků a léčba bolestivých stavů, kdy se kombinuje podání NSA a glukokortikoidů. K léčbě ankylozující spondylitidy radíme NSA, která při dlouhodobém podání mohou mít analgetický, ale i chorobu modifikující efekt, tedy mohou ovlivňovat strukturální změny v oblasti páteře.

Klíčová slova: osteoartróza, revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida, dna, nesteroidní antirevmatika, paracetamol, opiáty

Úvod

Revmatické choroby doprovázejí bolesti pohybového aparátu, jež mají podklad v degenerativním či zánětlivém poškození kloubních struktur a jejich okolí. Bolest jako příznak onemocnění, který přivádí nemocného k lékaři, má určitou varovnou a posléze i úlevovou funkci. Bolest je definována jako nepříjemný sensorický a emocionální prožitek spojený se skutečným či potenciálním poškozením tkání, bolest je vždy subjektivní příznak. V revmatologické ordinaci se lze setkat s nemocnými s chronickou bolestí, která vzniká na podkladě degenerativního onemocnění, tedy s osteoartrózou primární či sekundární. Chronickou bolest lze pozorovat také u nemocných se zánětlivými chorobami, kam patří revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida a psoriatická artritida. Akutní bolesti v ambulanci revmatologa lze zaznamenat u nemocných s akutní dnovou atakou, akutní low back pain, dále v případě kompresivních zlomenin obratlových těl při osteoporóze. Léčba všech těchto bolestivých stavů přispívá ke zlepšení kvality života a následně i funkčních schopností (viz tab. 1).

Nejčastější bolestivé stavy v revmatologii

V rámci degenerativních onemocnění se bolest jako příznak choroby vyskytuje u nemocných trpících **osteoartrózou** (OA). Pro OA je typická námahová bolest startovacího charakteru, u pokročilých stádií se vyskytuje i bolest klidová. Základem konzervativní léčby OA je léčba symptomatická, tedy ovlivnění bolesti a tuhosti. Symptomatickou léčbu lze rozdělit na postupy nefarmakologické a farmakologické. K nefarmakologickým řadíme aktivní zapojení pacienta do plnění režimových opatření, jako jsou redukce hmotnosti a rehabilitace, které vedou ke zmírnění bolesti a zlepšení funkce kloubů (Uthman). K farmakologické symptomatické léčbě patří analgetika, která působí proti bolesti. Mírnění bolesti při OA je vhodné pouze částečně, protože určitá bolest má signální a ochranný význam pro pacienta, jelikož signalizuje přetížení chrupavky.

Doporučeným lékem první volby u mírné, až střední bolesti je paracetamol, k lékům druhé volby při neúčinnosti paracetamolu patří NSA. V případě pokročilejší OA jsou

Stupeň bolesti	Indikace	Léčebné možnosti
1. stupeň	Bolest mírná a střední <ul style="list-style-type: none"> • Zánětlivé nemoci • Kostní choroby • Degenerativní onemocnění • Migrény • Chronické revmatické choroby 	Neopioidní analgetika <ul style="list-style-type: none"> • Nesteroidní antirevmatika • Analgetika - antipyretika ± Přidané léky z jiných lékových skupin <ul style="list-style-type: none"> • Psychofarmaka • Myorelaxancia • Kortikosteroidy • Antiemetika
Bolest přetrvává		
2. stupeň	Bolest střední a silná <ul style="list-style-type: none"> • Chronické vertebrogenní onemocnění • Chronické revmatické choroby • Maligní onemocnění 	Slabá opioidní analgetika Tramadol dihydrokodein +- neopioidní analgetika + přidané léky z jiných lékových skupin
Bolest přetrvává		
3. stupeň	Bolest silná <ul style="list-style-type: none"> • nádorová • nenádorová 	Silná opioidní analgetika <ul style="list-style-type: none"> • přípravky s postupným uvolňováním (morfin, oxycodon, hydromorfon, fentanyl, buprenorfin) • přípravky k léčbě průlomové bolesti (morfin) ± přidané léky jiných lékových skupin ± neopioidní analgetika

Tab. č. 1. Léčba bolesti dle WHO.

