

ОПИОИДНИ АНАЛГЕТИЦИ СРЕЩУ НЕСТЕРОИДНИ ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ СРЕДСТВА. ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛКАТА ПРИ РЕВМАТИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

В. Бояджиева, Р. Стоилов, Р. Рашков и Зл. Коларов
Клиника по ревматология, УМБАЛ "Св. Ив. Рилски" – София

OPIOID ANALGESICS VERSUS NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS: USE IN RHEUMATIC DISEASE-RELATED PAIN MANAGEMENT

V. Boyadzhieva, R. Stoilov, R. Rashkov and Zl. Kolarov
Clinic of Rheumatology, UMHAT "Sv. Iv. Rilski" – Sofia

Резюме. Болката е универсален болестен симптом. Тя е един от показателите за качеството на живота и здравното благополучие на индивида. Повлияването ѝ е основна цел на лечението на всяко заболяване. Най-често употребяваните препарати за овладяване на болковата симптоматика са нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) включително COX2 инхибиторите. По-рядко се използват опиоидните аналгетици поради вероятността за развитие на толерантност и пристрастяване към медикаментите. За разлика от наркотичните аналгетици НСПВС не потискат дихателния център, не предизвикват еуфория и лекарствена зависимост, което ги прави медикамент на първи избор при лечение на болковия симптом при възпалителните и дегенеративните заболявания. Съвременните схващания изискват лечение на острата и хроничната болка с всички възможни средства, включително и с наркотични препарати. Това ни кара да зададем въпроса: „Кога е моментът да припомним към лечение с наркотични аналгетици и колко време да продължи терапията с тях?”

Ключови думи: болка, лечение, НСПВС, опиоидни аналгетици, толерантност, лекарствена зависимост

Summary. Pain is a universal disease symptom. It is one of the factors that determines the quality of life and the well-being of the individual. Pain management is a key goal in treating any form of disease. The most commonly used pain-managing substances are the NSAIDs, including the COX2 inhibitors. The opioid analgesics are more rarely used due to the likelihood of developing tolerance-building and addiction to the medications. In contrast to opioids, NSAIDs do not suppress the respiratory center and do not cause euphoria and drug addiction, which makes them first-choice medications for treating pain symptoms in inflammatory and degenerative diseases. Contemporary concepts emphasize on treatment of acute and chronic pain by all possible means, including opioid substances. This makes us pose the question, "When is the right time to start using opioid analgesics and how long should the therapy last?"

Key words: pain, treatment, NSAIDs, opioid analgesics, tolerance, drug addiction

Според International Association for the Study of Pain болката се дефинира като „неприятно сетивно и емоционално преживяване, свързано с действително или потенциално увреждане на тъканите. Болката винаги е субективна и може да се прояви в отсъствие на увреждане на тъканите” [6]. Концепцията за болката включва сензорен компонент – ноцицепция, повлияна от личностни характеристики и стимули от околната среда.

Болката може да е с невропатен, ноцицептивен или смесен произход (фиг. 1).

Невропатната болка обикновено е причинена от лезия или дисфункция в централната или периферната нервна система. Примери за това са тригеминална невралгия, диабетна невропатия, постхерпесна невралгия, множествена склероза и др.



Фиг. 1. Видове болка

Ноцицептивната болка се свързва с увреда на различни тъкани: кожа, мускули, кости, стави и вътрешни органи [5]. За нея е характерно предаването на болковия стимул по т.нар. ноцицеп-

тивна система. Увредените тъканите се откриват чрез рецептори, които предават информацията по А β и С влакната през задния рог на гръбначния мозък към префронталната мозъчна кора. Този процес се извършва посредством механизмите на трансдукция, трансмисия, модулация и перцепция.

