

Dr. Szekanez Zoltán

# Gyógyszeres fájdalomcsillapítás a reumatológiában: a nem szteroid gyulladásgátlók helye

## Összefoglaló

A szerző áttekinti a mozgásszervi kórképek okozta fájdalom csillapításában leggyakrabban alkalmazott gyógyszercsoportokat és a terápia gyakorlatának elveit. A fájdalomcsillapító kezelés megkezdése előtt figyelembe kell venni az alapbetegséget, a beteg korát, valamint a társuló betegségeket és a szedett gyógyszereket is. Gyógyszert csak a terápiai irányelveknek megfelelő indikációkban rendelünk. Fiatal, rizikómentes betegnél akár tartósan is alkalmazhatunk klasszikus NSAID készítményt. Idős, kumarint vagy szteroidot szedő, társbetegségekkel rendelkező betegeknél feltétlenül indokolt az analgetikumok vagy szelektív COX-2 gátlók adása. Az indikáció felállítása és a NSAID terápia stratégiájának meghatározása után a kezelést a legkisebb hatékony dózis lehető legrövidebb ideig történő alkalmazásával, a folyamatos laboratóriumi monitorozás mellett kell végeznünk.

## Bevezetés

Ismeretes, hogy a mozgásszervi kórképek többsége fájdalommal jár. Egy felmérés szerint több csont-ízü-

leti beteget kezelnek pl. Németországban fájdalomcsillapítókkal, mint daganatos páciens.<sup>1</sup> A mozgásszervi fájdalom jellegét tekintve a főleg degeneratív megbetegedésekben jelentkező mechanikus fájdalmat el kell különíteni a gyulladással járó fájdalomtól. A gyakorlatban, nagy általánosságban elmondható, hogy amíg a mechanikai fájdalmat a fizikai terhelés fokozza, de nyugalomban csökkenhet, addig a gyulladással járó fájdalom sokszor nyugalomban sem szűnik meg, sőt az éjszaka ágyemelegében fokozódhat is.<sup>1</sup>

A reumatológiai kórképek közül a fájdalomcsillapítás szempontjából leginkább a degeneratív (pl. osteoarthritis, OA; spondylosis, discopathia), illetve a gyulladással járó betegségek (pl. rheumatoid arthritis, RA; spondylarthropathiák, köszvény) a legfontosabbak.<sup>1-3</sup> Nyilvánvalóan más kórképekben (sportsérülések, lágyrészreumatizmusok, osteoporosis) is alkalmazhatunk fájdalomcsillapítást, de a nemzetközi és hazai kezelési irányelvek leginkább az OA és RA esetében meghatározottak. Az OA népbetegség, az 55–60 év feletti lakosságot tekintve a radiológiai eltérések prevalenciája 70–80% is lehet, klinikai tünetet az OA a lakosság 10–30%-ában okoz. Az RA mozgáskorlátozottsághoz, rokkantsághoz vezető kórkép, a 70-es évek felmérései még pontosan 1%-nak találták a prevalenciát, de az elmúlt évek néhány vizsgálata alapján elképzelhe-

tő, hogy ma hazánkban a lakosság kb. 0,5–0,8%-a szenved e betegségben.<sup>2,3</sup>

Mind egyik ismert betegségcsoport kezelése gyógyszeres és nem gyógyszeres terápiai eljárásokból, gondozásból, rehabilitációból (gyógytorna, fizioterápia, stb.) áll. A gyulladással járó kórképek esetében a gyógyszeres kezelés az elsődleges, itt hatékony gyulladásgátlásra van szükség elsősorban nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) alkalmazásával, mely szerek egyidejűleg a fájdalmat is csökkentik. Ezzel szemben az inkább degeneratív kórképekben a nem gyógyszeres eljárásokat és esetleg az analgetikumokat részesítjük előnyben, és NSAID adására elvileg csak indokolt esetben, pl. „inflammált” OA esetén lenne szükség. A nemzetközi irányelvekkel ellentétben azonban hazánkban és más országokban is a szükségesnél jóval gyakrabban nyúlunk NSAID készítményekhez, ezért fontos a fájdalomcsillapító terápia irányvonalainak pontosabb meghatározása.<sup>1,3</sup> A nem gyógyszeres fájdalomcsillapítási lehetőségeket (pl. TENS, termoterápia, stb.) ebben az összefoglalóban most nem részletezzük.

## A fájdalomcsillapítás lépcsőzetes stratégiája

Elsősorban a daganatos fájdalom csillapítása kapcsán terjedt el a WHO ajánlása. Ez a „lépcső-elv”

Dr. Szekanez Zoltán  
DEOEC III. Belgyógyászati Klinika  
Reumatológiai Tanszék  
4004 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22.

