Przegląd leków aktualnie stosowanych w leczeniu bólu w chorobie zwyrodnieniowej stawów

Katarzyna Kwas^{1,4}, Marcin Mostowy^{1,4}, Paweł Kozielowicz^{3,4}, Joanna J. Sajkowska-Kozielowicz^{2,4}

¹ Klinika Ortopedii, Katedra Ortopedii Traumatologii i Rehabilitacji Pourazowej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

² Katedra Farmacji Fizycznej i Bioanalizy, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

³ Wydział Fizjologii i Farmakologii, Instytut Karolinska w Sztokholmie, Szwecja

⁴ Interdyscyplinarne Koło Naukowe Pharm-Med, Naukowcy dla Studentów

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Review of the drugs currently used in the treatment of pain in osteoarthritis

Pain associated with musculoskeletal system disorders is very often the reason why patients seek medical advice. This is also the case for osteoarthritis (OA) where the pain is the first and dominant symptom which greatly reduces the quality of life. OA is the most common disorder of the musculoskeletal system. In fact, this disease affects approximately 17% of Polish society, therefore early diagnosis and correct treatment are of utmost significance. Along these lines, it is well-known that untreated osteoarthritis can lead to exacerbation of symptoms, severe contracture, a severe deformation of the joint, and eventually permanent disability. Therefore, pain reduction and improvement in joint mobility should be the objectives of the therapy. Pharmacotherapy in osteoarthritis is based on paracetamol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, e.g. diclofenac, naproxen, meloxicam, nimesulide, celecoxib), symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA), or opioids. Additionally, injections with corticosteroids, platelet-rich plasma or hyaluronic acid, as well as sesamin- and polyphenol-rich diet, have been reported to effectively relieve pain, and hence, to increase the quality of life. Multiple factors, such as side-effects and activity profile of a given drug, have to be considered before the therapy. It needs to be noted that optimal therapy in osteoarthritis should consist of pharmacotherapy combined with non-pharmacological methods, such as physiotherapy, bodyweight monitoring, regular physical activity, not overloading the joints, well-balanced diet and education. Importantly, it should be pointed out that treatment needs to be planned individually

Adres do korespondencji

Joanna J. Sajkowska-Kozielowicz, Katedra Farmacji Fizycznej i Bioanalizy, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, Polska;
e-mail: jsajkowska@wum.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.11.25

Zaakceptowano: 2020.12.03

Opublikowano on-line: 2020.12.04

DOI

10.32383/farmpol/131175

ORCID

Katarzyna Kwas (ORCID id: 0000-0002-2055-5914)

Marcin Mostowy (ORCID id: 0000-0002-8301-164X)

Paweł Kozielowicz (ORCID id: 0000-0003-1414-3566)

Joanna J. Sajkowska-Kozielowicz (ORCID id: 0000-0003-1140-2753)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Wprowadzenie

Choroba zwyrodnieniowa stawów (CHZS) to najpowszechniejsza choroba XXI w., będąca częstą przyczyną przewlekłego i upośledzającego bólu. Ta najczęstsza choroba kostnoszkieletowa dotyka około 17% polskiego społeczeństwa. Z kolei, aż 3,8% ludzkości cierpi na chorobę zwyrodnieniową stawu kolanowego, a 0,85% skarży się na chorobę zwyrodnieniową stawu biodrowego [1]. W przebiegu choroby zwyrodnieniowej dochodzi do degeneracji struktur stawowych oraz osłabienia mięśni otaczających staw. Wśród zmian chorobowych wymienia się m.in.: znaczne uszkodzenie i utratę chrząstki stawowej oraz miękotkankowych struktur wewnątrzstawowych (łąkotki, więzadła), powstawanie osteofitów (narośli kostnych), zapalenie błony maziowej i zwiększenie gęstości mineralnej warstwy podchrzęstnej kości (tzw. sklerotyzacja). W zaawansowanym stadium choroba może powodować zniekształcenia stawu widoczne zarówno w badaniu klinicznym, jak i w obrazowaniu rentgenowskim [2].

Choroba zwyrodnieniowa stawów ma podłoże wieloczynnikowe. Istotnym czynnikiem ryzyka predysponującym do rozwoju CHZS jest wiek, szacuje się, że największa liczba chorych ma od 55 do 64 lat [1]. Związane jest to ze stopniową utratą funkcji chondrocytów zawartych w chrząstce oraz zwiększaniem się procentowej zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie, co znacznie obciąża stawy. Kolejnym, rzadziej występującym czynnikiem ryzyka może być mutacja genu COL2A1, odpowiedzialnego za kodowanie włókien kolagenowych typu 2, która przyczynia się do znacznego zmniejszenia oporności mechanicznej chrząstki oraz osłabienia otaczającej ją struktury [3]. Do rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów mogą także przyczynić się: niedobór składników pokarmowych (np. wielonienasyconych kwasów tłuszczowych), osłabienie mięśni okółostawowych czy niedobór estrogenów.

