

LECZENIE BÓLU

Ewa Biernacka

Koksyby, tramadol i paracetamol w kontroli bólu

W leczeniu objawowym i w ostrych stanach zapalnych schorzeń narządu ruchu farmakoterapia łagodzi ból, a zmniejszając stan zapalny, modyfikuje przebieg choroby i hamuje jej progresję.

Poznanie patomechanizmów leżących u podłoża różnorodnych zespołów bólowych przyniosło postęp we współczesnej medycynie bólu, umożliwiając tworzenie leków z wykorzystaniem znajomości mechanizmów molekularnych.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

W przebiegu różnorodnych schorzeń układu mięśniowo-szkieletowego, w leczeniu zespołów bólowych, stanów zapalnych oraz jako leki przeciwgorączkowe szeroko stosowane są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Według zaleceń ekspertów są lekami pierwszego wyboru w leczeniu bólu krzyża w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK), a także lekami drugiego wyboru w leczeniu bólu w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS). Mechanizm ich działania polega na hamowaniu aktywności enzymu, który wpływa na wytwarzanie prostaglandyn – cyklooksigenazy (COX). Istnieją dwie izoformy tego enzymu. Pierwsza to COX-1 – enzym konstytutywny, który występuje w warunkach fizjologicznych, jest stale produkowany przez większość komórek, reguluje prawidłowe procesy komórkowe. Większość działań niepożądanych NLPZ wiąże się z zahamowaniem jego aktywności. Druga izoforma – COX-2 – jest enzymem indukowanym np. przez cytokiny prozapalne, które wywołują wzrost jego ekspresji w tkankach. COX-2 w dużych ilościach tworzy się w środowisku zapalnym. Zahamowanie jego aktywności wiąże się z efektem przeciwzapalnym NLPZ. COX-2 występuje też w pewnych ilościach w warunkach fizjologicznych: w mózgu, gdzie wpływa na czynność ośrodkowego układu nerwowego (OUN), w układzie rozrodczym kobiet, gdzie wpływa m.in. na przebieg cyklu owulacyjnego, w nerkach, gdzie uczestniczy w zachowaniu równowagi wodno-elektrolitowej. Tradycyjne NLPZ (diklofenak, ketoprofen, ibuprofen, naproksen i in.) hamują obie izoformy COX. Zahamowanie aktywności COX-2 wywołuje efekt przeciwzapalny, natomiast zahamowanie COX-1 – niekorzystne działania uboczne.

Nowa grupa NLPZ – preferencyjne (względnie selektywne) oraz wybiórcze (selektywne) inhibitory COX-2 – hamuje aktywność COX-2. Selektywne leki hamujące COX-2 mają podobne właściwości terapeutyczne jak niselektywne, tradycyjne NLPZ. Różnią się efektami wynikającymi z braku blokowania konstytutywnej izoformy COX-1. Do preferencyjnych inhibitorów COX-2 należy np. nimesulid. Lek ten (zwłaszcza przy stosowaniu wyższych dawek) hamuje COX-1 w różnym stopniu, jednak mniejszym niż tradycyjne NLPZ.

Koksyby

W praktyce klinicznej stosuje się coraz nowsze preparaty wybiórczych inhibitorów COX-2 z grupy NLPZ, takie jak celekoksyby i etorykoksyby, które hamują COX-2 ponad 100-krotnie silniej niż COX-1 i wykazują podobną skuteczność w uśmierzaniu bólu ostrego jak klasyczne NLPZ (poziom I wg EBM). Obecnie oba te leki są dostępne w Polsce. Ich korzystny profil bezpieczeństwa i skuteczności potwierdzono w badaniach klinicznych. Powinowactwo celekoksybu do COX-2 jest ok. 375 razy większe niż do COX-1. Lek ten nie wpływa na agregację płytek krwi, stosowany jest w leczeniu stanu zapalnego w RZS oraz w ZZSK.