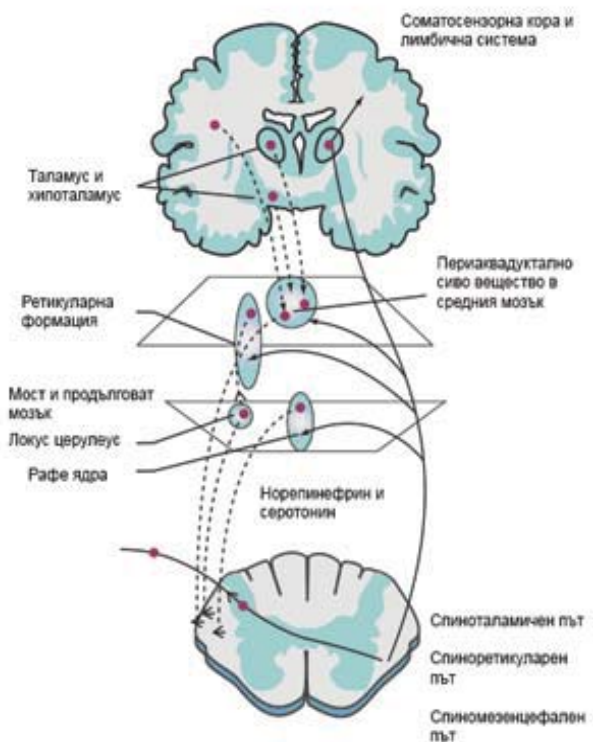
Трансдукцията е процес, чрез който патологичните стимули се трансформират в електрически импулси в окончанията на сетивните нерви. Този процес се медира от специализирани йонни канали, експресирани само от ноцицепторите [10]. Обикновено тези канали са с висок праг и се затварят при механично дразнене, промени от температурен характер или свързване на химични субстанции с рецепторите. Когато тези канали са активирани, натриевите и калциевите йони са в състояние да навлязат в периферните нервни окончания. Йонният поток произвежда активно движение, което деполяризира мембраната на невроните. Това позволява волтаж-зависимите натриеви канали да се отворят, произвеждайки акционен потенциал [8].

Централните терминали на повечето ноцицептори свършват в повърхностната зона на задния рог на гръбначния мозък, докато ноцицептивните сетивни влакна с нисък праг завършват в дълбоката ламина. Повечето ноцицептори нормално са неактивни, но стават чувствителни от възпалителните медиатори чрез спонтанни промени в йонния заряд, снижавайки прага на активация на периферната стимулация [5]. Ноцицепторите се активират от продуктите на възпалението: брадикинини, невронен растежен фактор и т.н.

Друг основен процес е трансмисията, която представлява предаването на импулсите по нервните пътища (фиг. 2).

Първичният аферентен невронен синапс предава сигнала на неврони от II ред или интерневрони в задния рог на гръбначния мозък. Асцендентните интерневрони, които преминават през предната комисура чрез контралатералния спиноталамичен път, пренасят болковите сигнали до таламуса, където образуват синапси с неврони от III ред, свързващи се със соматосензорната кора и цингуларния кортекс, за да дадат съзнателната представа за вида и локализацията на увредената тъкан. Медиални влакна на спиноталамичния път се изкачват и се включват в ретикуларната формация, периаквадуктното сиво вещество и медиалния таламус, където образуват синапси с неврони, проектиращи се до лимбичната система (хипоталамус, амигдала) [8]. Трансмисията на

сигнала от ноцицептора до мозъка иницира болкова модулация (вътрешно преобразуване на болката). Модулацията се извършва чрез възбуждащи (периферни и гръбначномозъчни) и инхибиторни субстанции. Към периферните се отнасят: простагландини, брадикинини, хистамин, K⁺, субстанция Р, серотонин (5-хидрокси триптамин). Гръбначномозъчните включват: глутамат, аспарат, аминокиселини, субстанция Р, норепинефрин (алфа-1 рецептори) и др.



