

NESTEROIDNÍ ANALGETIKA

prof. MUDr. Oto Masár, CSc.

Klinika anesteziologie a intenzivní medicíny, Univerzita Konštantína Filozofa a FN, Nitra

Autor pojednává o účincích nesteroidních antirevmatik (NSA) v léčbě neuropatické bolesti, podrobně jsou rozebrány jejich indikace, ale i jejich vedlejší účinky.

Na základě dostupné literatury je možné doporučit, že při akutní bolesti je nejdůležitějším požadavkem analgetický účinek a při respektování kontraindikací se nemusíme orientovat na selektivitu enzymu COX-2. U chronické bolesti je kvůli uvedeným možným účinkům vhodnější u pacientů dlouhodobě léčených NSA využívat léky s vyšší selektivitou k enzymu COX-2.

Klíčová slova: neuropatická bolest, analgeze, nesteroidní analgetika, inhibice cyklooxygenázy, gastrointestinální komplikace.

ÚVOD

Nesteroidní protizánětlivé látky patří mezi nejběžněji používaná analgetika. Celosvětově se odhaduje, že více než 100 miliónů lidí užívá tyto léky více – méně pravidelně. Je potřebné proto zvážit jejich reálné postavení v léčbě bolestivých zánětlivých stavů, ale i jen z čistě analgetické indikace.

Právě ze selhání analgetické terapie v ambulancích praktických lékařů jsou nejčastěji pacienti odesíláni na neurologické oddělení ke konzultacím. V anamnéze někdy pacienti udávají dlouhodobou léčbu téměř všemi dostupnými NSA a všemi jejich lékovými formami. Přitom se zapomíná, že NSA jsou zdrojem velké morbidit a mortality, protože mají dráždivý účinek na žaludeční sliznici, inhibují funkci krevních destiček a zhoršují funkci jater a ledvin. Bohužel v četných případech jsou dominujícími obtížemi právě vedlejší účinky NSA bez exaktní diagnostiky neurologické příčiny.

Mechanismus účinku NSA

Za hlavní mechanismus účinku NSA je považovaná inhibice syntézy prostaglandinů, kterou popsal v roce 1971 J. Vane.

NSA působí inhibicí enzymů cyklooxygenázy (COX), které mění kyselinu arachidonovou na prostaglandiny. Existují dva izoenzymy, COX-1 a COX-2.

COX-1 je enzymem konstitučně syntetizovaný v mnohých orgánech, hlavně v žaludeční sliznici, játrech, ledvinách a krevních destičkách. Produkce prostaglandinů v těchto oblastech udržuje jejich fyziologickou funkci. Například prostaglandiny v žaludeční sliznici pomáhají udržovat průtok krve ve sliznici a jejich funkci bariéry, prostaglandiny v ledvinách a játrech regulují regionální průtok krve, prostaglandiny v krevních destičkách ovlivňují jejich agregaci, která zrychluje srážení krve. Inhibice tvorby prostaglandinů může být zvláště škodlivá v podmínkách hypovolémie a slabého srdečního výkonu. Procesy, které ovlivňují NSA ukazuje tabulka 1.

COX-2 je induktibilní enzym, který je v dospělém organismu normálně přítomný

v malém množství v buňkách macula densa a v mozku.

Při poranění nebo zánětu hladina COX-2 stoupá v periferním a centrálním nervovém systému a v monocitech. Produkci COX-2 zvyšují proinflační cytokiny (například interleukin-1, nebo tumor necrosis factor alfa), podobně jako ostatní faktory – endotoxin, hypoxie, ischemie. Zdá se, že selektivní inhibice COX-2 poskytuje možnost selektivních analgetických a protizánětlivých účinků společně se snížením toxicity spojené s inhibicí COX-1. Prostaglandiny jsou produkovány též působením COX-2 v buňkách chrupavky. Takto mohou přispívat k bolestem kloubů a kloubní destrukci u revmatoidní artritidy a osteoartritidy. Expres COX-2 je zvýšená i v míšních neuronech při periferním zánětu. Inhibice obou enzymů COX-1 a COX-2 mohou přispět k analgetickým účinkům na míšní úrovni. Je pravděpodobné, že inhibitory COX-2 budou působit oběma mechanismy – periferním i centrálním. Prostaglandiny, které pocházejí z COX-2 exprese v mozkových cévách, jsou též důležité pro vznik horečky.

