

1.

## ZASTOSOWANIE MODELI DOŚWIADCZALNYCH W DOBORZE I OCENIE PREPARATÓW INIEKCYJNYCH STOSOWANYCH W SCHORZENIACH STAWÓW

**Maciej Pawlak**

Katedra Biomedycznych Podstaw Aktywności Fizycznej, Zakład Biochemii, AWF Poznań

Chorobom stawów, niezależnie od ich etiologii oraz zakresu i intensywności uszkodzenia struktur wewnątrzstawowych, towarzyszą ból i stan zapalny, a zatem czynniki znacznie obniżające komfort życia pacjentów. Terapia tych dolegliwości obejmująca szereg metod terapeutycznych, w tym przeważnie zabiegowych (chirurgia małoinwazyjna) i farmakologicznych, uwzględni jeszcze techniki iniekcyjne. Sprowadzają się one do aplikacji dostawowej substancji o korzystnych właściwościach reologicznych lub/i wykazujących działanie specyficzne, np. przeciwzapalne bądź inhibicyjne.

W zrozumieniu etiologii i przebiegu chorób stawów, a w konsekwencji w projektowaniu skutecznej terapii wykorzystuje się również wyniki badań prowadzonych na zwierzęcych modelach eksperymentalnych, przy zastosowaniu technik *in vivo* oraz *in vitro*. Zastosowanie takich metod zapewnia powtarzalne warunki eksperymentalne, umożliwia indukowanie stanu zapalnego, aplikację bodźców mechanicznych, termicznych lub chemicznych, ale też pozwala na kontrolowane protokołem badawczym oddziaływanie środków farmakologicznych na zagrożoną tkankę, w tym również substancji podawanych dostawowo.

Dotychczasowe wyniki badań nad substancjami o właściwościach reologicznych opisane w piśmiennictwie, jak też badania własne, wskazują na terapeutyczne efekty dostawowej aplikacji kwasu hialuronowego lub utworzonych na jego bazie derywatów, zawierających także inne substancje o udokumentowanej aktywności biologicznej. Wykazana, bardzo dobra zgodność wyników uzyskanych przy wykorzystaniu różnych modeli eksperymentalnych, potwierdza przydatność kwasu hialuronowego oraz jego pochodnych w terapii choroby zwyrodnieniowej stawów. Stwierdzono ponadto, że efekty mechanoprotektywne tych substancji wykazują co najmniej porównywalne efekty przeciwbólowe z obserwowanymi przy zastosowaniu klasycznych środków analgetycznych.

2.

## OCENA WPŁYWU WISKOSUPLEMENTACJI NA ARTROKINEMATYKĘ STAWU KOLANOWEGO, ANALIZOWANĄ ZA POMOCĄ METODY WIBROARTROGRAFICZNEJ

**Dawid Bączkiewicz**

Wydział Wychowania Fizycznego i Fizjoterapii, Politechnika Opolska

**Wstęp.** Choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS) należy do najczęstszych dysfunkcji narządu ruchu, a rosnącą popularność w jej leczeniu zyskuje wiskosuplementacja. Zakłada się, że poprzez polepszenie lubrykacji, wiskosuplementacja może poprawić funkcję kinetyczną stawu, jednakże wyniki dotychczasowych badań są niejednoznaczne. Dlatego celem pracy jest ocena wpływu wiskosuplementacji na artrokinematykę stawu kolanowego, analizowaną za pomocą metody wibroartrograficznej.

**Materiał i metody.** 17 osób o średnim wieku  $57.2 \pm 6.6$  lat (VSC), ze zdiagnozowaną średniozaawansowaną ChZS stawu kolanowego przebadano dwukrotnie: przed i 2 tygodnie po jednorazowej dostawowej iniekcji roztworu kwasu hialuronowego. Grupę kontrolną stanowiło 30 asymptomatycznych osób. Podczas naprzemiennego zgięcia/wyprostu stawu kolanowego, stosując akcelerometr rejestrowano 6-sekundowy sygnał wibroartrograficzny oraz obliczano następujące parametry: wariancję średnich kwadratów (VMS), średnią 4 wartości minimalnych i maksymalnych (R4), sumy widmowych gęstości mocy w przedziałach 50-250 Hz (P1) i 250-450 Hz (P2).

**Wyniki.** Przeprowadzona analiza statystyczna dowiodła istotnej różnicy ( $p < 0,05$ ) w wartościach parametrów R4 i P2, które w grupie VSC w badaniu wyjściowym były dwa razy wyższe niż w grupie kontrolnej. Dwa tygodnie po podaniu wiskosuplementacji, wartości R4, P1 i P2 w grupie VSC spadły do poziomu statystycznie nieróżniącego się od grupy kontrolnej.

**Wnioski.** 1. Po dostawowej iniekcji kwasu hialuronowego odnotowano redukcję drgań generowanych podczas ruchu powierzchni stawowych, obserwowaną jako spadek poziomu emisji wibroakustycznej. 2. Powyższy mechanizm wskazuje, że zastosowanie wiskosuplementacji u osób ze średniozaawansowaną gonartrozą może pozytywnie wpływać na jakościowe aspekty artrokinematyki.

### 3.

## ZASTOSOWANIE ORTOBIOLOGII W PROFILAKTYCE I LECZENIU CHOROÓB I OBRAŻEŃ NARZĄDU RUCHU

**Marek Kulczyk**

Szpital Specjalistyczny im. Św. Rodziny w Rudnej Małej  
Oddział Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu

Ortobiologia ma na celu opracowanie nowych terapii promujących naprawę kości i tkanek miękkich układu mięśniowo-szkieletowego poprzez stymulowanie naturalnych zasobów organizmu w celu regeneracji uszkodzeń spowodowanych przez uraz lub choroby, dostarczając w ten sposób alternatywnych rozwiązań dla tradycyjnych metod leczenia.

Leczenie ortobiologiczne i medycyna regeneracyjna to progresywnie rozwijająca się dziedzina naukowa. W związku z tym zarówno pacjenci, jak i lekarze mają oczekiwania, że mogą zmienić leczenie zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego w skuteczny, bezpieczny i przewidywalny sposób.

Najbardziej znane preparaty biologiczne to osocze bogate w płytkopochodne czynniki wzrostu (PRP), pełna krew obwodowa, aspirat szpiku kostnego lub komórek macierzystych i mezenchymalnych,

Płytki krwi w rzeczywistości zawierają dużą liczbę czynników wzrostu, które pełnią funkcję akceleratorów procesów leczniczych i kontroli stanu zapalnego. Dlatego zaproponowano je wiele lat temu w leczeniu pewnych chorób zapalnych.

Jeśli chodzi o wykorzystanie komórek, najpowszechniej stosowane są komórki mezenchymalne, które są izolowane z wielu różnych tkanek, wśród których najczęstszym źródłem są szpik kostny i tkanka tłuszczowa.

Choroby, w których najczęściej stosuje się biologicznie czynne preparaty to: uszkodzenia chrząstki, więzadeł, a także złamania kostne, uszkodzenia ścięgien i mięśni.

Obecnie najbardziej rozpowszechnione zabiegi w tej dziedzinie przewidują jednoczasową procedurę śródoperacyjną. Postęp technologiczny pozwala na zastosowanie wybranych procedur leczniczych w warunkach ambulatoryjnych.

Ostatnie postępy naukowe w dziedzinie biomateriałów, biologii komórki i czynników wzrostu stworzyły wyjątkowe możliwości radzenia sobie z sytuacjami patologicznymi, które do tej pory można było leczyć z niezadowolającymi rezultatami.

### 4.

## ZASTOSOWANIE PRZESZCZEPU PRZETWORZONEJ AUTOLOGICZNEJ TKANKI TŁUSZCZOWEJ W LECZENIU CHOROBY ZWYRODNIENIOWEJ STAWÓW

**Wojciech Widuchowski<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Samodzielny Wojewódzki Szpital Chirurgii Urazowej, Piekary Śląskie

<sup>2</sup> Wyższa Szkoła Fizjoterapii we Wrocławiu

Tkanka tłuszczowa to nie tylko tkanka magazynująca tłuszcz i pełniąca rolę ochronną. Tkanka tłuszczowa jest kompleksem aktywnych metabolicznie komórek oraz narządem wydzielania wewnętrznego. Komórki tłuszczowe oraz inne elementy składowe tkanki tłuszczowej (zrąb łącznotkankowy, komórki podścieliska naczyńniowego, układu immunologicznego, komórki nerwowe) współdziałają ze sobą, wytwarzając wiele aktywnych biologicznie substancji (adipokiny), które działają zarówno lokalnie, jak i na narządy odległe. W ostatnich latach wiele prac naukowych wskazywało na możliwości terapeutycznego zastosowania przeszczepu tkanki tłuszczowej czy też wykorzystania komórek z niej pochodzących. Lipoaspirat zawiera warstwę stromalną (SVF) z zachowaną częścią zrębowo-naczyńniową o bogatej zawartości komórek macierzystych (ADSC) ułożonych w niszach oraz komórki otaczające śródbłonek naczyń (perycyty). Różnicowanie tych ostatnich w komórki MSCs (ang. Medicinal Signaling Cells) stanowi, według jednej z najnowszych koncepcji, o możliwościach pobudzania przez te komórki procesów regenerujących, w tym w chorobie zwyrodnieniowej stawów.

