16.9

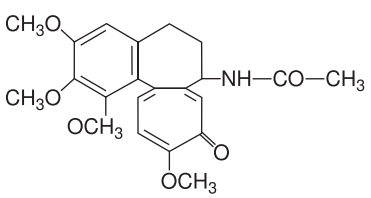
Leki stosowane w zapaleniach stawów wywoływanych przez kryształy

Irena Zimmermann-Górska

16.9.1

Kolchicyna

Kolchicyna jest alkaloidem uzyskiwanym z nasion rośliny – zimowita jesiennego (*Colchicum autumnale*) (ryc. 16.15). Stosuje się ją jako środek przeciwzapalny w napadach dny moczanowej i dny rzekomej, w małych dawkach jest wykorzystywana w profilaktyce powtarzających się napadów dny. Próby leczenia kolchicyną podejmowano także u chorych na twardzinę układową, sarkoidozę, w przebiegu zapalenia błony naczyniowej oka o różnym podłożu, w przypadkach zespołu Behçeta. Lek ten jest znany od starożytności, a ponad sto lat temu Garrod zauważył, że jego skuteczność w leczeniu napadów dny moczanowej jest tak duża, że można na jej podstawie różnicować tę chorobę z innymi zapaleniami stawów.



Ryc. 16.15. Kolchicyna.

Działanie kolchicyny polega głównie na hamowaniu chemotaksji granulocytów do jamy stawowej poprzez nieodwracalne łączenie się jej z dimerami tubuliny, co uniemożliwia gromadzenie się tubuliny w mikrotubulach. Kolchicyna ma także wpływ na procesy zachodzące w błonie komórkowej – hamuje fagocytozę i blokuje działanie fosfolipazy A_2, przez co dochodzi do zahamowania przemiany kwasu arachidonowego, tworzenia prostaglandyn i leukotrienów.

Kolchicyna po podaniu doustnym jest wchłaniana w obrębie jelita cienkiego. Najwyższe stężenie w osoczu osiąga po ok. 2 godzinach, jej czas półtrwania wynosi ok. 4 godzin, nie wiąże się z białkami osocza. Dzięki dobrej rozpuszczalności w lipidach, łatwo przenika do tkanek, długo utrzymuje się w niektórych tkankach i w leukocytach (do 10 dni). Metabolizm kolchicyny odbywa się w wątrobie, wydalana jest głównie z żółcią, w ok. 20% przez nerki.

Przeciwwskazania do podawania kolchicyny stanowią: ciężka niewydolność nerek lub wątroby, zakażenia, choroby żołądka i jelit oraz ciąża.

Kolchicyna jest stosowana w dwóch postaciach: tabletek zawierających 0,5–0,6 mg leku oraz roztworu przeznaczanego do wstrzyknięć dożylnych (0,5 mg/ml).

Podczas ostrego napadu dny kolchicyna wywiera tym silniejsze działanie, im wcześniej została podana. Zaleca się, aby chorzy z pewnym rozpoznaniem dny mieli ten lek przy sobie. Stosuje się różne **schematy dawkowania** kolchicyny. Dawkowanie „minimalistyczne" to 0,5 mg 3 razy dziennie. Podaje się także dawki 0,5 mg co godzinę do ustąpienia napadu (przy czym zaleca się, aby nie przekroczyć całkowitej dawki 10 mg, zredukować ją u osób starszych i chorych z niewydolnością nerek) (p. rozdz. 29.2).

Inny system to podawanie leku w dawce 1 mg co 6 godzin w pierwszej dobie napadu, co 8 godzin w drugiej dobie i co 12 w trzeciej. W profilaktyce kolejnych napadów dny kolchicynę stosuje się przeważnie w dawce 0,5 mg 1–2 razy dziennie.

Toksyczna dawka dzienna leku wynosi około 10 mg, dawka śmiertelna – 40 mg.

Dożylne podawanie kolchicyny jest w wielu krajach zabronione ze względu na zagrożenie ciężkimi uszkodzeniami szpiku kostnego, nerek, wątroby i ułatwieniem zakażeń. Wstrzyknięcia dożylne są ponadto związane z możliwością wywołania miejscowej martwicy tkanek. W Polsce unika się tej drogi podawania leku.