Etorykoksyby w dawkach terapeutycznych (do 150 mg na dobę) hamuje wybiórczo tylko drugą izoformę cyklooksigenazy, nie hamując COX-1, zatem nie wpływa na syntezę prostaglandyn w żołądku i na agregację płytek krwi. Stosowany jest w ChZS, RZS, ZZSK oraz w leczeniu bólu w ostrej fazie dny moczanowej. Zalecane dawki – od 30 mg do 120 mg na dobę w zależności od schorzenia i nasilenia bólu. W badaniach wykazano, że etorykoksyby przechodzi do płynu mózgowo-rdzeniowego, hamuje syntezę prostaglandyn na poziomie rdzeniowym i tym samym może hamować hiperalgezę ośrodkową, co ma znaczenie zarówno w bólu ostrym, jak i przewlekłym. Skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa etorykoksybu potwierdzono w wielu badaniach klinicznych u pacjentów z bólem o różnej etiologii. Lek może być stosowany w przewlekłym i ostrym bólu w przebiegu schorzeń mięśniowo-szkieletowych. W dawkach dobowych 30 mg, 60 mg i 90 mg zmniejszał nasilenie bólu, sztywność poranną, tkliwość stawu, nasilenie hiperalgezji obwodowej i ośrodkowej i polepszał funkcjonowanie fizyczne. Poprawiał także wskaźnik WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*), który służy do oceny bólu u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych lub biodrowych i z innymi schorzeniami narządu ruchu, pomaga w ocenie postępu choroby zwyrodnieniowej oraz skuteczności leczenia przyczynowego i objawowego pacjentów z ChZS. Najniższą wartość NNT (*number needed to treat*), a tym samym najlepszy efekt przeciwbólowy, u chorych z ChZS obserwowano w przypadku stosowania etorykoksybu w dawce 60 mg/dobę. Efekt ten utrzymywał się w 12. tygodniu obserwacji. W badaniu klinicznym z randomizacją autorstwa van der Heijde i wsp. etorykoksyby w dawce 90 mg i 120 mg na dobę znacząco zmniejszały nasilenie bólu pleców o 21–29 proc.

Podobną skuteczność obserwowano w badaniach Gossec i wsp. oraz Balazcs i wsp., gdzie etorykoksyby w dawce 90 mg i 120 mg na dobę zmniejszały znacząco w stosunku do placebo i porównywalnie z naproksenem (1000 mg na dobę) nasilenie bólu pleców, sztywności porannej i aktywności choroby. W badaniu Balazcs i wsp. najmniejszą skuteczną dawką etorykoksybu w leczeniu ZZSK było 60 mg na dobę. W analizie Peloso i wsp. na podstawie powyższych badań klinicznych obliczono NNT dla etorykoksybu w dawce 90 mg i 120 mg na dobę oraz naproksenu 1000 mg na dobę. Dobra skuteczność etorykoksybu u chorych z ZZSK została też potwierdzona w badaniu Gratacos i wsp., w którym u chorych z dolegliwościami opornymi na dotychczas stosowane NLPZ włączono etorykoksyby. Wyniki badań klinicznych z randomizacją u pacjentów z RZS wskazują, że etorykoksyby w dawce 90 mg na dobę skutecznie i znacząco zmniejszały nasilenie bólu i ogólnych objawów RZS, a także poprawiały funkcjonowanie i jakość życia. Skuteczność przeciwbólowa etorykoksybu u osób z RZS była porównywalna z naproksenem w dawce 1000 mg na dobę, a w niektórych parametrach (np. jakość życia czy stopień niesprawności) nawet większa. Wyniki badań klinicznych wykazują podobną skuteczność przeciwbólową i przeciwzapalną etorykoksybu stosowanego przez 8 dni w dawce 120 mg na dobę w leczeniu ostrego zapalenia stawu w przebiegu dny moczanowej w porównaniu z indometacyną (150 mg na dobę), diklofenakiem (150 mg na dobę) i prednizolonem (35 mg na dobę), przy lepszym profilu bezpieczeństwa od pozostałych NLPZ.

