

FARMAKOTERAPEUTICKÁ REVUE

ČASOPIS PRO POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ LÉKAŘŮ

číslo 3 / ROK 2023 / ROČNÍK 8

Nesteroidní antiflogistika nejenom v léčbě revmatických onemocnění

*Non-steroidal anti-inflammatory drugs
in the treatment of rheumatic diseases*

Jiří Slíva



Farmakoter Revue 2023;8(3):244–247

REPRINT

Nesteroidní antiflogistika nejenom v léčbě revmatických onemocnění

Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of rheumatic diseases

Doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

SOUHRN

Revmatická onemocnění jsou v populaci velmi častá. Charakterizována jsou však nejenom vysokou morbiditou, nýbrž často i zhoršenou kvalitou života. Jejich léčba proto vyžaduje maximálně individualizovaný a komplexní přístup, jenž mimo jiné zahrnuje i užívání nesteroidních antiflogistik. Role těchto látek je v širším kontextu předmětem předloženého textu.

Klíčová slova: revmatická onemocnění, osteoartróza, nesteroidní antiflogistika, bolest, léčba, bezpečnost, prostaglandiny

Slíva J. Nesteroidní antiflogistika nejenom v léčbě revmatických onemocnění. Farmakoter Revue 2023;8(3):244–247.

SUMMARY

Rheumatic diseases are highly prevalent in our population. However, they are characterized not only by high morbidity, but also by a commonly impaired quality of life. Their treatment therefore requires a maximally individualized and comprehensive approach, which includes, among others, the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. The role of these substances in a broader context is the subject of the present text.

Key words: rheumatic diseases, osteoarthritis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, pain, treatment, safety, prostaglandins

Slíva J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of rheumatic diseases. Farmakoter Revue 2023;8(3):244–247.

ÚVOD

Označení revmatická onemocnění je zastřešující termín, jenž odkazuje na většinou (nikoliv výhradně) autoimunitní procesy postihující klouby, šlachy, vazy, kosti a svaly. Bezpochyby k nejčastějším patří revmatoidní artritida, ankylozující spondyloartritida (morbus Bechtěrev), juvenilní revmatoidní artritida, psoriáza, lupus erythematodes a mnoho dalších.

Léčba těchto chorob je vždy komplexní, a nezdíka tak vyžaduje multidisciplinární přístup. Ve farmakoterapii se dlouhodobě uplatňuje řada léčivých přípravků z více anatomicko-terapeuticko-chemických (ATC) skupin, přičemž v posledních dvou dekádách stále větší uplatnění zde nacházejí cíleně působící léčivé přípravky. Mnohé z nich jsou dnes dostupné i jako přípravky biologicky podobné, tzv. biosi-

milars (infiximab, adalimumab, etanercept aj.). Často využívána jsou nicméně i mnohá další léčiva, v čele s analgetiky a koanalgetiky, nemedikamentózní přístupy zahrnují zejména rehabilitaci/fyzioterapii, psychoterapii, intervenční techniky, neuromodulaci, radiofrekvenční léčbu, neurochirurgické zákroky, v některých případech též např. akupunkturu, akupresuru, hypnózu apod.

