

\*Dariusz Niedziałek<sup>1</sup>, Witold Tłustochowicz<sup>2</sup>

## Leczenie bólu w chorobach reumatycznych\*\*

### Management of pain in rheumatic diseases

<sup>1</sup>Oddział Chorób Wewnętrznych SP ZOZ Szpitala Powiatowego w Mińsku Mazowieckim  
Ordynator Oddziału: dr med. Dariusz Niedziałek

<sup>2</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego CSK MON w Warszawie  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Witold Tłustochowicz

#### Streszczenie

Przewlekły ból jest kluczowym objawem większości chorób reumatycznych. Ponieważ na choroby układu kostno-stawowego cierpi ok. 70% populacji po 50. roku życia, są one najczęstszą przyczyną przewlekłych zespołów bólowych. O bólu przewlekłym mówimy, gdy trwa powyżej trzech miesięcy. Zrozumienie podstawowych mechanizmów powstawania i transmisji bodźców bólowych pozwala wdrażać skuteczne metody postępowania leczniczego. W każdym przypadku bólu przewlekłego niezbędne jest ustalenie jego przyczyny i ocena wydolności nerek i wątroby. Na czoło tych metod wysuwa się farmakoterapia z coraz powszechniejszym zastosowaniem leków z grupy silnych opioidów, takich jak: pochodne morfiny, fentanyl, buprenorfina, które wraz z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i paracetamolem stanowią grupę leków pierwszego rzutu. W artykule omówiono najważniejsze zagadnienia z zakresu farmakoterapii bólu.

Słowa kluczowe: ból, choroby reumatyczne, opioidy, leczenie

#### Summary

Chronic pain is one of main symptoms of majority of rheumatic diseases. Because more than seventy percent of population over fifty year-old suffer of rheumatic disorders, so they are most often reason of chronic pain syndromes. Every kind of pain (regardless of reason) lasting over three months should be called a chronic one. Knowledge of the mechanisms is very important in effective anti-pain therapy. In every case of chronic pain it is necessary to diagnose the reason of disease and to evaluate renal and liver function before application of analgesic treatment.

Currently strong opioids drugs as morphine, fentanyl, buprenorphine are commonly using in non-cancer treatment, however weak opioids as tramadol and codeine and non-opioids analgesics as paracetamol and NSAID (e.g diclofenac) remain first way drug treatment. The article presents currently view of pain treatment.

Key words: pain, rheumatic diseases, opioids, treatment

#### WPROWADZENIE

Ból jest najczęstszą przyczyną wizyt lekarskich większości pacjentów cierpiących na choroby układu ruchu. Może on przybierać formę bólu ostrego, przewlekłego lub tzw. bólu przebijającego. Niezależnie od lokalizacji i nasilenia przedłużający się ból wzmaga cierpienie związane z chorobą, bywa przyczyną depresji i innych zaburzeń sfery psychicznej, prowadzi do ograniczenia lub uniemożliwienia wykonywania pracy zawodowej oraz do pogorszenia jakości życia. Dlatego chorzy oczekują do lekarza szybkiej i skutecznej pomocy w zwalczaniu bólu. Leczenie przeciwbólowe w chorobach reumatycznych jest najczęściej uzupełnieniem leczenia choroby zasadniczej. Leki modyfikujące przebieg chorób reumatycznych zwykle mają późny początek działania, dlatego do czasu ich efektu tera-

peutycznego należy sięgać po skuteczne analgetyki. Do walki z bólem najpowszechniej wykorzystywane są leki nieopiodowe (wśród których najpopularniejsze są niesteroidowe leki przeciwzapalne i paracetamol) oraz opioidy (o słabym i silnym działaniu). Bardzo pomocne w terapii bólu są koanalgetyki (adjuwanty), które nie tylko wzmagają przeciwbólowe działanie właściwych leków, ale także poprzez inne swoje właściwości wpływają na poprawę jakości leczenia i zmniejszenie dawek analgetyków, redukując ich efekty toksyczne.

W artykule przedstawiono aktualne poglądy na temat leczenia bólu w chorobach reumatycznych, z uwzględnieniem najważniejszych zagadnień związanych z patofizjologią procesów powstawania, przewodzenia oraz odczuwania bólu i towarzyszących im mechanizmów zapalnych oraz receptorowych.

\*\*Praca dedykowana Panu Profesorowi Eugeniuszowi J. Kucharzowi z okazji sześćdziesiątych urodzin.

## OGÓLNE ZASADY LECZENIA PRZECIWBÓLOWEGO

1. Ból towarzyszący chorobom reumatycznym w wielu przypadkach zmniejsza się lub ustępuje pod wpływem leczenia choroby zasadniczej. Kluczową rolę odgrywa więc ustalenie właściwego rozpoznania i wdrożenie leczenia indukującego remisję. Efekt terapeutyczny leków modyfikujących przebieg choroby występuje zwykle po kilku tygodniach leczenia. Do tego czasu należy wdrożyć leki uśmierzające ból, najczęściej nieopiodowe, w przypadku braku ich skuteczności wdrożyć terapię słabymi lub silnymi opioidami.