Фиг. 2

Болкова модулация се осъществява и чрез инхибиторната десцендентна система за аналгезия от кората, лимбичната система, таламуса и хипоталамуса. Десцендентните пътища се проектират чрез периаквадуктното сиво вещество, рафе-ядрата, ростралното ядро в продълговатия мозък до задния рог на гръбначния мозък, където ноцицептивната трансмисия се инхибира [8]. Аналгезия, получена чрез стимулация на периаквадуктното сиво вещество, се получава чрез ендогенни опиоиди и не оказва влияние върху усещането за допир, проприорецепцията и термалните възприятия. Залавяйки се за ендогенните рецептори чрез енкефалини, β -ендорфини, динорфини или чрез екзогенни опиати, активира десцендентния път на аналгезия от периаквадуктното сиво вещество до гръбначния мозък.

Перцепцията, или възприятието на болката се осъществява от няколко основни структури. Достигайки до главния мозък, таламусът разпознава болката като такава. Париеалната кора дава информация за интензивността, локализацията и дискриминационните аспекти на болката, докато мозъчната кора определя реакцията към нея и модифицира болковата перцепция. Особено важно е, че тя винаги е субективна и зависи от емоционалния опит, расовите и личностните особености.

Примери за болка с ноцицептивен произход са възпалението, остеоартрозата, постоперативната болка, фрактурата и др.

Смесеният тип болка се характеризира с невропатни и ноцицептивни компоненти (фиг. 1). От такова естество е болката при карцином, компресионни невропатии, low back pain и др.

Острата болка се идентифицира като въздействие на вредни стимули, вследствие на което настъпва увреждане на тъканта или абнормална реакция на мускулите или вътрешните органи. Настъпва активиране на ноцицепторите и повишена активност на нервната система. Отговорът към болковия стимул се асоциира с вегетативната нервна система, изразяващ се със: тахикардия, повишено кръвно налягане, безпокойство, специфично поведение при отнемане и др. [2]. Друга основна характеристика на острата болка е напълното ѝ преминаване при оздравяване, както и нейната протективна роля.

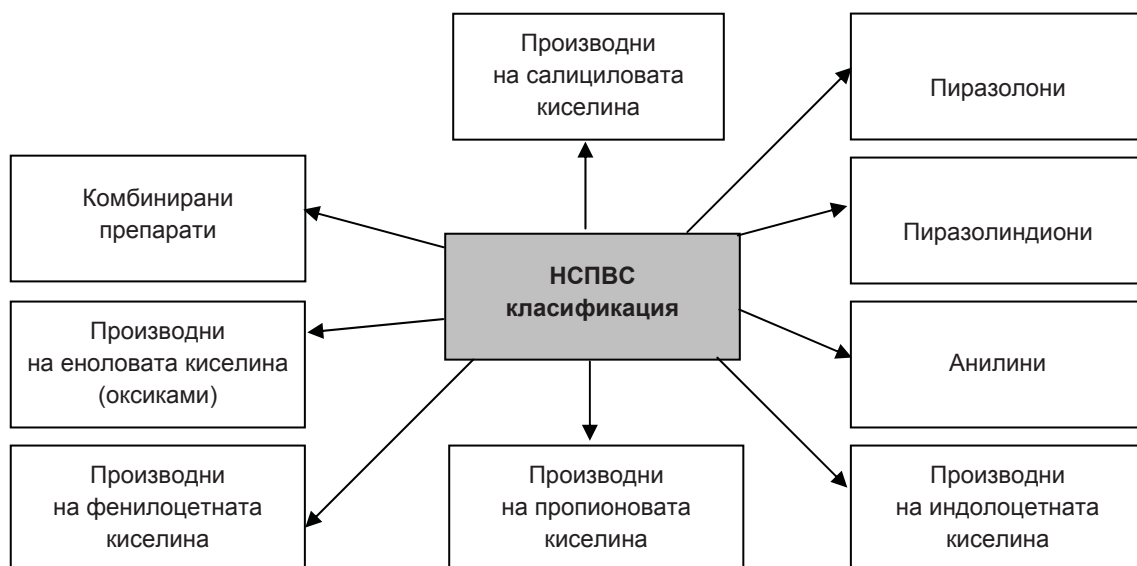
За разлика от остро настъпилите болезнени състояния при пациентите с трайно или хронично болково усещане не се установява вегетативна хиперреактивност, но присъства в раз-

лична степен физическа дисфункция, тревожност, депресия, социална изолация и личностни промени, които водят до намаляването на качеството на живота им. Терминът хронична болка обозначава период с продължителност повече от 3 месеца [2]. По своето естество тя не се дължи на ноцицепторна активност, а в основата ѝ стоят механизми на променена активност на нервната система (хипералгезия, алодиня). Няма протективен характер и продължава след оздравяването. Това са само част от причините, поради които овладяването на болката е основна цел на лечението на всяка болест.