### 1. táblázat

I. csoport Nem opioid analgetikumok	Aszpirin Metamizol (Algopyrin) Paracetamol NSAID-k
II. csoport Enyhe opioidok	Codein Dihydrocodein Tramadol
III. csoport Erős opioidok	Retard morfinszármazékok

A fájdalomcsillapítás WHO szerinti lépcsői<sup>1</sup>

## 2. táblázat

- nem gyógyszeres kezelés (prevenció, okok kiküszöbölése, torna, fizioterápia, segédeszközök, stb.)
- analgetikumok (ld. 1. táblázat)
- COX-2 szelektív NSAID
- klasszikus NSAID + misoprostol/PPI
- nem acetilált szalicilát
- egyéb analgetikumok (opioid, tramadol)
- lokális szteroid
- porcvédő szerek
- egyéb

**Az arthrosis kezelése az Amerikai Reuma Kollégium (ACR) 2000 évi ajánlása szerint**

azonban igen jól alkalmazható nem tumoros, pl. mozgásszervi fájdalmak szüntetésekor is (1. táblázat). Az I. csoportba tartozó nem opioid analgetikumokat alkalmazzuk leginkább degeneratív vagy gyulladásos mozgásszervi kórképekben. Terápiás elégtelenség esetén nyúlhatunk a II. csoportba tartozó szerekhez, míg a reumatológiában a III. csoportba tartozó készítményekre szerencsére ritkán kerül sor.<sup>1</sup>

**Fájdalomcsillapító kezelés arthrosisban és rheumatoid arthritiben: nemzetközi és hazai irányelvek**

Mint a 2. táblázatból látható, az OA kezelésének alapja tehát elsősorban a kórok esetleges kiküszöbölése és a nem gyógyszeres kezelések. Két elfogadott nemzetközi gyógyszeres kezelési irányelv létezik. Az Amerikai Reuma Kollégium (ACR) 2000-ben született protokollja (2. táblázat) szerint az OA, elsősorban „csak” fájdalommal, mozgáskorlátozottsággal járó, de nem gyulladásos eseteiben az első lépcsőt az analgetikumok, az USA-ban elsősorban a paracetamol jelenti. (Hazánkban ebben a lépcsőben alternatívaként a metimazol (Algopyrin) és a tramadol is jól alkalmazható, akár kombinációban is (1. táblázat). A gyakorlatban az analgetikumok észlelt inefektivitásának egyik fő oka az aluldozozás (talán ezért is nyúlunk a javasoltnál többször NSAID-khoz). Így például, elsősorban a hepatotoxicitástól féltve, a paracetamolt az ajánlott maximális 4000 mg-os napi dózissal szemben napi 1500 mg-os adagban (a szokásos „3x1 tablettá”) alkalmazzák.

A korábbi ACR ajánlásokkal szemben ma második lépcsőben egyértelműen a szelektív ciklooxygenáz-2

(COX-2) gátlókat ajánlják. (Megjegyezzük, hogy az adott amerikai ajánlásban a COX-2 gátlók csoportja kizárólag a coxibokat jelenti, miután a többi hazánkban alkalmazott szer ott nem érhető el. Hazánkban a szelektív COX-2 gátlás és a klasszikus NSAID szerekkel szembeni kedvező gastrointestinális mellékhatásprofil alapján a meloxicamot, nimesulidot, acaclofenacot is ebbe a csoportba sorolhatjuk.)<sup>4,5</sup>

Az ACR irányelvekben csak harmadik lépcsőben szerepelnek a klasszikus NSAID szerek. A mai elveknek megfelelően, alacsony gastrointestinális, cardiovascularis rizikójú OA betegcsoportokban ezek a szerek is alkalmazhatók, de ma már változás a korábbi elvekhez képest, hogy az ajánlás minden esetben gastroprotektív javasol az NSAID kezelés mellé. Itt meg kell említeni, hogy a közhiedelemmel ellentétben, amint azt klinikai vizsgálatokból (pl. ASTRONAUT, MUCOSA, OMNIUM) kiderült, a H<sub>2</sub> blokkolók (pl. ranitidin) nem képesek a NSAID-okozta gastropathia kivédésére. Ennek megfelelően csak a protonpumpa-inhibitorok és, mellékhatásai miatt korlátozott mértékben, a misoprostol alkalmas a GI szövődmények megelőzésére.<sup>6</sup>

## 3. táblázat

enyhe fájdalom, gyulladás nélkül: analgetikum (paracetamol)  
közepes-súlyos fájdalom ± gyulladás: szelektív COX-2 gátlók (egymás után sorban)

majd

COX-2 gátló kombináció paracetamollal, vagy klasszikus NSAID (rizikó: PPI), vagy porcpótlók (pl. hialuronsav injekciók)

**Az arthrosis gyógyszeres kezelése az Amerikai Fájdalom Társaság (APS) 2002. évi ajánlása szerint**

Az Amerikai Fájdalom Társaság (APS) OA kezelésére vonatkozó irányelvei nagyban hasonlítanak az ACR protokollra (3. táblázat). Ebben az esetben a csak fájdalommal járó OA kezelésére szintén az analgetikumokat javasolják, míg súlyosabb fájdalom és/vagy gyulladás esetén szelektív COX-2 gátlókat.

