

Jarosław Woron

Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych i Geriatrii oraz Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków

Członek Zarządu Polskiego Towarzystwa Badania Bólu

Leczenie farmakologiczne choroby zwyrodnieniowej stawów – aktualne zalecenia

Pharmacological treatment of osteoarthritis – current recommendations

Badania epidemiologiczne prowadzone w Europie oraz USA wskazują, że ból przewlekły, niezależnie od przyczyny jego powstawania, dotyczy ok. 20% dorosłej populacji. W Polsce odsetek ten jest wyższy i wynosi 27%. Częstość występowania bólu przewlekłego wzrasta wraz z wiekiem – do średnio 53% wśród osób powyżej 65. roku życia i nawet 56% wśród osób powyżej 85. roku życia. Jedną z najczęstszych przyczyn bólu w obrębie narządu ruchu jest choroba zwyrodnieniowa stawów, która jest najczęstszą chorobą układu ruchu. Rozwijają się w wyniku zaburzenia jakości i ilości chrząstki stawowej, której zadaniem jest amortyzowanie ruchów stawu i umożliwienie przesuwania się powierzchni stawowych. Z czasem uszkodzeniu ulegają również inne struktury – kość pod chrząstką stawową, torebka stawowa, otaczające staw więzadła, ścięgna i mięśnie. Skutkami tych procesów są ból i sztywność stawu, a następnie zniekształcenie jego obrysów i ograniczenie ruchomości. Farmakoterapia w chorobie zwyrodnieniowej stawów musi mieć charakter wielokierunkowy. Ze względu na złożoność patomechanizmu jej powstawania oraz patomechanizm powstawania bólu konieczne jest wykorzystanie różnych mechanizmów farmakologicznych leków stosowanych w tym wskazaniu. Skuteczne leczenie bólu opiera się na stosowaniu

analgetyków nieopiodowych, do których należą niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz metamizol, i opioidów. Coraz większą rolę praktyczną odgrywają też leki z grupy SYSADOA (wolno działające leki objawowe), do których zaliczamy chondroitynę, glukozaminę oraz wyciąg z awokado i soi. Leki te z uwagi na ich wielokierunkowy mechanizm działania są cennym uzupełnieniem efektu przeciwbólowego klasycznych analgetyków. W chorobie zwyrodnieniowej aktualnie nie zaleca się stosowania paracetamolu, który w monoterapii jest nieskuteczny. Coraz większe znaczenie mają leki przeciwdepresyjne, szczególnie duloksetyna, która wykazuje znaczną skuteczność w leczeniu bólu poprzez modulację zstępujących szlaków przeciwbólowych. Wzrasta też rola leków złożonych, zwłaszcza połączenia opioidów z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), które w leczeniu choroby zwyrodnieniowej wykazują działania wielokierunkowe. Nie bez znaczenia jest także stosowanie miejscowych postaci leków przeciwbólowych, których parametry farmakokinetyczne umożliwiają skuteczne działanie analgetyczne przy ograniczeniu ryzyka występowania ogólnoustrojowych objawów niepożądanych.

Warto pamiętać, że etiopatogeneza bólu w chorobie zwyrodnieniowej stawów jest wieloczynnikowa.