Najczęstszymi objawami choroby są: ból w zmienionym chorobowo stawie, wrażliwość na dotyk, ograniczenie ruchomości w stawie oraz jego sztywność. Lokalny stan zapalny prowadzi do wytwarzania przez błonę maziową stawu płynu wysiękowego, co zwiększa ciśnienie w obrębie jamy stawowej i w konsekwencji powoduje napięcie torebki stawu. Długotrwale utrzymujące się zwiększone napięcie torebki prowadzi do jej mikrourazów i pogrubienia, powodującego sztywność [3]. Wszystkie powyżej wymienione objawy ograniczają funkcjonalność stawu, co znacznie utrudnia choremu wykonywanie codziennych czynności. Nieleczona CHZS może prowadzić do zaostrzenia objawów, silnego przykurczu,

with the active participation of the patient since the selected method depends on the severity of the lesions as well as on the patient's expectations. This review describes and critically assesses the current literature about existing treatments for the different stages of the osteoarthritis, including pharmacological and non-pharmacological methods.

Keywords: pain, osteoarthritis, pharmacotherapy, physiotherapy, conservative treatment.

© Farm Pol, 2020, 76(10): 592–599

poważnych zniekształceń stawu i trwałej niepełnosprawności.

Sposoby leczenia

Leczenie powinno być planowane indywidualnie, przy czynnym udziale pacjenta. Zalecane jest jednocześnie stosowanie postępowania zarówno farmakologicznego, jak i nefarmakologicznego. Głównym celem jest wdrożenie skutecznego leczenia przeciwbólowego oraz poprawa funkcji stawów i jakości życia pacjentów.

Możliwości hamowania postępu choroby zwyrodnieniowej stawów zależą przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby (**tabela 1**).

Fizjoterapia

Ważnym elementem zapobiegania rozwojowi choroby zwyrodnieniowej stawów jest fizjoterapia. W walce z CHZS najskuteczniejsze jest dobrana do wieku, stanu zdrowia i chorób współistniejących kinezyterapia (leczenie ruchem). Obejmuje ona szereg ćwiczeń wykonywanych początkowo pod kontrolą fizjoterapeuty, a następnie samemu w ramach systematycznego treningu ruchowego. Ćwiczenia polegają głównie na wzmocnieniu mięśni w okolicy stawu. Stosowane są również masaże oraz zabiegi z wykorzystaniem ciepła i zimna, takie jak: diatermia, krioterapia czy terapia ultradźwiękami. Co ważne, w CHZS należy odciążać staw poprzez unikanie noszenia ciężkich przedmiotów i przede wszystkim kontrolę masy ciała [6, 7].

Środki przeciwbólowe

Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Klinicznych i Ekonomicznych Aspektów Osteoporozy i Choroby Zwyrodnieniowej Stawów (ESCEO), leczenie objawowej choroby zwyrodnieniowej stawów należy rozpoczynać od metod nefarmakologicznych (edukacja, odpowiednie ćwiczenia).

Tabela 1. Terapia stosowana przeciwko CHZS w zależności od stopnia zaawansowania choroby [3, 4, 5].

Table 1. Therapy used in the different stages of the disease [3, 4, 5].

Stopień zaawansowania CHZS	Sposób leczenia	Przykładowe dawkowanie	Leczenie
Profilaktyka	Fizjoterapia Utrata masy ciała Dieta	Ruch $\geq 2 \times$ w tygodniu przez 45 minut	Terapia ruchem, Zapobieganie
Niski stopień	Terapia NLPZ: I rzut: np. diklofenak w żelu ad.us.ext.* II rzut: paracetamol p.o.**	I rzut: np. diklofenak w żelu: 3–4 $\times$ /dzień ad.us.ext.* II rzut: paracetamol 500 mg 3–4 $\times$ /d. p.o.**, max. 4 g db	Farmakoterapia: – w przypadku braku efektu włączyć inny preparat z grupy NLPZ – należy dobrać odpowiedni NLPZ do pacjenta, biorąc pod uwagę choroby współistniejące
	SYSADOA np. glukozamina p.o.**	np. glukozamina w tabletkach 1250 mg 1 $\times$ /dzień p.o.**	Farmakoterapia
	Produkty bogate w seazaminę Produkty bogate w polifenole ASU	Suplementacja w diecie	Substancje pomocnicze
Średni stopień	NLPZ III rzut: np. celekoksyb p.o.** Iniekcje–dostawowe	III rzut: np. celekoksyb tabletki 200mg $\times$ /d p.o.** Iniekcja dostawowa z kwasu hialuronowego 1 $\times$ /tydzień przez 3–5 tygodni	Dalsza farmakoterapia z uwzględnieniem minimalizacji działań niepożądanych
Wysoki stopień	Opioidy + lek przeciwbólowy nieopiodowy, np. paracetamol	np. tramadol 50–100 mg co 4–6 h/d., max. 400 mg/d p.o.** np. 37,5 mg tramadolu + 325 mg paracetamolu, max. 4 dawki/dzień p.o.**	Dla większej skuteczności, można zastosować opioid z lekiem p/bólowym nieopiodowym
	Leczenie operacyjne	Operacja endoprotezoplastyki stawu	W przypadku przeciwwskazań do operacji należy rozważyć przewlekłą terapię opioidową

*ad.us.ext. – do użytku zewnętrznego, **p.o. – doustnie, ***I.A. – dostawowo

W przypadku braku efektów następnym krokiem jest stosowanie leków z grupy NPLZ czy tzw. SYSADOA (*symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis*), czyli wolno działających leków objawowych stosowanych w chorobie zwyrodnieniowej stawów. W razie braku ulgi w bólu, do kuracji SYSADOA można dołączyć leki przeciwbólowe z pierwszego stopnia drabiny analgetycznej WHO. Wyboru leku przeciwbólowego dokonuje się na podstawie zgłaszanego przez pacjenta poziomu bólu, ocenianego najczęściej przy pomocy skali numerycznej NRS (*Numerical Rating Scale*). Na pierwszym stopniu drabiny analgetycznej znajdują się nieopiodowe leki przeciwbólowe (paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne NLPZ, metamizol), stosowane w razie wyniku NRS od 1 do 4, których mechanizm działania opiera się na hamowaniu aktywności cyklooksygenazy (COX) [8, 9].

