

¹Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb
²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

RACIONALNO FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE BOLI U SERONEGATIVNIM SPONDILOARTRITISIMA

RATIONAL PHARMACOTHERAPEUTIC PAIN TREATMENT IN SERONEGATIVE SPONDYLOARTHROPATHIES

Jadranka Morović-Vergles¹ ♦ Simeon Grazio²

Sažetak

Cilj liječenja seronegativnih spondiloartritisa je suzbijanje boli i upale, postizanje i održavanje optimalne pokretljivosti kralježnice i zglobova, održavanje funkcije i sprječavanje razvoja kontraktura i deformacija. Nesteroidni antireumatici osnova su medikamentne terapije.

Brojni nesteroidni antireumatici su djelotvorni u smanjenju boli i upale. Uz nesteroidne antireumatike, u liječenju boli najčešće se koriste čisti analgetici i slabi opioidi. U radu je razmotrena racionalna uporaba tih lijekova u bolesnika sa seronegativnim spondiloartritisima.

Ključne riječi

seronegativni spondiloartritis, bol, nesteroidni antireumatici, analgetici, slabi opioidi

Summary

The aims of management in seronegative spondyloarthritides are to control pain and inflammation, maintain optimal mobility of spine and peripheral joints, restoration and preservation of functional ability, prevent contractures and deformities. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are the basis of drug treatment. Numerous

non-steroidal anti-inflammatory drugs have been shown to reduce pain and inflammation. Apart from non-steroidal anti-inflammatory drugs, in order to control the pain pure analgesics and weak opioids are the most often used drugs. In this paper is discussed use of these drugs in patients with seronegative spondyloarthritides.

Key words

seronegative spondyloarthritides, pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs, analgesics, weak opioids

Seronegativni spondiloartritis (SpA) skupina su upalnih reumatskih bolesti nepoznata uzroka koji su klinički obilježeni pojavom perifernog artritisa, zahvaćanjem sakroilijakalnih zglobova i kralježnice, tetivnih hvatišta te promjenama na koži, očima, srčanim zasliscima, aorti i dr. U skupinu SpA ubrajamo: ankilozantni spondilitis (AS), psorijatični artritis (PsA), reaktivne artritise (ReA), enteropatski artritis i nediferencirani spondiloartritis. Cilj liječenja SpA je suzbijanje boli i upale, postizanje i održavanje optimalne pokretljivosti kralježnice i zglobova, održavanje funkcije i sprječavanje razvoja kontraktura i deformacija. Donedavno je postojala mala vjerojatnost u sprječavanju progresije bolesti (prvenstveno, ankilozantnog spondilitisa), ali iskustva posljednjih godina s primjenom anti-TNF alfa lijekova upućuju da bi i to moglo biti ostvarivo,

iako visoka cijena tih lijekova ograničava njihovu široku primjenu.

U liječenju SpA od neprocjenjive važnosti jest edukacija bolesnika o vlastitoj bolesti uz važnost svakodnevne tjelevoježbe u održavanju posture te gibljivosti kralježnice, prsnog koša i zglobova, fizikalna terapija, redovita primjena lijekova, dok je kirurško liječenje (npr. ugradnja endoproteze, ispravljanje deformiteta) indicirano u najtežih bolesnika s teškim strukturalnim promjenama.

Nesteroidni antireumatici (NSAR) osnova su medikamentne terapije SpA. Brojni NSAR djelotvorni su u smanjenju boli i upale u SpA. Dokazano je da svi NSAR, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2) tzv. koksibe, smanjuju osjet boli, djeluju protuupalno i snižuju povišenu tjelesnu temperaturu. NSAR su velika heterogena skupina lijekova. Često ni-

su kemijski srodni (iako su većina njih organske kiseline) ali su sličnog učinka i nuspojava. NSAR suzbijaju bol inhibicijom biosinteze nekih prostaglandina (PGE₁, PGE₂). Prostaglandini su medijatori upale i boli (u upali je osjetljivost receptora za bol izrazito pojačana). Direktnom inhibicijom enzima COX, NSAR posredno inhibiraju i sintezu PG, a ovisno o primjenjenoj dozi djeluju analgetski i protuupalno (1).