účinnější než paracetamol, přičemž všeobecně platí, že by měla být podávána v co nejnižších dávkách a po co nejkratší dobu. Při neúčinnosti takto vedené léčby se používají opioidní analgetika, např. tramadol, která je možno kombinovat s paracetamolem či NSA. Lokální, transdermální léčba v léčbě bolesti u OA má své místo v případě postižení nepříliš hluboko uložených kloubů.

Určitým přínosem v léčbě bolesti u OA jsou pomalu symptomaticky působící léky. Podstatou jejich působení je ovlivnění metabolismu kloubní chrupavky ve smyslu stimulace anabolických a reparačních pochodů. Patří k nim glukosamin sulfát, chondroitin sulfát, diacerhein. Jejich p.o. podání vede dle klinických zkušeností k postupnému mírnění bolesti u OA a řadu z nich nyní doporučuje EULAR a OARSI, organizace pro léčbu OA rukou, kolenních kloubů a kyčlí (Wildi).

Kyselina hyaluronová je vysokomolekulární látka, která za fyziologických okolností vytváří komplexy o molekulové hmotnosti až 5 milionů daltonů, umožňující její unikátní viskozitu a elasticitu. Po intraartikulární aplikaci dochází k úpravě reologických vlastností synoviální tekutiny, kdy mluvíme o viskosuplementaci (Bellamy). Výsledky v rámci metaanalýz studií s podáním viskosuplementačních látek mohou však být velmi heterogenní, protože v různých studiích byly použity různé molekuly kyseliny hyaluronové. Obecně lze říci, že podání kyseliny hyaluronové je vhodné při bolestivé gonartróze, u níž kombinovaná léčba nefarmakologickými postupy a analgetiky nepřinesla dostatečný efekt.

Revmatoidní artritida – zánětlivé kloubní onemocnění, k jehož hlavním příznakům patří bolest, která bývá způsobena zánětlivým prosakem kloubních struktur. K základní farmakologické léčbě patří podání choroby modifikujících léků (metotrexát, sulfasalazin, hydroxychlorochin) a léčba bolestivých stavů, kdy se kombinuje podání NSA a glukokortikoidů perorálně či intraartikulárně.

Ankylozující spondylitida - zánětlivé kloubní onemocnění, které se projevuje typickými bolestmi v oblasti bederní páteře a sakroiliakálního skloubení zejména u mladších jedinců. K základní léčbě patří NSA, která při dlouhodobém podání mohou mít analgetický, ale i chorobu modifikující efekt. K dalším lékům, zejména u nemocných s opakovaným nálezem vysoké zánětlivé aktivity, patří anti-TNF léčba.

Dna – chronická porucha látkové přeměny purinů, vedoucí ke zvýšené sérové koncentraci kyseliny močové s ukládáním krystalů mononatrium urátu do kloubních struktur a s následnou zánětlivou reakcí organismu a vznikem akutního bolestivého stavu. Léčba akutní dnové artritidy se zaměřuje na potlačení akutního zánětu a prozářejících bolestí. Podává se kolchicin 1 mg po 2 hod. do maximální dávky 6 mg první den či nižší při objevení se efektu nebo do vyvolání nežádoucích gastrointestinálních projevů, tedy průjmů. Analgeticky lze využít různých NSA, nejčastěji diklofenaku či indometacinu v maximálních dávkách. Vhodným postupem je také injekční aplikace glukokortikoidů.

