

Farmakoterapia bolesti chrbta

M. Grofik

Súhrn

Boleť chrbta je jedným z najčastejších dôvodov pre vyhľadanie lekárskej pomoci. Vo väčšine prípadov ide o jednoduchú, nešpecifickú bolesť chrbta, ktorá je zapríčinená akútnym alebo chronickým preťažením svalovo-šlachového a kĺbového systému chrbtice. Liečba bolesti chrbta je komplexná a zahŕňa systémovú a lokálnu farmakoterapiu, pohybovú edukáciu a tiež invazívne postupy. V rámci systémovej farmakoterapie sa preferuje použitie nesteroidových antiflogistík, avšak táto liečba je limitovaná závažnými gastrointestinálnymi a kardiovaskulárnymi nežiaducimi účinkami. Vhodne vybraná adjuvantná terapia dokáže potencovať protibolestivý efekt základných analgetík, a tým umožniť skrátenie doby liečby nesteroidovými antiflogistikami.

Kľúčové slová

boleť chrbta – analgetiká – nesteroidové antiflogistiká – adjuvantná liečba bolesti

Summary

Pharmacotherapy of back pain. Back pain is one of the most common reasons for seeking medical attention. In most cases, it is simple, non-specific back pain that is caused by an acute or chronic overload of the musculoskeletal and joint spine systems. The treatment of back pain is complex and includes systemic and local pharmacotherapy and movement education, as well as invasive procedures. In systemic pharmacotherapy, the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is preferred, but this treatment is limited by severe gastrointestinal and cardiovascular adverse reactions. Suitably selected adjuvant therapy can potentiate the pain-relieving effect of the underlying analgesics, thus allowing for a shorter NSAID treatment time.

Key word

back pain – analgesics – non-steroidal anti-inflammatory drugs – adjuvant pain management

VŠEOBECNÉ PRINCÍPY FARMAKOTERAPIE

Princípy farmakoterapie bolesti chrbta sú detailne prepracované v 66. metodickom liste racionálnej farmakoterapie pod názvom **Racionálna farmakoterapia vertebrogénnych bolestí, ktorý bol publikovaný v lete 2019 [1]**. Princípy farmakoterapie vychádzajú zo základného analgetického rebríčka WHO (tab. 1). Na prvom stupni bolesti (mierna bolesť) je indikovaná liečba neopioidovými analgetikami a ich vzájomnými kombináciami. Na druhom stupni bolesti (stredne silná bolesť) je indikovaná liečba slabými opioidmi (tramadol, dihydrokodeín), na treťom stupni (silná bolesť) silnými opioidmi (morfín, hydromorfón, oxykodón, fentanyl, buprenorfín, tapentadol), pričom je možná ich kombinácia s neopioidovými analgetikami. Na každom stupni analgetického rebríčka WHO sa odporúča súčasné podávanie adjuvancií.

ADJUVANCIA

Adjuvanciá (koanalgetiká) sú látky, ktoré modulujú vnímanie bolesti, čím potencujú účinok základných analgetík, pričom niektoré z nich majú aj vlastný analgetický účinok [2]. Z hľadiska terapie vertebrogénnych ochorení najčastejšie používame myorelaxanciá, vitamíny skupiny B, C a D, lokálne adjuvanciá, antidepresíva a antikonvulzíva. Ich prehľad je uvedený v tab. 2. Myorelaxanciá (guaifenezín, mefenoxalón) sú indikované na akútnu bolesť spojenú s výraznými svalovými spazmami. **Vitamíny skupiny B (B₁, B₆ a B₁₂) majú okrem zná-**

meho regeneračného pôsobenia potvrdený aj vlastný analgetický efekt a v kombinácii s inými analgetikami výrazne zosilňujú protibolestivý účinok primárnych analgetík, hlavne nesteroidových antiflogistík (NSA), čím umožňujú skrátiť trvanie tejto liečby a sekundárne zmierniť nežiaduce účinky NSA. Podmienkou analgetického efektu je ich vysoké dávkovanie, ktoré však nie je obsiahnuté v dostupných výživových doplnkoch, ale len v liekových prípravkoch [3]. Analgetické pôsobenie vitamínov B sa v súčasnosti vysvetľuje aktiváciou dráhy

Tab. 1. Analgetický rebríček Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO).

I. stupeň	II. stupeň	III. stupeň
slabá bolesť	stredne silná bolesť	silná bolesť
neopioidové analgetikum + ich kombinácia	slabé opioidy + neopioidové analgetikum	silné opioidy + neopioidové analgetikum
+ adjuvanciá	+ adjuvanciá	+ adjuvanciá

Tab. 2. Adjuvanciá používané pri liečbe vertebrogénnych bolestí.