Leczenie kolchicyną jest związane z możliwością wystąpienia wielu objawów niepożądanych, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Objawy te są w większości związane z jej działaniem na przewód pokarmowy – najczęściej jest to biegunka (pojawiająca się u ok. 80% leczonych chorych), nudności, wymioty, rzadziej zespół złego wchłaniania oraz krwotoczne zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit. Częstym objawem jest nasilone wypadanie włosów. Rzadziej dochodzi do obniżenia liczby krwinek białych i płytek we krwi obwodowej, a wyjątkowo – do ciężkiego uszkodzenia szpiku. Obserwuje się także osłabienie siły mięśniowej i zwiększenie aktywności kreatynofosfokinazy oraz występowanie polineuropatii obwodowej. Objawy te towarzyszą najczęściej współistniejącej niewydolności nerek. Wyjątkowo dochodzi do uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego u chorych otrzymujących kolchicynę dożylnie, może także nastąpić wstrząs, zespół wykrzepiania śródnaczyniowego i zakrzepowe zapalenie żył.

16.9.2

Leki obniżające stężenie kwasu moczowego w ustroju

Wskazaniem do stosowania leków obniżających stężenie kwasu moczowego jest dna moczanowa, której towarzyszy hiperurykemia – w okresie napadów, okresach międzynapadowych i w okresie objawów przewlekłych choroby (p. rozdz. 29.1). W przypadkach bezobjawowej hiperurykemii leki te podaje się wtedy, gdy stężenie kwasu moczowego w surowicy przekracza 12 mg/dl (714 μmol/l) i/lub gdy jego wydalanie z moczem przekracza 1100 mg/24 h (p. też rozdz. 29.2). Ze względu na spostrzeżenia, że hiperurykemia jest czynnikiem ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca, rozważa się rozszerzenie tych wskazań.

Stosowania tych leków nie należy rozpoczynać bezpośrednio po przebytym napadzie dny (p. rozdz. 29.1), natomiast nie powinno się z nich rezygnować wtedy, gdy napad wystąpił podczas ich podawania w ustabilizowanej dawce. Dawki leków należy tak dobrać, aby utrzymać stężenie kwasu moczowego w surowicy poniżej 6 mg/dl (357 μmol/l).

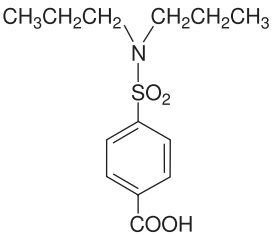
16.9.2.1

Leki moczanopędne

Do leków moczanopędnych zalicza się probenecyd, sulfinpirazon, benzbromaron i azapropazon. Moczanopędnie działają także salicylany podawane w dużych dawkach (ok. 5 g/24 h), nie są one jednak w tym celu wykorzystywane w praktyce.

Probenecyd i sulfinpirazon są to słabe kwasy organiczne, ich działanie polega na zwiększeniu wydalania kwasu moczowego przez hamowanie jego resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych. Korzystny efekt osiąga się szczególnie wówczas, gdy diureza jest większa niż 1500 ml/24 h.

Wskazania do stosowania leków moczanopędnych podano w rozdziale 29.2. Wszystkie te leki są przeciwwskazane w przypadkach kamicy nerkowej (także zgłaszanej przez chorego w wywiadzie!) i niewydolności nerek. Jednocześnie z ich stosowaniem wskazane jest podawanie kolchicyny w małych dawkach (0,5 mg/24 h). Leczenie należy rozpoczynać od małych dawek, ewentualnie zwiększając je w ciągu kolejnych tygodni obserwacji połączonej z kontrolnym badaniem stężenia kwasu moczowego w surowicy. Jednoczesna alkalizacja moczu, uzyskiwana np. poprzez podawanie wodorowęglanu sodu (0,5 g cztery razy dziennie), zapobiega powikłaniom w postaci powstawania kamieni moczanowych w nerkach.



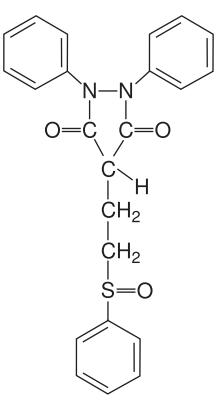
Ryc. 16.16. Probenecyd.

Probenecyd – kwas p-(dipropylosulfamoilo)-benzoesowy (ryc. 16.16) – jest łatwo wchłaniany z przewodu pokarmowego i metabolizowany w wątrobie. Czas jego półtrwania wynosi 6–12 godzin. Wiąże się z białkami w ok. 90%, jest wydalany przez nerki. Przeciwwskazaniem do jego stosowania jest nadwrażliwość na lek, upośledzenie czynności nerek, kamica moczanowa, zwiększone wydalanie moczanów z moczem (> 700 mg/24 h), porfiria, choroba wrzodowa żołądka i/lub dwunastnicy. Nie należy go stosować u kobiet w ciąży i u dzieci poniżej 2. rż. Podczas leczenia probenecydem mogą wystąpić objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty), odczyny alergiczne, bóle i zawroty głowy, rzadziej niedokrwistość.