2. Zwalczanie bólu przewlekłego powinno odbywać się w sposób kompleksowy, polegający na etapowym lub jednoczesnym stosowaniu farmakoterapii, metod inwazyjnych, rehabilitacji i fizykoterapii, psychoterapii oraz tzw. metod alternatywnych, które nie mogą zastępować zasadniczych form leczenia.

3. Ocena rodzaju bólu i stopnia jego nasilenia powinna od początku decydować o wyborze właściwego leczenia. Zalecenia z 1986 roku Światowej Organizacji Zdrowia, znane jako trójstopniowa drabina analgetyczna, mają dziś znaczenie historyczne. Etapowość wdrażania poszczególnych analgetyków, zależnie od natężenia bólu wydaje się jednak bardzo przydatna z praktycznego punktu widzenia. Leczenie rozpoczynamy możliwie najłagodniejszymi lekami przeciwbólowymi, z zastosowaniem tzw. adjuwantów, co zmniejsza ryzyko powikłań polekowych. Silne opioidy znalazły zastosowanie w leczeniu przewlekłych zespołów bólowych w przebiegu choroby zwyrodnieniowej, chorób zapalnych czy przewlekłych zespołów pourazowych. W doborze właściwego leku przeciwbólowego kierujemy się więc głównie nasileniem bólu (określanym przy pomocy różnych skal oceny natężenia bólu), uwzględniając też jego pochodzenie. Zgodnie z tą zasadą chorzy z bólem przewlekłym, ocenianym na minimum 50% w skali VAS (skala od 0 do 100 mm) praktycznie kwalifikują się do leczenia silnymi opioidami, zapalne pochodzenie bólu stanowi klasyczne wskazanie do wdrożenia leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

4. Dobór leków przeciwbólowych powinien być poprzedzony oceną ryzyka potencjalnych powikłań, wynikających ze stanu wydolności narządów eliminacyjnych (wątroby i nerek), stopnia wydolności układu sercowo-naczyniowego (np. zwiększona retencja wody w przebiegu leczenia NLPZ i glikokortykosteroidami jako adjuwantami może być przyczyną zaostrzenia niewydolności serca), współistnienia innych chorób (astma, choroby przewodu pokarmowego), konieczności stosowania innych leków (np. doustne antykoagulanty), wieku pacjenta i innych indywidualnie uwarunkowanych czynników. Postępujemy zgodnie z zasadą maksymalnej skuteczności, przy minimalnym ryzyku wystąpienia objawów niepożądanych.

5. Skojarzone leczenie przeciwbólowe obejmuje łączenie analgetyków o różnych mechanizmach działania. Dobre efekty osiąga się, łącząc paracetamol z lekami z grupy NLPZ i opioidami z jednoczesnym wdrażaniem adjuwantów. Błędem jest łączenie leków należących do tej samej grupy (np. diclofenaku z ke-

toprofenem lub tramadolu z fentanylą), gdyż takie skojarzenia nie tylko nie poprawiają siły działania przeciwbólowego, ale też zwiększają liczbę powikłań.

6. W trakcie leczenia przeciwbólowego należy monitorować wskaźniki wydolności wątroby i nerek, zwłaszcza u osób starszych i obciążonych wieloma chorobami przewlekłymi.

7. Stosując leki przeciwbólowe trzeba pamiętać o tzw. efekcie pułapowym niektórych leków (głównie w odniesieniu do NLPZ), zjawisku tolerancji (konieczność zwiększania dawek w celu uzyskania takiego samego efektu) oraz o możliwości wystąpienia zespołu zależności.

## ANALGETYKI NIEOPIOIDOWE

Nieopiodowe leki przeciwbólowe stanowią niejednorodną grupę obejmującą wszystkie leki przeciwbólowe, nie będące pochodnymi opiodów. Do najważniejszych należą: paracetamol, wszystkie generacje NLPZ, nefopam, metamizol oraz flupirtyna. Znalazły one zastosowanie przeciwbólowe zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym także z opioidami.

### Paracetamol

Od czasu wprowadzenia do leczenia w 1956 roku w Wielkiej Brytanii, stał się najczęściej stosowanym lekiem przeciwbólowym na świecie. Mechanizm jego działania nie został jeszcze wyjaśniony, ale wiadomo, że wykazuje on działanie ośrodkowe i przenika przez barierę krew-mózg. Uważa się, że przenikający do ośrodkowego układu nerwowego paracetamol hamuje aktywność występującej tam cyklooksygenazy-3 (COX-3), która jest izoformą cyklooksygenazy-1 (COX-1) (1). Ostateczna rola COX-3 w procesie nocycypcji nie została wyjaśniona. Pewnego stopnia powinowactwo do niej wykazują też inne leki przeciwbólowe (np. metamizol i NLPZ), nie wyklucza się istnienia wielu odmian cyklooksygenaz (tzw. kontinuum COX) (2), co wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach.