Bierze się pod uwagę jednoczesne działanie czynników miejscowych i ogólnoustrojowych. Źródłem bólu nie jest chrząstka, gdyż nie jest ona unerwiona ani unaczyniona. Unerwione są natomiast inne struktury, takie jak: błona maziowa, torebka stawowa, podchrzęstna warstwa kości, okostna, więzadła okołostawowe oraz mięśnie, i to z nich pochodzą dolegliwości bólowe. Ból w chorobie zwyrodnieniowej stawów mogą wywoływać: drażnienie zakończeń nerwowych w okostnej, mikrozlamania w podchrzęstnej warstwie kości, wzrost śródkostnego ciśnienia krwi, niefizjologiczne napinanie więzadeł, ścięgien i torebki stawowej spowodowane niestabilnością stawu, a także zapalenie błony maziowej stawów. W etiopatogenezie bólu nie bez znaczenia jest fakt, że chondrocyty stymulowane mechanicznie wytwarzają cytokiny, m.in. interleukinę 1 (IL-1) i czynnik martwicy nowotworu α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α), które stymulują syntezę enzymów biorących udział w destrukcji tkanek stawowych: metaloproteinaz macierzy (*matrix metalloproteinases* – MMP), tkankowego aktywatora plazminogenu (*tissue plasminogen activator* – t-PA), plazminy i innych proteaz, np. katepsyny, agrekanazy. IL-1 i TNF- α pobudzają też chondrocyty do produkcji tlenu azotu (*nitric oxide* – NO), który nasila wytwarzanie metaloproteinaz. W rezultacie dochodzi do zaburzenia równowagi między metaloproteinazami

(stromelizyny, kolagenazy, żelatynazy) i innymi enzymami a ich regulatorami, takimi jak tkankowe inhibitory metaloproteinaz (*tissue inhibitors of metalloproteinases* – TIMP), α 2-makroglobulina czy inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (*plasminogen activator inhibitor 1* – PAI-1), których wytwarzanie jest stymulowane przez transformujący czynnik wzrostu β (*transforming growth factor β* – TGF- β). Jednocześnie z destrukcją obserwuje się próby odbudowy zniszczonej chrząstki przejawiające się proliferacją chondrocytów oraz nasiloną produkcją kolagenu typu II i proteoglikanów [1–5] (tab. 1).

W farmakoterapii bólu u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową zaleca się stosowanie racjonalnej politerapii.

W 2019 r. ukazały się zalecenia OARSI (Osteoarthritis Research Society International), które wskazują na konieczność zmian standardów postępowania farmakologicznego.

Po pierwsze negatywną rekomendację uzyskał paracetamol. Wynika to z jego mechanizmu działania oraz profilu farmakokinetycznego. Jest on skuteczny jedynie w bólu somatycznym o charakterze mechanicznym, chemicznym lub termicznym. W omawianych zaleceniach wzmocniono pozycję NLPZ zarówno stosowanych miejscowo, jak i systemowo. Należy jednak zaznaczyć, że w chorobie zwyrodnieniowej nie powinno się stosować NLPZ w sposób przewle-

Tabela 1. Charakterystyka bólu w chorobie zwyrodnieniowej

Istotna klinicznie cecha bólu / Leczenie	Praktyczne wnioski terapeutyczne
charakterystyka bólu podstawowego	ból podstawowy ma charakter niezapalny – nie należy w tej grupie pacjentów stosować przewlekle leków z grupy NLPZ
zaostrenia bólu	zaostrenia bólu mają charakter zapalny – wskazane jest w tym okresie uzupełnienie terapii bólu podstawowego o leki z grupy NLPZ zarówno stosowane systemowo, jak i miejscowo; uwaga: wybór NLPZ nie może być przypadkowy, leki te oprócz hamowania syntezy prostanoidów wykazują liczne działania plejotropowe w zakresie wpływu przeciwbólowego i przeciwzapalnego
natężenie bólu w skali numerycznej (NRS): 0 – brak bólu, 10 – najgorszy ból, jaki może wyobrazić sobie pacjent	ból w chorobie zwyrodnieniowej ma natężenie NRS > 5, dlatego analgetyki nieopioidowe dostępne bez recepty nie są skuteczne w monoterapii, mogą one jedynie uzupełniać efekt przeciwbólowy stosowanej u pacjenta terapii multimodalnej
farmakoterapia	zalecana metoda leczenia to racjonalna polifarmakoterapia, skojarzenie leków ma powodować efekt addycyjny lub synergiczny
SYSADOA – wolno działające leki objawowe w chorobie zwyrodnieniowej stawów	do tej grupy leków należą chondroityna, glukozamina, dostępne jako produkty lecznicze, a także wyciągi z awokado i soi oraz kwas hialuronowy we wstrzyknięciach dostawowych; chondroityna w dawce dobowej 1500 mg wykazuje istotny klinicznie efekt przeciwbólowy
suplementy diety	nie należy ich stosować w chorobie zwyrodnieniowej z uwagi na fakt, że tam gdzie zaczyna się wskazanie terapeutyczne, tam kończy się rola suplementu diety; suplementy diety nigdy nie stanowią alternatywy dla produktu leczniczego, nie ma danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania; niektóre suplementy mogą odpowiadać za zaostrenie bólu u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową