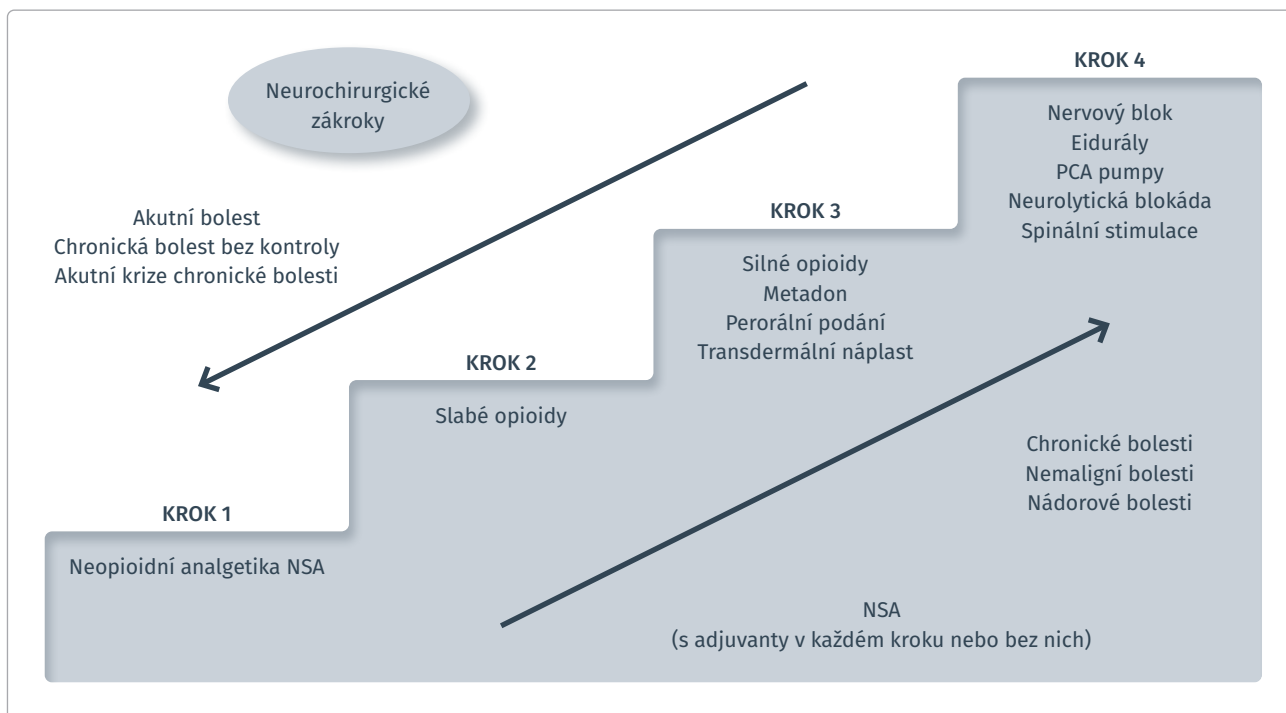


Schéma 1 Modifikovaný žebříček analgetik podle WHO

Zdroj: upraveno podle citace 1

ŽEBŘÍČEK ANALGETIK PODLE WHO

Stran farmakoterapie bolesti je v souladu s doporučením Světové zdravotnické organizace (World Health Organization, WHO) i zdejší Společnosti pro studium a léčbu bolesti České lékařské společnosti J. E. Purkyně (SSLB) plošně akceptován tzv. žebříček analgetik podle WHO, respektive jeho modifikovaná čtyřstupňová forma, kde nejvyšší krok zahrnuje specifická opatření nad rámec podstaty farmakologického působení analgetik (**schéma 1**).¹

Uvedené schéma de facto reflektuje princip volby přípravku od nejméně analgeticky účinného směrem k účinnějšímu při jeho selhání. Při chronické bolesti je volena chůze směrem nahoru (step-up), naopak při velmi intenzivní bolesti je možné nemocnému podat rovnou opioidní analgetikum (použijeme výtah, elevator) a při zaléčení se obrátit a jít směrem dolů (step-down). Výraz neopioidní analgetikum přitom zahrnuje především nesteroidní antiflogistika (NSA) paracetamol a pyrazolony.

Schéma současně poukazuje na možnost kombinace neopioidního a opioidního analgetika a také možnost využití adjuvantních analgetik, často využívaných zejména u neuropatické bolesti. Adjuvantním analgetikem rozumíme de facto látku s analgetickými účinky, ovšem tato není primárně jako analgetikum využívána. V klinické praxi jde především o antidepresiva (zejména tricyklická antidepresiva (amitriptylin aj.)

a látky ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (duloxetin aj.) a antikonvulziva (carbamazepin, pregabalin aj.) jakkoliv možný přínos u bolestivých stavů byl zaznamenán u celé plejády dalších lékových skupin a jejich zástupců.²⁻⁴