Probenecyd wykazuje możliwość wielu interakcji z innymi lekami, m.in. nasila działanie leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryny oraz toksyczne działanie metotreksatu.

Probenecyd stosuje się doustnie w dawkach początkowych 500 mg/24 h, zwiększanych w ciągu kilku tygodni do 1–1,5 g/24 h, w zależności od stężenia kwasu moczowego w surowicy.

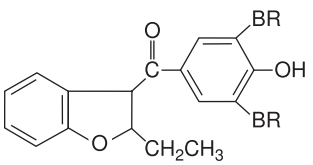
Sulfinpirazon – 1,2-difenylo-4-(2-fenylosulfinyloetylo)-pirazoidyno-3,5-dion – pochodna fenylbutazonu (ryc. 16.17). Oprócz obniżania stężenia kwasu moczowego działa słabo przeciwzapalnie i przeciwbólowo. Podany doustnie szybko wchłania się z prze-



Ryc. 16.17. Sulfinpirazon.

wodu pokarmowego, jego czas półtrwania wynosi 3 godziny. W większości (98%) wiąże się z białkami osocza, w 90% jest wydalany z moczem. Lek jest przeciwwskazany w przebiegu chorób żołądka i/lub dwunastnicy, w zaburzeniach czynności wątroby i nerek. Spośród działań niepożądanych podczas leczenia sulfinpirazonem obserwuje się odczyny alergiczne, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, leukopenię, trombocytopenię, niedokrwistość hemolityczną, zaburzenia czynności nerek i wątroby. Lek nasila działanie pochodnych kumaryny i sulfonamidów, osłabia działanie doustnych leków przeciwcukrzycowych. Sulfinpirazon podaje się doustnie w początkowej dawce 100–200 mg/24 h, stopniowo zwiększanej do 400–600 mg pod kontrolą stężenia kwasu moczowego w surowicy.

Benzbromaron – (3,5-dibromo-4-hydroksyfenylo)-(2-etylo-3-benzofuranylo)-metanon (ryc. 16.18). Podany doustnie po 6 godzinach osiąga najwyższe stężenie w osoczu, w 95% jest wydalany z kałem, w 5% z moczem.



Ryc. 16.18. Benzbromaron.

Przeciwwskazaniem do stosowania benzbromaronu jest ciężka niewydolność nerek, nadwrażliwość na lek. Powoduje on zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, bóle głowy, reakcje alergiczne, przejściowy wzrost stężenia aminotransferaz we krwi.

Benzbromaron podaje się w dawce 50 mg/24 h, zwiększenie dawki (do 100 mg/24 h) jest uzależnione od stężenia kwasu moczowego w osoczu. Podczas leczenia powinno się podawać około 2 l płynów dziennie i dążyć do alkalizacji moczu.

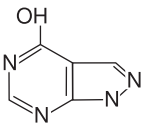
Azapropazon – benzotriazynowa pochodna pirazolonu. Wchłania się całkowicie z przewodu pokarmowego, jego czas półtrwania wynosi 20–30 godzin. Jest wydalany w 80% z moczem, w 18% z kałem. Oprócz działania moczanopędnego wykazuje silne działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne.

Przeciwwskazania do jego stosowania i interakcje z innymi związkami są takie same, jak dla innych pochodnych pirazolonu (p. rozdz. 16.1). Lek może wywołać objawy niepożądane – zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, odczyny alergiczne, bóle i zawroty głowy, szum w uszach.

Azapropazon stosuje się w dawkach 300 mg 3 razy w ciągu doby.

16.9.2.2
Leki hamujące działanie oksydazy ksantynowej

Allopurynol – hydroksypirazolopirymidyna – jest izomerem hipoksantyny (ryc. 16.19). Jego działanie w ustroju, po przejściu w metabolit – oksypurynol, polega na hamowaniu aktywności oksydazy ksantynowej – enzymu odpowiedzialnego za końcowe etapy przemiany puryn (p. rozdz. 29.2).



Ryc. 16.19. Allopurynol.

Allopurynol jest łatwo wchłaniany z przewodu pokarmowego, natomiast oksypurynol jest wchłaniany z trudnością. Czas półtrwania allopurynolu wynosi od 1 do 3 godzin, jest on wydalany głównie przez nerki.