Účinnost

V klinické praxi se označuje jako COX-2 specifický lék ten, který při všech terapeuticky používaných dávkách inhibuje COX-2 bez toho, že by inhiboval COX-1. COX-2 preferenční léky ve vyšších dávkách vykazují určitou inhibici COX-1. Proto jsou preferenční inhibitory jen částečně bezpečnější z hlediska gastrotoxicity než klasická NSA. Výrazně bezpečnější jsou až COX-2 specifické coxiby – celecoxib a rofecoxib.

Farmakokinetika NSA

NSA se kompletně vstřebávají z gastrointestinálního traktu, ale toto vstřebávání může být zpomalené potravou. Váží se převážně na plazmatické bílkoviny, především albumin a množství volného léku je poměrně malé. Vazba na bílkoviny je snižována u různých chorobných stavů, především při chorobách jater a ledvin a pochoptelně při hypoalbuminemii.

Metabolizace NSA probíhá hlavně v játrech, kde vznikají aktivní metabolity, které se vylučují ledvinami. Na základě plazmatického eliminačního poločasu můžeme určit frekvenci podávání léku. To nám umožňuje NSA rozdělit přibližně do tří skupin – s plazmatickým poločasem krátkým (1–6 hodin, které je třeba podávat tři i vícekrát denně), NSA s poločasem středním (10–14 hodin), které se podávají dvakrát denně, a NSA s poločasem dlouhým (15 a více hodin, stačí je podávat jedenkrát denně). Rozdělení NSA podle délky biologického účinku ukazuje tabulka 2.

Tabulka 1.

Procesy ovlivněné NSA

syntéza prostaglandinů
syntéza leukotrienů
produkce superoxidových radikálů
uvolňování superoxidových radikálů
uvolňování lyzosomalních enzymů
agregace neutrofilů a adheze
funkce lymfocytů
produkce cytokinů
metabolismus chrupavky
tvorba revmatoidních faktorů

Tabulka 2. Rozdělení NSA podle délky biologického účinku

Krátký (méně jak 6 hod.)	střední (6–14 hod.)	dlouhý (více jak 15 hod.)
kys. acetylsalicylová	naproxen	piroxicam
Diclofenac	diflunisal	meloxicam
Ibuprofen	celecoxib	nabumeton
ndometacin	Diclofenc Duo	rofecoxib
Flurbiprofen		Diclofenac ret.
tiprofenová kys.		Profenid
Nimesulid		

Nežádoucí účinky NSA

NSA patří mezi léky s poměrně vysokou frekvencí nežádoucích účinků.

Z didaktických důvodů je vhodné je rozdělit na prostaglandin non-dependentní a prostaglandin dependentní. Jak bylo uvedeno, druhá skupina souvisí s útlumem fyziologických funkcí COX-1 dependentních prostaglandinů hlavně v ledvinách a v buňkách žaludeční sliznice. V praxi jsou nejdůležitější účinky, které zahrnul J. Fries do pojmu NSA indukovaná gastropatie.

Pod tímto rozumíme:

- dyspeptické těžkosti, bolesti břicha
- endoskopicky zjištěné léze, vředy, eroze, hemoragie
- komplikace krvácení, perforace, komplikované vředy.

Globálně se dá konstatovat, že 10–20% pacientů má dyspeptické obtíže. Mortalita na komplikovanou NSA gastropatii dosahuje podle literatury asi 10%, podle údajů systému ARAMIS umírá takto v USA asi 16 000 pacientů ročně. Tabulka udává nejzávažnější nežádoucí účinky NSA.

Lékové interakce

Vzhledem k tomu, že se NSA hojně používají u starších polymorbidních pacientů, existují možnosti lékových interakcí NSA s perorálními antidiabetiky, antikoagulanty, antikonvulzivami, antihypertenzivy, případně s lithiem.