MECHANISMUS PŮSOBENÍ

Ve volném prodeji i v rámci preskripčně vázaných léčivých přípravků jsou dlouhodobě v léčbě bolesti nejenom muskuloskeletálního aparátu velmi využíváni zástupci nesteroidních antiflogistik (NSA), tedy skupiny látek, jejichž základním představitelem je de facto kyselina acetylsalicylová. Do širšího klinického využití se pro své protizánětlivé účinky dostaly teprve v 60. letech minulého století. Ostatně mechanismus účinku popisuje John Robert Vane v roce 1970 jako inhibici katabolismu dvacetihlíkaté omega-6 polynenasycené kyseliny arachidonové (20 : 4), a tedy zabránění vzniku prozánětlivých eikosanoidů, v čele s prostaglandiny.⁵ O významu tohoto objevu ostatně svědčí i Nobelova cena, kterou za tento svůj objev roce 1982 J. R. Vane obdržel. Přibližně před třemi dekádami byla zjištěna existence dvou izoform cyklooxygenáz – cyklooxygenázy 1 (COX1) a cyklooxygenázy 2 (COX2), což zavedlo snaze o urychlený vývoj látek se selektivnějším působením právě na COX2, tj. izoformy důležité právě z pohledu patogeneze zánětu na periferní i centrální úrovni.⁶

Zatímco COX1 byla přisuzována tvorba prostaglandinů nutných pro fyziologické procesy (optimální glomerulární filtrace, agregabilita trombocytů, protekce žaludeční sliznice vůči kyselému pH atd.), COX2 zodpovídá především za tvorbu prostaglandinů účastných v patogeneze bolesti a zánětu. Na přelomu století se toto paradigma zbořilo tím, že byla zjištěna zvýšená genová exprese pro COX1 (včetně zvýšení odpovídajícího proteinu) u jiných typů než zánětlivé bolesti, čímž se vysvětluje v zásadě srovnatelná analgetická účinnost neselektivně působících zástupců NSA a specificky působících koxibů. Vedle tohoto hlavního mechanismu účinku bývá diskutováno ovlivnění i řady jiných systémů (kanabinoidní, serotoninergní, bradykininergní apod.). Za zmínku stojí i připomenutí objevení a posléze zavržení konceptu cyklooxygenázy 3, u které se ukázalo, že se spíše než o novou izoformu jedná pouze o posttranskripčně upravenou cyklooxygenázu 1.⁷

V celosvětovém měřítku patří látky ze skupiny NSA mezi nejčastěji využívaná léčiva. Platí přitom, že vedle protizánětlivého účinku disponují rovněž účinkem analgetickým a antipyretickým, což nahrává širokému spektru jejich indikací. Mezi nejvýznamnější patří onemocnění muskuloskeletálního aparátu různé etiologie, poúrazové stavy, dysmenorea či bolest/zánět jiné etiologie (bolesti hlavy, zubů apod.). Své uplatnění nacházejí v léčbě akutní i chronické bolesti, a to u nemocných všech věkových skupin.

Nesteroidní antiflogistika lze jistě klasifikovat podle jejich základní chemické struktury, v běžné klinické praxi se nicméně již řadu let osvědčuje jednoduché dělení na neselektivní NSA (inhibující stejně intenzivně obě izoformy cyklooxygenázy, tj. COX1 a COX2) a selektivně působící (preferenčně či specificky – koxiby – inhibující COX2) NSA. Nesteroidní antiflogistika lze však dělit i podle řady dalších aspektů, přičemž opět z pohledu klinického užití je užitečné rozdělení podle délky biologického poločasu eliminace na látky s krátkým (< 4 hodin), středně dlouhým (4–12 hodin) a dlouhým (> 12 hodin) poločasem.⁸

Analgetický účinek je dán jejich působením na periferní i centrální úrovni, avšak ve srovnání s opioidními analgetiky mají méně centrálních nežádoucích účinků. Navíc disponují již zmíněným antipyretickým a protizánětlivým účinkem.⁸

Užívání (zejména dlouhodobé) NSA je provázeno rizikem gastrointestinální toxicity (gastrotoxická i enterotoxická), neméně významné je též riziko kardiovaskulárních komplikací, hepatotoxicity a nefrotoxicity. Obecně tak platí doporučení užívání co možná nejnižší dávky po co nejkratší možnou dobu. U rizikových nemocných lze často sáhnout po topických léčkových formách (gel, krém, emulgel, sprej, pěna, náplast apod.).^{9,10} Při nutnosti systémového podání je třeba sáhnout k látkám šetrnějším vůči gastrointestinálnímu traktu (GIT), tj. působícím výrazněji inhibicí COX2, a/nebo jsou NSA podávána společně s gastroprotektivně působícími látkami, a sice inhibitory protonové pumpy, analogy prostaglandinů (misoprostol; pozn.: v zahraničí např. dostupný ve fixní kombinaci s diclofenakem, v ČR výhradně jako gynekologikum) či v tomto směru s méně účinnými antagonisty histaminových H₂ receptorů (pozn.: aktuálně dostupné jsou pouze léčivé přípravky s obsahem famotidinu; distribuce léčivých přípravků s obsahem ranitidinu byla z důvodu přítomných nečistot, N-nitrosodimethylaminů (NDMA), zastavena na celoevropské úrovni na podzim roku 2019). Bohužel však ani zmíněná konkomitantní gastroprotektice či preferenčně COX2 selektivních zástupců nicméně není zárukou stoprocentní gastrointestinální bezpečnosti. Totéž platí i pro všechny