Indometacin (peroralni oblik 25 do 50 mg tri do četiri puta dnevno ili 75 mg dva puta dnevno) je vjerojatno učinkovitiji od drugih NSAR u SpA. Ako jedan NSAR nije učinkovit ili ga bolesnik ne podnosi treba pokušati s drugim NSAR (npr. ibuprofen, piroksikam, ketoprofen ili neki drugi). U smjernicama za primjenu anti-TNF alfa lijekova usvojenih od HZZO-a, a po preporuci Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a, navedeno je da u liječenju AS (uz ispunjavanje ostalih kriterija aktivne bolesti) indicirana primjena anti-TNF lijeka ako je izostao učinak (ili su kontraindicirani) najmanje dva NSAR (od kojih jedan mora biti indometacin) primjenjena u punoj dnevnoj dozi tijekom tri mjeseca (2). Slično je i za PsA uz dodatak da treba izostati učinak ili kontraindikacija najmanje tri temeljna lijeka primijenjena u maksimalnoj dozi tijekom 4 mjeseca od kojih jedan mora biti sulfasalazin i/ili dva pokušaja lokalne infiltracije glukokortikoida (2).

Pri primjeni NSAR valja istaći i važnost mogućih gastrointestinalnih (GI) nuspojava. Najvažniji čimbenik rizika od pojave GI oštećenja je podatak o ranijem peptičnom vrijeđu (ulkusu) i njegovim komplikacijama. Bolesnici koji kronično uzimaju NSAR, a prethodno su imali ulkus, imaju 2-4 puta veći rizik od GI oštećenja nego bolesnici bez prethodnih ulkusa. Daljnji čimbenik rizika od GI nuspojava je starija dob. Rizik od GI nuspojava NSAR povećava se u starijih od 65 godina linearno, u prosjeku za oko 4% na godinu. Među drugim čimbenicima rizika su istodobna primjena glukokortikoida ili antikoagulansa te pridružene bolesti. Koksibi su u smanjenju boli te kronične i akutne upale istovjetni učinku neselektivnih NSAR, a učestalost nastanka GI nuspojava značajno je manja od GI nuspojava u bolesnika na selektivnim NSAR. Međutim neželjeni kardiovaskularni učinci (a prevladava mišljenje da je to značajka svih koksiba) smanjili su njihovu prednost u odnosu na tradicionalne NSAR.

Rizik od nastanka GI oštećenja najveći je tijekom prvih 30 dana primjene neselektivnih NSAR (3), ali je rizik od značajnih GI oštećenja uzrokovanih kroničnom primjenom NSAR kumulativan i linearan (3,4). Rizik od nastanka ulkusa (a i drugih GI oštećenja) raste usporedno s dozom i duljinom primjene NSAR, neovisno o vrsti lijeka odnosno skupini kojoj pojedini NSAR pripada. Stoga istodobna primjena dvaju ili više NSAR nije indicirana jer ima značajno veću mogućnost nastanka oz-

biljnih nuspojava (jer u pravilu povećava njihovu ukupnu dozu), a nema aditivni analgetski učinak.

U slučajevima kada postoje kontraindikacije i nepodnošljivost NSAR u liječenju boli bolesnika s SpA najčešće se rabe čisti analgetici (paracetamol) i slabi opiodi. Ti se lijekovi, također, mogu koristiti udruženo s NSAR, jer su im mehanizmi djelovanja a i moguće nuspojave različite od onih NSAR.