## 5.

### **TERAPIA GOLDIC® – ZINDYWIDUALIZOWANE PODEJŚCIE DO PACJENTA ORTOPEDYCZNEGO**

**Maciej Mierzwiński<sup>1</sup>, Agnieszka Racut<sup>1</sup>, Krzysztof Ficek<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Galen-Ortopedia, Bieruń

<sup>2</sup> Akademia Wychowania Fizycznego im. Jerzego Kukuczki, Katowice

Kompleksowe leczenie choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS) obejmuje modyfikację stylu życia i czynników ryzyka, rehabilitację, leczenie farmakologiczne i operacyjne. Rozwój ortobiologii w ostatnich latach spowodował wzrost zainteresowania czynnikami wzrostu w leczeniu ChZS. Zastosowanie złota koloidalnego w procesie przygotowania surowicy pacjenta pozwala na aktywację zawartych w nim cytokin mających działanie przeciwzapalne, proregeneracyjne i przeciwbólowe w szczególności gelsoliny, G-CSF oraz SCGF-β. Terapia Goldic opiera się na wykorzystaniu tak przygotowanej surowicy do leczenia choroby zwyrodnieniowej, zmian pourazowych, jak też przeciążeniowych. Przedstawiamy możliwości zastosowania terapii Goldic w leczeniu choroby zwyrodnieniowej i wstępne doświadczenia własne.

## 6.

### **DOSTAWOWA INIEKCYJNA METODA LECZENIA DOLEGLIWOŚCI STAWOWYCH Z WYKORZYSTANIEM ROZTWORU BIAŁEK AUTOLOGICZNYCH**

**Wojciech Widuchowski**

<sup>1</sup> Samodzielny Wojewódzki Szpital Chirurgii Urazowej, Piekary Śląskie

<sup>2</sup> Wyższa Szkoła Fizjoterapii we Wrocławiu

Zdrowy staw wymaga optymalnej równowagi pomiędzy sygnałami molekularnymi regulującymi homeostazę. Wymaga także zdolności do reagowania na uszkodzenie i odbudowę. Zmiany biomechaniczne i metaboliczne w chrząstce mogą doprowadzić do utraty tej homeostazy, co w konsekwencji prowadzi do zwyrodnienia powierzchni stawowej i do rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów. Roztwór białek autologicznych (APS) to produkt krwiopochodny. Dostarcza wielu czynników bioaktywnych, dużego stężenia cytokin przeciwzapalnych, zapewniając jednocześnie niskie poziomy cząsteczek prozapalnych. Dotychczasowe wyniki badań klinicznych sugerują, że APS może przywracać homeostazę w stawie oraz zmniejszać dolegliwości bólowe. Jednak konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia skuteczności stosowania tej metody, zwłaszcza w dłuższym okresie obserwacji.

## 7.

### **PREPARATY STERYDOWE W LECZENIU CHORÓB I OBRAŻEŃ NARZĄDU RUCHU**

**Maciej Materkowski**

Przychodnia NZOZ, VIAMED, Warszawa

Naturalne kortykosterydy (KS) są syntetyzowane w korze nadnerczy i włączane w liczne procesy metaboliczne organizmu. Leki sterydowe (steroidowe), dzięki silnym właściwościom przeciwzapalnym i szerokim spektrum działania, są powszechnie stosowane w leczeniu wielu chorób – zarówno ogólnoustrojowych, jak również zlokalizowanych. Glikokortykosterydy są bardzo często podawane miejscowo przez ortopedów, reumatologów i lekarzy innych specjalności, ponieważ dają udowodniony efekt przeciwzapalny i pozwalają na średnio- i długoterminowe uwolnienie pacjenta od dolegliwości bólowych. Celem artykułu jest potwierdzenie skuteczności terapeutycznej sterydoterapii miejscowej, ale jednocześnie zwrócenie uwagi na potencjalne objawy uboczne, które mogą wystąpić na skutek niewłaściwego podania preparatu.

## 8.

### **KWAS HIALURONOWY W CHOROBY ZWYRODNIENIOWEJ STAWU KOLANOWEGO**

**Marek Tramś<sup>1,2</sup>, Ewa Tramś<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Centralny Ośrodek Medycyny Sportowej, Warszawa

<sup>2</sup> Szpital Dziecięcy im. Bogdanowicza, Warszawa

<sup>3</sup> Klinika Traumatologii CMKP, Otwock

Autorzy przeszukali bazy danych publikacji naukowych z lat 2010-2018. Wyszukiwanie oparto o słowa: hyaluronic acid, knee, osteoarthritis. Uzyskano 247 wyników z bazy danych. Do dalszej analizy wzięto publikacje w języku polskim, francuskim oraz angielskim. W kolejnym etapie wykluczono publikacje: case report, meta analizy i omawiające zastosowanie kwasu hialuronowego wspólnie z innymi preparatami doustnymi lub podawanymi dostawowo. Ostatecznej analizie poddano 27 prac. Część prac, poddanych analizie, negowała skuteczność podawania dostawowo kwasu hialuronowego w zaawansowanej chorobie zwyrodnieniowej. Jednak większość autorów podkreślała korzystne działanie kwasu hialuronowego we wczesnej fazie choroby zwyrodnieniowej, znacząco zmniejszając odczuwanie dolegliwości bólowych przez pacjentów oraz zwiększając sprawność fizyczną i komfort życia. Podawanie kwasu hialuronowego, we wczesnych fazach choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego, jest metodą leczenia przynoszącą korzyści dla pacjenta i umożliwiającą podjęcie leczenia operacyjnego w optymalnym terminie.

## 9.

### **INIEKCJE DOSTAWOWE I OKOŁOSTAWOWE POD KONTROLĄ USG – TECHNIKA, WSKAZANIA I ZALECENIA**

**Radosław Król**

Gabinety Lekarskie dr Król, Warszawa

Nakłucia i iniekcje do jam stawowych oraz struktur okołostawowych są od lat jednymi z podstawowych procedur wykorzystywanych w diagnostyce i leczeniu chorób narządu ruchu. Metoda obrazowania USG, poprzez możliwość uwidocznienia w czasie rzeczywistym położenia igły, ułatwiła i zwiększyła precyzję ich wykonywania. W prezentacji przedstawiono podstawy technik wykonywania iniekcji i nakłuć pod kontrolą USG w obrębie kończyny górnej i dolnej. Spróbowano podsumować kiedy kontrola USG nakłuć jest wskazana, a kiedy może być przydatna, jednak nie jest bezwzględnie konieczna.

## 10.

### **RADIOSYNOWEKTOMIA IZOTOPOWA**

**Dorota Jurgilewicz**

NUKLEOMED, Przychodnia Medycyny Nuklearnej, Warszawa

Radiosynowektomia izotopowa (radiosynowierteza, RSO) to metoda miejscowego leczenia chorób stawów przebiegających z bólem i wysiękiem stawowym. Celem leczenia jest zahamowanie patologicznego rozrostu przerośniętej błony maziowej oraz związanych z tym procesów zapalnych. Efekt ten uzyskuje się poprzez wykorzystanie promieniowania beta wstrzykniętych dostawowo radiofarmaceutyków. W miejscu podania izotop promieniotwórczy wywołuje martwicę nadaktywnych komórek zapalnych, co inicjuje odbudowę prawidłowej błony maziowej. W efekcie powoduje to zmniejszenie wysięku, poprawę ruchomości i zmniejszenie dolegliwości bólowych w obrębie stawu.

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej, w leczeniu izotopowym stawów stosowane są następujące preparaty: cytrynian/krzemian itru-90 (90-Y), siarczek renu-186 (186-Re) i cytrynian erbu-169 (169-Er). Rodzaj preparatu zależy od wielkości stawu, co związane jest z różnym zasięgiem działania promieniowania beta, natomiast dawki dobierane są stosownie do wielkości przerostu błony maziowej i wysięku.

Zasadnicze znaczenie dla skuteczności zabiegu mają: właściwa kwalifikacja pacjenta i precyzyjna aplikacja izotopu. Podczas wizyty kwalifikacyjnej specjalista medycyny nuklearnej dokonuje weryfikacji co do zasadności zabiegu, określa rodzaj i dawkę radiofarmaceutyku indywidualnie dla każdego pacjenta. Diagnostykę procesów zapalnych w stawie umożliwia trójfazowa scyntygrafia kości z użyciem znaczników osteotropowych ( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP,  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP) i/lub badanie ultrasonograficzne (usg) stawu. Badanie USG jest nieinwazyjne i w przeciwieństwie do scyntyigrafii nie wiąże się z dodatkowym napromieniowaniem pacjenta oraz umożliwia precyzyjną kontrolę po przeprowadzonej terapii. W chorobie zwyrodnieniowej stawów leczenie izotopowe jest wskazane u pacjentów w I i II stadium choroby, w których obrzęk błony maziowej jest dominującym czynnikiem patologicznym. Przeciwwskazaniami do radiosynowektomii są: ciąża, laktacja, bakteryjne zapalenie stawu, miejscowy stan zapalny skóry lub tkanek miękkich, pęknięta torbiel podkolanowa, wczesny okres po operacji stawu.

Podanie radiofarmaceutyku do jamy stawowej wykonywane jest zazwyczaj pod kontrolą usg. Po leku izotopowym do stawu podawany jest lek sterydowy (Diprophos, Polcortolon) celem zmniejszenia dolegliwości związanych z przejściowym nasileniem procesu zapalnego w obrębie błony maziowej oraz przepłukania kanału wkłucia (u osób uczulonych na sterydy podawany jest 0,9% roztwór soli fizjologicznej). Po założeniu jałowego opatrunku, leczony staw jest unieruchamiany w stabilizatorze na 48 godzin celem uniknięcia wycieku izotopu i zapewnienia wychwytu radiofarmaceutyku przez zmienione zapalnie komórki błony maziowej.