Různé lékové formy NSA

Základní a nejčastější lékovou formou NSA je perorální podávání ve formě tablet a tobolek. Intramuskulární, případně intravenózní aplikace bývá spíše výjimečná při řešení akutních bolestivých stavů (pooperační bolest, koliky).

NSA je možno podat i ve formě čípků. V praxi tuto formu NSA zpravidla volíme u noční klidové bolesti, případně i ranní ztuhlosti. Někdy volíme tuto formu při vzniku gastropatie po perorálních NSA, kde se předpokládá lepší tolerance. **Odpadá sice přímý toxický vliv NSA na sliznici gastroduodena ale systémový efekt prostřednictvím prostaglandinů zůstává.** Tento systémový efekt je důležitější, proto NSA ve formě čípků nejsou výrazně šetrnější vůči sliznici GIT-u než NSA podávané perorálně.

Poměrně rozšířenou formou podávání NSA je lokální aplikace ve formě masť, gelů, sprejů, náplastí a alkoholických roztoků. Transdermální aplikace je možná díky tzv. hlubokému průniku NSA, při kterém překonávají kožní bariéru a dosahují v podkožních tkáních (svaly, vazy, kloubní pouzdro) stejné účinné koncentrace, případně i vyšší než při systémovém podání.

NSA v pediatrické praxi

Zkušenosti s NSA u dospělých není možno jednoznačně přenášet do pediatrické praxe. Dítě není zmenšený dospělý – ve farmakokinetice dětí jsou velké rozdíly proti dospělým, protože je u nich všeobecně zvýšený metabolismus. Je málo preklinických i klinických studií.

Část NSA se v pediatrické praxi používá jako antipyretikum a analgetikum (ibuprofen, nimesulid). Z NSA se za nevhodné pro děti považují pyrazoliny, indometacin, piroxikam, ketoprofen.

Podávání NSA ve stáří

Vzhledem k prodloužení lidského věku stoupá i počet geriatrických pacientů, kteří chronicky užívají NSA (odhadem 50% spotřeby NSA jde na vrub osob nad 50 let). Počet nežádoucích účinků po NSA ve stáří je vyšší než u mladších jedinců a zvláště je vyšší výskyt vážných nežádoucích účinků. Věk nad 65 roků se považuje za rizikový faktor vzniku NSA gastropatie.

Patofyziologické podklady léčby

Patologická bolest vznikající v důsledku poškození periferního či centrálního nervového systému se označuje jako bolest neuropatická (také neurogenní). Tento typ nevyžaduje stimulaci bolestivých receptorů jako u nociceptivní bolesti, i když současná stimulace může tuto bolest zvyrazňovat.

Z praktických důvodů se rozlišuje periferní a centrální neuropatická bolest. V české terminologii je obvyklejší užívání termínu neuropatická bolest pro poškození periferního nervového systému, pro bolesti centrálního původu se užívá termín centrální neurogenní bolest (19). Patofyziologie neuropatické bolesti dosud není zcela vyjasněna a k jejímu rozvoji zřejmě přispívá více mechanismů (změny excitability, abnormální senzitivita tenkých myelinizovaných a nemyelinizovaných vláken, generování spontánní aktivity v negenerujících primárních aferentních neuronech malého kalibru, abnormální neurální výboje, změněná topografie sodíkových kanálů aj.)

Primární leze či dysfunkce periferního či centrálního nervového systému vedoucí k neuropatické bolesti vede buďto k excesivní stimulaci bolestivých drah nebo postižený nervový systém pokračuje v přenášení bolestivého signálu i po skončení akutního poškození či postižení non-nociceptivní senzitivní dráhy, což změní rovnováhu mezi bolestivými a nebolestivými vstupy do centrálního nervového systému.

Neuropatická bolest se může vyskytovat současně s bolestí nociceptivní např. u maligních tumorů.

Cíle algeziologické terapie

Léčba neuropatické bolesti, ale i dysestezií je nedílnou součástí léčby každého nemocného. Bolesti často nemocným vadí více, než-li vlastní motorický nebo i senzitivní deficit. Nejde o léčbu jednoduchou a ke každému nemocnému nutno přistupovat naprosto individuálně.