Iako nema bolest-specifičnih studija s analgeticima u SpA, poznavanje njihovih obilježja daje nam za pravo da ih se koristi u liječenju tih bolesti, što se u praksi često čini. Tako, između 10 ključnih preporuka ASAS/EULAR-a za liječenje AS-a jedna od njih je da se analgetici, kao što su paracetamol i opiodi, mogu upotrijebiti u kontroli boli pacijenata u kojih nije dostatna ili je kontraindicirana uporaba NSAR ili ih pacijenti ne podnose (5).

Paracetamol je najčešće korišteni neopioidni analgetik, koji je indiciran u prvom stupnju jačine boli prema ljestvici Svjetske zdravstvene organizacije, te kao moguća dodatna terapija u jačoj boli (6). Svoje je mjesto u liječenju boli našao primarno zbog sigurnosti, učinkovitosti, dostupnosti (izdaje se bez recepta) i cijeni. Paracetamol je u studijama pokazao pozitivan kratkoročan analgetski učinak u usporedbi s placebom, ali i s NSAR (7,8). Slabi je inhibitor PG u središnjem živčanom sustavu s dobrim antipiretskim i analgetskim svojstvima. Novija istraživanja govore o mogućem djelovanju paracetamola kroz β -endorfine (9).

Paracetamol je jedan od najsigurnijih analgetika, koji se već vrlo dugo koristi u kliničkoj praksi. Lijek je izbora za starije osobe, koje imaju druge pridružene bolesti i uzimaju druge lijekove. Ne uzrokuje gastričnu iritaciju, erozije sluznice GI trakta, ilkus ili krvarenje iz GI trakta (10,11). Najvažanija moguća, ali rijetka nuspojava je oštećenje funkcije jetre u slučajevima prekoračenja preporučene doze (do 4 g dnevno), a i kod manjih doza u slučaju gladovanja i zlouporabe alkohola (12). U preporučenim dozama nije nefrotoksičan (13).

Tramadol je slabi opiod, koji je indiciran za liječenje srednje jake boli. Najčešće je propisivani analgetik s centralnim djelovanjem u mišićnokoštanim bolestima. Učinak ostvaruje dvostrukim mehanizmom: vezanjem na opiodne receptore (30%) i inhibicijom pohrane serotonina (70%), pa se njegov učinak na nociceptivni sustav očituje na supraspinalnoj i spinalnoj razini. Novije studije ukazuju da tramadol može imati modulatornu ulogu u aktivnostima medijatora upalnog procesa u zglobovima (IL-6, supstancija P) (14). Analgetski učinak tramadola traje do 6 sati, a u retard obliku 12 sati. Različiti farmakološki pripravci tramadola omogućuje široku prilagodbu stanjima i uvjetima bolesnika, a da bi se postigla cjelodnevna učinkovita analgezija. Brojne su studije pokazale dobar analgetski učinak primjenom tramadola u mišićnokoštanim bolestima, a recentna meta-analiza

učinkovitosti i nuspojava je pokazala da su glede boli i funkcije opioidi superiorniji u odnosu na placebo u bolesnika s kroničnom nemalignom boli (15,16,17). Tramadol je učinkovit i u primjeni siguran za nemalignu bol starih osoba, s točke gledišta medicinskog učinka, podnošljivosti i farmakoekonomike (18). Primjena tramadola je povezana s uštedom uzimanja NSAR, čime se smanjuje rizik za nuspojave potonjih (19). U terapijskim dozama tramadol nema utjecaja na kardiorespiratornu funkciju niti oštećuje sluznice GI trakta.

Kako mu je vezanje za receptore izrazito slabo u odnosu na klasične opioide, nuspojave, a poglavito one konstipacije, respiratorne depresije i sedacije kao i rizici od tolerancije, ovisnosti ili zlouporabe su vrlo mali (20). Najčešće su nuspojave one od strane središnjeg živčanog sustava i GI trakta. Učestalost i težina nuspojava ovise o dozi i o načinu primjene, a općenito, su

izraženije kod intravenske nego kod peroralne primjene. Sporija inicijalna titracija doze (povišenje doze za po 50 mg svaka 3 dana) može smanjiti rizik za nuspojave kao što su mučnina i vrtoglavica (21). Tramadol, kao i paracetamol spadaju u najprihvatljivije opcije farmakoterapije boli za pacijente sa zatajenjem bubrežne funkcije 1.-3. stupnja (22).