A gyulladásos kórképek, így az RA esetében a NSAID kezelés csak tüneti, ízületi aktivitás esetén alkalmazandó terápiát jelent. Itt a bázisterápia tartós alkalmazásával kontrollált alapbetegséget csak arthritises aktivitás („flare”) esetében, általában csak néhány napig-hétig szokás NSAID-del, súlyosabb esetben kortikoszteroidokkal kezelni. Általában tehát az RA fájdalomcsillapító kezelésére is az OA esetében részletezett irányelvek vonatkoznak.<sup>1,5</sup>

**A gyakorlati NSAID kezelés általános elvei**

A fájdalomcsillapítás gyakorlatát egyénileg általában a hatás és mellékhatás viszonya, a kockázati tényezők jelenléte határozza meg. A klasszikus NSAID-k tekintetében általános elv, hogy hatásereőségük nagyjából arányos a kockázatukkal.<sup>4,5</sup> Ami a kockázatokat illeti, a leggyakrabban jelentkező, a klasszikus NSAID szerek által kiváltott mellékhatások közül a gastrointestinális (GI) toxicitás (pl. ulcus, perforáció, vérzés) a legismertebb. Viszonylag gyakoriak és fokozott figyelmet igényelnek a renális (pl. glomerulusfiltráció csökkenés, tubulopathia, oedemaképződés, hypertensio, majd végsősoron veseelégtelenség), a hepatikus (pl. toxikus hepatopathia) mellékhatások, a thrombocyta-aggregáció gátlásból eredő vérékenység és a csontvelő depresszió (leukopenia, thrombocytopenia). Egy adott közleményben

## 4. táblázat

	Alacsony GI rizikó	Közepes GI rizikó	Magas GI rizikó
Alacsony CV rizikó	NSAID vagy COX-2 igen, Aspirin nem	COX-2 igen és aspirin nem	COX-2 igen és aspirin nem
Közepes CV rizikó	NSAID igen és aspirin nem, vagy COX-2 és aspirin igen	COX-2 igen és Aspirin igen/nem	COX-2 igen; Aspirin igen/nem
Magas CV rizikó	COX-2 és aspirin igen	COX-2 és aspirin igen	COX-2 és aspirin igen

## Ajánlott NSAID kezelési stratégia vegyes cardiovascularis (CV) és gastrointestinalis (GI) rizikó esetén

néhány klasszikus NSAID szert sorba állítottak a GI toxicitási profiljuk szerint, ami az alacsony kockázattól kiindulva a következőképpen alakult: nabumeton, ibuprofen, aszpirin, diclofenac, naproxen, indometacinum, ketoprofen, piroxicam, flurbiprofen.<sup>6</sup>

A gyógyszerválasztás szempontjából a kockázati tényezők felmérése kiemelten fontos.

A kor azért lényeges, mert 60–65 év felett NSAID szedés nélkül is megnő a GI események kockázata, a korrallal romlik a vese- és májfunkció, és idősebb korban egyéb, a NSAID kezelés rizikóját növelő komorbid állapotok (pl. hypertonia, szívelégtelenség, diabetes mellitus) is fennállnak. A NSAID szerek más gyógyszerekkel való interakciója is fontos. Így a gyulladásgátlók az antikoagulánsokkal, antidiabetikumokkal szinergizmusban hatnak (ezáltal vérzékenységet, hypoglykaemiát okozhatnak), míg a diureticumok, béta-blokkolók, ACE gátlók hatását a NSAID-k antagonizálják, ezáltal a korábban jól beállított hypertensio instabillá válhat. Fontos az is, hogy a kortikoszteroiddal és NSAID szerrel egyidejűleg kezelt betegekben a GI kockázat jelentősen megnő, és ezért elsősorban a NSAID és nem a kisdózisú szteroidkezelés a felelős. A *compliance* szintén részben a korrallal és a vese-, májfunkcióval függ össze: idősebb korban a klasszikus NSAID-k közül rövidebb felezési idejű, gyorsabban kiürülő, ezáltal toxicitást kevésbé okozó szert válasszunk. Ráadásul a számos gyógyszer esetében korábban megszokott „napi 3x1 tabletta” sémát az idősebbek könnyebben megjegyzik. Napi egyszer adandó, elhúzódó hatású, hosszabb felezési idejű klasszikus NSAID adása csak fiatalabb korban, komorbiditások hiányában javasolt.<sup>4,5</sup>