ostatní systémově podávané léčivé přípravky jinou než perorální cestou (např. rektálně). V uvedeném duchu vyznívají veškerá mezinárodní doporučení (Osteoarthritis Research Society International [OARSI], European Alliance of Associations for Rheumatology [EULAR], National Institute for Health and Care Excellence [NICE]) léčby bolesti u vybraných bolestivých stavů, včetně osteoartrózy, kde jsou NSA rovněž nežádka využívána.¹⁰⁻¹²

V obecné rovině lze říci, že žádný ze zástupců nesteroidních antiflogistik není zcela prost rizik nežádoucích účinků, případně systémových léčkových interakcí (vyšší riziko krvácení při kombinaci s antiagregancii, antikoagulancii či jinanovým extraktem EGb761, vyšší riziko peptického vředu při kombinaci se selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) či např. snížení terapeutického účinku antihypertenziv). Jednotliví zástupci se však vzájemně, mnohdy velmi významně, liší z pohledu spektra svých nežádoucích účinků. Při volbě NSA je proto nezbytné snažit se maximálně zohlednit veškeré komorbidity a komedikace nemocného, stejně tak jako veškeré možné rizikové faktory, zejména pak v populaci seniorů.

VYUŽITÍ

Jakkoliv by se mohlo zdát, že skupina NSA je rigidní a nikterak se v posledních letech nerozvíjí, není tomu tak. Vedle pokroků v možnostech topické léčby,^{9,10} se dnes nově setkáváme kupříkladu s eutomery, tj. aktivně působícími optickými izomery racemických sloučenin ibuprofenu (dexibuprofenu) či ketoprofenu (dexketoprofen), modifikací již osvědčených chemických struktur s předpokladem lepšího účinnostně-bezpečnostního profilu (aceclofenak vs. diclofenak), vývojem fixních kombinací NSA + slabého opioidního analgetika (dexketoprofen + tramadol) aj. Ve vývoji jsou již řadu let inhibitory COX současně poskytující molekulu oxidu dusnatého (COX-inhibiting nitric oxide donator, CINOD), nadějný byl např. naproxinod. Výsledkem nastíněných přístupů je dosažení stejné nebo vyšší účinnosti při často redukované velikosti dávky, a to za současně příznivějšího bezpečnostního profilu.

Jako příklad uvedeného blíže uvedme zmíněný aceclofenak. Jde o preferenčně působící inhibitor COX2 s biologickou dostupností v rozmezí 70–100 % po perorálním podání. Maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) je dosahováno s odstupem 75 minut až 2 hodin od užití. V lidském těle je poměrně významně metabolizován (minoritně též na diclofenak), přičemž hlavním metabolitem je 4-hydroxyaceclofenak. Tento metabolit pak mj. významně potlačuje aktivitu metaloproteináz a podporuje syntézu glykosaminoglykanů, např. ibuprofen či naproxen inhibují tvorbu mezibuněčné matrix), pročež lze hovořit též o chondroprotektivním působení. Délka biologického poločasu eliminace odpovídá čtyřem hodinám.