Ze względu na siłę działania paracetamol stosowany jest w leczeniu łagodnych i umiarkowanych dolegliwości bólowych, zwłaszcza w chorobach z towarzyszącą gorączką. Dodatkowo jest podstawowym lekiem w walce z tzw. bólem przebijającym. Charakteryzuje się szybkim początkiem (ok. 30-60 min), ale dość krótkim czasem działania (okres półtrwania wynosi od 2 do 4 h), dlatego powinien być stosowany 3-4 razy w ciągu doby. Dobowa dawka leku nie powinna przekraczać 4 g, większe dawki wykazywały wprawdzie lepszy efekt przeciwbólowy, ale też powodowały ciężkie uszkodzenia wątroby i nerek. Do rzadszych powikłań terapii należą: hemoliza (u osób z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu), reakcje skórne, z martwicą skóry włącznie. Należy zwrócić uwagę na to, że nie ma on istotnego działania przeciwzapalnego, a więc może być skuteczny tylko u chorych o małym i umiarkowanym nasileniu zapalenia (wyrażającym się małym i umiarkowanym bólem). Wbrew obiegowym przekonaniom nie jest on również bezpieczny, już w dawce przekraczającej 2 g na dobę może powodować owrzodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego z krwawieniami i perforacjami podobnie często, a w dawce 3 g częściej

jak NLPZ. W dopuszczalnej dawce 4 g na dobę powoduje uszkodzenie wątroby, nie można też zapominać o śródmiąższowym zapaleniu nerek i nadciśnieniu tętniczym. Dlatego też u chorych z umiarkowanym i ciężkim bólem wskazane są leki przeciwzapalne.

#### NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWPALNE

Mechanizm działania NLPZ polega na hamowaniu aktywności enzymów cyklooksygenazy-1 (COX-1) oraz cyklooksygenazy-2 (COX-2), uczestniczących w procesie zapalnym (3). Jak wcześniej wspomniano, istnieją inne cyklooksygenazy: COX-3 oraz kontinuum COX, jednak ich rola i efekty ich zablokowania nie mają takiego znaczenia w mechanizmie działania NLPZ jak hamowanie COX-1 i COX-2 (2). Pod wpływem COX-1 dochodzi do przemiany kwasu arachidonowego wchodzącego w skład struktur błonowych komórki, co skutkuje powstawaniem prostaglandyn E<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>, i tromboxanu A<sub>2</sub>, odpowiadających m.in. za regulację przepływów błonowych przewodu pokarmowego, ukrwienia nerek oraz funkcji trombocytów (4). COX-2 w warunkach fizjologicznych występuje w niewielkich ilościach w nerkach, ośrodkowym układzie nerwowym, narządzie rodnych oraz w komórkach śródbłonna i mięśni gładkich naczyń. Blokowanie COX-2 zmniejsza syntezę prostacykliny PGI<sub>2</sub>, która fizjologicznie wykazuje właściwości naczyniorozszerzające i antyagregacyjne, zapewniając utrzymanie homeostazy naczyniowo-krażeniowej w ważnych życiowo narządach (4). W procesie zapalnym cytokiny prozapalne (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ ) prowadzą do pobudzenia syntezy COX-2, która uruchamia drugą gałąź kaskady kwasu arachidonowego, prowadząc do powstawania prostaglandyn (E, F, G), wywołujących ból, wzrost przepuszczalności naczyń i obrzęk w miejscu zapalenia. Oprócz blokowania COX-2, NLPZ wykazują działanie przeciwzapalne, hamując na drodze enzymatycznej powstawanie tlenu azotu oraz blokując czynnik jądrowy NF- $\kappa$ B odpowiedzialny za procesy transkrypcji genowej większości prozapalnych cytokin (5).

Wiadomo, że hamowanie COX-1 jest zjawiskiem niekorzystnym i związane są z nim powikłania nerkowe oraz gastryczne. NLPZ wykazują różny stopień powinowactwa do COX-1 i COX-2, co pozwoliło wyodrębnić trzy ich grupy: klasyczne, preferencyjne oraz wybiórcze. Klasyczne NLPZ w jednakowym stopniu hamują COX-2 i COX-1. Przedstawicielami tej grupy leków są m.in. diklofenak, ketoprofen, kwas acetylosalicylowy, oksykamy, naproxen, ibuprofen, indometacyna, kwas mefenamowy. Leki te różnią się jedynie właściwościami farmakokinetycznymi (głównie czasem i rozpoczęciem działania), ich siła działania zależy od dawki i drogi podawania, a liczba i rodzaj powikłań są na podobnym poziomie.