Powikłania po zabiegu są bardzo rzadkie i obejmują: przejściowe nasilenie bólu związane z zaostrzeniem procesów zapalnych w obrębie błony maziowej, kontaminację skóry poprzez wyciek izotopu przez kanał wkłucia, zakażenie stawu.

Przegląd literatury i kilkuletnie doświadczenie własne ośrodka wskazują, że skuteczność radiosynowektomii, oceniana pod kątem zmniejszenia dolegliwości bólowych, zmniejszenia wysięku stawowego, zmniejszenia grubości przerosniętej błony maziowej, zmniejszenia ilości/dawek leków przeciwbólowych i poprawy ruchomości stawów określana jest na około 60-90%, w zależności od stawu i stopnia zaawansowania zmian zwyrodnieniowych. Zasadnicze znaczenie dla przebiegu leczenia ma właściwa kwalifikacja pacjentów i zachowanie reżimu ograniczenia ruchomości stawu w ciągu dwóch pierwszych dób po iniekcji radiofarmaceutyku.

## 11.

### **ULTRASONOGRAFICZNA KWALIFIKACJA CHORYCH DO ZABIEGÓW SYNOWEKTOMII IZOTOPOWEJ, ULTRASONOGRAFICZNE MONITOROWANIE PODANIA IZOTOPU**

**Małgorzata Serafin-Król**

Gabinety Lekarskie dr Król, Warszawa

Prawidłowa kwalifikacja pacjenta do synowektomii izotopowej jest podstawą dobrego wyniku leczenia. Podstawowym celem jest stwierdzenie obecności zmian zapalnych w błonie maziowej, które najczęściej widzimy w chorobach zapalnych lub u niektórych pacjentów z chorobą zwyrodnieniową. Prawidłowa błona maziowa nie jest widoczna w żadnym badaniu obrazowym. Możliwe jest pokazanie tylko zmian patologicznych- jej obrzęku/przerostu. USG jest jednym z badań, które pozwala na uwidocznienie patologii błony maziowej. Zaletami badania USG jest jego duża dostępność, bezpieczeństwo, brak przeciwwskazań oraz możliwość oceny zarówno struktur miękkich, jak i elementów kostnych, z dokładnym określeniem patologii stawowej jak: ilość i rodzaj płynu wysiękowego, wielkość przerostu błony maziowej, obecności zmian zwyrodnieniowych. W stawie kolanowym można stwierdzić również uszkodzenia łąkotek, struktur więzadłowych i ścięgien oraz obecność zbiornika płynu w dole podkolanowym (tzw. torbieli Bakera). Widoczna tylko nieprawidłowa błona maziowa w USG oceniana jest z jednej strony pod kątem morfologii, z drugiej pod kątem obecności i stopnia aktywności zmian zapalnych. W obrazie morfologicznym patologia błony maziowej widoczna jest w postaci różnego stopnia pogrubienia tkanki z jej bardzo różnorodnym ukształtowaniem i strukturą. Wstępnie możliwe jest różnicowanie zmian bardziej przewlekłych, mniej aktywnych lub ostrzejszych, bardziej aktywnych. W prezentacji przedstawiono różne możliwości obrazu USG świadczące o patologii błony maziowej. Wykorzystanie USG z opcjami przepływu pozwala w dalszej kolejności ocenić stopień aktywności zmian zapalnych. Wiadomo, że wraz ze wzrostem aktywności zapalenia zwiększa się liczba naczyń i intensywność przepływu w błonie maziowej. Zostanie omówiony sposób oceny obrazów USG pod tym kątem. W podsumowaniu przedyskutowane zostaną objawy ultrasonograficzne kwalifikujące pacjenta do synowektomii radioizotopowej oraz możliwość i wręcz konieczność

kontroli ultrasonograficznej podawania preparatu. Ponadto warto podkreślić, że znając obraz błony maziowej przed synowektomią, możliwa jest dość dokładna kontrola wyniku leczenia pacjenta.

12.

### **PRZEGLĄD APARATÓW USG DOSTĘPNYCH NA RYNKU – CO MOŻE DECYDOWAĆ O WYBORZE APARATU DO MONITOROWANIA INJEKCJI**

**Małgorzata Serafin-Król, Radosław Król**

Gabinety Lekarskie dr Król, Warszawa

Ze względu na dużą różnorodność sprzętu USG oraz firm zajmujących się dystrybucją aparatów, prezentacja obejmie wyliczenie większości z nich, jednak nie będzie możliwości szczegółowego odniesienia się do wszystkich dostępnych ultrasonografów. Przedstawione zostaną: ogólna charakterystyka oraz istotne parametry aparatów wpływające na zadowalające, dobre lub bardzo dobre monitorowanie na obrazie USG różnego rodzaju zabiegów. Można stwierdzić, że wszystkie dostępne aparaty pozwalają na monitorowanie w tzw. czasie rzeczywistym zabiegów nie tylko podczas iniekcji, ale także podczas większych operacji, co od wielu lat jest w dużym zakresie wykorzystywane. Im wyższej klasy aparat tym oczywiście lepsze obrazowanie, jednak do prawidłowego przeprowadzenia nakłucia nie jest to bezwzględnie konieczne, ponieważ klasa aparatu wiąże się także z innymi dodatkowymi opcjami obrazowania, które nie mają wpływu na kontrolowanie nakłucia.

13.

### **ZAPOBIEGANIE CHOROBY ZWYRODNIENIOWEJ STAWÓW BIODROWYCH I KOLANOWYCH POPRZEZ STOSOWANIE DIETY UBOGOTŁUSZCZOWEJ, Z WYŁĄCZENIEM FRAKCJI LDL**

**Lidia Kościelny**

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

Celem pracy jest przedstawienie wyników badań potwierdzających zależność między wysokim poziomem LDL, a rozwojem choroby zwyrodnieniowej stawów biodrowych i kolanowych. Wtórna choroba zwyrodnieniowa stawów może być wynikiem urazów oraz mechanicznych osiowych przeciążeń spowodowanych otyłością. Ryzyko zachorowania na chorobę zwyrodnieniową stawów biodrowych i kolanowych jest 7-krotnie większe u osób z nadwagą i otyłością. Stwierdza się zależność między BMI a objawami klinicznymi i radiologicznymi charakterystycznymi dla choroby zwyrodnieniowej stawów. Wzrostowi BMI o 1 kg/m<sup>2</sup> powyżej progu 27 kg/m<sup>2</sup> towarzyszy wzrost zachorowalności na chorobę zwyrodnieniową stawów biodrowych i kolanowych o 15%, głównie u kobiet. Nadwaga i otyłość koreluje się z zaburzeniem lipidogramu, wzrostem stężenia frakcji LDL. Tkanka tłuszczowa jest aktywnym narządem endokrynnym wydzielającym cytokiny prozapalne, adipokiny, leptynę, chemokiny odpowiedzialne za proces zapalny stawów, prowadzący do destrukcji chrząstki stawowej. U ponad 70% osób cierpiących na chorobę zwyrodnieniową stwierdza się nadwagę lub otyłość. Wdrożenie diety o niskim indeksie glikemii z eliminacją nasyconych kwasów tłuszczowych na korzyść nienasyconych kwasów tłuszczowych, prowadzi do uzyskania prawidłowej masy ciała, prawidłowego lipidogramu w surowicy krwi. Wyniki badań przeprowadzone na grupie 100 osób, wybranych losowo, potwierdzają wpływ diety ubogotłuszczowej na zmniejszenie bólów stawów biodrowych, kolanowych oraz zwiększenie aktywności fizycznej. Celem nadrzędnym jest redukcja aterogennej LDL, odpowiedzialnej za choroby układu sercowo-naczyniowego i rozwój choroby zwyrodnieniowej stawów.

14.

#### **ZESPOŁY BÓLOWE I INIEKCJE W ORTOPEDII. ANALIZA SKUTECZNOŚCI TERAPEUTYCZNEJ KOLAGENU W FORMIE INIEKCJI**

**Patrycja Szkutnik**

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM, Centralny Szpital Weteranów, Łódź

Ubytek kolagenu jest zjawiskiem naturalnym w procesie starzenia organizmu, jak również potęgowanym w przypadku różnych chorób – w tym choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS). W ciągu ostatnich kilkunastu lat przeprowadzono na świecie liczne i wielokierunkowe badania naukowe, których zadaniem było wyodrębnienie odpowiednich substancji zawierających w swoim składzie kolagen, wytworzenie preparatów leczniczych charakteryzujących się oczekiwaną skutecznością terapeutyczną w profilaktyce i leczeniu ChZS, bez pieczęstwem stosowania, jak również opracowaniem metod „dostarczenia” gotowego produktu do organizmu. Badania – od prób przeprowadzonych in vitro (badania laboratoryjne na zwierzętach, z wykorzystaniem metod inżynierii tkankowej w celu oceny efektów przeszczepu chrząstki, zastosowaniu różnych postaci kolagenu w przygotowaniu skafoldów itp.), do badań klinicznych wykonanych in vivo, potwierdzają skuteczność terapeutyczną nowych generacji preparatów medycznych zawierających kolagen. W kompleksowym leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów mogą one zająć należne im miejsce – zarówno w aspekcie działania przeciwbólowego, odzyskania sprawności funkcjonalnej, jak również wpływu na regenerację tkanek na poziomie molekularnym.

15.