Myorelaxanciá	guajfenezín, mefenoxalón
Antidepresíva	amitriptylín
Antikonvulzíva	pregabalín
Lokálne adjuvanciá	napr. kapsaicín
Vitamíny	B1, B6, B12, C, D

Tab. 3. Prehľad neopioidových analgetík.

	Analgetický účinok	Antipyretický účinok	Antiflogistický účinok
Paracetamol	+	+	
Metamizol	+	+	
NSA	+	+	+

oxidu dusnatého, poklesom hladiny intracelulárneho glutamátu a nukleárneho faktora kappa B (NFkB), znížením poškodenia v dôsledku porúch metabolismu (oxidačný stres, zníženie signálnych dráh diacylglycerolu a hexoamínu), zlepšením axonálnej vodivosti, podporou regenerácie a inhibíciou termálnej hyperalgie [3]. Vitamín D je vhodným kooanalgetikom v prípade osteoporotických bolestí [4]. Vitamín C vo vysokých dávkach podporuje tvorbu kolagénu a má potvrdené analgetické účinky aj na muskuloskeletálnu bolesť [5]. V rámci lokálnej terapie sa často využívajú masti a gély NSA, avšak ich základnou nevýhodou je nedostatočný prienik do hlbokých svalovo-šlachovo-kĺbových štruktúr chrbtice. **Z lokálnych prípravkov má zvláštne postavenie 0,05% kapsaicín vo forme krému. Je účinný nielen na somatickú, ale aj na neuropatickú bolesť, ktorá je významnou zložkou takmer každej chronickej bolesti chrbta.** Podstatou analgetického pôsobenia kapsaicínu je ovplyvnenie nociceptorov kože, keď pri jeho opakovanej aplikácii postupne dochádza k **desenzitizácii (strate citlivosti)** nociceptorov [6]. **Okrem analgetického efektu je výhodou aj lokálne termické pôsobenie kapsaicínu, ktoré podporuje myorelaxáciu a vazodilatáciu, a teda**

zlepšuje metabolické pomery v poťažných svalových skupinách. Uvedené terapeutické účinky kapsaicínu sú však viazané na isté koncentrácie účinnej látky (cca 0,05 %), ktoré sú garantované v liekových prípravkoch. Zväčša nie sú obsiahnuté v iných pomerne široko dostupných prípravkoch, ktoré ani nemajú štatút lieku. Antidepresíva (hlavne staršie tricyklické antidepresíva, ako napr. amitriptylín) a antikonvulzíva (pregabalín) sa používajú dominantne pri liečbe chronických bolestí chrbta s výrazným podielom neuropatickej bolesti. Chronické vertebrogénne bolesti často sprevádza depresia. U týchto pacientov možno využiť antidepresíva z okruhu SNRI (inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu), ako napr. duloxetín, ktorý má okrem antidepresívneho účinku aj analgetický vplyv na neuropatickú bolesť. Podľa SPC lieku sú však jeho indikácie obmedzené na liečbu depresie a diabetickej neuropatickej bolesti.

NEOPIOIDNÉ ANALGETIKÁ

Do kategórie neopioidných analgetík patrí paracetamol, metamizol, kyselina acetylsalicylová a NSA (tab. 3). Paracetamol má analgetický a antipyretický účinok. Považuje sa za bezpečné analgetikum, hoci vo vyšších dávkach môže mať

hepatotoxické účinky. Metamizol má okrem analgetického a antipyretického účinku aj spazmolytický efekt, a preto je vhodný na viscerálnu bolesť. Z nežiaducich účinkov sa môže okrem hepatopatie vyskytnúť aj agranulocytóza a hypotenzia. Kyselina acetylsalicylová má okrem analgetického, antipyretického a antiflogistického efektu aj antiagregačný účinok. Nie je vhodná na dlhšiu analgetickú terapiu, skôr sa využívajú jej nižšie dávky v rámci dlhodobej antiagregačnej liečby. Širokú skupinu liekov s analgetickým, antipyretickým a hlavne antiflogistickým účinkom predstavujú NSA.