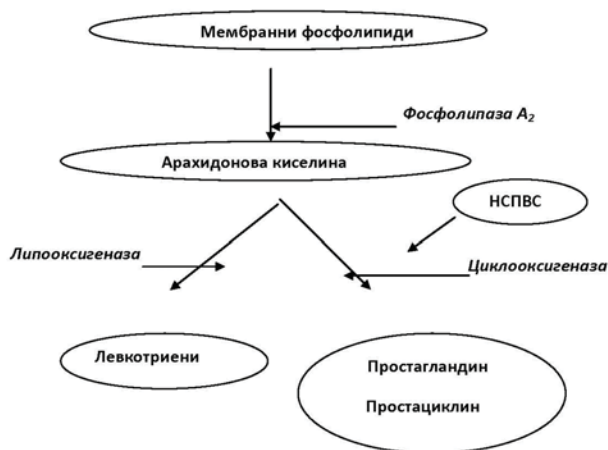
Съвременните тенденции изискват: лечение на острата и хроничната болка с всички възможни средства, включително и добавянето на опиоидни препарати към терапията с оглед облекчаване на състоянието и запазване на човешкото достойнство.

Най-често използваните групи медикаменти са нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС), в частност – COX2 инхибиторите. По-рядко използвани са опиоидните аналгетици поради съществуващото притеснение на лекари и болни от развитие на толерантност и пристрастяване.

НСПВС са лекарствени средства, които притежават в различна степен аналгетично, антипиретично и противовъзпалително действие. За разлика от опиоидните аналгетици те повлияват предимно екстерорецептивната болка, не потискат дихателния център, не причиняват еуфория и лекарствена зависимост. Класификацията и механизмът им на действие са представени на фиг. 3 и 4.



Фиг. 3



Фиг. 4

Особен интерес сред НСПВС представлява Охарагозин (Dayron) – 4,5 дифенил, 2 оксазолпропионова киселина с противовъзпалителен, аналгетичен и антипиретичен ефект. Показан е за лечение при възпалително-ставни заболявания и остеоартроза. Той инхибира COX1 и COX2 ензимите, потиска транспорта на NF-каппа В фактора и металопротеиназите и модулира ендогенната канабиноидна система (инхибира анандамид хидролазата в невроните).

Основна роля при избора на препарат от групата на НСПВС оказва химичната структура, която определя предимствата и недостатъците на медикаментите. Характерните предимства и недостатъци за неопиоидните аналгетици са посочени по-долу.

Предимства:

- противовъзпалителен ефект
- аналгетичен ефект
- антипиретичен ефект
- антиагрегиращ ефект
- урикозуричен ефект

Недостатъци:

- гастроинтестинални НЛР
- нефротоксичност
- хепатотоксичност
- алергични реакции
- сърдечно-съдов риск

В клиничната практика те се използват за аналгезия на болкови състояния (дисменорея, главоболие, постоперативна болка, костни метастази), при остри и хронични възпалителни заболявания, за понижаване на телесната температура. Те са един от най-често използваните медикаменти в медицинската практика.

По-рядко употребявани са опиоидните аналгетици. Те са лекарствени средства от природен, полусинтетичен и синтетичен произход, които потискат болката, без да повлияват съзнанието и други-

те видове сетивност. Оказват влияние върху емоционалния компонент на болката, като въздействат върху периферните и централните отдели на ноцицептивния апарат. Разделят се на две основни групи: опиати и опиоиди.