Wskazania do stosowania allopurynolu zamieszczono w tabeli 16.16. Lek jest stosowany głównie u chorych z powtarzającymi się napadami dny i hi-

Tabela 16.16. Wskazania do leczenia allopurynolem

I. Wskazania u chorych z nawracającymi napadami dny
• zwiększone wytwarzanie kwasu moczowego (wydalanie powyżej 700 mg/24 h przy prawidłowej diecie)
• kamica nerkowa
• niewydolność nerek (klirens kreatyniny, poniżej 50 ml/min)
• guzki dnawe
• nieskuteczność lub nietolerancja leków moczanopędnych
II. Wskazania w innych stanach chorobowych
• hiperurykemia bezobjawowa ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy wyższym niż 12,0 mg/dl (714 μmol/l) lub jego wydalaniem z moczem powyżej 1100 mg/24 h
• niedobór hipoksantyno-guanino-fosforybozylotransferazy
• hiperurykemia w przebiegu chorób limfo- i mieloproliferacyjnych
• profilaktyka zespołu rozpadu guza nowotworowego (przed chemio- i radioterapią)

perurykemią połączoną z wydalaniem dobowym kwasu moczowego przekraczającym 700 mg (przy prawidłowej diecie), w przypadkach, w których dnie towarzyszy kamica nerkowa, obecne są guzki dnawe, gdy dochodzi do niewydolności nerek. Allopurynol podaje się także wtedy, gdy leki moczanopędne okazały się nieskuteczne lub powodowały objawy nietolerancji. Wskazaniem do zastosowania allopurynolu jest także bezobjawowa hiperurykemia – gdy stężenie kwasu moczowego w surowicy przekracza 12 mg/ /24 h (714 μmol/l) i/lub jego wydalanie przekracza 1100 mg/24 h. Lek jest przydatny również w przypadkach niedoboru hipoksantyno-guanino-fosforybozylotransferazy, w przebiegu chorób mielo- i limfoproliferacyjnych, a także w profilaktyce zespołu rozpadu guza nowotworowego (przed chemio- i radioterapią).

Przeciwwskazania do stosowania allopurynolu to okres ciąży i karmienia, uszkodzenie wątroby i ciężka niewydolność nerek.

Objawy niepożądane obserwuje się podczas leczenia allopurynolem u ok. 20% chorych, u 5% zmuszają one do odstawienia leku. Najczęściej dochodzi do napadu dny lub pojawienia się wysypki plamisto-grudkowej. U chorych z łagodną postacią wysypki wskazane jest przerwanie leczenia, a po jej ustąpieniu wznowienie podawania leku z początkową dawką 50 μg/24 h, stopniową zwiększaną.

Pod wpływem allopurynolu mogą wystąpić wymioty, biegunka, zwiększenie aktywności enzymów „wątrobowych", a także bóle głowy i zaćma. Rzadko obserwuje się złuszczające zapalenie skóry, uszkodzenie szpiku kostnego, zapalenie wątroby, zapalenie naczyń, śródmiąższowe zapalenie nerek lub neuropatię obwodową.

U 5–10% chorych, u których wystąpiła wysypka lub niewydolność nerek, po 2–4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia może dojść do zespołu nadwrażliwości na allopurynol. Objawy zespołu to: gorączka, wysypka, leukocytoza z eozynofilią, martwica wątroby lub ciężka niewydolność nerek. Ten stan kliniczny może zakończyć się zgonem. W leczeniu stosuje się duże dawki glikokortykosteroidów oraz hemodializę. Allopurynol wykazuje silną interakcję z 6-merkaptopuryną i azatiopryną. Jednoczesne podawanie go z tymi związkami zwiększa znacznie ich działanie – zarówno korzystne, jak i niepożądane; konieczne jest wówczas zmniejszenie ich dawki nawet do 25%. Allopurynol zwiększa także przeciwzakrzepowe działanie doustnych leków przeciwkrzepliwych oraz działanie chlorpropamidu obniżające stężenie glukozy. Nie jest wskazane równoczesne stosowanie allopurynolu i ampicyliny, kaptoprylu i leków moczopędnych tiazydowych. Skojarzenie takie może przyczynić się do wystąpienia wysypki. Allopurynol nasila również toksyczny wpływ cyklofosfamidu.

Lek jest dostępny w postaci tabletek zawierających 100 lub 300 mg preparatu. Leczenie należy rozpocząć od 100 mg, stopniowo zwiększając dawkę, oznaczając jednocześnie stężenie kwasu moczowego w surowicy. Najczęściej dawką terapeutyczną jest 300 mg/24 h. Jeżeli nie jest to dawka skuteczna, można podawać dodatkowo 100 mg/24 h. Uważa się natomiast, że dalsze zwiększanie dawki nie jest celowe. Dawka allopurynolu powinna być odpowiednio mniejsza u chorych z obniżonym klirensem kreatyniny – jeżeli wynosi on ok. 50–60 ml/min, to podaje się 200 mg leku, w przypadku gdy mieści się w granicach 20–30 ml/min, dawkę obniża się do 100 mg/ /24 h.