Paracetamol (acetaminofen)

K podání paracetamolu jako léku první volby pro ovlivnění mírné a střední bolesti, zejména v případě koxartrózy a gonartrózy (Zhang), se přiklání platná doporučení pro léčbu artrózy. Jeho hlavní mechanismus účinku se předpokládá na úrovni centrální inhibice syntézy prostaglandinů (Smith). V rámci podání paracetamolu je třeba vzít v úvahu jeho hepatotoxicitu, zejména v případě vyšších dávek a starších nemocných, kdy se doporučuje dávka nižší než 4 g/den (Oneil). Při léčbě osteoartrózy se doporučuje používat paracetamol jako dlouhodobou udržovací léčbu bolesti, kterou lze kombinovat s NSA. NSA se jeví jako účinnější než paracetamol v ovlivnění bolesti a rovněž někteří nemocní preferují podání NSA před paracetamolem (Zhang). Pro střední a významné bolesti trvalého charakteru jsou doporučovány opioidy v kombinaci s paracetamolem vzhledem k možnému nižšímu výskytu nežádoucích účinků na GIT, zvýšení kardiovaskulárního rizika a hypertenze, pozorovaným při užívání NSA.

Nesteroidní antirevmatika (NSA)

NSA patří k nejčastěji používaným lékovým skupinám u nemocných s bolestivými syndromy různé etiologie. Lze je užívat denně, v některých případech v plných terapeutických dávkách, a to dlouhodobě. V případech degenerativních kloubních potíží či jiných bolestivých stavů je nemocní užívají dle potřeby, ale často v maximálních dávkách.

V roce 1971 byl poprvé zformulován mechanismus účinku NSA (Vane). Vazbou na COX (cyklooxygenázu, resp. prostaglandin H2 syntetázu) a její inhibicí se vysvětluje hlavní, protizánětlivě působící účinek (Vencovský). Dle současných poznatků je jisté, že existují 2 izoformy COX – konstitutivní (COX-1) a zánětlivě indukovatelná forma (COX-2) (Reuss). Blokáda izoformy COX-1 pomocí NSA je zodpovědná za nežádoucí účinky v oblasti GIT a ledvin. Rozdíly mezi selektivní blokádou COX-1 a COX-2 (tedy konstituční a zánětlivě indukovanou izoformou) u různých NSA přispívají k různě intenzivně vyjádřeným nežádoucím účinkům jednotlivých chemických skupin. Objev dvou rozdílných forem COX, konstitutivní a zánětlivě indukované, vedl k intenzivní snaze o syntézu nových generací NSA, které by si zachovaly účinnost tradičních NSA, ale které by současně eliminovaly jejich nejzávažnější nežádoucí účinky, zejména riziko postižení gastrointestinálního traktu (viz obr. 1).

K nejzávažnějším nežádoucím účinkům při léčbě NSA řadíme postižení zažívacího traktu a tento negativní vliv NSA na gastrointestinální sliznice byl označen jako „gastropatie indukovaná nesteroidními antirevmatiky“ (Fries, J Rheumatol, 1999). Tato NSA gastropatie se projevuje dyspeptickými potížemi a/nebo slizničními lézemi endoskopicky verifikovanými, které se označují jako PUB (Perforace, Ulcerace, Bleeding – krvácení). NSA gastropatie se stává problémem epidemiologického rozsahu, který je způsoben širokým předepisováním léků této lékové skupiny.

MUDr. Zdeněk Fojtík, Ph.D.
 Revmatologická ambulance,
 Interní a hematologická
 klinika FN a MU Brno

Přibližně u 20% nemocných léčených denně NSA lze endoskopicky zjistit eroze GI sliznice nebo vředy. V průběhu 6 měsíců užívání NSA 5–15% nemocných s revmatoidní artritidou ukončí toto užívání z důvodu dyspepsie (Singh). Vzhledem k poznatkům o mechanismu působení NSA a znalosti gastroprotektivních účinků lze ze skupiny nemocných krátkodobě či dlouhodobě medikujících NSA vybrat rizikovější skupinu (viz tab. 2), u níž je nutno s možností vzniku NSA gastropatie počítat a eventuálně jí předcházet (Wolfe).