Опиатите са вещества, получени от опиума – млекоподобен сок, изтичащ от нарезите на плодните кутийки на мака (*papaver somniferum*), изсушен до получаването на опиев прах, съдържащ алкалоиди с различна химична структура. С такъв произход са: морфин, кодеин, папаверин, тебаин, нарцеин, омнопон. Всеки един упражнява ефекта си чрез свързване с определен афинитет към специфичен рецептор (μ , κ , δ).

Опиоидите са агонисти, агонист-антагонисти или антагонисти на морфина и/или на опиоидните рецептори. Могат да бъдат от синтетичен или ендогенен произход. Синтетичните агонисти са: хероин, фентанил, петидин, метадон. В тази група особено внимание заслужава препаратът оксикодон (оксиконтин), който е синтетичен, чист, опиоиден агонист, без антагонистични качества, с 12-часов ефект на действие. Към настоящия момент няма аналог на пазара поради факта, че е единственият широкоспектърен опиоиден аналгетик, показан за контрол на умерена до силна невропатична, артрозна, постоперативна и травматична болка.

Към групата на агонисти/антагонисти се отнасят: пентазоцин, налбуфин, бупренорфин, а към тази на антагонистите – налоксон. С ендогенен произход са ендорфини, енкефалини, динорфини.

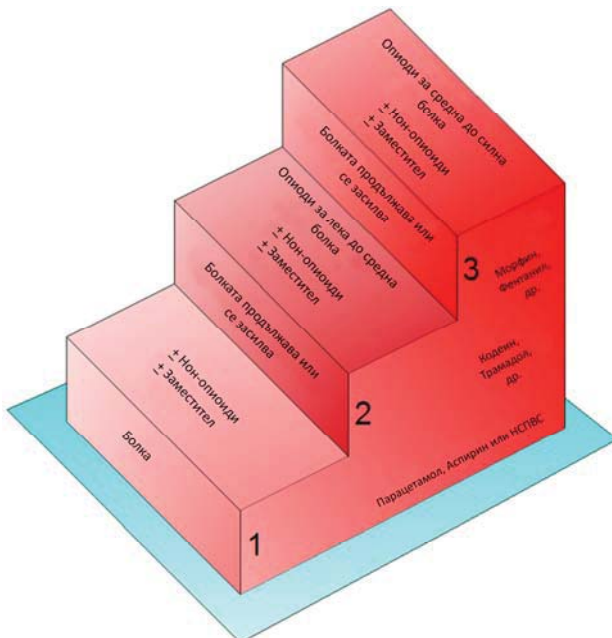
Механизмът на действие на наркотичните аналгетици се обуславя от свързването им с опиоидните рецептори в ЦНС и ПНС. Блокира се предаването на болковите импулси от ПНС към ЦНС, активизира се и еферентният път на аналгезията в гръбначния мозък, повишава се прагът на възприемане, оценяване и реакция на болковото въздействие, а оттам и на болката като цяло. В цялостния аналгетичен ефект на наркотичните аналгетици се включва активиране и на физиологичната антиноцицептивна система и на нейните физиологични антиноцицептивни медиатори – ендорфини, енкефалини и динорфини, с техните специфични ефекти върху ЦНС [1].

Съществено място при вземането на решение за лечение на болката с препарат от групата на опиоидните аналгетици са техните предимства и недостатъци. Към предимствата на медикаментите от тази група е основният им терапевтичен ефект – аналгетичният – повлияват предимно централните механизми в патогенезата на болката. Освен това предизвикват еуфория, добре изразен антитусивен ефект и хипо-

тензия. Основен недостатък е свойството им да потискат центъра на дишане. Към нежеланите им лекарствени реакции е и лекарствената зависимост (психическа, физическа зависимост, толерантност). Имат еметичен ефект и спазмогенен спрямо сфинктерите (водят до обстипация, задръжка на урина) и върху циркулярната мускулатура на бронхите. Понижават основната обмяна и имат хипотермично действие. Проявяват антидиуретичен ефект, като засилват секрецията на вазопресин, потискат маточните контракции, предизвикват хипогликемия и глюкозурия. Не на последно място водят и до намаление на концентрацията и вниманието.