Febuksostat jest nowym, selektywnym inhibitorem oksydazy ksantynowej, którego budowa nie jest związana z pochodnymi puryn (p. rozdz. 29.2).

Urykaza związana z glikolem polietylenowym. Enzym urykaza, który rozkłada kwas moczowy (powstaje alantoina) w połączeniu z glikolem polietylenowym, okazał się ostatnio lekiem przydatnym w leczeniu dny moczanowej (p. rozdz. 29.2).

Kwas askorbinowy w dawce ⩾ 500 mg/24 h wykazuje również działanie moczanopędne.

Piśmiennictwo

1. Bomalaski J.S., Clark M.A.: *Serum uric acid-lowering therapies: where are we heading in management of hyperuricemia and the potential role of uricase.* Curr. Rheumatol. Rep., 2004, 6, 240–247. – **2.** Jacob L.S.: *Farmakologia.* Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, I wyd. polskie. 1994. – **3.** Schumacher H.R., Wortmann R., Becker M. i wsp.: *Long-term safety and efficacy of febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in subjects with hyperuricemia and gout*. Ann. Rheum. Dis., 2005, 64, suppl. III, 498. – **4.** Wortmann R.L., Kelley W.N.: *Gout and hyperuricemia. Kelley's Textbook of Rheumatology.* Elsevier Saunders, 7th ed., Philadelphia 2005, 1402–1429.

16.10

Leki przeciwbólowe stosowane w chorobach reumatycznych

Jacek Szechiński

W przebiegu chorób reumatycznych występują różne postaci bólu. Farmakologiczne leczenie bólu jest zróżnicowane w zależności od czasu trwania (ból

ostry, ból przewlekły), lokalizacji (ból uogólniony, wszechogarniający, miejscowy), patogenezy (ból receptorowy, neuropatyczny, psychogenny) (p. rozdz. 8).

Leki dobiera się na podstawie określenia udziału procesu zapalnego w wystąpieniu bólu, np. zastosowanie samych leków analgetycznych w polimialgii reumatycznej nie da efektu terapeutycznego.

Ból można leczyć miejscowo, stosując żele, maści, aerozole, iniekcje dostawowe i okołostawowe, oraz stosując leki ogólnoustrojowe w postaciach doustnych, doodbytniczych czy pozajelitowych.

Podczas stosowania leków działających na cały organizm należy przestrzegać ogólnych zasad, niezależnie od rodzaju podanego leku:

- Działanie przeciwbólowe powinno trwać przez całą dobę. Nie należy zatem stosować metody leczenia „od bólu do bólu".
- Doboru leków należy dokonywać zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia, przechodząc z najniższego szczebla drabiny analgetycznej na kolejne szczeble w razie braku skuteczności.
- Przed podaniem leku należy zebrać dokładny wywiad dotyczący występowania: objawów uczulenia, chorób przewodu pokarmowego (krwawienia, choroba wrzodowa), wątroby, nerek, układu krwiotwórczego.
- Trzeba ustalić, czy leki stosowane w przebiegu choroby podstawowej oraz chorób współistniejących nie mają działania niepożądanego, które może sumować się z działaniem leków przeciwbólowych, np. nefrotoksyczność, hepatotoksyczność.

Reakcja na działanie mediatorów zapalnych bólu (prostaglandyny, histamina, bradykinina, serotonina, leukotrieny, cytokiny) jest w znacznej mierze zależna od dróg przewodzenia. Włókna A, otoczone osłonką mielinową, przewodzą sygnały bólowe bardzo szybko, natomiast włókna C, pozbawione osłonki mielinowej, przewodzą bodźce bólowe wolniej, ale odgrywają ważną rolę w bólu przewlekłym.

Pobudzane przez mediatory zapalenia aferentne nerwy obwodowe uwalniają neuroprzekaźniki, które przez rogi tylne rdzenia kręgowego pobudzają receptory postsynaptyczne. Pobudzenie tych receptorów aktywuje neurony projekcyjne i umożliwia dalsze przewodzenie bodźców bólowych do wzgórza i tworu siatkowatego. Boczna część jąder środkowych wzgórza dyskryminuje ostry ból, natomiast część środkowa przetwarza ból przewlekły. Ze wzgórza neurony przesyłają impulsy bólowe do somatosensorycznych regionów, głównie zlokalizowanych w parietalnej części kory mózgowej.