Paracetamol

W chorobie zwyrodnieniowej stawów paracetamol używany jest jako lek zmniejszający odczucie bólu stawu. Niestety, jego okres działania jest stosunkowo krótki [6, 7]. Według wytycznych ESCEO możemy dołączać go w formie doustnej do kuracji SYSADOA, jednakże z racji na ryzyko uszkodzenia wątroby przy długotrwałym stosowaniu, ma być to raczej analgetyk „ratunkowy” [3]. Przewlekłe stosowanie paracetamolu charakteryzuje się licznymi

działaniami niepożądanymi mogącymi doprowadzić nawet do niewydolności wielonarządowej. Ryzyko powikłań po stosowaniu paracetamolu jest niższe niż w przypadku stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. OARSI (*Osteoarthritis Research Society International*) oraz ACR (*American College of Rheumatology*), biorąc pod uwagę znaczny efekt analgetyczny paracetamolu, rekomendują ten lek jako odpowiedni do regularnego stosowania dla pacjentów cierpiących na chorobę zwyrodnieniową stawów bez współistniejących chorób internistycznych [6, 7, 9, 10].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

NLPZ to niejednorodna grupa powszechnie stosowanych leków przeciwzapalnych, przeciwbólowych i przeciwgorączkowych. Wykazują różnicowane działanie inhibicyjne na izoenzymy cyklooksygenazy I i II (kolejno COX-1 i COX-2). COX-1 i COX-2 odpowiadają za produkcję prostanoidów, m.in. prostaglandyn (PG), tromboksanu (TXA) i prostacyklin (PGI), które indukują proces zapalny. Chcąc zahamować powstawanie takiego procesu, należy zablokować produkcję powyższych prostanoidów przez inhibicję działania COX-1 i COX-2. W CHZS najczęściej stosuje się NLPZ I generacji, które hamują zarówno COX-1, jak i COX-2, przykładem substancji, która

jednakowo działa na oba izoenzymy jest diklofenak oraz naproksen. W farmakoterapii CHZS można również wyróżnić powszechnie stosowane NLPZ II generacji głównie hamujące COX-2 (w mniejszym stopniu COX-1), do których zalicza się meloksykam czy nimesulid. Skuteczne leczenie procesu zapalnego w CHZS może opierać się na zablokowaniu powstawania PG, poprzez wybiórcze hamowanie COX-2. Takim działaniem przede wszystkim charakteryzują się leki z grupy koksycybów, np. celekoksyb. Co więcej, są to leki bezpieczne dla pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ponieważ nie wpływają na produkcję płytek krwi, ich agregację oraz występowanie krwawień.

Wśród najbardziej powszechnych substancji z grupy NLPZ wymienić trzeba diklofenak, naproksen oraz ketoprofen. Według zaleceń ESCEO terapię przeciwbólową powinno się rozpoczynać od zewnętrznego podawania NLPZ (żele, maści). W szczególności u pacjentów starszych z chorobami współistniejącymi, początkowo zaleca się farmakoterapię środkami do stosowania zewnętrznego.

Jednym z najdokładniej przebadanych pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa lekiem z grupy NLPZ przy stosowaniu miejscowym jest diklofenak [11]. W przypadku choroby zwyrodnieniowej stawów w obrębie ręki, redukcja bólu po czterotygodniowym stosowaniu diklofenaku wynosi średnio 45%. OARSI i ACR rekomendują stosowanie NLPZ miejscowo tylko w przypadku zwyrodnienia stawu kolanowego [12]. Jednakże przy zwyrodnieniach wielostawowych, OARSI określa zasadność miejscowego użycia NLPZ jako „niepewną” [6, 7].

W przypadku braku skuteczności leczenia miejscowego NLPZ konieczne może być leczenie doustne. Należy wówczas dobierać lek zgodnie z indywidualną oceną ryzyka wystąpienia u pacjenta działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Zalecane przy stosowaniu środków z grupy NLPZ jest dołączenie inhibitora pompy protonowej (IPP). U pacjentów ze stwierdzoną chorobą wrzodową i CHZS, stosując NLPZ warto od razu włączyć IPP. Należy jednak pamiętać, że wybór IPP powinien być przeanalizowany pod kątem metabolizmu wybranej substancji w organizmie. Niektóre połączenia NLPZ z IPP, takie jak np. diklofenak z omeprazolem, prowadzą do magazynowania NLPZu w organizmie i silnych efektów ubocznych. Zasady doboru odpowiedniego NLPZu obejmują analizę chorób współistniejących oraz zaburzeń w obrębie układów pokarmowego i sercowo-naczyniowego. W przypadku pacjenta z ryzykiem sercowo-naczyniowym wskazany jest naproksen, nimesulid bądź meloksykam [10]. Z kolei u chorych na CHZS z objawami

żołądkowo-jelitowymi, lekiem z grupy NLPZ z wyboru jest celekoksyb. Jeśli pacjent prezentuje zaburzenia ze strony zarówno układu sercowo-naczyniowego, jak i pokarmowego, wówczas zalecana jest rezygnacja ze środków NLPZ na rzecz stosowania paracetamolu. Wytyczne OARSI i ACR rekomendują przyjmowanie doustnych NLPZ w przypadku występowania objawowych zmian zwyrodnieniowych w jednym lub kilku stawach, nie zalecają jednak stosowania tych leków w przypadku występowania u pacjenta schorzeń współistniejących, ze względu na duże ryzyko powikłań [6, 7, 13].