Preferencyjne NLPZ (nimesulid, nabumeton oraz meloksykam) wykazują 10-20-krotnie większe powinowactwo do COX-2, zaś wybiórcze inhibitory COX-2 (celekoksyb, waldekoksyb i rofekoksyb – dwa ostatnie zostały wycofane z użycia) hamują COX-2 100-krotnie silniej niż COX-1. Zastosowanie wybiórczych NLPZ zdecydowanie zmniejszyło liczbę powikłań ze strony przewodu pokarmowego (6, 7), zaobserwowano jednak niepokojący wzrost incy-

dentów sercowo-naczyniowych u osób starszych (4), co spowodowało wycofanie rofekoksytu i waldekoksytu z produkcji oraz znaczne ograniczenie wskazań do stosowania celekoksytu. Selektywne blokowanie COX-2 prowadzi do zahamowania syntezy prostaglandyn, ale nie zapobiega zahamowaniu syntezy tromboksanu, co w konsekwencji wpłynęło za rozwój powikłań zatorowo-zakrzepowych i zmiernie zwiększyło częstość udarów mózgu oraz zawałów serca (4). Wszystkie rodzaje leków przeciwzapalnych mogą powodować uszkodzenie nerek. Klasyczne NLPZ przez zahamowanie syntezy PGI<sub>2</sub> i PGE<sub>2</sub> mogą spowodować pogorszenie perfuzji nerkowej i wystąpienia ostrej niewydolności nerek (8). Mogą też nasilić przebieg już stwierdzonej przewlekłej choroby nerek. Wybiórcze inhibitory COX-2 hamują aktywność fizjologicznie występującej w nerkach cyklooksygenazy-2, odpowiedzialnej za regulację gospodarki wodno-elektrolitowej i układu R-A-A (renina-angiotensyna-aldosteron) (9). Skutkiem tego jest zwiększona retencja wody i sodu, co wpływa na pogorszenie wydolności krążenia (4).

Blisko połowa chorych przyjmujących NLPZ ma objawy dyspeptyczne (zgaga, nudności, wymioty, bóle brzucha). U ok. 20% dochodzi do uszkodzeń błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego: nadżerek, owrzodzeń, krwawień i perforacji, będących przyczyną zgonu (7). Zaleca się stosowanie gastroprotekcji z zastosowaniem inhibitorów pompy protonowej, w dawkach zależnych od stopnia ryzyka (odpowiadających 10-40 mg omeprazolu). Warto podkreślić jest to, że: (1) selektywne inhibitory COX-2 są droższe od leków nieselektywnie hamujących COX-1 i -2, ale nie są od nich skuteczniejsze; (2) wszystkie nieselektywne NLPZ mają podobną skuteczność, ale różnią się wpływem na powikłania krążeniowe, najbardziej korzystny jest naproksen; (3) ich skuteczność, ale i częstość powikłań zależy od dawki, a więc należy zaczynać od mniejszej i nie zawsze musi być stosowana dawka maksymalna; (4) chorzy z wywiadem choroby wrzodowej przewodu pokarmowego, w zaawansowanym wieku, przyjmujący wysokie dawki lub kilka leków przeciwzapalnych równocześnie, stosujący równolegle antykoagulanty w tym aspirynę i leki przeciwplatekcyjne mają zwiększone ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego i leki powinny być łączone z inhibitorami pompy protonowej; (5) z wyjątkiem naproksenu także nieselektywne inhibitory COX 1 i 2 mogą zwiększać ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych podobnie do selektywnych dla COX-2; (6) selektywne inhibitory COX 2 zwiększają bezpieczeństwo ze strony przewodu pokarmowego, ale zwiększają też liczbę zawałów i udarów, stąd dawka jedyne pozostałego na rynku celekoksytu nie powinna przekraczać 200 mg dziennie. Sytuację zmienia konieczność równoległego stosowania kardioprotekcyjnych dawek aspiryny. Nie może ona być przyjmowana po ibuprofenie (lek ten powinien być przyjmowany 30 min po aspirynie lub 8 godzin przed) ponieważ znosi on jej działanie. Nie dotyczy to innych NLPZ, ale połączenie z nimi aspiryny nasila działania niepożądane na przewód pokarmowy. Niestety naproksen nie może zastąpić aspiryny ze względu na jego zbyt krótki i przejściowy efekt antyagregacyjny.