Znajomość dróg przewodzenia bólu oraz systemu ograniczającego jego działanie, tj. włókien nerwowych A, jąder rdzeniowych i znajdujących się w moście, które mogą modulować percepcję bólu, a także receptorów opioidowych jest pomocna przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych w leczeniu bólu przewlekłego.

Leki przeciwbólowe najczęściej stosowane w reumatologii:

- I szczebel drabiny analgetycznej – paracetamol, NLPZ, metamizol.
- II szczebel – słabe opioidy: tramadol, pochodne kodeiny.
- III szczebel – silne opioidy: morfina, petydyna, fentanyl, buprenorfina.

Oprócz klasycznych analgetyków są stosowane koanalgetyki: leki obniżające napięcie mięśni (tolperyzon, tetrazepam), leki przeciwdepresyjne, leki przeciwdrgawkowe, glikokortykosteroidy stosowane miejscowo, lidokaina.

Paracetamol. Jest lekiem o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym stosowanym do uśmierzania bólu o umiarkowanym stopniu natężenia. Jest to lek bezpieczny, ponieważ jego stężenie toksyczne jest 6–10-krotnie większe od terapeutycznego, jednak stosowany w dużych dawkach może działać uszkadzająco na wątrobę i nerki. Nie należy przekraczać pojedynczej dawki 1000 mg oraz maksymalnej dawki dobowej 4000 mg, tj. 4 × 1000 mg. Mechanizm działania paracetamolu nie jest w pełni wyjaśniony. Po doustnym podaniu był on wykrywany w całym ośrodkowym układzie nerwowym. Ma być inhibitorem COX-3. Oddziałuje na zstępujący układ antynocyceptywny (serotoninergiczny). Zmniejsza ekspresję syntazy tlenku azotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Nie drażni błony śluzowej żołądka. Lek wzmaga działanie doustnych środków przeciwcukrzycowych, leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny, zwiększa ryzyko uszkodzenia nerek, jeśli jest podawany jednocześnie z NLPZ. Potencjał analgetyczny paracetamolu zwiększa się podczas podawania łącznie z tramadolem i pochodnymi kodeiny.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ/ /NSLPZ). Podziałów tej dużej grupy leków dokonuje się w zależności od ich budowy chemicznej lub działania na COX-1 i COX-2 (p. rozdz 16.1). Przeciwzapalne właściwości NLPZ są związane z: blokadą syntezy prostaglandyn biorących udział w rozwoju odczynu zapalnego, hamowaniem ekspresji indukowanej izoformy syntazy NO, hamowaniem czynnika jądrowego NF-κB, który reguluje proces transkrypcji genowej cytokin prozapalnych, hamowaniem adhezji i agregacji leukocytów w stanie zapalnym.

Do najgroźniejszych powikłań w trakcie stosowania klasycznych NLPZ, w mniejszym stopniu preferencyjnych lub selektywnych inhibitorów COX-2, należą uszkodzenia przewodu pokarmowego. Przed

zastosowaniem tych leków należy uwzględnić następujące czynniki ryzyka wystąpienia krwawienia do przewodu pokarmowego: wiek powyżej 65 lat (zwiększa ryzyko 2–4-krotnie), jednoczesne podawanie więcej niż jednego NLPZ (4–5-krotnie), przebyta choroba wrzodowa (4–5-krotnie), jednoczesne leczenie przeciwzakrzepowe (2–3-krotnie), płeć męska (1,5–2-krotnie), jednoczesna kortykoterapia (1,5–2-krotnie), picie alkoholu (1,5–2-krotnie) oraz palenie tytoniu (1,3–1,5-krotnie). W przypadkach wysokiego ryzyka należy jednocześnie stosować inhibitory pompy protonowej.

Metamizol jest lekiem przeciwbólowym często stosowanym w Polsce. Z powodu opisywanych przypadków uszkadzającego działania na szpik lek ten został niemal całkowicie wycofany w krajach zachodnich. Własne obserwacje dowodzą, że częstość występowania działań niepożądanych metamizolu jest porównywalna z innymi nieopioidowymi lekami przeciwbólowymi, natomiast działanie analgetyczne jest silniejsze od podstawowych NLPZ. Metamizolu nie należy stosować u dzieci, u kobiet w ciąży i w okresie laktacji.

Mechanizm działania polega na wybiórczej inhibicji COX w ośrodkowym układzie nerwowym.

Tramadol jest lekiem zaliczanym do II szczebla drabiny analgetycznej. Lek ten działa na receptory opioidowe μ. Ma również działanie ośrodkowe, głównie na poziomie rdzenia kręgowego. Maksymalna jednorazowa dawka leku wynosi 100 mg, dawka całodobowa nie powinna przekraczać 400–600 mg. Stosując tramadol, należy zachować szczególną ostrożność u osób z upośledzoną czynnością wątroby i po 75. rż.