#### **SKUTECZNOŚĆ LECZENIA ZAAWANSOWANYCH OBJAWÓW CHOROBY ZWYRODNIENIOWEJ STAWÓW (STADIUM III I IV) ORAZ ZAPALENIA STAWÓW Z WYKORZYSTANIEM TZW. „PŁYNEJ ENDOPROTEZY MAZI STAWOWEJ” ZAWIERAJĄCEJ TRÓJWYMIAROWY POLIAKRYLAMID I JONY SREBRA. DOŚWIADCZENIA WŁASNE PO OKRESIE ROCZNEGO STOSOWANIA**

**Artur Biel**

Przychodnia Ortopedyczno-Rehabilitacyjna REHEXPERT, Warszawa

Badaną grupę stanowiły 24 osoby w wieku 64-82 lata z III i IV stopniem gonartrozy w skali Kellgrena-Lawrenca i silnymi dolegliwościami bólowymi. Podano 3 iniekcje poliakryloamidu do chorego stawu w odstępnie 2 tyg. Po 3 iniekcjach zaobserwowano znaczące zmniejszenie dolegliwości bólowych i poprawę funkcji kolana u każdej osoby z grupy.

16.

#### **CZY PREPARATY INIEKCYJNE WYKORZYSTYWANE W LECZENIU CHORÓB I OBRAŻEŃ NARZĄDU RUCHU STOSUJE SIĘ TYLKO W FORMIE INIEKCJI?**

**Paweł Piątkowski**

Klinika Ortopedii i Traumatologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM w Łodzi

Wyższa Szkoła Biznesu i Nauk o Zdrowiu w Łodzi

Wyższa Szkoła Informatyki i Umiejętności w Łodzi

Jonoforeza (lub jontoforeza) jest zabiegiem polegającym na wprowadzeniu do tkanek zdysocjonowanych leków siłami pola elektrycznego. Proces ten zachodzi dzięki samorzutnemu rozpadowi w roztworach wodnych cząstek elektrolitów na jony. Nie każdy lek może być podawany w ten sposób.

Do jonoforezy stosowane są wyłącznie leki, które podlegają dysocjacji elektrolitycznej w wodzie. Preparat powinien mieć odpowiednie stężenie, tak, aby liczba jonów była jak największa, ponieważ wtedy odpowiednio wzrasta przewodnictwo elektryczne roztworu. Skuteczność wprowadzenia leku zależy od stopnia jego dysocjacji. Ta z kolei uzależniona jest od stopnia rozcieńczenia wodą, co oznacza, że należy stosować odpowiednio duże rozcieńczenia leków.

Wielkość cząsteczek leków musi umożliwiać przedostanie się ich przez barierę naskórka. Im mniejsze są jony, tym więcej się ich dostanie do skóry i wnuknie głębiej. Dodatkowo, na zwiększenie penetracji leku w dużym stopniu wpływają wzrost uwodnienia skóry oraz zwiększone ukrwienie w miejscu zastosowania. Dlatego korzystne jest przed zabiegiem jonoforezy wykonanie zabiegów np. naświetlania lampą sollux, DKF, zabiegu z zastosowaniem pola elektromagnetycznego wielkiej częstotliwości, masażu leczniczego czy też masażu w środowisku wodnym (wirowy, podwodny).

Stopień nagromadzenia leku w naskórku i w skórze właściwej warunkuje jego przedłużone działanie po zakończeniu zabiegu, które zachodzi na drodze powolnej dyfuzji do głębiej położonych tkanek może trwać nawet 2 doby.

Do podstawowych korzyści dla stosowania zabiegu w formie jonoforezy należy między innymi brak obciążenia układu pokarmowego, możliwość bezpośredniego oddziaływania na tkanki okołostawowe, połączenie efektu działania przeciwzapalnego i przeciwbólowego prądu galwanicznego z efektem podawanego leku, dokładna lokalizacja podania, a w przypadku ampulek precyzyjne dawkowanie substancji czynnej co umożliwia uzyskanie skuteczności terapeutycznej podobnej do standardowej iniekcji.

17.

### **WPLYW JEDNORAZOWEJ OKOŁOSTAWOWEJ INIEKCJI POCHODNYCH BETA METAZONU NA KRÓTKOTERMINOWE ZMIANY STĘŻEŃ ENDOGENNEGO KORTYZOLU I TESTOSTERONU U SPORTOWCÓW**

**Zbigniew Obmiński<sup>1</sup>, Wiesław Tomaszewski<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Instytut Sportu-Państwowy Instytut Badawczy, Zakład Endokrynologii, Warszawa

<sup>2</sup> Wyższa Szkoła Biznesu i Nauk o Zdrowiu w Łodzi

**Wstęp.** W okresie bardzo intensywnych treningów u wyczynowych sportowców mogą pojawiać się stany zapalne stawów kończyn dolnych lub górnych spowodowane kumulacją przeciążeń fizycznych i zbyt krótkimi przerwami na potreningową restytucję. Takie sytuacje występują najczęściej w czasie powtarzających się 2-3 tygodniowych obozów kondycyjnych, gdzie zawodnicy prawie codziennie trenują około 3 godzin. W bieżącej kontroli stanu fizjologicznego powszechnie stosuje się codzienne oznaczanie we krwi kapilarnej spoczynkowy poziom hormonów steroidowych, kortyzolu (C) i testosteronu (T) regulujących metabolizm wysiłkowy oraz aktywność enzymu kinazy kreatynowej (CK), której poziom we krwi sygnalizuje stopień mikro-uszkodzeń błony komórkowej mięśni szkieletowych. Te rutynowe badania ujawniają niekiedy uboczny efekt terapeutycznego stosowania iniekcji sterydami w celu likwidacji stanu zapalnego w stawach.

**Materiał i metody.** W okresie ostatnich 12 lat biochemicznego monitorowania codziennych treningów u zawodników i zawodniczek judo w czasie obozów odnotowano po 8 przypadków u każdej płci jednorazowych iniekcji okołostawowych z użyciem preparatu Diprophos. Po iniekcji sportowcy znacznie ograniczyli aktywność fizyczną przez okres 3-4 dni, aż do znacznego ustąpienia stanu zapalnego i bólu. W niniejszej pracy zaprezentowano dynamikę zmian endogennych hormonów oraz aktywność enzymu CK w dniu poprzedzającym iniekcję, a następnie w kolejnych 4 dniach.

**Wyniki.** U obu płci następnego dnia po iniekcji odnotowano bardzo znaczące zahamowanie aktywności wydzielniczej kory nadnerczy, co przejawiało się spadkiem średniego stężenia C w osoczu, z 891 do 37 nM/L u kobiet i z 611 do 50nM/L u mężczyzn. W kolejnych dniach stężenia hormonu progresywnie wzrastały, osiągając w 4 dniu wartości odpowiadające zakresowi fizjologicznemu, 563 i 466 nM/L odpowiednio u kobiet i mężczyzn. Podobnie u obu płci, w okresie 4 dni ograniczonej aktywności obserwowano stopniową normalizację CK do wartości referencyjnych. Odmienne dla obu płci było zachowanie endogenne T w osoczu. U mężczyzn jednorazowa iniekcja nie wywołała widocznych zmian androgeny, podczas gdy u kobiet, wraz z obniżeniem stężenia C, odnotowano drastyczny spadek T, średnio z 2,14 do 0,23 Nm/L, a w kolejnych dniach notowano stopniowy wzrost hormonu, jednak nie do wartości wyjściowej.

**Wnioski.** Jednorazowa iniekcja przeciwzapalnym sztucznym kortykoidem na parę dni hamuje hormonalną czynność kory nadnerczy, prawdopodobnie poprzez zahamowanie wydzielniczej funkcji przysadki mózgowej (ACTH). U kobiet po iniekcji, podobne co do kierunku zmiany obu hormonów stanowią potwierdzenie dawno znanego faktu, że androgeny są u tej płci głównie pochodzenia nadnerczowego.



18.

## LECZENIE PRZECIWBÓLOWE CHORÓB I OBRAŻEŃ NARZĄDU RUCHU Z WYKORZYSTANIEM LEKÓW INIEKCYJNYCH

**Małgorzata Malec-Milewska**

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii CMKP, Warszawa

Rozpoczynając leczenie przeciwbólowe warto zadać sobie następujące pytania.

**Dlaczego boli?** – Ból krzyża jest najczęściej spowodowany chorobami kręgosłupa, ale może być również promieniowaniem z raka trzustki.

**Od kiedy boli?** – Uzyskując odpowiedź na to pytanie wiemy czy mamy do czynienia z bólem ostrym czy przewlekłym.

**Jak boli?** – Uzyskując odpowiedź na to pytanie możemy się zorientować jaki jest patomechanizm bólu. Leki będą skuteczne jeżeli zastosujemy właściwe w danym rodzaju bólu.

**Gdzie boli?** – Odpowiedź na to pytanie pozwoli dobrać lek najlepiej penetrujący do miejsca bólu a uniknąć leku, który w dane miejsce nie dociera.

**Na ile boli?** – Odpowiedź na to pytanie pozwala dobrać leki z odpowiedniego szczebla drabiny analgetycznej, oraz uzyskać informacje o skuteczności terapii.

**Jakie są inne charakterystyczne cechy bólu?** – Przykładowo: Ból w narządzie ruchu, który ulega nasileniu podczas ruchu i ustępuje podczas odpoczynku jest bólem przeciążeniowym, somatycznym – mechanicznym, natomiast ból, który nie ustępuje w spoczynku i nasila się w nocy jest bólem zapalnym.