## NEFOPAM

Nefopam powoduje zahamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny, noradrenaliny i dopaminy. Wykazuje również działanie cholinolityczne, przeciwhistaminowe oraz miejscowo znieczulające. Poprzez zwiększenie stężenia amin katecholowych w szczelinach synaptycznych działa dodatnio chrono- i inotropowo. Przypuszczalny punkt działania przeciwbólowego dotyczy zstępujących dróg serotoninergicznych, ale dokładny mechanizm nie został jeszcze wyjaśniony (10). W przeciwieństwie do paracetamolu i NLPZ nie działa przeciwzapalnie ani przeciwgorączkowo, nie powoduje zapań, ani nie wpływa depresyjnie na ośrodek oddechowy jak większość opioidów. Działa trzykrotnie słabiej od morfiny i około 10 razy silniej od kwasu acetylosalicylowego. Skuteczna doustna dawka dobową waha się od 90 do 270 mg, lek można też podawać w głębokich iniekcjach domięśniowych 20-40 mg, 3-4 razy na dobę. Jest metabolizowany w wątrobie w procesie demetylacji i oksydacji, a dwa z siedmiu metabolitów wykazują działanie analgetyczne większe niż sam lek (11). Nefopam znalazł zastosowanie w leczeniu bólu o łagodnym i średnim nasileniu zarówno w ostrych, jak i przewlekłych zespołach bólowych. Nie zaleca się łączenia nefopamu z paracetamolem z powodu wzrostu hepatotoksyczności (10). Nie powinien też być stosowany u dzieci poniżej 12. roku życia, w ciąży i w okresie karmienia. Należy zachować ostrożność w przypadkach niewydolności wątroby, może być bezpiecznie stosowany u chorych z niewydolnością nerek. Ponieważ lek może wpływać na ośrodkowy układ nerwowy, powodując stany euforyczne lub sedację, chorzy przyjmujący nefopam nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać urządzeń mechanicznych. Do innych rzadko występujących objawów niepożądanych należą: odczyny alergiczne, nadmierna potliwość, suchość w jamie ustnej, zawroty głowy, nudności, tachykardia (11).

## METAMIZOL

Wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe, przeciwgorączkowe, przeciwdrgawkowe i spazmolityczne. Pomimo słabych właściwości przeciwzapalnych dość silnie działa przeciwbólowo (2,5 g leku podanego dożylnie ma działanie porównywalne do 10 mg morfiny) (12). Mechanizm działania leku związany jest z powstawaniem w wątrobie aktywnych metabolitów m.in. 4-formylaminoantypiryny, 4-acetylaminoantypiryny i 4-aminoantypiryny, które łatwo przenikają przez barierę krew-mózg, hamując aktywność COX-3 w ośrodkowym układzie nerwowym (2, 13). Zapobiega to wytwarzaniu prostaglandyn, które zwiększają pobudliwość receptorów i ułatwiają przewodnictwo w nerwach czuciowych, co w efekcie hamuje proces nocycepcji. Metamizol może także w niewielkim stopniu blokować aktywność COX-1 i COX-2, wykazując większe powinowactwo do COX-2. Prawdopodobnie metamizol pobudza syntezę  $\beta$ -endorfin – endogennych substancji o działaniu przeciwbólowym, zaś hamowanie wychwytu zwrotnego adenozyiny w obrębie ośrodkowego układu nerwowego powoduje efekt przeciwdrgawkowy i zmniejsza na-

pięcie mięśni gładkich, działając spazmolitycznie (13). Metamizol może powodować uszkodzenie szpiku, objawiające się leukopenią i agranulocytozą, rzadziej niedokrwistością i trombocytopenią. Podobne objawy niepożądane może powodować methotreksat, dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania obydwu leków, np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Podobnie jak w przypadku innych NLPZ podczas leczenia metamizolem mogą wystąpić powikłania ze strony przewodu pokarmowego. Rzadziej obserwuje się uszkodzenie wątroby i nerek, choć opisywane były przypadki śródmiąższowego polekowego zapalenia nerek i martwicy brodawek nerkowych. Dawkowanie leku doustnie to zwykle 250-500 mg co 8 h, maksymalna dobową dawką domięśniową wynosi 3 g, a dożylna 2,5 g.

## FLUPIRTYNA

Działa ośrodkowo poprzez aktywację sprzężonych z białkiem G kanałów potasowych, powodując stabilizację potencjału spoczynkowego i zahamowanie przewodzenia bodźców nocyceptywnych. Pośrednio dochodzi też do zahamowania aktywacji receptorów NMDA (N-metylo-D-asparginianu), co wzmacnia efekt przeciwbólowy (14). Ten sam mechanizm w obrębie włókien ruchowych prowadzi do zmniejszenia napięcia mięśniowego. Flupirtyna wchodzi w interakcję z alkoholem, lekami uspokajającymi i miorelaksacyjnymi, nie zaleca się podawania łącznie z paracetamolem i karbamizepiną. Ostrożnie należy stosować lek u chorych przyjmujących przewlekłe doustne leki antykoagulacyjne. W związku z działaniem przeciwbólowym i miorelaksacyjnym flupirtyna znalazła zastosowanie w zespołach bólowych układu kostno-stawowego przebiegających ze wzmocnionym napięciem mięśni o małym i średnim nasileniu (15). Przeciwwskazana jest w chorobach wątroby, alkoholizmie, zespołach miastenicznych, w okresie ciąży i karmienia. Doustnie podaje się zwykle 100 mg 3 razy dziennie, w przypadkach intensywnego bólu można zwiększyć dawkę jednorazową do 200 mg, nie przekraczając dawki maksymalnej 600 mg/dobę. Doodbytniczo stosuje się zwykle 150 mg 3-4 razy dziennie. U osób starszych zaleca się maksymalnie 200-300 mg/dobę.