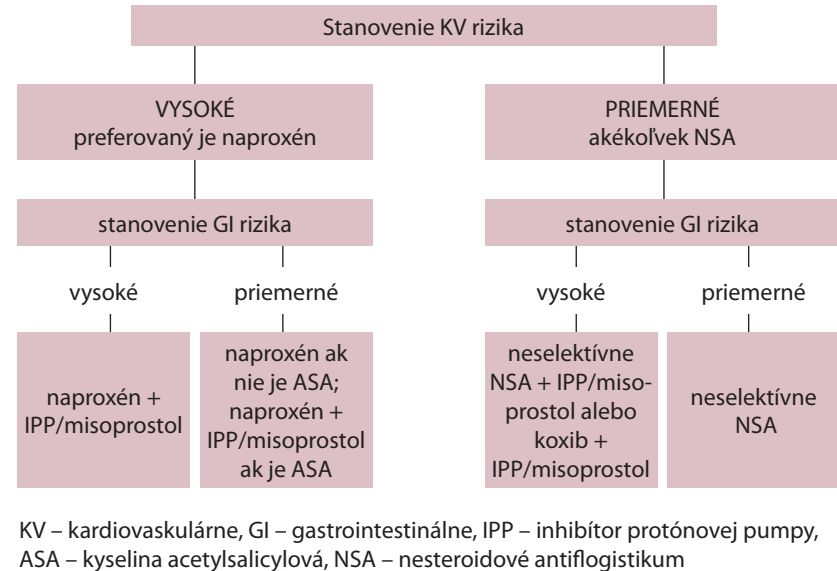
NESTEROIDOVÉ ANTIFLOGISTIKÁ

NSA sú základným pilierom liečby bolesti chrbta, keďže okrem analgetického efektu majú aj požadovaný antiflogistický efekt. Každá bolesť chrbta je sprevádzaná istým stupňom zápalu v dôsledku poškodenia muskuloskeletálneho systému. Mechanizmus účinku NSA spočíva v blokade enzýmu cyklooxygenáza (COX). Podľa rozsahu blokády konkrétnej izoformy enzýmu COX-1 a COX-2 ich rozdeľujeme na neselektívne COX-1 a COX-2 inhibítory (ibuprofén, indometacín, diklofenak, naproxén...), preferenčné COX-2 inhibítory (meloxicam, nimesulid) a selektívne COX-2 inhibítory (koxiby). Ich prehľad je uvedený v tab. 4. V spektre nežiaducich účinkov starších neselektívnych COX-1 a COX-2 inhibítorov dominujú gastrointestinálne nežiaduce účinky, hlavne erózie a vredy žalúdočnej sliznice, ktoré spôsobuje inhibícia COX-1. Selektívne COX-2 inhibítory (koxiby) majú nižšie gastrointestinálne riziko, ale objavil sa nový fenomén, a to kardiovaskulárne (KV) nežiaduce účinky, pre ktoré sa aj viacero koxibov stiahlo z trhu. Dnes je možné minimalizovať gastrointestinálne riziká pridaním liekov z kategórie inhibítorov protónovej pumpy alebo misoprostolu. K dispozícii sú aj kombinované prípravky (diklofenak + misoprostol, diklofenak + omeprazol, piroxikam + betacyklodextrín). Na potrebu gastrointestinálnej protekcie je nutné

myslieť aj u pacientov užívajúcich NSA a súčasne kyselinu acetylsalicylovú. Preventívne ovplyvniť KV riziká je však problematické. KV nežiaduce účinky zahŕňajú trombotické príhody (infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda), srdcové zlyhanie a smrť z KV príčiny. Uvedené KV nežiaduce účinky nie sú typické len pre koxiby, ale aj pre skupinu neselektívnych COX-1 a COX-2 inhibítorov. Ich výskyt závisí od základného KV rizika pacienta a od typu NSA, jeho dávky a doby podávania [7]. Zo skupiny neselektívnych NSA je najviac používaným liekom diklofenak, a preto aj Európska lieková agentúra a následne Štátny ústav pre kontrolu liečiv vydali v roku 2013 vyhlásenie o doplnení kontraindikácií pre lieky s obsahom diklofenaku. Medzi kontraindikácie patrí srdcové zlyhanie v štádiu NYHA II – IV, ischemická choroba srdca, periférne arteriálne ochorenie a mozgovocievne ochorenie [8]. KV riziko je však skupinovým nežiaducim účinkom všetkých NSA s výraznou variabilitou medzi jednotlivými liekmi. Za KV najbezpečnejší sa v súčasnosti považuje naproxén, čo je zohľadnené aj v odporúčanom algoritme liečby pacienta, u ktorého je indikovaná dlhodobá liečba NSA (obr. 1) [9]. Naproxén je bezpečný aj pri vyššom dávkovaní a pri dlhodobom užívaní. Na druhom mieste je ibuprofén, pričom stupeň KV rizika výrazne stúpa pri dennej dávke vyššej ako 1 500 mg [10]. Ibuprofén sa považuje za gastrointestinálne najbezpečnejší liek z kategórie neselektívnych NSA, ale pri vysokom dávkovaní (nad 1 500 mg denne) sa gastrointestinálna toxicita zvyšuje a bezpečnejším sa tak stáva naproxén [11]. Všeobecne možno povedať, že KV riziko stúpa s dĺžkou liečby NSA, avšak pri diklofenaku jedna štúdia ukázala vysoké riziko úmrtia a reinfarktu myokardu už počas prvého týždňa liečby [12]. Za najrizikovejších pacientov z pohľadu možných KV nežiaducich účinkov NSA považujeme pacientov s arteriálnou hypertenziou, ischemickou chorobou srdca, po prekonanom infarkte myokardu a pacientov s kardiálnym zlyhávaním. Medzi nežiaduce účinky NSA patrí aj akcelerácia