Leczenie skojarzone

W farmakoterapii bólu szuka się poszerzenia spektrum oddziaływania leków, m.in. dzięki ich kojarzeniu. W ten sposób uzupełnia się efekt farmakodynamiczny i ogranicza ryzyko działań niepożądanych dzięki zmniejszeniu dawki. W praktyce klinicznej kojarzy się więc NLPZ z metamizolem i paracetamolem, analgetyki opioidowe z lekami z I stopnia drabiny analgetycznej (NLPZ, paracetamol, metamizol) oraz z koanalgetykami. W wybranych przypadkach klinicznych synergizm działania można również uzyskać, kojarząc ze sobą silne opioidy. Na polskim rynku jest też dostępny preparat łączący w jednej tabletkie tramadol z paracetamolem – lekiem z I stopnia drabiny analgetycznej. To połączenie wywołuje

bardzo korzystne zjawisko, tzw. synergizm superaddycyjny. Doustnie podany lek szybko zaczyna działać dzięki szybkiemu wchłonięciu paracetamolu, a następnie tramadol wzmacnia efekt przeciwbólowy. Początkowo aktywuje on zstępujące szlaki kontroli bólu (serotoninergetyczny i noradrenergiczny – działanie formy pierwotnej leku), a następnie w metabolizmie wątrobowym, w którym przy udziale CYP2D6 powstaje aktywny metabolit O-demetylotramadol (wielokrotnie wyższe powinowactwo z receptorem opioidowym niż formy pierwotnej), uaktywnia się jego ośrodkowy mechanizm opioidowy. Tramadol gwarantuje w tym połączeniu 6-godzinny czas działania preparatu. Łączne zastosowanie obu leków zapewnia silniejszy efekt przeciwbólowy niż każdy z nich osobno, co daje możliwość redukcji dawek i zmniejsza działania niepożądane.

Paracetamol to lek przeciwgorączkowy i przeciwbólowy stosowany w bólu ostrym i przewlekłym do poziomu 5 w *Numerical Rating Scale*. Sprawdza się m.in. w leczeniu bólu somatycznego w narządzie ruchu o podłożu mechanicznym – prawdopodobnie jest inhibitorem części oksygenazowej cyklooksigenazy, co powoduje zahamowanie ośrodkowej produkcji probólowych prostanoidów. Jego wpływ na OUN wynika także z działania na zstępujący serotoninergetyczny mechanizm kontroli bólu (wzrost stężenia serotoniny w strukturach OUN przez zwiększenie uwalniania, a nie w następstwie hamowania jej wychwytu zwrotnego).

Tramadol stosuje się w bólu ostrym i przewlekłym o natężeniu od umiarkowanego do silnego. Dawkowanie leku powinno być dostosowane do nasilenia dolegliwości bólowych pacjenta i do jego osobniczej wrażliwości. Całkowita dobowo dawka nie powinna przekraczać 400 mg (wyjątkowo 600 mg). Na rynku polskim są różne preparaty łączące tramadol i paracetamol w dawkach 37,5 mg/325 mg oraz 75 mg/650 mg. Dawkowanie preparatu należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta i stosować (co 6 godzin) minimalną skuteczną dawkę zapewniającą efekt przeciwbólowy.

Obiecującym lekiem jest preparat łączący tramadol z paracetamolem o przedłużonym uwalnianiu. Dwuwarstwowe tabletki zapewniają szybki początek i aż 12-godzinne działanie leku. Jedna warstwa, o natychmiastowym uwalnianiu, zawiera paracetamol (szybki początek działania), druga, o przedłużonym uwalnianiu – paracetamol i tramadol (długi czas działania i powolne uwalnianie).

Źródła

¹Selektywne inhibitory cyklooksigenazy-2, Aptekarz Polski 04.03.2018.

²Wykłady ekspertów leczenia bólu: specjalista anestezjologii i intensywnej terapii dr Małgorzata Malec-Milewska, kierownik Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii CMKP, kierownik Poradni Leczenia Bólu, Warszawa, *Co należy wiedzieć o połączeniach tramadolu z lekami z I stopnia drabiny analgetycznej tramadol z paracetamolem*; Magdalena Kocot-Kępska, Zakład Badania i Leczenia Bólu Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, *Etorykoksyby – nowe możliwości leczenia bólu. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii*, Reumatologia News 2017; Supplement (3), ISSN: 2450-9167.