Kolejnym etapem leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów według zaleceń ESCEO jest wprowadzenie do leczenia substancji spowalniających rozwój CHZS [9].

Kapsaicyna

Wśród stosowanych zewnętrznie środków przeciw CHZS wymienia się również kapsaicynę. Obecnie na polskim rynku dostępna jest w formie kremu w dwóch stężeniach (0,025% oraz 0,075%). Badania wykazały, że produkt ten przyniósł uśmierzanie bólu 57% pacjentów stosujących 0,025% kapsaicynę w kremie [14]. Niedogodnością związaną z użyciem tego produktu jest częstota stosowania, gdyż chcąc uzyskać oczekiwany efekt, maść należy stosować cztery razy dziennie. Pierwsze efekty zaobserwowano dopiero po czterech tygodniach, a czas działania substancji wynosi do 12 tygodni [15]. Farmakoterapia stosowana zewnętrznie zmniejsza liczbę działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego względem podania doustnego. Może jednak zwiększać liczbę dermatologicznych działań niepożądanych takich jak: świąd, zaczerwienienie czy krosty. Co ważne, substancja może wywoływać pieczenie i swędzenie w miejscu aplikacji [14]. Obserwuje się również występowanie przemijającego wzrostu ciśnienia tętniczego [15]. Mimo możliwych powikłań, lek ten znalazł się na liście leków rekomendowanych przez OARSI [6, 7, 13] w przypadku choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Z kolei ESCEO nie zaleca stosowania kapsaicyny, gdyż przegląd systematyczny Cochrane z 2014 r. nie wykazał pewnych dowodów na jej wyższość nad placebo i bezpieczeństwo użycia [7].

SYSADOA

Są to substancje, które mają za zadanie spowalnianie rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów przy jednoczesnym zmniejszaniu jej objawów. Do tej grupy zalicza się np.: siarczan chondroityny, siarczan glukozaminy, diacereina, czy kwas hialuronowy [16].

Najpopularniejsze z nich, siarczan chondroityny oraz siarczan glukozaminy, dostępne są zarówno pod postacią leków, jak i suplementów diety. Niestety, ze względu na brak prawnych uregulowań co do kontrolowania składu produktu, suplementy diety m.in. mogą zawierać substancje inne od deklarowanych lub zmniejszoną ilość deklarowanych substancji aktywnych. Z tej przyczyny zarówno organizacja Cochrane Collaboration, jak i ACR oraz OARSI nie rekomendują przyjmowania siarczanów chondroityny i siarczanów glukozaminy w formie suplementów diety [6, 7, 17]. Z kolei skuteczne działanie, według przeglądów systematycznych wykonanych przez Cochrane Collaboration, wykazują przepisywane na receptę siarczan chondroityny oraz siarczan glukozaminy. Wyniki wyraźnie wskazują, że badania, w których stosowano te preparaty w formie leków wykazywały skuteczne działanie w zapobieganiu rozwojowi choroby zwyrodnieniowej stawów. Zarówno siarczan glukozaminy, jak i siarczan chondroityny wchodzi w skład proteoglikanów (elementów budulcowych substancji podstawowej chrząstki stawowej), a ich dostarczenie do organizmu ma spowolnić procesy degeneracyjne chrząstki. Długotrwałe stosowanie tych substancji nie powodowało więcej działań niepożądanych niż stosowanie placebo [17, 18].

Podobne działanie wykazuje również diacereina, która spowalnia proces rozpadu chrząstki stawowej, znacznie redukuje obrzęk oraz działa przeciwbólowo. Według przeglądu systematycznego Cochrane Collaboration, diacereina jest skuteczna w przypadku choroby zwyrodnieniowej stawu biodrowego [17]. Panel ekspercki ESCEO na podstawie dostępnej literatury potwierdza jej skuteczność w chorobie zwyrodnieniowej stawów biodrowego oraz kolanowego i zaleca jej stosowanie jako leku pierwszego rzutu, zwłaszcza u osób z przeciwwskazaniami do stosowania NLPZ i paracetamolu. OARSI wskazuje na potrzebę dalszych badań, obecnie uznając zasadność leczenia przy pomocy diacereiny za niepewną. Wszystkie powyższe przeglądy wykazują występowanie działań niepożądanych, niekiedy poważnych, ze strony układu pokarmowego, po regularnym stosowaniu diacereiny [6, 7, 13, 17, 18].