Tab. 4. Rozdelenie nesteroidových antiflogostik.

Neselektívne inhibítory COX-1 a COX-2	kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, diklofenak, indometacín, naproxen...
Preferenčné inhibítory COX-2	meloxicam, nimesulid...
Selektívne inhibítory COX-2	koxiby



Obr. 1. Algoritmus liečby nesteroidovými antiflogostikami [9].

hypertenzie, retencia sodíka a tekutín s možnými edémami a zníženie glomerulárnej filtrácie, čo sa môže tiež podieľať na KV toxicite NSA [13]. **V každom prípade platí zásada používania NSA v čo najnižších dávkach a v čo najkratšom trvaní [14].** K tomu môže pomôcť aj vhodne volená adjuvantná terapia. Jednotlivé NSA medzi sebou vzájomne nekombinujeme, keďže pôsobia podobným mechanizmom účinku a ich kombinácia by skôr akcelerovala nežiaduce účinky liečby. Môžeme ich však kombinovať s paracetamolom, metamizolom a opioidmi.

STEROIDOVÉ ANTIFLOGISTIKÁ

Vo výnimočných prípadoch, pri stavoch s dominantnou zápalovou bolesťou alebo pri zlyhaní liečby NSA je možné využiť silný antiflogistický a sekundárne analgetický efekt kortikoidov. Do úvahy prichádza krátkodobá pulzná kortikoterapia, najčastejšie intravenózne podá-

vaným metylprednizolónom v celkovej dávke 250 – 750 mg, alebo jednorazovým či opakovaným intramuskulárnym podaním betametazónu [15].

OPIOIDY

Zo skupiny opioidov sa pri liečbe bolesti chrbta najčastejšie používajú slabé opioidy, hlavne tramadol. Ide o liek, ktorý na rozdiel od NSA nemá vážne gastrointestinálne a KV riziká, ale na druhej strane má časté nežiaduce účinky charakteru nevoľnosti, spavosti a závratu. Minimalizáciu nežiaducich účinkov však prinášajú kombinované prípravky s paracetamolom, ktoré vďaka nižším použitým dávkam tramadolu sú lepšie tolerované [16]. Vzájomné synergické pôsobenie paracetamolu a tramadolu má za následok dobrý analgetický efekt, a to aj bez nutnosti navyšovať dávku pri dlhodobom užívaní tejto liekovej kombinácie [17]. Slabé opioidy v nižších dávkach v týchto kombinovaných prepará-

toch majú podstatne nižšie riziko vzniku závislosti. Tramadol sa môže kombinovať so všetkými neopioidovými analgetikami. Použitie silných opioidov pri liečbe bolesti chrbta je skôr výnimočné.

ŠPECIFIKÁ FARMAKOTERAPIE V AKÚTNOM A CHRONICKOM ŠTÁDIU

Cieľom liečby v akútnej fáze ochorenia je čo najskôr zbaviť pacienta bolesti. Nezvládnutá akútna bolesť môže prejsť do chronickej bolesti, ktorá je ťažko medikamentózne ovplyvniteľná a môže zásadne zmeniť kvalitu života pacienta. Základom liečby by malo byť použitie vhodného a pre pacienta bezpečného NSA. Možná je kombinácia s iným analgetikom, ale nie charakteru NSA, vrátane slabého opioidu, event. myorelaxancia.