## ANALGETYKI OPIOIDOWE

Zgodnie z wcześniejszymi wytycznymi WHO opioidy zajmowały ostatni szczebel tzw. drabiny przeciwbólowej i zarezerwowane były głównie do leczenia bólu nowotworowego. Obecnie stały się standardem postępowania przeciwbólowego ściśle związanym z czasem trwania i natężeniem bólu, niezależnie od etiologii (16). W chorobach reumatycznych, którym towarzyszą przewlekłe zespoły bólowe, opioidy zajmują ważną pozycję jako jedne z najskuteczniejszych leków przeciwbólowych. Z powodzeniem są stosowane w chorobie zwyrodnieniowej, reumatoidalnym zapaleniu stawów, dopuszcza się też użycie opioidów w celu wyeliminowania bólu w przypadkach o nieustalonej przyczynie. Wskazania do wdrożenia opioidów przedstawiono w tabeli 1 (17).

Mechanizm działania opioidów został dość dobrze poznany, zaś efekt przeciwbólowy ściśle związany jest z

Tabela 1. Wskazania do leczenia opioidami w chorobach reumatycznych.

- Ból ma charakter stały, a jego przyczyna nie może być usunięta.
- Ból trwa powyżej 3 miesięcy.
- Natężenie bólu w ocenie pacjenta przekracza 5 punktów w 10-punktowej skali VAS.
- Stosowane dotychczas inne leki (także w leczeniu skojarzonym) są nieskuteczne lub powodują groźne objawy uboczne.
- Gdy nie ma już innych możliwości leczenia.
- Ból jest przyczyną znacznego pogorszenia jakości życia chorego.

ich działaniem ośrodkowym i obwodowym. Ze względu na siłę działania opioidy dzielą się na tzw. słabe i silne. Do słabych opioidów zalicza się kodeinę i tramadol, pozostałe stanowią grupę silnych narkotycznych leków przeciwbólowych, których najważniejszymi przedstawicielami są: morfina, fentanyl, buprenorfina, petydyna. Ze względu na praktycznych leki opioidowe zostały omówione jako wspólna grupa o podobnych właściwościach.

**Działanie ośrodkowe opioidów** związane jest z powinowactwem do trzech rodzajów receptorów:  $\mu$  (MOR),  $\delta$  (DOR) i  $\kappa$  (KOR), które wg klasyfikacji **IUPHAR** (*International Union of Basic and Clinical Pharmacology*) oznaczono symbolami:  $OP_3$  dla receptora mi,  $OP_1$  dla delta oraz  $OP_2$  dla kappa (17). Wśród poszczególnych typów receptorów wyodrębniono szereg podtypów zależnych od lokalizacji i funkcji, nadając im oznaczenia:  $\mu 1, \mu 2, \kappa 1, \delta 1, \kappa 2, \delta 2$  i inne. W warunkach fizjologicznych ligandami dla receptorów  $\mu, \delta, \kappa$  są odpowiednio: endorfina 1 i 2, dynorfina A i B oraz enkefalinę, przy czym powinowactwo to nie jest swoiste dla poszczególnych typów receptorów i zależy od stężenia endogennych opioidów oraz od gęstości i lokalizacji receptorów w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (2). W efekcie odpowiednie stężenia endorfin i dynorfin mogą działać pobudzająco na receptory  $\kappa$  i odwrotnie enkefalinę mogą wykazywać powinowactwo do receptorów  $\mu$  i  $\delta$ . Receptory opioidowe nie powstają w miejscach ich docelowej lokalizacji, lecz wytwarzane są w strukturach zwoju tylnego, a następnie przesyłane do rogu tylnego i dalej do zakończeń pierwotnych włókien aferentnych (tak dzieje się np. w stanie zapalnym). Należą one do grupy receptorów związanych z tzw. białkami G, zbudowanych z podjednostek  $\alpha, \beta$  i  $\gamma$  (18). Po połączeniu opioidu z receptorem wiąże się on z odpowiednim białkiem G, prowadząc do zmiany jego właściwości, następnie zahamowania cykazy adenylowej odpowiedzialnej za powstawanie cAMP i w konsekwencji do zahamowania transportu jonowego, czego efektem jest zamknięcie kanałów wapniowych i przesunięcie zewnątrzkomórkowe jonów potasu (19). W takich warunkach dochodzi do hyperpolaryzacji neuronu i zahamowania przewodnictwa nerwowego. Blokowanie przewodzenia bodźca bólowego jest zjawiskiem o wiele bardziej złożonym, z zaangażowaniem hamowania pre- i postsynaptycznego, hiperpolaryzacji komórek nerwowych rogów tylnych rdzenia, zmniejszeniem aktywności nerwowej komórek rdzenia i tzw. interneuronów w rogach tylnych. Dodatkowo w ośrodkowym układzie nerwowym dochodzi też do

wzajemnego oddziaływania neurohormonalnego pomiędzy układem opioidowym, adrenergicznym, noradrenergicznym i muskarynowym, co może nasilać lub osłabiać działanie opioidów. Jak wykazano, najsilniejsze działanie przeciwbólowe posiadają opioidy o największym powinowactwie do receptora mi oraz delta.