Iniekcje dostawowe

Jedną ze skutecznych metod leczenia przeciwbólowego w CHZS są dostawowe iniekcje kortykosteroidów, osocza bogatopłytkowego (PRP) czy kwasu hialuronowego. Zabiegi te są małoinwazyjne, wymagają znieczulenia miejscowego i precyzji wykonania, charakteryzują się stosunkowo małym ryzykiem powikłań. Przeciwwskazaniem

do zabiegu są m.in. choroby skóry w miejscu przeprowadzenia procedury i zakażenia tkanek otaczających staw. [13]

Glikokortykosteroidy (GKS)

Działanie glikokortykosteroidów polega na zmniejszaniu stanu zapalnego, zarówno poprzez hamowanie enzymów prozapalnych, jak i na poziomie ekspresji genów. Większość badań wskazuje, że jednorazowe podanie GKS wykazuje skuteczne działanie przeciwbólowe do 6 miesięcy – jest to okres krótszy niż w przypadku PRP oraz kwasu hialuronowego [19, 20]. Skuteczność GKS jest tym mniejsza, im bardziej zaawansowane są zmiany w obrębie stawu [19]. Substancje te mogą powodować różnego rodzaju powikłania, zarówno lokalne, jak i ogólnoustrojowe. Powikłania lokalne są częstsze, zalicza się do nich: septyczne zapalenie stawu oraz krwiak, zaczerwienienie skóry lub atrofie tłuszczu w miejscu wykonania zabiegu [20]. Po wielokrotnym podaniu glikokortykosteroidów mogą wystąpić powikłania układowe, takie jak wzrost poziomu cukru we krwi prowadzący do rozwoju cukrzycy, wzrost ciśnienia tętniczego prowadzący do nadciśnienia czy rozwój zespołu Cushinga [20]. Udowodniono również, że, mimo skutecznego działania przeciwbólowego, GKS mogą zwiększać ryzyko uszkodzenia ścięgien, więzadeł oraz chrząstki stawowej poprzez hamowanie produkcji najistotniejszych składników chrząstki stawowej, proteoglikanów [13].

Osocze bogatopłytkowe (PRP)

Osocze bogatopłytkowe jest produktem leczniczym pozyskiwanym z osocza pacjenta poprzez odwirowywanie innych niż trombocyty składników morfotycznych krwi. Mechanizmy działania osocza bogatopłytkowego nie są w pełni poznane, jednak ma ono stymulować regenerację tkanek stawu poprzez czynniki wzrostu, takie jak PDGF, TGF- β , FGF oraz zwiększać napływ do stawu mezenchymalnych komórek macierzystych, ich proliferację i różnicowanie się do komórek linii chrząstkotwórczej. Oprócz tego PRP wykazuje efekt przeciwzapalny. Działanie osocza bogatopłytkowego w stawie utrzymuje się od 6 do 12 miesięcy [21]. Zatem osocze często stosuje się w przypadku braku możliwości lub w celu odsunięcia w czasie leczenia operacyjnego [22]. Badania wykazały, że PRP jest skuteczna zarówno w łagodnym, jaki i zaawansowanym stadium choroby [23]. Stwierdzono również większą skuteczność oraz wydłużone działanie osocza w porównaniu z kwasem hialuronowym, zaobserwowano również zmniejszone ryzyko wystąpienia powikłań [21].

Kwas hialuronowy (HA)

Chrząstka stawowa zbudowana jest z tkanki chrzęstnej szklistej, fizjologicznie zawierającej duże ilości kwasu hialuronowego, który odpowiada za jej stałe nawilżanie i odżywianie, co pozwala na jej prawidłowe funkcjonowanie. W przebiegu choroby zwyrodnieniowej dochodzi do zmniejszenia stężenia kwasu hialuronowego w chrząstce, jak również do pogorszenia jego właściwości na skutek skracania się jego łańcuchów. Możliwa jest tak zwana wiskosuplementacja, czyli egzogenne podanie do stawu kwasu hialuronowego uzyskanego np. z kogucich grzebieni. Działanie to ma na celu zwiększenie lepkości płynu stawowego, co ułatwia poślizg powierzchni stawowych. Kwas hialuronowy usprawnia również odżywianie chrząstki stawowej poprzez wspomaganie dyfuzji substancji odżywczych z warstwy podchrzęstnej kości oraz płynu stawowego. Poprawia mikrośrodowisko stawu przez modulowanie sygnałów zapalnych. Ochrania chrząstkę stawową oraz stymuluje syntezę składników macierzy międzykomórkowej [24]. Badania wykazały, że działanie kwasu hialuronowego na staw utrzymuje się ponad 6 miesięcy [15, 24]. Wykazano skuteczność kwasu w początkowej fazie CHZS. Substancja ta ma mniejszą skuteczność w przypadku zaawansowanego stadium choroby. Kwas hialuronowy może być również podawany doustnie, jednak stwierdzono, że znacznie skuteczniejsze jest podanie dostawowe [15, 24, 25]. Wstępne badania wykazały, że efektywność i czas działania kwasu hialuronowego mogą zostać wydłużone poprzez jednoczesne podawanie wysokostężonego mannitolu – 35 g/L, który ma chronić kwas przed utlenianiem [15]. Ostatnie badania wykazały również, że jednoczesne podawanie dostawowo kwasu hialuronowego i osocza bogatopłytkowego charakteryzuje się większą skutecznością przeciwbólową niż podawanie któregośkolwiek z nich osobno. Wskazano też, że około 80% pacjentów przyjmujących komplet tych substancji powróciło do aktywności. Okres skutecznego działania kwasu hialuronowego podanego wraz z PRP wynosił ponad 6 miesięcy [22].