Farmakološko liječenje SpA je više određeno lokalizacijom, proširenosti i jačinom boli i upale, nego osobitostima pojedinog entiteta. Za uspješnu analgeziju u pacijenata sa SpA potrebno je kritički ocijeniti pozitivne i moguće negativne učinke pojedinog lijeka. U cilju suzbijanja boli pacijenata sa SpA na raspolaganju imamo široku paletu lijekova, gdje središnje mjesto zauzimaju NSAR, a za postizanje optimalnog rezultata u odabiru lijeka, doze i načina primjene moramo poštovati individualni princip.

Literatura

1. Brooks P, Emeray P, Evans JF. i sur. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology* 1999;38:779-88.
2. Odluka o izmjenama i dopunama Odluke o utvrđivanju dopunske liste lijekova hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. *Narodne novine* br. 32 od 26.3.2007
3. Laine L, Harper S, Simon T. i sur. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a COX-2-specific inhibitor, to ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of osteoarthritis patients. *Gastroenterology* 1999;117:776-83.
4. Hawkey C, Laine L, Simon T. i sur. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2000;43:370-7.
5. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-vargas R. i sur. ASA/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis *Ann Rheum Dis* 2006; 65:442-52.
6. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care. Report of a WHO Expert Committee. *World health Organ Tech Rep Ser* 1990;804:1-73.
7. Shamoon M, Hochberg MC. The role of acetaminophen in the management of patients with osteoarthritis. *Am J Med* 2001;110(Suppl 3A):46S-9S.
8. Shamoon M, Hochberg MC. Treatment of osteoarthritis with acetaminophen: efficacy, safety, and comparison with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Rheum Rep* 2000;2:454-8.
9. Sprott H, Shen H, Gay S, Aeschlimann A. Acetaminophen may act through beta endorphin *Ann Rheum Dis* 2005;64:1522.
10. Muller P, Simon B, Weise D, Dammann HG. Endoscopic studies on the gastric tolerance of paracetamol and acetylsalicylic acid: a placebo-controlled double-blind study in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung* 1990;40:316-8.
11. Laporte JR, Carne X, Vidal X, Moreno V, Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1991;337:85-9.
12. Schioldt FV, Rochling FA, Casey DL, Lee WM. Acetaminophen toxicity in an urban country hospital. *N Engl J Med* 1997;337:1112-7.
13. Prescott L. *Paracetamol: A critical bibliographic review*. London. Taylor & Francis, Ltd., 1996.
14. Bianchi M., Brogini M, Balzarini P. i sur. Effects of tramadol on synovial fluid concentration of substance P and interleukin-6 in patients with knee osteoarthritis: comparison with paracetamol. *Int Immunopharmac* 2003;3:1901-8.
15. Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, Kamin M. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. *J Rheumatol* 2000;27:772-8.
16. Dalgin PH. Use of tramadol in chronic pain. *Clin Geriatrics* 1995;3:1-6.
17. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006; 174:1589-94.
18. Mullins CR, Wild TL. Pain management in a long term care facility: compliance with JCAHO standards. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2003;17:63-70.
19. Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain. *Arthritis Rheum* 1999;42:1370-7.

20. Mattia C, Coluzzi F. Tramadol. Focus on musculoskeletal and neuropathic pain. *Minerva Anestesiol* 2005;71:565-84.

21. Ruoff GE. Slowing initiation titration rate of tramadol improves tolerability. *Pharmacotherapy*

1999;19:88-93.

22. Murtagh FE, Addington-Hall JM, Donohue P, Higginson IJ. Symptom management in patients with established renal failure management without dialysis. *EDTNA ERCA J* 2006;32:93-8.