Występującym często objawom niepożądanym, takim jak nudności i/lub wymioty, można zapobiegać, stosując wzrastające dawki; rozpoczyna się od dawki 25 mg/24 h, następnie zwiększa się dawkę o 25 mg/ /24 h co 3 dni, aż do osiągnięcia dawki optymalnej. Redukowanie dawki leku również powinno następować powoli i stopniowo, ponieważ przy nagłym odstawieniu mogą wystąpić objawy określane jako zespół odstawienia. W celu uzyskania lepszego działania analgetycznego tramadol może być stosowany z paracetamolem lub z NLPZ. Skojarzenie z nieopioidowymi lekami przeciwbólowymi pozwala na zmniejszenie częstości występowania ich działań niepożądanych.

Kodeina. Jest to alkohol fenantranowy pochodzący z opium o działaniu kilkakrotnie słabszym niż morfina. Wywołuje mniejsze działania niepożądane, takie jak np. działanie hamujące na ośrodek oddechowy. Jest lekiem z wyboru u osób po 75. rż. Jest czystym antagonistą receptorów opioidowych.

Lek jest stosowany doustnie i doodbytniczo. U ludzi po 60. rż. maksymalna bezpieczna dawka dobowa wynosi 600 mg. W tej grupie wiekowej częstym objawem niepożądanym są zaparcia.

Pochodna kodeiny – oksykodon – ma siłę działania przeciwbólowego porównywalną z morfiną. Działa deprymująco na ośrodek oddechowy silniej niż kodeina.

Leki znajdujące się na III szczeblu drabiny analgetycznej – silne opioidy – mogą zgodnie z zaleceniami WHO być stosowane w bólu nienowotworowym, jednak w ściśle uzasadnionych wskazaniach, np. po złamaniach patologicznych w przebiegu osteoporozy, które nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego lub w przypadkach, w których łuszczka zapalna w odcinku szyjnym kręgosłupa w przebiegu rzs uciska na rdzeń kręgowy, a pacjent nie został zakwalifikowany do zabiegu neurochirurgicznego.

Leczenie bólu o charakterze nienowotworowym silnymi opioidami powinno być rozważane w przypadkach, w których nie uzyskuje się poprawy innymi sposobami leczenia. Należy wówczas dokonać ogólnej oceny chorego, szczególnie zebrać:

- dokładny wywiad chorobowy wraz z historią przebiegu bólu,
- informacje o stanie psychicznym, potencjalnych uzależnieniach oraz o tym, czy stan chorego umożliwia uzyskanie świadomej zgody na stosowanie silnych opioidów.

Świadoma zgoda chorego powinna być poprzedzona pełną informacją o korzyściach i niebezpieczeństwach związanych z zastosowaniem leków z tej grupy. Lekarz podejmujący się leczenia musi mieć możliwość kontroli realizacji planów leczenia, prowadzić pełną dokumentację lekarską, z uwzględnieniem przepisywania opioidów, wyników konsultacji, procedur diagnostycznych, terapeutycznych i wyników badań laboratoryjnych.

Silne opioidy można stosować podskórnie, przezskórnie, podjęzykowo, donosowo, doustnie, doodbytniczo, zewnątrzoponowo i podpajęczynówkowo. W reumatologii w leczeniu bólu przewlekłego znalazło zastosowanie podawanie morfiny doustnie oraz fentanylu (Durogesic TTS) i buprenorfiny (Transtec TDS) przezskórnie. Leczenie przezskórne stanowi alternatywę leczenia wolno uwalnianą morfiną stosowaną doustnie.

Fentanyl (Durogesic) można stosować w bólu przewlekłym. Nie należy stosować go w bólu ostrym oraz w okresie karmienia piersią. Jest również względnie przeciwwskazany u kobiet w ciąży. Może powodować depresję ośrodka oddechowego, nudności, wymioty, senność i dezorientację oraz lokalne odczyny skórne. U pacjentów nieleczonych poprzed-

nio fentanylem leczenie należy rozpocząć od najmniejszej dawki plastra, tj. 25 mg/h. Działanie przeciwbólowe można ocenić po 24 godzinach. Jeżeli dawka jest niewystarczająca, to można ją po 3 dniach zwiększyć. Plaster należy utrzymywać przez 72 godziny.

Buprenorfina stosowana przezskórnie osiąga powoli i stopniowo w ciągu około 24 godzin stężenie terapeutyczne we krwi. Jest ona pochodną tabainy o silnym powinowactwie do receptorów opioidowych. W porównaniu z morfiną rzadziej i w mniejszym stopniu wywołuje objawy euforyczne, wywiera słabsze działanie kurczące na mięśnie gładkie i ma mniejszą tendencję do wywoływania uzależnienia.