Opioidy

W przypadku braku efektów iniekcji dostawowych lub choroby zbyt zaawansowanej do podejmowania próby leczenia przy pomocy iniekcji dostawowych, pacjent staje się kandydatem do leczenia operacyjnego. Na tym etapie, jeśli farmakologiczne leczenie przeciwbólowe przy pomocy paracetamolu i NLPZ jest nieskuteczne, można zastosować leki z drugiego stopnia drabiny analgetycznej WHO (słabe opioidy, np. tramadol,

dihydrokodeina, nefopam), jednakże ich skuteczność jest ograniczona, a z ich użyciem wiąże się bardzo duże ryzyko uzależnienia. Działanie analgetyczne zarówno słabych, jak i silnych opioidów jest wynikiem ich agonizmu do receptorów opioidowych. Najistotniejsze dla leczenia bólu są receptory opioidowe typu μ . Warto wspomnieć, że na każdym szczeblu leczenia przeciwbólowego możliwe jest rozważne dołączenie tzw. koanalgetyków, zmniejszających np. ośrodkową wrażliwość na bodźce bólowe. Silne opioidy (morfina, fentanyl, oksykodon) są zarezerwowane wyłącznie dla pacjentów, u których z różnych względów leczenie operacyjne jest niemożliwe. Schemat leczenia tymi lekami powinien odbywać się zgodnie z wytycznymi [26, 27]. Ze względu na liczne skutki uboczne, pomimo analgetycznej funkcji opioidów, OARSI określa działanie leków opioidowych stosowanych doustnie, jak i przezskórnie jako niepewne w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów [6, 7, 28].

Tramadol jest słabym opioidem, używanym głównie przy NRS > 4–6 [26, 27]. Jego działanie przeciwbólowe jest krótkotrwałe, a skuteczność porównywalna z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi [10]. W rekomendacjach Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego można znaleźć tramadol jako substancję zalecaną w leczeniu przeciwbólowym w początkowym stadium choroby zwyrodnieniowej stawów [12, 28]. ESCEO rekomenduje połączenie tramadolu z niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym w celu zwiększenia skuteczności działania [12].

Produkty pomocnicze

W przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów, oprócz substancji „podstawowych”, stosowane są również inne produkty o udowodnionej skuteczności.

Frakcje niezmydlające soi i awokado (ASU)

To naturalne substancje roślinne, bogate w witaminy rozpuszczalne w tłuszczach, steroide, triterpeny oraz kwasy tłuszczowe [29]. Poprzez hamowanie działania metaloproteinaz na chrząstkę hamują jej rozpad. Ponadto, stymulują syntezę chondroityny i agrekanu, składników niezbędnych do powstawania nowej tkanki chrzęstnej [29]. Wykazano również, że przyjmowanie ASU przez trzy miesiące w dawce 300 mg/dzień znacznie redukuje uczucie sztywności oraz ból w stawie, poprawiając jego funkcjonalność. Mimo powolnego działania i możliwych powikłań (nudności, zgaga, bóle żołądka) [30, 31], stosowanie ASU może znacznie zmniejszyć użycie

NLPZ [30, 31, 32]. Co ważne, na rynku dostępny jest lek zawierający frakcje niezmydlone awokado i soi. Zasadność stosowania ASU w celu zapobiegania rozwojowi choroby zwyrodnieniowej stawów została oceniona przez OARSI jako „niepewna” [6].

Truskawki i zielona herbata

Zarówno truskawki, jak i zielona herbata zawierają w swoim składzie polifenole, mogące plejotropowo hamować rozwój choroby zwyrodnieniowej stawów [33]. Wykazano, że jeden z najaktywniejszych polifenoli – galusan epigallokatechiny zapobiega rozwojowi choroby zwyrodnieniowej stawów poprzez hamowanie ekspresji metaloproteinaz, przeciwdziałanie degradacji proteoglikanu oraz rozpadu kolagenu typu 2 [33, 34]. W badaniu Schella i wsp. po 12 tygodniowej codziennej suplementacji 50 g zliofilizowanych truskawek u pacjentów zaobserwowano obniżone stężenie IL-6, IL-1 β oraz MMP-3 [8]. Co ważne, nie stwierdzono działań niepożądanych [33].

Sezam

Nasiona sezamu charakteryzują się dużą zawartością sezaminy. Wykazano, że ich suplementacja może pozytywnie wpływać na stan stawu dotkniętego chorobą zwyrodnieniową, zwłaszcza w początkowej fazie choroby [35]. Zapobiega ona rozpadowi chrząstki poprzez hamowanie aktywności metaloproteinaz MMP-1, MMP-3 oraz MMP-13, hamuje rozpad proteoglikanów oraz włókien kolagenowych typu 2 [35, 36]. W badaniu przeprowadzonym przez Eftekhara i wsp. wykazano, że dzienne przyjmowanie 40 g sezamu razem z lekami przeciwdziałającymi rozwojowi CHZS zmniejsza ból chorego stawu.