***Uwaga:** Z uwagi na ważność, interdyscyplinarność i aktualność tematu – pełny tekst wystąpienia został opublikowany na kolejnych stronach.*

## LECZENIE PRZECIWBÓLOWE CHORÓB I OBRAŻEŃ NARZĄDU RUCHU Z WYKORZYSTANIEM LEKÓW INIEKCYJNYCH

**Małgorzata Malec-Milewska**

Klinika Anestezjologii I Intensywnej Terapii CMKP

### WPROWADZENIE

Zespoły bólowe narządu ruchu są najczęściej występującym rodzajem bólu przewlekłego. Mogą być one wynikiem powtarzanych przeciążeń i mikrourazów tkanek miękkich, choroby zwyrodnieniowej stawów, układowych chorób tkanki łącznej, procesów zapalnych, osteoporozy, fibromialgii, choroby nowotworowej lub urazów. Najczęściej ból w narządzie ruchu jest wynikiem choroby zwyrodnieniowej stawów OA – *osteoartrza* (ponad 80% populacji ludzi po 50 roku życia ma już radiologiczne zmiany w stawach) i choroby kręgosłupa a zwłaszcza jego dolnego odcinka LBP – *low back pain*. Kręgosłup jest najczęstszą lokalizacją zmian zwyrodnieniowo-zniekształcających. Zmiany mogą dotyczyć krążków międzykręgowych (*spondylosis*) i/lub stawów międzywyrostkowych (*spondyloarthrosis*).

Głównymi czynnikami ryzyka rozwoju bólu w narządzie ruchu są: wiek, płeć żeńska, predyspozycje genetyczne i współistniejąca depresja/ lek. Ból w narządzie ruchu należy do tzw. bólu receptorowego. Często ma on również charakter zapalny, dlatego wymaga dołączenia (w okresach zaostrzenia dolegliwości bólowych) leków z grupy niesteroidowych przeciwzapalnych – NLPZ. U 30-40% chorych z bólem w narządzie ruchu współistnieje również ból o typie neuropatycznym, ponieważ stan zapalny, generować może powstanie tego rodzaju bólu, nawet bez strukturalnego uszkodzenia nerwów. Fakt ten musimy uwzględnić w terapii, a daje on podstawy do włączenia leków przeciwdepresyjnych (zwłaszcza duloksetyny) i przeciwdrgawkowych (gabapentyny / pregabaliny).

Większość chorych z bólem w narządzie ruchu to chorzy w wieku podeszłym. Trudności w terapii bólu w tej grupie wiekowej wynikają z jednej strony z problemów w komunikacji (zaburzenia funkcji poznawczych) z drugiej strony z obawy przed interakcjami, nietolerancją leków i działaniami niepożądanymi wynikającymi z wielochorobowości, politerapii i pogarszającej się funkcji narządów (nerki, wątroba). Sukces terapii zależy od dobrej oceny bólu (patomechanizmu, natężenia, charakteru, lokalizacji) i indywidualizacji terapii dla każdego pacjenta.

Leczenie bólu przewlekłego zwykle rozpoczynane jest w sposób chaotyczny przez samego pacjenta, który bazuje na własnych doświadczeniach oraz na podpowiedziach osób z najbliższego otoczenia. Eksperymentowanie z terapią jest przyczyną wielu groźnych powikłań oraz uprzedzeń. Z drugiej strony lekarze często lekceważą ból, interpretując go jako objaw starości a obawy przed powikłaniami terapii przekładają nad cierpienie, którego doznaje pacjent. Mnogość chorób towarzyszących oraz występowanie bólu z różnych układów powoduje polipragmatyzę, która związana jest z większym i zauważalnym odsetkiem objawów niepożądanych, większą toksycznością i licznymi interakcjami. Zmiana wrażliwości i odpowiedzi na farmaceutyki nakazuje indywidualizację terapii, dostosowanie jej do aktualnego zapotrzebowania, starając się minimalizować skutki uboczne. Zawsze należy mieć na uwadze nasilenie objawów chorobowych przez leki stosowane z innych powodów. Częstym zjawiskiem jest leczenie bólów wywodzących się z różnych układów przez wielu lekarzy, co prowadzi do nieporozumień, ordynowania leków z tych samych grup, a dzieje się to ze szkodą dla pacjenta. Do najczęstszych działań niepożądanych pojawiających się podczas terapii wielolekowej należą: zaburzenia poziomu glukozy, wahania ciśnienia tętniczego krwi, zaburzenia rytmu serca, nasilenie niewydolności krążenia, objawów depresji i lęku, zmiana progu drgawkowego, zatrzymanie lub nietrzymanie moczu, zaburzenia równowagi, upadki, zaburzenia krzepnięcia krwi i zaparcie stolca.

### LECZENIE

Obraz kliniczny choroby zwyrodnieniowej stawów zależy od lokalizacji zmian i stopnia zaawansowania choroby. Podstawowe objawy OA to ból przewlekły z okresowymi zaostrzeniami, sztywność i ograniczenie ruchomości stawu oraz jego deformacja. Celem leczenia OA jest zmniejszenie bólu, poprawa ruchomości stawu, zwolnienie postępu choroby, zmniejszenie niesprawności i poprawa jakości życia. Leczenie powinno być wielokierunkowe i obejmować zarówno metody nefarmakologiczne, jak i farmakologiczne a jeśli istnieją wskazania to również metody interwencyjne (blokady, blokady dostawowe i okołostawowe, termolezje) a w zaawansowanym okresie choroby również leczenie chirurgiczne. Leczenie powinno uwzględniać występujące u chorego czynniki ryzyka OA (otyłość, rodzaj aktywności fizycznej, wady wrodzone), oraz ogólne czynniki ryzyka (wiek, płeć, współistniejące choroby, stosowane leki, stopień natężenia bólu i stopień niepełnosprawności). Naturalny przebieg choroby i oczekiwania pacjenta zmieniają się w czasie, tak więc leczenie nie powinno opierać

się na sztywnych zasadach a być okresowo weryfikowane i dostosowywane do aktualnej sytuacji i oczekiwań chorego.

## LECZENIE NIEFARMAKOLOGICZNE

Leczenie zawsze rozpoczynamy od ogólnych zaleceń dotyczących: uregulowania trybu życia, prawidłowego żywienia (prawidłowy metabolizm chrząstki stawowej wymaga stałego dowozu substancji odżywczych takich jak: glukoza aminokwasy, witaminy, mikroelementy, nienasycone kwasy tłuszczowe), leczenia otyłości, unikania nadmiernych obciążeń oraz stosowania ćwiczeń poprawiających siłę mięśniową i zakres ruchu (ćwiczenia ogólnousprawniające, spacer, zwłaszcza *nordic walking*, basen, ćwiczenie w wodzie). Ważna jest właściwa korekta złej biomechaniki stawu i korekta wad postawy. W zaawansowanym okresie choroby zaleca się stosowanie lasek, kul łokciowych w celu odciążenia chorego stawu. Korzystne działanie przeciwbólowe uzyskać możemy również przez poprawę ukrwienia tkanek i obniżenie napięcia mięśniowego poprzez: laseroterapię, jontoforezę z użyciem NLPZ, elektroterapię, ultradźwięki, pole magnetyczne, akupunkturę czy krioterapię.

## FARMAKOTERAPIA

W farmakoterapii bólu u wszystkich pacjentów z bólem w narządzie ruchu, niezależnie od wieku podstawę stanowi drabina analgetyczna WHO. Pomimo tego, że została opracowana w 1986 roku z pewnymi zmianami i modyfikacjami obowiązuje do dziś. Istotą drabiny analgetycznej jest systematyczne włączanie lub zamiana analgetyków w zależności od nasilenia bólu mierzonego w 11 punktowej skali numerycznej NRS, w której 0 oznacza zupełny brak bólu natomiast 10 ból najsilniejszy do wyobrażenia. Leki z pierwszego szczebla drabiny analgetycznej służą do leczenia bólu w skali NRS poniżej 5, leki z drugiego stopnia do leczenia bólu w skali NRS poniżej 7, leki z III stopnia drabiny analgetycznej stosowane są w bólu powyżej 7. Leki dobierane są również adekwatnie do mechanizmu bólu, zwraca się uwagę na stopień wydolności nerek i wątroby. Na każdym stopniu stosowane są leki wspomagające i redukujące objawy niepożądane. Dużą korzyść możemy również uzyskać właściwie łącząc leki przeciwbólowe i koanalgetyki. Możemy wtedy wykorzystać wszystkie dodatkowe cechy stosowanych leków, a redukując ich dawki ograniczyć ryzyko działań niepożądanych, co ma szczególne znaczenie w terapii chorych geriatrycznych. Łączymy ze sobą leki mające wspólna farmakokinetykę ale różną farmakodynamikę, czyli różne mechanizmy działania.

Korzystne połączenia lekowe to:

- NLPZ + paracetamol/metamizol
- Paracetamol + metamizol
- NLPZ + SYSADOA (chondroityna, glukozamina) – redukcja zapotrzebowanie na NLPZ w OA stawu kolanowego.
- NLPZ systemowy + NLPZ miejscowy
- NLPZ/paracetamol + opioid z II lub III stopnia (**np. deksketoprofen z tramadolem** i **paracetamol z tramadolem**, które wykazują synergizm hiperaddycyjny) z wykluczeniem połączenia diklofenaku i morfiny, ponieważ diklofenak blokuje metabolizm morfiny do jej nie aktywnego metabolitu oraz paracetamolu z kodeiną, ponieważ kodeina zaburza wchłanianie paracetamolu.
- Opioid + opioid – z wykluczeniem: dwóch z II stopnia, II stopnia z III stopniem, opioidów wykazujących dodatkowy mechanizm serotoninowy oraz buprenorfiny i oksykodonu, ponieważ leki te działają przeciwnie na receptor kappa.
- Opioid + lek przeciwdepresyjny + lek przeciwdrgawkowy + lek działający powierzchniowo (np. 5% ludo-kaina, 8% kapsaicyna) – połączenie leków do leczenia bólu neuropatycznego.