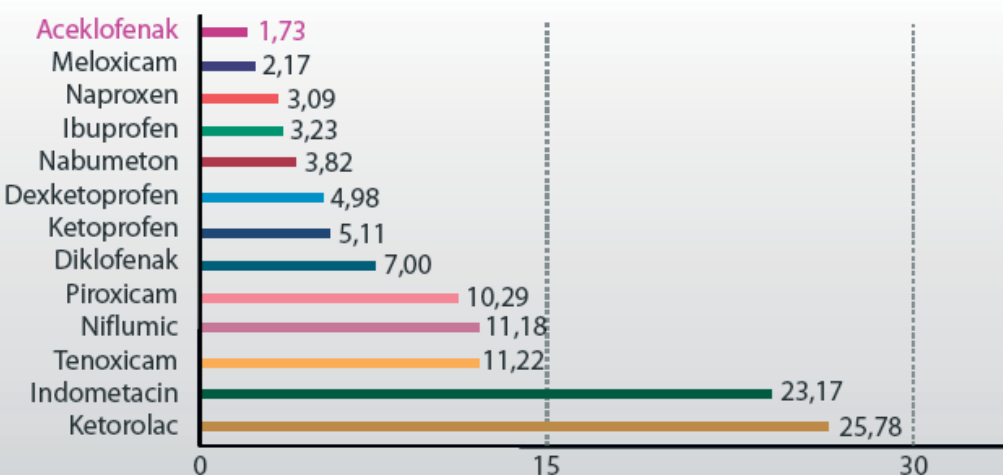
- anamnéza vředu nebo dyspepsie
- vyšší věk (nad 65 let)
- současná medikace kortikoidů a antikoagulancí
- vysoké dávky NSA, ev. jejich kombinace při p.o. použití
- snížení soběstačnosti pacientů
- vlivy základního onemocnění (revmatoidní artritida, osteoartróza)
- kouření a abusus alkoholu
- současná infekce *Helicobacter pylori* (pravděpodobně)

Tab. č. 2. Rizikové faktory pro gastrointestinální poškození při medikaci NSA (dle Wolfe).

Při populační studii prováděné ve Španělsku byl hodnocen výskyt krvácení z horní části gastrointestinálního traktu u 180 995 dospělých jedinců, kteří užívali různá NSA (viz obr. 1). Byly nalezeny velké rozdíly ve výskytu nežádoucích příhod, kdy ze všech sledovaných NSA měla nejmenší výskyt a nejnižší riziko krvácení z horní části GIT NSA s optimálním poměrem inhibice COX2/COX1 (LLorente).

Opioidní analgetika

Mechanismus působení opioidů a jejich farmakologický účinek je dán jejich vazbou na opioidní receptory. Různou afinitou a vazbou na různé opioidní receptory v oblasti CNS a v periferních tkáních lze tuto skupinu dělit na slabé a silné opioidy. Opioidy lze podávat v různých lékových formách (Doležal). Existují formy perorální, injekční a náplastové s okamžitým účinkem na průlomové ovlivnění bolesti a na ovlivnění chronických bolestivých stavů.



Obr. č. 1 Výskyt krvácení do horní části GIT při užití jednotlivých molekul NSA (počet případů/1000 pacientoroků) (LLorente).