Pri chronických bolestiach chrbta je u pacientov výrazný podiel neuropatickej bolesti, na ktorú NSA prakticky nezaberajú. Liekom voľby sú preto lieky na neuropatickú bolesť (najmä pregabalín) a analgetiká iného typu ako NSA.

Pri liečbe akútnej ako aj chronickej vertebrogénnej bolesti sú vhodné lokálne prípravky vo forme masti, krémov a gélov. **Zvláštne postavenie medzi nimi má kapsaicín, ktorý na rozdiel od NSA pôsobí nielen na somatickú, ale aj na neuropatickú bolesť a benefitom je aj jeho lokálne termické pôsobenie. Výhodné je pri akútnej aj chronickej vertebrogénnej bolesti doplniť základnú farmakoterapiu o vitamíny skupiny B vo vysokých dávkach, ktoré majú potvrdený analgetický efekt na obidva typy bolesti – somatickú aj neuropatickú.**

ZÁVER

Analgetiká sú jednými z najčastejšie predpisovaných liekov, pričom jednou z najčastejších indikácií je práve bolesť chrbta. Pri výbere vhodného analgetika musíme brať do úvahy zdravotný profil pacienta, charakter jeho ochorenia a samozrejme špecifiká jednotlivých liekov. **Základným kritériom pre výber lieku je dnes bezpečnosť liečby, preto je potrebné dokonale poznať nežiaduce účinky všetkých analgetík, hlavne gastrointestinálne a KV riziká NSA, a v súvislosti s tým používať uvedené lieky čo najkratší čas, čomu môže pomôcť aj vhodne volená adjuvantná terapia.**

Literatúra

1. Lisý L. Racionálna farmakoterapia vertebrogénnych bolestí. 66. metodický list racionálnej farmakoterapie. Herba 2019. Dostupné na: <http://www.herba.sk/index.php/odborne-casopisy/metodicke-listy/8-metodicke-listy-racionalnej-farmakoterapie>.
2. Martuliak I. Patofyziológia bolesti pre klinickú prax. Banská Bystrica: Martimed 2014: 33.
3. Foltánová T, Grofik M. Použitie vysokodávkovaných vitamínov skupiny B v liečbe bolesti. Súč Klin Pr 2018; 1: 9–14.
4. Helde-Frankling M, Björkhem-Bergman L. Vitamin D in pain management. Int J Mol Sci 2017; 18(10): E2170. doi:10.3390/ijms18102170.
5. Carr AC, McCall A. The role of vitamin C in the treatment of pain: new insights. J Transl Med 2017; 15(1): 77. doi: 10.1186/s12967-017-1179-7.
6. Bittner Fialová S. Lokálne podávaný kapsaicín na zmiernenie bolesti. Súč Klin Pr 2018; 1: 5–8.
7. Solomon SD, Wittes J, Finn PV et al. Cardiovascular risk of celecoxib in six randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. Circulation 2008; 117(16): 2104–2113. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.764530.
8. European Medicines Agency. New safety advice for diclofenac – CMDh endorses PRAC recommendation. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144854.pdf

9. Chan FK, Abraham NS, Scheiman JM et al. First international working party on gastrointestinal and cardiovascular effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anti-platelet agents. Am J Gastroenterol 2008; 103(11): 2908–2918. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02200.x.

10. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. PLoS Med. 2011; 8(9): e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098.

11. García Rodríguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual NSAIDs. Lancet 1994; 343(8900): 769–772.

12. Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction. Circulation 2011; 123(10): 2226–2235. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004671.

13. Varga Z, Kristová V, Kriška M. Kardiovaskulárne riziko nesteroidných antiflogistik – klinický dopad a možné mechanizmy. Klin Farmakol Farm 2011; 25(3): 131–136.

14. European Medicines Agency. Assessment report for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk. 2012. Available at: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf.

15. Špalek P, Satko M. Betametazón v liečbe algických muskuloskeletálnych ochorení – indikácie, účinnosť a bezpečnostný profil. Via practica 2017; 14(1): 26–32.

16. Perrot S, Krause P, Crozes P et al. Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325 mg/37.5 mg) combination treatment compared with tramadol (50 mg) monotherapy in patients with subacute low back pain: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 10-day treatment study. Clin Ther 2006; 28(10): 1592–1606. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.10.001.

17. Schug SA. Combination analgesia in 2005 – a rational approach: focus on paracetamol-tramadol. Clin Rheumatol 2006; 25 (Suppl 1): S16–S22.

MUDr. Milan Grofik, PhD.

Neurologická klinika JLF a UN Martin
a UK Bratislava
milangrofik@gmail.com