Основното им клинично приложение е за премедикация и невролептаналгезия, овладяване на интерорецептивната болка от вътрешните органи, купиране на силна болка при травматичен шок и постоперативна болка. През последните години се наблюдава тенденция за лечение на прогресираща неопластична болка и прогресиращи болкови синдроми с опиоидни аналгетици. Въпреки това мненията за прилагането на опиоидните аналгетици за облекчаване на хроничната некарциномна болка, в частност и ревматичната болка, са противоречиви [3].

Препоръчва се използването на тристъпална аналгетична стълба (фиг. 5).



Фиг. 5

Първото стъпало при лечението на болката е използването на парацетамол, аспирин или друго НСПВС (неопиоиден аналгетик). При персистираща или засилваща се болка във второто стъпало на стълбицата заемат място слабите

опиоидни аналгетици (трамадол, кодеин, оксикодон) в комбинация или без неопиоидни аналгетици. Отново при недостатъчен резултат и персистиране или повишаване на болковото усещане се преминава към третото стъпало – силни опиоиди (морфин, фентанил) в комбинация или без неопиоидни аналгетици [9].

Уместно е да се подчертае, че при всички случаи при лечението на хроничната некарциномна болка дозите на опиоидните аналгетици са много по-ниски от използваните при карциномната болка. Това логично намалява риска от развитие на НЛР, толерантност и пристрастяване [4].

При овладяването на хроничната ревматична болка опиоидните аналгетици могат да се използват за кратко време при строго определени показания и противопоказания като допълнителни средства към стандартната базисна и симптоматична терапия.

Този принцип е в основата на инициативата 3e (Evidence, Expertise, Exchange), в която участват 453 ревматолози от 17 страни за изработването на препоръки, базирани на доказателства, за контрол на болката чрез фармакотерапия при пациенти с възпалителни артрити [7].

С помощта на гласуване 89 ревматолози, представляващи всички 17 страни, избират 10 клинични въпроса, свързани с употреба на обезболяващи лекарства при възпалителните артрити. С помощта на MEDLINE, EMBASE, Cochrane, Централна и 2008-09 Европейска лига срещу ревматизъм (EULAR)/ACR се предприема систематичен преглед на литературата за всеки един въпрос. Изследванията, отговарящи на зададените критерии, са използвани за извличане на данни и качествена оценка. Ревматолозите, представители на всяка страна, използват тези доказателства, за да разработят набор от национални препоръки. Международните препоръки са формулирани и оценени за потенциалното им въздействие върху клиничната практика [7].

Като резултат – общо 49 242 препратки са били идентифицирани, от които 167 проучвания са били включени в системния преглед. Един клиничен въпрос по отношение на различни съпътстващи заболявания е бил разделен на две отделни ревюта, получени в общо 11 препоръки. Дадени са препоръки, свързани с ефикасността и безопасността на различни аналгетични лекарства, скали за измерване на болка и контрол на болката в периода преди зачеване, бременност и кърмене (фиг. 6).

Разработен е алгоритъм за фармакологичното управление на болка при възпалителните заболявания (фиг. 7).

Двадесет процента от ревматолозите съобщават, че алгоритъмът ще промени практиката им, а 75% смятат, че той е в съответствие с текущата им практика [7] (табл. 1).

Въпреки множеството препоръки и разнообразието от лекарствени средства на пазара

лечението на болковата симптоматика остава трудна задача за всеки специалист. Основен момент е спазването на показанията и противопоказанията на конкретните медикаменти, както и реалната необходимост от прилаганото конкретно лечение.