Skupinu opioidů lze dle účinnosti dělit na slabé a silné. Mezi opioidy se slabším analgetickým účinkem řadíme tramadol, kodein, propoxyfen či kombinace tramadolu s paralenem, k silným opioidům patří morfin, fentanyl, oxykodon, hydromorfon a buprenorfin (Hakl). Snížení bolesti pomocí opioidů u revmatických onemocnění bylo studováno a prokázáno v řadě studií, kdy byl podáván morfin, oxykodon či transdermální fentanyl (Pavelka). Ve většině metaanalýz podání silných opioidů u gonartrózy či revmatoidní artritidy byl prokázán statisticky významný účinek oproti paracetamolu či NSA (Furlan). Silné opioidy mohou být používány v případě velmi silné bolesti nereagující na jiná analgetika a pouze po omezenou dobu, například při léčbě průlomové bolesti u pokročilých kloubních deformací a deformit, tedy u nemocných čekajících na chirurgické řešení či při kontraindikaci tohoto chirurgického řešení. V případě volby slabších opioidů (tramadol, kodein) existují limitované průkazy, že mohou být účinné v případě ovlivnění bolesti u některých nemocných s revmatoidní artritidou, ale pro významně větší výskyt nežádoucích účinků by měl být zvažován jejich přínos (Whittle).

Lokální či intraartikulární aplikace glukokortikoidů (metylprednisolon, betametazon) je součástí doporučené léčby bolestivých stavů v případě gonartrózy, dále revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy.

Závěr

Ovlivnění a léčba bolesti je nedílnou součástí úspěšné léčby nemocných s revmatickými chorobami. Základem této léčby jsou choroby modifikující léky, které mohou ovlivnit průběh daného revmatického onemocnění. V těchto případech je optimální kombinovaný přístup symptomatické léčby bolesti a základní terapie, kdy analgetická léčba by měla být vždy efektivní a měla by vést ke zvýšení funkčních schopností nemocného, a tím ke zlepšení kvality života.

Literatura

- Uthman OA, van der Windt DA, Jordan JL et al. Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Sep 20;347:f5555.
- Wildi M, Raynaud P, Martel Pelletier P. Chondroitin sulfate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee OA patients starting as early as 6 month after initiation therapy: a randomised, double blind, placebo controlled study using MRI. *Ann Rheum Dis* 2011;70:982-9.
- Bellamy N, Campbell J, Robinson V et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochran Database Syst Rev* 2006;2:CD005321.
- Zhang W, Jones A, Doherty M et al. Does paracetamol (acetaminofen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004;63:901-7.
- Smith HS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician*, 2009;12:pp. 269–280.
- O'Neil CHK, Hanlon JT, Marcus ZA. Adverse effects of analgesics commonly used by older adults with osteoarthritis: focus on non-opioid and opioid analgesics. *Am J Geriatric Pharm*, 2012;6:331-42.
- Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:476-99.
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin like drugs. *Nature* 1971;231:232-5.
- Vencovský J, Štolfa J, Pavelka K. Nové poznatky o mechanismu účinku protizánětlivých léků. *Čes Revmatol* 1996; 4:70-5.
- Reuss-Borst M. Selektive Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer. *Internist* 1997;38:266-71.
- Fries J. NSAIDs gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? *Epidemiology and risk appraisal. J Rheumatol* 1999;18: Suppl 28:6-10.
- Singh G, Ramey DR, Morfeld D et al. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Arch Internal Med* 1996;156:1530-36.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J med* 1999;340:1888-99.
- Doležal T, Hakl M. Racionální volba silných opioidů – farmakologický a klinický pohled. *Farmakoterapie* 2011 (Suppl): 37-41.
- Hakl M et al. Léčba bolesti. *Mladá Fronta*, 2011: 232s.
- Pavelka K, Loet XL, Bjorneboe O et al. Benefits of transdermal fentanyl in patients with rheumatoid arthritis or with osteoarthritis of the knee or hip: a open-label study to assess pain control. *Curr Med Res and Opinion*, 2004;20: 1967-77.
- Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A et al. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effect. *CMAJ* 2006; 174:1589-94.
- Whittle SL, Richards BL, Husni E, et al. Opioid therapy for treating rheumatoid arthritis pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9:11.
- Llorente M, Tenías J, Zaragoza A. Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Rev. Esp. Enferm. Dig* 2002; 94(1):13-8.