Metody operacyjne

W przypadku zaawansowanego stadium CHZS, kiedy leczenie farmakologiczne nie daje oczekiwanych efektów, należy rozważyć leczenie operacyjne. Zabiegi operacyjne dobierane są w zależności od tego, który staw jest dotknięty stanem chorobowym oraz od zaawansowania zmian zwyrodnieniowych. W większości przypadków pacjenci zgłaszają się ze znacznym, silnie objawowym ubytkiem chrząstki, dlatego poddawani są oni zabiegom alloplastyki. Mimo stosunkowo dużej skuteczności leczenia operacyjnego, takie zabiegi są bardzo inwazyjne, wiążą się z wysokim ryzykiem powikłań oraz długim okresem rekonwalescencji, a pacjenci nie zawsze chętnie się im poddają. Dlatego tak ważne jest odpowiednio wczesne zastosowanie farmakoterapii, zmiany w stylu życia oraz odpowiednia fizjoterapia.

Wnioski

Na rynku dostępnych jest wiele preparatów stosowanych w leczeniu i profilaktyce rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów. NLPZ, leki opiodowe, substancje z grupy SYSADOA czy ASU, PRP, kwas hialuronowy, glikokortykosteroidy oraz kapsaicyna – wszystkie te substancje mają swoje określone cele w walce z CHZS. Należy pamiętać, że część z nich wykazuje jedynie działanie przeciwbólowe, niektóre zaś dodatkowo działają przyczynowo. Oprócz farmakoterapii, w zapobieganiu rozwojowi choroby zwyrodnieniowej stawów pomocne mogą być związki takie jak sezamina czy polifenole. Zasadne wydaje się zatem uwzględnienie ich w codziennej diecie. Wyraźnie podkreślić należy rolę aktywności ruchowej w profilaktyce choroby zwyrodnieniowej stawów oraz w leczeniu jej mało zaawansowanych przypadków.

Piśmiennictwo

1. Bortoluzzi A, Furini F, Scirè CA. Osteoarthritis and its management-epidemiology, nutritional aspects and environmental factors. *Autoimmun Rev.* 2018; 17(11): 1097–1104.
2. Zhang B, Thayaparan A, Horner N, Bedi A, Alolabi B, Khan M. Outcomes of hyaluronic acid injections for glenohumeral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Shoulder Elbow Surg.* 2019; 28(3): 596–606.
3. Osiecka A, Matuszewska-Zbrońska H, Drzastwa W, Bujak-Rosenbeiger E, Mizgała E. Choroba zwyrodnieniowa stawów w praktyce lekarza rodzinnego. *Ann Acad Med Siles.* 2017; 71: 407–417.
4. Malec-Milewska M, Sękowska A. Ból ostry i przewlekły. Biblioteka Lekarzy Praktyka. Medical Education. Warszawa 2018.
5. Clemett D, Goa KL. Celecoxib: a review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain. *Drugs.* 2000; 59(4): 957–980.
6. McAlindon TE, Bannuru R, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwoh K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, Underwood M. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014; 22 (3): 363–388.
7. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, Kraus VB, Lohmander LS, Abbott JH, Bhandari M, Blanco FJ, Espinosa R, Haugen IK, Lin J, Mandl LA, Moilanen E, Nakamura N, Snyder-Mackler L, Trojian T, Underwood M, McAlindon TE. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019; 27(11): 1578–1589.
8. Bapna M, Chauhan LS. The ambidextrous cyclooxygenase: an enduring target. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2015; 13(6): 387–392.
9. Apostu D, Lucaci O, Mester A, Oltean-Dan D, Baciut M, Baciut G, Bran S, Onisor F, Picu A, Pasca RD, Maxim A, Benea H. Systemic drugs with impact on osteoarthritis. *Drug Metab Rev.* 2019; 51(4): 498–523.
10. Toupin April K, Bisailon J, Welch V, Maxwell L, Jüni P, Rutjes AW, Husni ME, Vincent J, El Hindi T, Wells GA, Tugwell P. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 5(5): CD005522. doi: 10.1002/14651858.
11. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 1:CD005614. doi: 10.1002/14651858.
12. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Brandi M, Guillemin F, Hochberg MC, Kanis JA, Kvien TK, Martel-Pelletier J, Rizzoli R, Silverman S, Reginster JV. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2014; 44(3): 253–263.
13. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Joel Block J, Callahan L, Copenhaver C, Carole Dodge C, Felson D, Gellar K, Harvey WF, Hawker G, Herzig E, Kwoh CK, Nelson AE, Samuels J, Scanzello C, Daniel White D, Barton Wise B, Altman RD,