kły. Podawane przezskórnie działają one bezpośrednio tylko w strefie aplikacji, a osiągnięte stężenia systemowe (w surowicy krwi) są niskie, co przekłada się na bezpieczeństwo terapii. Na rynku dostępnych jest wiele preparatów NLPZ stosowanych miejscowo w postaci żelu (ketoprofen, diklofenak, piroksydam, ibuprofen) i systemów transdermalnych (ketoprofen, diklofenak). Wykazano wysoką skuteczność przeciwzapalną ketoprofenu, który w porównaniu z innymi NLPZ charakteryzuje się mniejszą masą cząsteczkową, niskim punktem topnienia oraz dużą lipofilnością, dzięki czemu lepiej penetruje przez skórę do zmienionych zapalnie tkanek. Stosowane miejscowo NLPZ pozwalają na złagodzenie bólu lokalnie, jedynie w okolicy aplikacji leku, a jednocześnie na zminimalizowanie ryzyka systemowych działań niepożądanych typowych dla tej grupy leków. W licznych zaleceniach rekomenduje się stosowanie tej postaci leków w terapii bólu towarzyszącego chorobie zwyrodnieniowej stawów w pierwszej kolejności, przed rozpoczęciem podawania NLPZ drogą doustną, szczególnie w przypadku zaostrzenia bólu, co wiąże się najczęściej z nasileniem stanu zapalnego. Większość opublikowanych badań klinicznych potwierdza skuteczność stosowanych miejscowo preparatów ketoprofenu, diklofenaku oraz w mniejszym stopniu ibuprofenu w leczeniu bólu o natężeniu łagodnym do umiarkowanego, towarzyszącego chorobie zwyrodnieniowej stawu kolanowego czy stawów ręki. Stwierdzono, że im wyższa jest aktywność procesu zapalnego w obrębie błony maziowej stawu, tym lepsze jest przenikanie leku do jamy stawowej. Stężenie NLPZ po podaniu przezskórnym w chrząstce stawowej i łątkach jest kilkakrotnie, a w pochewkach ścięgnistych i kaletkach maziowych nawet kilkaset razy większe niż po podaniu doustnym. Penetrację stosowanego miejscowo NLPZ można zwiększyć za pomocą ultradźwięków lub jonoforezy. W bólu o dużym natężeniu w celu poprawy efektywności terapii zaleca się zastosowanie miejscowych NLPZ w połączeniu z innymi analgetykami, działającymi systemowo. Dzięki temu uzyskuje się addytywny lub synergiczny efekt działania przeciwbólowego. Jak już wspomniano, jednym z najczęściej stosowanych miejscowo NLPZ jest ketoprofen, który najsilniej blokuje syntezę prostaglandyny E₂ (PGE₂) (70,6–77,4%) w porównaniu z diklofenakiem (45,0–61,8%) i ibuprofenem (2,6–45,0%). Wyniki opublikowanej w 2016 r. analizy 39 badań klinicznych z randomizacją dokonanej przez The Cochrane Collaboration potwierdzają skuteczność miejscowych preparatów NLPZ w łago-