Przykładowo w:

- OA: NLPZ (w chwili zaostrzenia dolegliwości bólowych) + opioid (przy natężeniu bólu NRS>5) + SYSADOA + duloksetyna
- LBP (ból dolnego odcinka kręgosłupa): Paracetamol + NLPZ (w chwili zaostrzenia dolegliwości bólowych) + opioid (przy natężeniu bólu NRS>5) + miorelaksant (baklofen, tizanidyna, metakarbamol, benzodwazeiny)

UWAGA: Z grupy miorelaksantów wycofano w 2015 myolastan a w 2018 flupirytynę. Tolperizon/mydokalm ma wskazania tylko do leczenia spastyczności poudarowej. Nie działa jako obwodowy miorelaksant. Nie ma dowodów naukowych na to, że witaminy z grupy B działają neuroprotekcynie. Stosowane w nadmiarze działają neurodestrukcyjnie.

Ideą przewodnią drabiny jest racjonalny synergizm – łączenie leków, eliminowanie leków, które osiągnęły maksymalne dawki i zamiana ich na leki o większym potencjale analgetycznym:

- I stopień – Analgetyki nieopiodowe + leki wspomagające
- II stopień – Opioidy z II stopnia drabiny + analgetyki nieopiodowe + leki wspomagające
- III stopień – Opioidy z III stopnia drabiny + analgetyki nieopiodowe + leki wspomagające

Analgetyki nieopiodowe to: paracetamol, metamizol i niesteroidowe leki przeciwzapalne NLPZ

Opioidy z II stopnia drabiny to: tramadol, kodeina i dihydrokodeina. Nowością wprowadzoną w ostatnich latach jest możliwość zastosowania niskich dawek silnych opioidów (np. do 30 mg morfiny, do 20 mg oksykodonu/dobę), zamiast słabych opioidów na II szczeblu drabiny. **W bólu w narządzie ruchu najczęściej stosowanym opioidem na II stopniu drabiny analgetycznej jest tramadol.**

Opioidy z III stopnia drabiny to: buprenorfina, tapentadol, oksykodon, morfina, fentanyl, metadon. **W bólu w narządzie ruchu najczęściej stosowanymi opioidami na III stopniu drabiny analgetycznej są: buprenorfina, tapentadol i oksykodon.**

Leki wspomagające i adiuwantowe to: leki przeciwwymiotne, na zaparcia, nasenne, przeciwdepresyjne (**zwłaszcza duloksetyna**), przeciwpadaczkowe (**zwłaszcza gabapentyna/pregabalina**), steroidy, miorelaksanty, SYSADOA, działające powierzchniowo (**5% lidokaina, 8% kapsaicyna**).

Do tzw. wolno działających leków objawowych stosowanych w OA – SYSADOA (*symptomatic slow acting drugs of osteoarthritis*) zaliczamy siarczan glukozaminy i siarczan chondroityny (składniki glikoaminoglikanów substancji podstawowej chrząstki stawowej i płynu stawowego). Metaanaliza badań klinicznych dotyczących łącznego długotrwałego stosowania w. w. substancji w OA stawów kolanowych wykazuje, że zmniejszają one objawy podmiotowe choroby, redukują zapotrzebowanie na NLPZ, nie wykazują jednak działania regenerującego chrząstkę stawową. Dane na temat skuteczności leków w chorobie zwyrodnieniowej stawu biodrowego są niejednoznaczne i wymagają dalszych badań. Dalszych badań wymaga również oszacowanie wpływu tych leków na strukturę stawu. Siarczan glukozaminy do 1500 mg/dobę i siarczan chondroityny do 2000 mg/dobę (leki – nie suplementy diety) są dobrze tolerowane przez pacjentów i wykazują niewielką ilość objawów niepożądanych.

Dostępne dane literaturowe na temat wpływu nie podlegających zmydłaniu olejów z awokado i soi (piaskledyna) na dolegliwości bólowe i redukcję zapotrzebowania na NLPZ nie pozwalają na wyciągnięcie ostatecznych wniosków pomimo tego, że istnieją badania randomizowane donoszące o dobrym efekcie tych leków przy długotrwałym wielomiesięcznym stosowaniu.

Właściwa farmakoterapia jest skuteczna u 85% chorych, pod warunkiem, że lek dopasujemy do mechanizmu powstawania bólu

Tabela 1. Analgetyki a patomechanizm powstawania bólu			
Typ bólu		Mechanizm	Leki
Nocyceptywny	Somatyczny	Mechaniczny, termiczny lub chemiczny bodziec	Paracetamol, NLPZ, opioidy, steroidy
	Trzewny	Trzewne uszkodzenie	NLPZ, opioidy, spazmolityki
	Zapalny	Zlokalizowany stan zapalny	NLPZ, steroidy
Neuropatyczny	Kauzalgia (neuralgia, radikulopatia, uszkodzenie nerwów)	Uszkodzenie nerwów obwodowe lub centralne	Leki przeciwdrgawkowe, opioidy, antydepresanty
	Ból funkcjonalny (fibromialgia, jelito drażliwe)	Dysregulacja przekaźnictwa nerwowego	Antydepresanty, leki przeciwdrgawkowe, opioidy, kannabinoidy

### Paracetamol (acetaminofen)

Pomimo tego, że paracetamol został odkryty ponad sto lat temu i jest szeroko stosowany w leczeniu od ponad 50 lat mechanizm jego działania w dalszym ciągu nie został do końca wyjaśniony. Prawdopodobnie działa on głównie ośrodkowo poprzez: hamowanie syntazy tlenu azotu, aktywowanie układu opioidowego, serotoninowego i kanabinoidowego (CB1). Nadal dyskutowany jest wpływ paracetamolu na syntezę prostaglandyn na poziomie OUN.

Paracetamol jest popularnym i często stosowanym lekiem przeciwgorączkowym i przeciwbólowym na świecie, głównie ze względu na niewielkie ryzyko wywołania działań niepożądanych ze strony przewodu

pokarmowego w porównaniu z NLPZ-ami. Głównymi wskazaniami do zastosowania paracetamolu jest ból ostry pooperacyjny/pourazowy, ból towarzyszący chorobie nowotworowej oraz ból w narządzie ruchu o podłożu somatycznym-mechanicznym o natężeniu poniżej 5 w 11 punktowej skali numerycznej bólu (NRS), jeżeli lek jest stosowany w monoterapii. W bólu o wyższym natężeniu musi być połączony z opioidami a w bólu zapalnym z NLPZ. Paracetamol jest lekiem nieskutecznym w bólu zapalnym, trzewnym i neuropatycznym.

#### **Bezpieczeństwo stosowania/przeciwwskazania:**

Paracetamol przyjmowany w zakresie dawki terapeutycznej u pacjenta z wydolną wątrobą jest dobrze tolerowany i powoduje niewielkie działania uboczne. Działanie toksyczne występuje przede wszystkim w następstwie przedawkowania lub przewlekłego stosowania, bowiem metabolizm paracetamolu odbywa się głównie w wątrobie (lek metabolizowany jest przez 6 CYP-ów zwłaszcza CYP1A2). Należy zachować ostrożność w stosowaniu paracetamolu w przypadku osób z czynną chorobą wątroby, długotrwale nadużywających alkohol i z niedoborami glutationu (wygłodzenie, niedożywienie), zakażenie HIV. Należy pamiętać, że dawka 4 g/dobę może być zbyt wysoka dla chorych z niską masą ciała, a także u chorych o zwiększonym ryzyku działania hepatotoksycznego paracetamolu po zastosowaniu łącznym leku z induktorami enzymów CYP450 (rifampicyną, fenytoiną, karbamazepiną, barbituranami i flukonazolem). Ryzyko powikłań toksycznych po zastosowaniu paracetamolu jest wyższe u chorych z: chorobą nowotworową, zapaleniem wątroby typu C, marskością wątroby, niedożywionych, zakażeniem HIV i u alkoholików. Należy także pamiętać o znacznym ryzyku interakcji między paracetamolem i warfaryną, a skutkiem tej interakcji może być wzrost ryzyka krwawień. Paracetamol wchodzi w niekorzystne interakcje ze środkami antykoncepcyjnymi, które skracają jego okres półtrwania do 30 minut (brak efektu przeciwbólowego). Paracetamol wykorzystywany jest również w leczeniu gorączki. Ostrożność należy jednak zachować u chorych odwodnionych, ponieważ może dojść do upośledzenia diurezy (paracetamol hamuje aktywność reninową osocza, dlatego można go zastosować dopiero po nawodnieniu chorego).