- DiRenzo D, Fontanarosa J, Gina Giradi G, Ishimori M, Misra D, Shah AA, Shmagel AK, Thoma LM, Turgunbaev M, Turner AS, Reston J. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2020; 72(2):149–162.
14. Altman R D, Aven A, Holmburg CE, Pfeifer L, Sack M, Young G. Capsaicin cream 0.025% as monotherapy for osteoarthritis: a double-blind study. *Semin Arthritis Rheum*. 1994; 23(6): 25–33.
15. Rinaudo M, Lardy B, Grange L, Conrozier T. Effect of mannitol on hyaluronic acid stability in two In vitro models of oxidative stress. *Polymers* 2014; 6(7): 1948–1957.
16. Permyu M, Guede D, López-Peña M, Muñoz F, Caeiro JR, González-Cantalapiedra A. Comparison of various SYSADOA for the osteoarthritis treatment: an experimental study in rabbits. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015; 16: 120.
17. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes Moça Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (2):CD005117. doi: 10.1002/14651858.
18. Pavelka K, Bruyère O, Cooper C, Kanis J, Leeb BF, Maheu E, Martel-Pelletier J, Monfort J, Pelletier JP, Rizzoli R, Reginster JV. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCO. *Drugs Aging*. 2016; 33(2): 75–85.
19. Matzkin EG, Curry EJ, Kong Q, Rogers MJ, Henry M, Smith EL. Efficacy and Treatment Response of Intra-articular Corticosteroid Injections in Patients With Symptomatic Knee Osteoarthritis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017; 25(10): 703–714.
20. Yaftali NA, Weber K. Corticosteroids and Hyaluronic Acid Injections. *Clin Sports Med*. 2019; 38(1): 1–15.
21. Shahid M, Kundra R. Platelet-rich plasma (PRP) for knee disorders. *EFORT Open Rev*. 2017; 2(1): 28–34.
22. Saturveithan C, Premganes G, Fakhrazaki S, Mahathir M, Karuna K, Rauf K, William H, Akmal H, Sivapathasundaram N, Jaspreet K. Intra-articular Hyaluronic Acid (HA) and Platelet Rich Plasma (PRP) injection versus Hyaluronic acid (HA) injection alone in Patients with Grade III and IV Knee Osteoarthritis (OA): A Retrospective Study on Functional Outcome. *Malays Orthop J*. 2016; 10(2): 35–40.
23. Sadabad HN, Behzadifar M, Arasteh F, Behzadifar M, Dehghan HR. Efficacy of Platelet-Rich Plasma versus Hyaluronic Acid for treatment of Knee Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Electron Physician*. 2016; 8(3): 2115–2122.
24. Bowman S, Awad ME, Hamrick MW, Hunter M, Fulzele S. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clin Transl Med*. 2018; 7(1): 6.
25. Ricci M, Micheloni GM, Berti M, et al. Clinical comparison of oral administration and viscosupplementation of hyaluronic acid (HA) in early knee osteoarthritis. *Musculoskelet Surg*. 2017; 101(1): 45–49.
26. Bravo L, Mico JA, Berrococo E. Discovery and development of tramadol for the treatment of pain. *Expert Opin Drug Discov*. 2017; 12(12): 1281–1291.
27. Miotto K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R. Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. *Anesth Analg*. 2017; 124(1): 44–51.
28. Fuggle N, Curtis E, Shaw S, Spooer L, Bruyere O, Ntani G, Parsons C, Conaghan PG, Corp N, Honvo G, Uebelhart D, Baird J, Dennison E, Reginster JV, Cyrus C. Safety of Opioids in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019; 36(Suppl 1): 129–143.
29. Gammaitoni AR, Galer BS, Onawola R, Jensen MP, Argoff CE. Lidocaine patch 5% and its positive impact on pain qualities in osteoarthritis: results of a pilot 2-week, open-label study using the Neuro-pathic Pain Scale. *Curr Med Res Opin*. 2004; 20(Suppl 2): S13–S19.
30. Simental-Mendía M, Sánchez-García A, Acosta-Olivo CA, Vilches-Cavos F, Osuna-Garate J, Peña-Martínez VM, Simental-Mendía L. Efficacy and safety of avocado-soybean unsaponifiables for the treatment of hip and knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int J Rheum Dis*. 2019; 22(9): 1607–1615.
31. Christiansen BA, Bhatti S, Goudarzi R, Emami S. Management of Osteoarthritis with Avocado/Soybean Unsaponifiables. *Cartilage* 2015; 6(1): 30–44.
32. Grzanna MW, Au RY, Rashmir AM, Frondoza CG. Avocado/Soybean Unsaponifiables, Glucosamine and Chondroitin Sulfate Combination Inhibits Proinflammatory COX-2 Expression and Prostaglandin E2 Production in Tendon-Derived Cells. *J Med Food*. 2020; 23(2): 139–146.
33. Schell J, Scofield RH, Barrett JR, Kurien BT, Betts N, Lyons TJ, Zhao YD, Basu A. Strawberries Improve Pain and Inflammation in Obese Adults with Radiographic Evidence of Knee Osteoarthritis. *Nutrients* 2017; 9(9): 949.
34. Leong DJ, Choudhury M, Hanstein R, Hirsch DM, Kim SJ, Majeska RJ, Schaffler MB, Hardin JA, Spray DC, Goldring MB, Cobelli NJ, Sun HB. Green tea polyphenol treatment is chondroprotective, anti-inflammatory and palliative in a mouse post-traumatic osteoarthritis model. [published correction appears in *Arthritis Res Ther*. 2019 Jan 3; 21(1): 1]. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16(6): 508.
35. Eftekhari Sadat B, Khadem Haghighian M, Alipoor B, Malek Mahdavi A, Asghari Jafarabadi M, Moghaddam A. Effects of sesame seed supplementation on clinical signs and symptoms in patients with knee osteoarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2013; 16(5): 578–582.
36. Srisuthayanont W, Pruksakorn D, Kongtawelert P, Pothacharoen P. Effects of sesamin on chondroitin sulfate proteoglycan synthesis induced by interleukin-1beta in human chondrocytes. *BMC Complement Altern Med*. 2017; 17(1): 286.