dzeniu bólu spowodowanego przewlekłymi chorobami układu mięśniowo-szkieletowego. Najlepszej jakości badania, obejmujące odpowiednio duże grupy pacjentów przeprowadzono dla diklofenaku i ketoprofenu. Wartość NNT (*number needed to treat*), która pokazuje, u ilu pacjentów należy zastosować dany lek, aby u jednego z nich uzyskać 50-procentową ulgę w bólu, dla diklofenaku określono na 9,8, natomiast dla ketoprofenu na 6,9. Nie oszacowano natomiast, ze względu na brak odpowiedniej liczby badań, wartości NNT dla pozostałych preparatów miejscowych NLPZ. Nie odnotowano różnic w skuteczności przeciwbólowej oraz częstości wywołania objawów niepożądanych pomiędzy różnymi preparatami NLPZ [5, 6].

W przypadku podawania NLPZ systemowo wskazany jest zindywidualizowany wybór uwzględniający zarówno ich profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny, jak i zróżnicowane ryzyko występowania powikłań. Dołączenie do NLPZ leków z grupy inhibitorów pompy protonowej jest zalecane w przypadku występowania istotnych czynników ryzyka uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas stosowania analgetyków opioidowych. Należy podkreślić, że są to nadal najbezpieczniejsze leki przeciwbólowe, pod warunkiem że są prawidłowo stosowane. Właściwe stosowanie analgetyków opioidowych obejmuje:

- zindywidualizowany wybór,
- prawidłowe dawkowanie – dawka analgetyków opioidowych powinna być zawsze wymiarczkowana,

Tabela 2. Nieprawidłowe zachowania podczas stosowania opioidów, które powinny zwracać uwagę lekarza przepisującego leki z tej grupy

- odsprzedawanie i fałszowanie recept
- podkradanie opioidów innym osobom lub ich „pożyczanie”
- wielokrotne „zagubienia” przepisywanych recept lub leków
- uzyskiwanie recept od innych lekarzy (np. szpitalne oddziały ratunkowe, przychodnie opieki całodobowej)
- stosowanie leków w sposób inny niż zalecany
- znaczne przekraczanie zalecanych dawek i częstości ich przyjmowania
- pogorszenie stanu psychicznego i funkcjonowania
- używanie/uzależnienie od więcej niż jednej substancji psychoaktywnej
- niechęć do zmiany leczenia na inne pomimo jego nieskuteczności lub pojawienia się nasilonych objawów niepożądanych

- monitorowanie działań niepożądanych,
- monitorowanie nieprawidłowych zachowań podczas przyjmowania opioidów (tab. 2).

U pacjentów z chorobą zwyrodnieniową najwyższą skutecznością charakteryzują się:

- tramadol,
- buprenorfina,
- oksykodon,
- tapentadol.

Warto zwrócić uwagę, że zalecenia jednoznacznie nie rekomendują stosowania suplementów diety w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów.

Piśmiennictwo

1. Dobrogowski J, Przeklasa-Muszyńska A, Woron J, Wordliczek J. Zasady kojarzenia leków w terapii bólu. *Med Paliat Prakt* 2007; 1: 6-15.
2. Malec-Milewska M, Woron J (red.). *Kompendium leczenia bólu*. Medical Education, Warszawa 2017.
3. Karalliedde L, Clarke FJS, Collignon U i wsp. *Adverse Drug Interactions. A handbook for Prescribers*. Hodder Education, London 2010.
4. Dobrogowski J, Istrati J, Woron J. *Postępowanie farmakologiczne w chorobie zwyrodnieniowej stawów*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2014.
5. Beaulieu P, Lussier D, Porecca F i wsp. *Pharmacology of Pain*. IASP Press, Seattle 2010.
6. Dipro JT, Talbert RL, Mee GC i wsp. *Pharmacotherapy*. McGrawHill, New York 2019.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Jarosław Woron
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
ul. Śniadeckich 10
31-531 Kraków
e-mail: j.woron@medi-pharm.pl;
farmakologiawpraktyce@woron.eu