#### **Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)**

Główny mechanizm ich działania polega na blokowaniu syntezy prostaglandyn, poprzez wpływ na cyklooksygenazy: konstytutywną (COX1) i indukowaną (COX2). COX1 występuje w organizmie człowieka w warunkach fizjologicznych (płytki krwi, śluzówka żołądka, nerki, endotelium) i bierze udział w przemianie kwasu arachidonowego do prostaglandyny E2 i I2. Działa cytoprotekcyjnie na przewód pokarmowy, wpływa korzystnie na przepływ krwi w nerkach, oraz reguluje funkcję płytek krwi. COX2- powstaje najczęściej w następstwie działania endotoksyny lub cytokin pozapalnych (IL1, TNF- $\alpha$ ). Jest odpowiedzialna za powstawanie prostaglandyn indukujących wzrost przepuszczalności naczyń, obrzęk i ból. Należy pamiętać, że COX2 występuje także w warunkach fizjologicznych w: OUN, komórkach kanalików nerkowych, gdzie zawiaduje prawidłową funkcją układu renina-angiotensyna-aldosteron. Obecność COX2 stwierdzono także w obszarze gojącego się owrzodzenia przewodu pokarmowego oraz w trakcie zapalenia indukowanego infekcją *Helicobacter pylori*. W 2002 roku odkryto kolejną cyklooksygenazę, którą nazwano COX3. Jest ona izomerem COX1 i występuje m.in. w strukturach OUN, a jej aktywność jest hamowana przez niskie stężenie metamizolu i niektórych NLPZ np. diklofenaku. Poza wpływem na cyklooksygenazy, NLPZ wykazują także efekt hamowania czynnika jądrowego NF- $\kappa$ B, regulującego proces transkrypcji genowych wszystkich pozapalnie działających cytokin. Efekt przeciwzapalny NLPZ jest związany również z aktywacją przez tą grupę leków układu lipoksyn (zwłaszcza lipoksyny A), które są endogennymi mediatorami przeciwzapalnymi. NLPZ mają również zdolność hamowania ekspresji NOS (syntazy tlenu azotu), a także mogą hamować syntezę selektyn oraz wpływać na apoptozę komórek uczestniczących w progresji zapalenia. Niektóre NLPZ wykazują zdolność hamowania przechodzenia leukocytów przez ścianę naczynia do miejsca zapalenia w tkankach (nimesulid, diklofenak, ketoprofen, meloksykam). Nimesulid także zmniejsza przyleganie neutrofilów do śródbłonka oraz zmniejsza produkcję wolnych rodników tlenowych, przez co hamuje obumieranie chondrocytów. Hamuje również aktywność kolagenazy, enzymu degenerującego chrząstkę stawową (zalecany w zaostrzeniu choroby zwyrodnieniowej stawów i zapaleniu mięzi zęba). Nimesulid hamuje także transmisję nadrdzeniową i chronifikację bólu. Kwas acetylosalicylowy, ketoprofen i naproksen hamują wydzielanie elastazy wydzielanej przez neutrofile w miejscu zapalenia, a lornoksykam (xeforapid) i nimesulid hamują produkcję interleukiny 1 i 6 i TNF- $\alpha$ , a także silnie hamuje NOS. NLPZ mogą zwiększać uwalnianie  $\beta$ -endorfin (zwłaszcza ibuprofen). Mają też zdolność do modulacji nadrdzeniowych szlaków cholinergicznym (zwłaszcza ketoprofen i deksketoprofen).

#### **Wybór NLPZ:**

NLPZ są najczęściej stosowanymi lekami nie tylko w terapii bólu, ale również w praktyce klinicznej. Po to, aby zwiększyć korzyści terapeutyczne i zminimalizować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych należy

zdać sobie sprawę, że wybór NLPZ nie powinien być przypadkowy i musi on uwzględniać nie tylko wszystkie znane ich mechanizmu działania, ale i stan ogólny pacjenta. U chorych w wieku podeszłym wybieramy formy leków o krótkim okresie półtrwania w surowicy krwi (większe bezpieczeństwo przy pogarszającej się z wiekiem funkcji nerek). Stosujemy je w minimalnej skutecznej dawce, tak krótko jak tylko jest to możliwe oraz łączymy z NLPZ miejscowymi, co pozwala na zredukowanie dawki leku, który stosujemy systemowo. U chorych z patologią układu krążenia wybieramy te, które są stanowią mniejsze ryzyko rozwoju niewydolności krążenia i zaostrzenia choroby wieńcowej, pamiętając jednak o fakcie, że wszystkie NLPZ poza niską kardioprotekcyjną dawką aspiryny są kardiotoksyczne.

#### **Bezpieczeństwo stosowania:**

NLPZ pomimo tego, że są obciążone wieloma działaniami niepożądanymi, niekorzystnymi zwłaszcza dla chorych w wieku podeszłym są przez pacjentów postrzegane jako bezpieczne. Jednak ryzyko powikłań, często groźnych dla życia, jest wysokie (dodatkowo rośnie ono po przekroczeniu maksymalnych dawek lub stosowaniu łącznie więcej niż jednego NLPZ-u). Dotyczy to zwłaszcza ryzyka rozwoju niewydolności krążenia, niewydolności nerek i krwawienia z p. pokarmowego. Największe ryzyko uszkodzenia śluzówki przewodu pokarmowego wykazują: piroksydam, indometacyna, ketoprofen i naproksen (ten ostatni zwłaszcza w stosunku do dolnego odcinka przewodu pokarmowego – naturalne działanie przeciw płytkowe). NLPZ obniżają skuteczność działania wszystkich grup leków hipotensyjnych, pogłębiając jednocześnie ich efekt nefrotoksyczny. Stosowanie ich łącznie z aspiryną budzi wiele wątpliwości (antagonizowanie przeciw płytkowego działania aspiryny). Jeżeli takie połączenie jest konieczne wybieramy formy leków silniej blokujące COX2, lub o bardzo krótkim okresie półtrwania w surowicy krwi, choć wyniki badań są często kontrowersyjne. Wydaje się, że w najmniejszym stopniu efekt przeciw płytkowy aspiryny z leków z I stopnia drabiny analgetycznej odwracają: paracetamol, ketoprofen/ dekaketoprofen i diklofenak a najbardziej naproksen, piroksydam, indometacyna, ibuprofen, metamizol; wobec nimesulidu i celekoksybu wyniki badań są kontrowersyjne. Stosowanie NLPZ w skojarzeniu z aspiryną, glikokortykosteroidami (GKS) lub doustnymi dwufosfonianami zwiększa ryzyko owrzodzeń żołądka i dwunastnicy oraz krwawień z górnego odcinka p. pokarmowego. W przypadku skojarzenia NLPZ z GKS najmniejsze ryzyko związane jest ze stosowaniem deksametazonu. Wynika to głównie z faktu, że lek ten nie posiada aktywności mineralokortykoidowej. Zwiększone ryzyko krwawień z p. pokarmowego opisywano również u pacjentów leczonych NLPZ w skojarzeniu z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny – SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitors*) i inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny- SNRI (*serotonin noradrenaline reuptake inhibitors*), które zmniejszają wychwyt zwrotny serotoniny przez płytki krwi, pogarszając ich zdolności zlepne. Ryzyko krwawień jest też wyższe u chorych przyjmujących preparaty heparyny, także drobnocząsteczkowe. Stosowanie NLPZ z doustnymi antykoagulantami zwiększa 6-13x ryzyko wystąpienia krwawiącego wrzodu żołądka i dwunastnicy, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym i u pacjentów, u których wartość wskaźnika INR (*international normalized ratio*) jest niestabilna. NLPZ mogą wpływać na farmakokinetykę doustnych antykoagulantów, między innymi poprzez wypieranie tych ostatnich z połączeń z albuminami. Większość NLPZ charakteryzuje się wysokim stopniem wiązania z albuminami (97- 99,5%). U chorych z patologią naczyń wieńcowych i mózgowych nie zaleca się stosowania diklofenaku i aceklofenaku ze względu na zwiększone ryzyko ostrego udaru mózgu i zawału mięśnia sercowego (komunikat bezpieczeństwa leków).

#### **Wskazania:**

NLPZ mają przede wszystkim zastosowanie w leczeniu bólu ostrego pooperacyjnego i pourazowego, miesiączkowego i migrenowego oraz bólu przewlekłego w chorobie nowotworowej (przerzuty do kości) oraz przewlekłego bólu zapalnego w narządzie ruchu, choć tam powinny być stosowane tylko w okresach zaostrzeń, nie przewlekłe. Wyjątkiem jest ból zapalny np. zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK). NLPZ stanowią ważny element uśmierzania bólu w narządzie ruchu. NLPZ wykazują synergizm działania z paracetamolem, metamizolem, analgetykami opioidowymi, a w chorobie zwyrodnieniowej stawów z glukozaminą, chondroityną (lekami nie suplementami diety) i duloksetyną.

#### **Drogi podawania NLPZ:**

W terapii bólu przewlekłego optymalną drogą podawania leków jest droga doustna (przy zachowaniu maksymalnych dopuszczalnych dawek) i droga miejscowa. Droga doodbytnicza ze względu na środowisko alkaliczne w bańce odbytnicy (NLPZ, w większości to słabe kwasy) jest powodem zmniejszonego wchłaniania a długi okres latencji słabszego efektu przeciwbólowego. Droga dożylna zarezerwowana jest do stosowania NLPZ w bólu ostrym (pooperacyjnym i pourazowym), pamiętając jednak o bardzo krótkim czasie ich działania po podaniu w formie bolusa (maksymalne stężenie uzyskują w surowicy krwi po 5 minutach, ale po kolejnych 30

minutach stężenie ich spada poniżej terapeutycznego) długi efekt przeciwbólowy uzyskamy tylko stosując leki w stałym wlewie dożylnym. Czas trwania wlewu nie powinien być dłuższy niż 12h (optymalnie 8h) ze względu na stabilność leków w roztworze. Ketoprofen i deksketoprofen to leki światłoczułe, dlatego wlew musi być prowadzony przez ciemną strzykawkę i ciemny dren. Nie zalecana jest droga podawania NLPZ domięśniowa ze względu na krótki czas działania i słabo kontrolowane wchłanianie.