**Obwodowe działanie opioidów** związane jest z pojawianiem się receptorów opioidowych w tkankach objętych procesem zapalnym. W warunkach fizjologicznych gęstość tkankowa receptorów opioidowych jest bardzo mała, bądź też nie występują one wcale, z wyjątkiem tzw. cichych receptorów opioidowych, których rola nie została jeszcze dokładnie określona (2, 17). Proces zapalny jest bodźcem do wytwarzania receptorów opioidowych w zwoju tylnym, skąd włóknami nerwowymi są transportowane do zakończeń nerwowych w tkankach objętych zapaleniem. Obecność endogennych opioidów wykryto w obrębie komórek nacieku zapalnego m.in. w makrofagach, limfocytach i komórkach tucznych (18). Zjawisko to prawdopodobnie związane jest z lokalną aktywnością prozapalnych cytokin i nosi nazwę analgezji miejscowej, co zostało wykorzystane w praktyce klinicznej do miejscowego podawania opioidów w okolicy zmienionych zapalnie tkanek (20) (metoda ta nie zyskała ostatecznie powszechnego uznania).

**Działania niepożądane** opioidów związane są przede wszystkim z ich mechanizmem ośrodkowym. Najczęściej pojawiają się nudności i wymioty, osłabienie reakcji na bodźce, senność z wystąpieniem śpiączki włącznie (21). W innych przypadkach, gdy dojdzie do przedawkowania obserwuje się znaczny stopień pobudzenia psychoruchowe, euforię lub dysfориę, mogą pojawić się zaburzenia psychiczne, omamy. W wyniku znacznego przedawkowania dochodzi do groźnych dla życia objawów wynikających z depresji ośrodka oddechowego i naczynioruchowego, niedotlenienia mózgu i tkanek obwodowych oraz niekardiogennej obrzęku płuc (18). W rzadkich przypadkach toksyczne działanie opioidów na ośrodkowy układ nerwowy (leczenie przewlekłe) może prowadzić do rozwoju objawów pozapiramidowych, przypominających zespół parkinsonowski, z dominującą sztywnością, rzadziej z drżeniami mięśniowymi. Takie objawy jak zaparcia, zatrzymanie moczu, niedrożność porażenna przewodu pokarmowego, wzrost napięcia zwieraczy związane są z obwodowym działaniem opioidów. Mniej groźne, ale uciążliwe dla chorych mogą być objawy związane z działaniem parasympatikomimetycznym manifestujące się zwężeniem źrenic (szpilkowate źrenice), przekrwieniem i świądem skóry oraz suchością w obrębie błon śluzowych.

Nieodłącznym problemem leczenia opioidami jest tzw. **zjawisko tolerancji**, które polega na konieczności stosowania coraz większych dawek, aby uzyskać ten sam efekt przeciwbólowy. Dotyczy ono chorych, którzy długo stosują leki opioidowe. Na powstawanie tolerancji wpływa szereg czynników, takich jak: rodzaj i sposób podawania opioidu (jego farmakodynamika), osobnicze właściwości organizmu wpływające na dystrybucję i metabolizm (farmakokinetykę) leku oraz rozwój choroby zwiększający bezpośrednio zapotrzebowanie na lek

(2, 17). Poszukiwano związków pomiędzy zjawiskiem tolerancji a gęstością i typem receptorów opioidowych, co ostatecznie nie zostało udowodnione. Wyjaśnienie mechanizmu tolerancji dodatkowo komplikuje fakt, że jest ona nieswoista dla danego agonisty, mówiąc inaczej zwiększanie dawek jednego opioidu wymaga zastosowania większych dawek leku zamiennego. Jest to tzw. tolerancja skrzyżowana o bardzo różnym indywidualnym nasileniu (2). Prawdopodobnie na rozwój tolerancji może mieć wpływ uwarunkowana genetycznie właściwość łączenia się białka G z receptorem opioidowym – hipoteza ta wymaga jednak ostatecznego potwierdzenia.

Niebezpiecznym aspektem stosowania opioidów jest możliwość **uzależnienia** się. Stosowanie opioidów nie związane z bólem powoduje włączenie ich w procesy metaboliczne. Nagły brak leku wywołuje objawy tzw. głodu narkotycznego. Zjawisko to należy rozpatrywać w kategoriach zależności fizycznej i psychicznej. Zależność fizyczna manifestuje się objawami zespołu abstynencji i ściśle wiąże się z fizycznym cierpieniem. Zależność psychiczna polega na dążeniu do przyjęcia

leku w celu zaspokojenia potrzeb psychicznych i niedopuszczenia do cierpienia fizycznego (2, 17). Potrzeba przyjęcia leku, jako środka uśmierzającego ból nie jest postrzegana jako uzależnienie. W przypadku leczenia bólu uzależnienie jest więc rzadko spotykane.