U pacjentek w ciąży i w okresie laktacji nie należy stosować buprenorfiny.

Należy uwzględnić jej interakcję z inhibitorami MAO i nie stosować wcześniej niż 2 tygodnie po ich odstawieniu. Dawka początkowa leku wynosi 35 mg/h. Ponieważ efekt terapeutyczny jest opóźniony, w niektórych przypadkach można zastosować dodatkowo 1–2 tabl. 0,2 mg buprenorfiny podjęzykowo w pierwszym okresie zastosowania plastra, który należy utrzymywać przez 72 godziny. Skuteczność działania leku można ocenić dopiero po 24 godzinach. Jeżeli działanie analgetyczne jest niewystarczające, to można zastosować plaster zawierający większą dawkę.

Korzystne cechy przezskórnego sposobu podawania opioidów to: duża akceptacja przez chorych, łatwy i bezbolesny sposób podawania, wielodniowe działanie oraz stabilny poziom leku w surowicy, dający skuteczną analgezję. Cechy niekorzystne to: brak możliwości regulacji dawki, powolny początek działania, działanie utrzymujące się przez pewien czas po usunięciu plastra.

Zgodnie z podanymi na początku podrozdziału metodami zwalczania bólu w reumatologii, oprócz leków działających ogólnie, stosowane są również leki miejscowe aplikowane na okolice ciała, w których występuje ból.

NLPZ są stosowane w postaci maści lub żelu. **Diklofenak** zastosowany miejscowo na skórę łagodzi ból, zmniejsza obrzęk, zmniejsza odczyn zapalny. Ilość wchłoniętego przez skórę leku zależy od: czasu kontaktu ze skórą, powierzchni bolącego miejsca, całkowitej zastosowanej miejscowo dawki oraz stopnia nawilżenia skóry. Jeżeli poda się 2,5 g żelu na powierzchnię 500 cm^2, to ilość wchłoniętego diklofenaku odpowiada 6% dawki podanej w postaci tabletki. Maksymalne stężenie we krwi jest ok. 100-krotnie mniejsze od stężenia osiąganego po podaniu doustnym.

Naproksen w postaci żelu, oprócz bezpośredniej aplikacji na skórę, jest również stosowany do jonoforezy. Podany miejscowo może wpływać na wydłużenie czasu krwawienia i hamowanie agregacji płytek krwi.

Indometacyna, stosowana miejscowo w postaci aerozolu 1,0%, działa przeciwbólowo, przeciwzapalnie i przeciwobrzękowo. Stężenie indometacyny w leczonych tkankach jest wyższe niż we krwi. Podaje się ją 3–5 razy dziennie. Maksymalna dawka dobowa wynosi 25 ml (200 mg indometacyny) i może być stosowana przez 2–3 dni.

Kapsaicyna. Alkaloid z owoców papryki działa na zakończenie nerwów czuciowych przez usuwanie neuroprzekaźników i inaktywację wybranych receptorów. Stosowana miejscowo w postaci maści ma działanie przeciwbólowe.

Glikokortykosteroidy (GKS). Miejscowe zastosowanie glikokortykosteroidów w doświadczalnym modelu bólu powoduje długotrwałe zahamowanie bodźcotwórczej aktywności w miejscu uszkodzenia nerwu i zmniejszenie hiperalgezji na bodźce mechaniczne. Okołonerwowe podanie GKS przynosi ulgę w zespołach bólowych powstających w wyniku ucisku pnia nerwu lub nerwu rdzeniowego. Prawdopodobny mechanizm działania GKS polega na hamowaniu uwolnienia cytokin.

Piśmiennictwo

1. Dobrogowski J., Wordliczek J.: *Kliniczne zastosowanie koanalgetyków.* W: *Medycyna bólu* (red. J. Dobrogowski, J. Wordliczek). Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 2004, 356–362. – **2.** Kübler A.: *Kliniczne zastosowanie opioidów.* W: *Medycyna bólu* (red. J. Dobrogowski, J. Wordliczek). Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 2004, 326–336. – **3.** *Pharmindex; Kompendium leków*, 2003. Medi Media Int. Sp. z o.o. – **4.** Podlewski J., Chwalibogowska-Podlewska A.: *Leki współczesnej terapii*, Wyd. XIII. Warszawa 1998. – **5.** Szechiński J.: *Ból w chorobach reumatycznych.* W: *Medycyna bólu* (red. J. Dobrogowski, J. Wordliczek). Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 2004, 295–309.