Vedle kladného vlivu aceclofenaku na mezibuněčnou hmotu je klinicky velmi významný jeho vliv na GIT vycházející především z jeho preferenčního vlivu na aktivitu obou izoform cyklooxygenáz. To jej dlouhodobě řadí mezi látky s nejnižším rizikem gastrointestinálního poškození, respektive rizikem krvácení do GIT.^{14,15}

Příznivý bezpečnostní profil společně s příznivými farmakologickými vlastnostmi definuje aceclofenak na pozadí dostatečně prokázané terapeutické účinnosti v mnoha klinických studiích zahrnujících nemocné s revmatoidní artritidou, osteoartrózou či ankylozující spondylitidou jako velice přínosnou léčivou látku.^{16,17} V uvedených indikacích jej lze užívat v maximální doporučené dávce 2× 100 mg denně. Vhodný je i pro starší nemocné. Kontraindikován je obdobně jako jiná NSA u závažných kardiálních, renálních či jaterních onemocněních.

ZÁVĚR

Léčba revmatických onemocnění vždy vyžaduje multidisciplinární komplexní přístup. Při tlumení bolesti se nežádka využívají zástupci nesteroidních antiflogistik současně efektivně tlumící zánět. Jejich nasazení však současně vyžaduje kvalitní zhodnocení možných rizik v podobě nežádoucích účinků či léčkových interakcí. Jakkoliv mechanismus účinku jednotlivých zástupců je v zásadě velmi podobný, rozdíly jsou patrné zejména ve vztahu k jejich snášenlivosti.

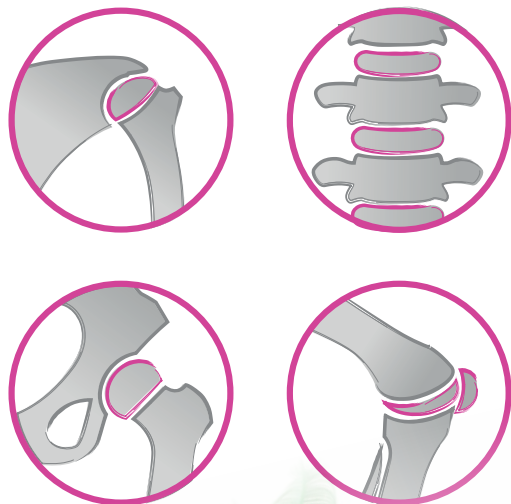
LITERATURA

1. Společnost všeobecného lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně (SVL ČSL JEP). Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Léčba bolesti [online]. SVL ČSL JEP, 2021. Dostupné z: https://www.svl.cz/files/files/Doporučenepostupy/2020/DP_Bolest.pdf
2. Slíva J, Doležal T. Farmakoterapie bolesti. Praha: Maxdorf, 2009.
3. Slíva J, Doležal T, Kršiak M. Farmakologie nocicepce. In: Rokyta R, Kršiak M, Kozák J (eds.). Bolest. 2. vydání. Praha: Tigris, 2012;108–115.
4. Votava M, Doležal T, Slíva J, et al. Specifická a adjuvantní léčiva v terapii bolesti. In: Rokyta R, Kršiak M, Kozák J (eds.). Bolest 2. vydání. Praha: Tigris; 2012; 146–155.
5. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:986–1000.
6. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231:232–235.
7. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:13926–13931.
8. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci* 2008;11:81–110.
9. Derry S, Moore RA, Gaskell H, et al. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD007402.
10. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD008609.
11. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019;27:1578–1589.
12. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2019;78:16–24.
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management [online]. NICE, 19. 10. 2022. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng226>
14. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731–1738.
15. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012;35:1127–1146.
16. Ward DE, Veys EM, Bowdler JM, Roma J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1995;14:656–662.
17. Iolascon G, Giménez S, Mogyorósi D. A review of aceclofenac: analgesic and anti-inflammatory effects on musculoskeletal disorders. *J Pain Res* 2021;14:3651–3663.



BIOFENAC®
aceclofenac

Lehkost pohybu



- ▲ 60 tbl x 100 mg
- ▲ 20 tbl x 100 mg
- ▲ 20 x 100 mg prášek pro přípravu perorální suspenze