Neuropatická bolest bývá rezistentní na klasická analgetika (antipyretika, nesteroidní antirevmatika i opioidy) a příznivě reaguje na jiné léky, které je nutno při léčbě použít nebo přidat jako adjuvans ke klasickým analgetikům.

Jaké je reálné postavení analgetik v léčbě neuropatické bolesti?

Klasická analgetika-antipyretika bývají většinou u neuropatických bolestí neúčinná, proto se preferují nesteroidní antirevmatika (NSA). Efekt u neuropatické bolesti obecně není velký. Přesto však může hrát zánět roli.

- Zánět tkáně může vést ke kompresi nervu a k neuropatické bolesti. Příkladem je komprese kořene u hernie disku. Zánět může trvat mnohem déle než původní poranění.
- Zánět nervové tkáně samotné může vést k neuropatické bolesti (GBS a další zánětlivé neuropatie, RS). Role NSA v ovlivnění, zejména imunitně navozeného zánětu, je však sporná.
- Poranění nervů může vést k uvolnění zánětlivých mediátorů (např. histaminu) vedoucích k neurogennímu edému.

Můžeme konstatovat, že při akutní bolesti je nejdůležitějším požadavkem analgetický účinek a při respektování kontraindikací se nemusíme orientovat na selektivitu enzymu COX-2. U chronické bolesti je kvůli uvedeným možným účinkům vhodné u pacientů dlouhodobě léčených NSA využívat léky s vyšší selektivitou k enzymu COX-2.

Závěr

V neurologické ambulanci je maximum nemocných, které tam přivádí bolest různé etiologie. Bolest často nemocným vadí více, než-li vlastní neurologický deficit. Zvládání této bolesti je nedílnou součástí léčby každého nemocného. Nejde o léčbu jednoduchou a ke každému nemocnému nutno přistupovat naprosto individuálně.

Je potřebné, aby se informace o potentních nesteroidových antiflogistikách dostávaly praktikům, kteří jsou všestranně informováni o jejich přednostech, ale i o úskalích při jejich používání. Výsledkem bude racionální terapie bolesti se zlepšením kvality života nemocných.

Literatura

1. Ambler Z. Neuropatická bolest a současné možnosti její farmakologické léčby. *Bolest* 2000; 3: 17–21.
2. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1998; 280: 1831–1836.
3. Bakoš E. Chirurgia, UKF Nitra, 2004: 22–26.
4. Boivie J. Central pain syndromes. In *Pain 1996. An updated review*. Ed JN Campbell. Seattle: IASP Press, 1996: 23–29.
5. Bonica JJ. Introduction: semantic, epidemiologic, and educational issues. In: *Pain and central nervous system disease: The central pain syndromes*, Casey KL (ed). New York: Raven Press, 1991: 13–29.
6. Casey KL. Central pain: an update. Syllabi on CD-Rom. 49th AAN Annual Meeting, Boston, 1997.
7. Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP task force on taxonomy. Merskey H, Bogduk N eds., Seattle: IASP Press, 1994: 209–214.
8. CONTINUUM – Pain. American Academy of Neurology, Minneapolis, USA, 1996; 2: 115.
9. Farrar JT. Therapeutic use of adjuvant analgesics: antidepressants, anticonvulsants, and miscellaneous agents. Syllabi on CD-Rom. 51st AAN Annual Meeting, Toronto, 1999.
10. Galer BS. Treatment of neuropathic pain: use of „adjuvant” analgesics. Syllabi on CD-Rom. 49th AAN Annual Meeting, Boston, 1997.
11. Gorson KC, Ropper AH. Idiopathic distal small fiber neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 376–382.
12. Grond S, Radbruch L, Meuser T, Sabatowski R, Loick G, Lehmann KA. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. *Pain* 1999; 79: 15–20.
13. Hansson P. Neurogenic pain: diagnosis and treatment. *Pain. Clinical updates*, 1994; 2: 18.
14. Koltzenburg M. Painful neuropathies. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 515–521.
15. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA: A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 68, 1996: 217–227.
16. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch internal med* 1999; 159: 1931–1937.
17. Opavský J. Terminologie bolesti. *Bolest* 1998; 1: 4–7.
18. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83: 389–400.
19. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837–1842.
20. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959–1964.