Mindezek alapján a korábban

említett terápiás irányelvek és a kockázati tényezők együttesen határozzák meg az alkalmazandó terápiás stratégiát. A kockázati tényezőkön alapuló rizikócsoporthatározás nemzetközi konszenzuson alapul. Ezek szerint NSAID kezelés szempontjából magas kockázatúnak tekinthető az, akik idősek (60–65 év feletiek), anamnézisükben fekélybetegség (vagy korábbi vérzés, perforáció) szerepel, az NSAID kezeléssel egyidejűleg kortikoszteroidokat és/vagy antikoagulánst szednek, illetve valamilyen más súlyos krónikus kísérőbetegségben szenvednek.<sup>6</sup> Ennek megfelelően klasszikus NSAID kezelés, főleg ha az huzamosabb ideig tart, csak ezen rizikófaktorokkal nem rendelkező, fiatal, ép szervi funkciójú betegeken alkalmazható. A magas kockázatú betegek csak analgetikumokat illetve szelektív COX-2 gátlót kaphatnak (amennyiben a GI rizikó nő meg jelentősebben, akkor a szövődmények megelőzésére a NSAID és protonpumpagátló együttes alkalmazására is lehetőség nyílik). Megjegyzendő, hogy az analgetikumok esetében is számolni kell bizonyos kockázatokkal (pl. az Allopurin esetében csontvelődepresszióval, a paracetamol esetében hepatotoxicitással.) Másrészt, a GI toxicitást kivéve, egyéb szervi mellékhatásokkal (pl. vese, máj) a szelektív COX-2 gátlók esetében is számolni kell.<sup>4,6</sup> Ismeretes az is, hogy egyes szelektív COX-2 gátlók esetében, a trombocita-aggregációt gátló hatás elmaradásával, esetleg fokozott cardiovascularis rizikóval is kell számolni. Egy ajánlás szerint a GI és cardiovascularis rizikó együttes felméréseivel a követendő NSAID terápiás stratégiát jól meg lehet határozni (4. táblázat).

## Összefoglalás

Annak eldöntéséhez, hogy betegünknek egyáltalán rendeljünk-e fáj-

dalomcsillapítót (analgetikumot vagy NSAID-t), a betegséget, a beteg korát, valamint a társuló betegségeket és a szedett gyógyszereket kell figyelembe venni. NSAID-t csak a terápiás irányelveknek megfelelő indikációkban rendeljünk (2. és 3. táblázat). Adott esetben preferálni kell a nem gyógyszeres kezelési formákat illetve az analgetikumokat.

Amennyiben az NSAID terápia indikációja fennáll, meg kell határozni a betegünkön jelen levő rizikófaktorokat (4. táblázat). Fiatal, rizikómentes betegnél akár tartósan is alkalmazhatunk klasszikus NSAID készítményt. Idős, kumarint vagy szteroidot szedő, társbetegségekkel rendelkező betegeknél feltétlenül indokolt az analgetikumok vagy szelektív COX-2 gátlók adása. Az újabb irányelvek esetén magas GI rizikó esetén ez utóbbiak mellé is PPI gátlót érdemes adni. Az indikáció felállítására és a NSAID terápia stratégiájának meghatározására után a kezelést a legkisebb hatékony dózis lehető legrövidebb ideig történő alkalmazásával, a folyamatos laboratóriumi monitorozás mellett kell végeznünk.

## Irodalomjegyzék:

- Gömör B. Fájdalomcsillapítás és gyulladáscsökkentés. In: Gömör B., szerk.: *Reumatológia, Medicina*, Budapest, pp 61–67, 2001
- Szebenyi B. *Arthrosis (patológia, epidemiológia, népegészségügy)*. In: Gömör B., szerk.: *Reumatológia, Medicina*, pp 191–194, 2001.
- Surányi P. *A rheumatoid arthritis klinikai képe*. In: Gömör B., szerk.: *Reumatológia, Medicina*, pp 147–152, 2001.
- Gömör B.: *Nem-szteroid gyulladásgátlók*. Springer, 1997.
- Bálint G.: *Nem-szteroid gyulladáscsökkentők*. Golden Book, 1997.
- Graulich JF: *A nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) okozta gastrointesztinális szövődmények megelőzése (kommentárral)*. OTSz 8: 104–116, 2001.