**Koanalgetyki** stanowią niejednorodną grupę leków o różnych właściwościach i mechanizmach działania, nie wykazujących bezpośredniego skutku przeciwbólowego. Omawianie poszczególnych grup i rodzajów adjuwantów wykracza poza zakres niniejszego artykułu. Należy jednak pamiętać, że można je używać na wszystkich etapach leczenia bólu, łącznie z paracetamolem, NLPZ, a w szczególności z opioidami. Prowadzi to do zmniejszenia dawek właściwych leków przeciwbólowych, co wpływa zarówno na redukcję objawów niepożądanych, jak i na poprawę siły działania. Do najważniejszych adjuwantów zalicza się: leki przeciwdepresyjne i uspokajające, przeciwpadaczkowe, tzw. miorelaksanty, glikokortykosteroidy, blokery receptora NMDA. W leczeniu bólu pochodzenia kostnego, związanego ze zwiększoną resorpcją wapnia z kości bardzo pomocne okazały się m.in. kalcytonina i bisfosfoniany.

## PIŚMIENNICTWO

- Kis B, Snipes JA, Busija DW: Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 315: 1-7.
- Wordliczek J, Dobrogowski J: Leczenie bólu. PZWL, Warszawa 2008.
- Barthel HR, Axford-Gatley RA: Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis. *Postgrad Med* 2010; 122: 98-106.
- Ruan CH, So SP, Ruan KH: Inducible COX-2 dominates over COX-1 in prostacyclin biosynthesis: mechanisms of COX-2 inhibitor risk to heart disease. *Life Sci* 2011; 88:24-30.
- Süleyman H, Demircan B, Karagöz Y: Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol Rep* 2007; 59: 247-258.
- Laine L, Curtis SP, Cryer B et al.: Risk factors for NSAID-associated upper GI clinical events in a long-term prospective study of 34 701 arthritis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1240-1248.
- Scarpignato C, Hunt RH: Nonsteroidal antiinflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 433-464.
- Hariforoosh S, Jamali F: Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 669-681.
- Fendrick AM, Greenberg BP: A review of the benefits and risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of mild-to-moderate osteoarthritis. *Osteopath Med Prim Care* 2009; 6, 3: 1.
- Girard P, Pansart Y, Coppe MC et al.: Modulation of paracetamol and nefopam antinociception by serotonin 5-HT(3) receptor antagonists in mice. *Pharmacology* 2009; 83: 243-246.
- Chanques G, Sebbane M, Constantin JM et al.: Analgesic efficacy and haemodynamic effects of nefopam in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2011; 106: 336-343.
- Dominguez-Ramirez AM, Cortes-Arroyo AR, Y de la Pena MH et al.: Effect of metamizol on morphine pharmacokinetics and pharmacodynamics after acute and subchronic administration in arthritic rats. *Eur J Pharmacol* 2010; 25, 645: 94-101.
- Munoz J, Navarro C, Noriega V et al.: Synergism between COX-3 inhibitors in two animal models of pain. *Inflammopharmacology* 2010; 18: 65-71.
- Klein T, Magerl W, Hanschmann A et al.: Antihyperalgesic and analgesic properties of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist neramexane in a human surrogate model of neurogenic hyperalgesia. *Eur J Pain* 2008; 12: 17-29.
- Osborne NN, Cazevielle C, Wood JP et al.: Flupirtine, a non-opioid centrally acting analgesic, acts as an NMDA antagonist. *Gen Pharmacol* 1998; 30: 255-263.
- Pergolizzi J, Böger RH, Budd K: Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008; 8: 287-313.
- Tłustochowicz W: Ból w chorobach stawów. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2010.
- Berde C, Nurko S: Opioid side effects – mechanism – based therapy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2400-2402.
- Fine PG, Mahajan G, McPherson ML: Long-acting opioids and short-acting opioids: appropriate use in chronic pain management. *Pain Med* 2009; 10 Suppl. 2: S79-S88.
- Gazi MB, Sakata RK, Issy AM: Intra-articular morphine versus bupivacaine for knee motion among patients with osteoarthritis: randomized double-blind clinical trial. *Sao Paulo Med J* 2008; 126: 309-13.
- Altman RD, Smith HS: Opioid therapy for osteoarthritis and chronic low back pain. *Postgrad Med* 2010; 122: 87-97.

otrzymano/received: 08.12.2011  
zaakceptowano/accepted: 04.01.2012

Adres/address:  
\*Dariusz Niedziałek  
Oddział Wewnętrzny SP ZOZ w Mińsku Mazowieckim  
ul. Szpitalna 37, 05-300 Mińsk Mazowiecki  
tel./fax: +48 (25) 759-18-20  
e-mail: dariuszni@wp.pl