Léčba bolesti a zánětu¹

Dávkování: 2 x denně 100 mg¹

Zkrácená informace o přípravku Biofenac 100 mg potahované tablety. Biofenac 100 mg prášek pro perorální suspenzi. Složení: 100 mg aceclofenacum v 1 tbl/sáčku. **Indikace:** Symptomatická léčba bolesti a zánětu při OA, RA, AS. **Dávkování:** Biofenac tablety je určen k p.o. podání, nutno zapít. Obsah sáčku rozpustit ve 40-60 ml vody, ihned vypít. Možno užívat s jídlem. Max. dop. dávka 200 mg denně jako dvě oddělené dávky po 100 mg. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na aceclofenac nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku; pacienti, u kterých látky s podobným účinkem vyvolávají astmatický záchvat, bronchospasmus, akutní rinitidu nebo kopřivku; pacienti přecitlivělí na tyto látky; aktivní krvácení nebo poruchy krvetvorby srážlivosti; v anamnéze GIT krvácení nebo perforace v souvislosti s NSAIDs, aktivní nebo rekurentní peptický vřed/krvácení v anamnéze, závažné srdeční selhání (NYHA II-IV), ICHS, periferní arteriální onemocnění a/nebo cerebrovaskulární onemocnění, závažná jaterní/renální insuficience, poslední 3 měsíce těhotenství. **Upozornění:** Nepodávat současně s jinými NSAIDs. V souvislosti s NSAIDs byla hlášena retence tekutin a otoky, GIT krvácení, ulcerace nebo perforace. Pacienti s NYHA I, významnými rizikovými faktory pro vznik KV příhod, s cerebrovaskulárním krvácením v anamnéze, mají být léčeni aceclofenakem pouze po pečlivém zvážení. Podávání NSAIDs může způsobit snížení tvorby PGE a uspíšit renální selhání. Užití NSAIDs u pacientů s jaterní porfyrií může vyvolat její ataku. Aceclofenac může reverzibilně inhibovat agregaci trombocytů. Je třeba opatrnosti při podávání pacientům s mírným nebo středně těžkým poškozením jater nebo ledvin, s bronchiálním astmatem; v anamnéze s SLE, porfyrií, hematopoetickou nebo koagulační poruchou, u pacientů starších a léčených současně léky, které mohou zvýšit riziko ulcerace a krvácení, s příznaky GIT onemocnění. Přípravek má být vysazen při prvním výskytu kožní vyrážky nebo slizniční léze. Plané neštovice mohou spustit závažné infekční komplikace kůže a měkkých tkání. Přípravek obsahuje aspartam a sorbitol. **Interakce:** Aceclofenac může být inhibitorem cytochromu P450 2C9. Nejsou vhodné kombinace s methotrexátem, lithií a digoxinem, kortikosteroidy, antikoagulancii, protidestičkovými látkami a SSRI. Opatření nebo úprava dávky může být potřebná u kombinace: methotrexát, cyklosporin, takrolimus, ostatní NSAIDs, steroidy, salicyláty, diuretika, ACE inhibitory a sartany, kalium šetřícími diuretika, antidiabetika, zidovudin. **Těhotenství a kojení:** Od 20. týdne těhotenství může užívání aceclofenaku způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu a ve druhém trimestru byly hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus. Většina těchto stavů po ukončení léčby odezní. Z těchto důvodů nemá být během prvního a druhého trimestru těhotenství přípravek Biofenac podáván, pokud to není absolutně nutné. Pokud přípravek Biofenac užívá žena v době, kdy se snaží otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, má užívat co nejnižší dávku po co nejkratší dobu. Rozhodnutí o užívání během kojení je třeba udělat s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem Biofenac pro ženu. Biofenac je kontraindikovaný ve 3. trimestru těhotenství. **Nežádoucí účinky:** GIT - peptické vředy, perforace nebo krvácení, nauzea, průjem, flatulence, obstipace, dyspepsie, bolest břicha, melena, hematemeza, ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby, gastritida. Dále byl hlášen edém, hypertenze a srdeční selhání. **Uchovávání:** V původním obalu při teplotě do 25°. **Balení:** 20, 60 potahovaných tablet v blistru a krabičce. 20 sáčků s obsahem jedné dávky v krabičce. **Držitel registrace:** Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21, 1103 Budapešť, Maďarsko. **Registrační číslo:** potahované tablety: 29/445/11-C, sáčky: 29/446/11-C. **Datum schválení:** 7. 7. 2011. *Věnujte, prosím, pozornost změnám v SPC! Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek ve formě tablet je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Přípravek ve formě prášku není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, se Souhrnem informací o přípravku.**

Reference:

1. Aktuální SPC Biofenac



GEDEON RICHTER

Gedeon Richter Marketing ČR, s.r.o.; Na Strži 63, 140 00 Praha 4

KEDP/DAE6V9