- 1** Болката трябва да бъде измервана рутинно чрез някоя от изброените скали: VAS, NRS, VRS.
- 2** Парацетамол се препоръчва за лечение на персистираща болка при ВА.
- 3** Системните кортикостероиди не се препоръчват за рутинна употреба за контрол на болката при ВА.
- 4** Трицикличните антидепресанти и невромодулатори се препоръчват като допълнителна терапия за контрол на болката.
- 5** Слабите опиоиди се препоръчват за краткотрайна терапия, когато опитите с другите терапевтични групи са се провалили или са контраиндицирани. При по-продължителна употреба лечението трябва да бъде често преразглеждано.
- 6** При пациенти с неадекватен отговор към парацетамол и другите НСПВС, добавянето на лекарство с друг механизъм на действие трябва да бъде преценено. Не се препоръчва комбинация от две НСПВС.
- 7** НСПВС трябва да бъдат употребявани във възможно най-ниска доза, продължително или при необходимост, според клиничната картина.
- 8** Трябва да се спазват съществуващите правила за фармакотерапевтична безопасност в периодите преди бременност, по време на нея и кърмене.
- 9** При ВА метотрексат може да се използва безопасно в комбинация със стандартна доза парацетамол и/или НСПВС (изключвайки противовъзпалителната доза аспирин)
- 10** При пациенти с ГИТ патология се препоръчва употребата на парацетамол, при др. НСПВС + PPI или COX-2 + PPI. * При наличие на чернодробна патология се препоръчват стандартните превантивни мерки.
- 11** При пациенти с артериална хипертония, кардиоваскуларен риск и бъбречни заболявания парацетамол е медикамент на избор от първа линия. COX2 инхибиторите трябва да се изписват с повишено внимание.



Фиг. 7

Таблица 1

Препоръка (номер и тема)	Препоръката ще промени практиката ми, %	Препоръката е в пълен унисон с практиката ми, %	Не желая да въвеждам препоръката в практиката ми, %
1. Измерване на болката	30.0	63.3	6.7
2. Парацетамол	3.3	85.0	11.7
3. Глюкокортикоиди	1.7	93.3	5.0
4. Антидепресанти, миорелаксанти, невромодулатори	16.7	70.0	13.3
5. Опиоиди	8.3	85.0	6.7
6. Комбинирана терапия	1.7	98.3	0.0
7. Продължителна терапия с НСПВС срещу приложението им „при поискване“	5.0	91.7	3.3
8. Бременност и лактация	1.7	91.7	6.7
9. Метотрексат + НСПВС или парацетамол	1.7	96.7	1.7
10. Гастроинтестинална и чернодробна заболяемост	3.3	91.7	5.0
11. Кардиоваскуларна и бъбречна заболяемост	6.8	86.4	6.8
12. Алгоритъм	20.0	75.0	5.0

Библиография

1. Коларов, Зл. Ревматична болка. Ръководство за специалисти, 2003, 146-153.
2. Volau, H. et M. A. Moskowitz. Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. – *Neurology*, 59, 2002, Suppl. 2, S2-S7.
3. Caraceni, A. et R. K. Parteno. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. – *Pain*, 82, 1999, 263-274.
4. JAGS: The Management of Chronic Pain in Older Persons, 46, 1998, 635-651.
5. Kidd, B. L. Osteoarthritis and joint pain. – *Pain*, 123, 2006, 6-9.
6. Merckey, H. M. Classification of chronic pain syndromes: Description of chronic pain syndromes. – *Pain*, 1986, № 3, Suppl., S217.
7. Whittle, S. L. et Al. N. Colebatch. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. – *Oxford J. Med. Rheumatol.*, 51, 2012, № 8, 1416-1425.
8. Schable, H.-G., M. Schmelz et I. Tegeder. Pathophysiology and treatment of pain in joint disease. – *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 58, 2006, 323-342.
9. WHO – Cancer Pain Relief, with a guide to opioid availability, Geneva: The organization, 1996, 15-16.
10. Wolfe, C. J. Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. – *Ann. Intern. Med.*, 140, 2004, 441-451.

Постъпил за печат на 30 октомври 2012 г.

☐ Адрес за кореспонденция:
Д-р В. Бояджиева
Клиника по ревматология
Медицински университет
ул. „Урвич“ № 13
1612 София

☐ Address for correspondence:
V. Boyadzhieva, M. D.
Clinic of Rheumatology
Medical University
13, Urvitch Str.
Bg – 1612 Sofia