#### ***NLPZ stosowane miejscowo:***

Wszystkie struktury stawowe poza chrząstką są bardzo bogato unerwione, dlatego ból w narządzie ruchu cechuje zwykle duże natężenie. Główną rolę w procesie powstawania obwodowego bólu zapalnego, odgrywają prostaglandyny, dlatego też NLPZ, których podstawowy mechanizm działania polega na blokowaniu ich syntezy stanowią ważny składnik w leczeniu tego rodzaju bólu. Stężenie NLPZ, jakie uzyskuje on w surowicy krwi wyznacza jego działanie przeciwbólowe a stężenie leku w stawie wyznacza jego działanie przeciwzapalne. NLPZ podawane systemowo uzyskując wysokie stężenie w surowicy krwi stanowią ryzyko poważnych powikłań ze strony układu krążenia, przewodu pokarmowego, nerek i wątroby. Interesujące wydaje się zwrócenie uwagi na miejscowe podawanie NLPZ, jako formę leczenia wspomagającą efekt przeciwbólowy i przeciwzapalny. NLPZ podawane miejscowo stosowane są zazwyczaj przez okres kilku tygodni. Wykorzystuje się ich efekt w ostrych bólach mięśniowo-szkieletowych, głównie pourazowych. Liczne badania kliniczne dowiodły, że po podaniu NLPZ miejscowo na skórę stężenie leku w surowicy osiąga zaledwie 5-15% wartości tego stężenia, które uzyskujemy po podaniu systemowym natomiast pewna ilość leku penetruje do mazi stawowej i błony maziowej. Penetrację leków można znacząco poprawić przy pomocy ultradźwięków i jontoforezy. Koncentracja NLPZ po podaniu przezskórnym jest w chrząstce stawowej i łątkach 4-7 krotnie większa, a w pochewkach ścięgniętych i w kaletkach maziowych nawet kilkadziesiąt razy większa niż po podaniu NLPZ drogą doustną. Współczynnik NNT dla NLPZ stosowanych powierzchniowo wynosi 3,9 dla zespołów bólu ostrego i 3,1 dla bólu przewlekłego. Współczynnik terapeutyczny NNT oznacza ilu chorym należy zastosować dany lek, aby u jednego uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny. W terapii bólu korzystne są leki, które uzyskują NNT ok. 3. Spośród NLPZ lepszą penetracją przez skórę cechują się żele i mikroemulsje niż kremy i maści. NNT np. dla ketoprofenu wynosi 2,2, dla diklofenaku 3,8 a przykładowo NNT dla indometacyny wynosi 10, (czyli lek wykazuje słabą penetrację przez skórę). Preparaty ketoprofenów powinny być przepisywane na receptę, ponieważ są to leki fototoksyczne, czyli posmarowanych miejsc nie należy ekspozycjonować na działanie światła słonecznego – należy o tym poinformować pacjenta. Osoba smarująca po wykonaniu zabiegu musi dokładnie umyć dłonie, ponieważ u niej również może dojść do reakcji alergicznej po ekspozycji na światło słoneczne. Dobrą penetrację przez skórę wykazuje również etorenamat (traumon). Dodatkowo jako jedyny może być on stosowany pod opatrunek okluzyjny oraz działa przeciwobrzękowo. Wszystkie NLPZ stosowane miejscowo powinny być aplikowane kilkakrotnie w ciągu dnia. W bólu przewlekłym z towarzyszącym procesem zapalnym celowym wydaje się połączenie terapii miejscowej z NLPZ podanym drogą doustną. Połączenie obu dróg podania zapewni właściwą penetrację leku do wszystkich struktur stawowych i zwiększy gwarancję zahamowania procesu zapalnego, a uzyskana takim połączeniem możliwość redukcji dawki NLPZ stosowanego systemowo wpłynie korzystnie na poprawę bezpieczeństwa terapii przy pomocy tej grupy leków.

#### ***Przeciwwskazania do stosowania NLPZ:***

Przeciwwskazaniami do zastosowania NLPZ są: niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 mmol/l), ciężka niewydolność wątroby, niewydolność serca, choroba wieńcowa, stosowanie diuretyków, ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, astma z komponentą alergiczną, podejrzwane lub rozpoznane uczulenie na NLPZ w rodzinie, pierwszy i trzeci trymestr ciąży.

#### ***Działania niepożądane:***

Efekty uboczne związane ze stosowaniem NLPZ dotyczą przede wszystkim: przewodu pokarmowego, układu sercowo naczyniowego, wątroby i nerek. Im leki silniej blokują COX-1 tym są mniej bezpieczne dla przewodu pokarmowego, im silniej blokują COX-2 tym są bardziej niebezpieczne dla układu krążenia. Bezpieczeństwo narządowe leków z grupy NLPZ zależy jednak w dużym stopniu od okresu półtrwania w surowicy krwi. Im okres ten jest krótszy tym lek jest bezpieczniejszy dla wszystkich narządów (przewodu pokarmowego, układu krążenia, nerek i wątroby). Dlatego przykładowo, deksketoprofen, którego okres półtrwania w surowicy krwi wynosi tylko 1,65h, pomimo, że blokuje bardziej COX 1, niż COX2 jest stosunkowo bezpieczny dla przewodu pokarmowego, układu krążenia i nerek a swój dobry efekt przeciwbólowy i czas działania 8h zawdzięcza dużej lipofilności i penetracji do Ośrodkowego Układu Nerwowego, gdzie aktywuje nadrdzeniowe cholinergiczne szlaki kontroli bólu (silny efekt ośrodkowy).

### **Zasady właściwego stosowania NLPZ w długim okresie czasu:**

- Przed wdrożeniem NLPZ konieczne jest dokonanie oceny ryzyka ze strony układów: przewodu pokarmowego, sercowo-naczyniowego, nerek i wątroby.
- Nieuzasadnione jest długoterminowe stosowanie NLPZ (w tym anty-COX-2). Wyjątek stanowią objawowe zapalenie stawów oraz reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK).
- Nie należy stosować jednocześnie dwóch NLPZ ani przekraczać zalecanych dawek.

### **Selektywne-COX-2:**

- Działania niepożądane: zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, zwiększone ryzyko upośledzenia funkcji nerek (zmniejszenie przepływu nerkowego, zatrzymanie sodu i wody), upośledzenie procesów gojenia (np. złamań).
- W okresie pooperacyjnym powinny być stosować u pacjentów z wysoką komponentą zapalną (np. chirurgia stomatologiczna). Przydatne po zabiegach chirurgicznych, którym towarzyszy znaczne krwawienie (np. operacje laryngologiczne).
- Przydatne w leczeniu bólu miesiáczkowego;

### **UWAGA:**

- Eterykoksyb jest skuteczny w leczeniu ostrego napadu dny moczanowej (w dawce 120mg/ dobę maksimum przez tydzień).
- Eterokoksyb/celekoksyb stosowany w okresie okołoperacyjnym zmniejsza ryzyko skostnień okołostawowych po operacji wymiany stawu biodrowego.
- Eterykoksyb jest wskazany w łagodzeniu bólu ostrego u chorego z hemofilią z wylewem do stawu.
- Celekoksyb i eterykoksyb są wskazane w leczeniu przewlekłego bólu zapalnego (RZS i ZZSK)
- Selektywne Anty-COX2 w nieznacznym stopniu odwracają efektu przeciwplytkowego aspiryny (blokują COX2) (celekoksyb i nimesulid wyniki badań są jednak kontrowersyjne).

## **LEKI OPIOIDOWE MAJĄCE ZASTOSOWANIE U CHORYCH Z BÓLEM W NARZĄDZIE RUCHU Z NRS >7**

### **Tapentadol**

Substancja o dwóch mechanizmach działania, agonista receptora opioidowego  $\mu$  oraz inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny. W przeciwieństwie do tramadolu nie wywiera znaczącego klinicznie wpływu na wychwyt zwrotny serotoniny (niskie ryzyko rozwoju zespołu serotoninowego). Pomimo bardzo niskiego powinowactwa do receptorów opioidowych (powinowactwo 50x mniejsze niż morfina) wykazuje silny efekt przeciwbólowy (działanie przeciwbólowe tylko 2-3 krotnie słabsze od morfiny). Tapentadol wykazuje działanie przeciwbólowe zarówno w bólu ostrym (pooperacyjnym, pourazowym) jak i przewlekłym o różnym pochodzeniu (somatycznym, trzewnym i neuropatycznym). W bólu ostrym lek wykazuje silniejsze działanie opioidowe, w bólu przewlekłym przeważa mechanizm noradrenergiczny – co czyni ten preparat szczególnie przydatnym w leczeniu bólu neuropatycznego oraz bólu w narządzie ruchu, który poza bólem nocyceptywnym – zapalnym ma również komponent neuropatyczny (OA, LBP).

Niskie powinowactwo tapentadolu do receptora opioidowego poprawia bezpieczeństwo leku: zmniejszenie ryzyka rozwoju depresji oddechowej, rozwoju tolerancji i uzależnienia, a przede wszystkim zmniejsza ryzyko rozwoju działań niepożądanych zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zaparcie). Lek cechuje również niższy procent rezygnacji z przewlekłej terapii opioidami.

Tapentadol metabolizowany jest głównie w wątrobie w procesie glukuronidacji – sprzęganie z kwasem glukuronowym do nieaktywnych metabolitów (brak ryzyka kumulacji). W niewielkim stopniu lek metabolizowany jest przez układ enzymów wątrobowych, dlatego wykazuje on mniejsze ryzyko interakcji z lekami metabolizowanymi przez układ cytochromu P-450.

Dostępna jest w Polsce forma leku o kontrolowanym uwalnianiu (Palexia retard w postaci tabletek po 50 mg, 100mg, 150 mg, 200 mg i 250 mg w opakowaniach po 60 tabletek). Maksymalna zalecana dawka preparatu o kontrolowanym uwalnianiu wynosi 500 mg na dobę.

### **Buprenorfina**

Buprenorfina to opioid o właściwościach częściowego agonisty receptora opioidowego  $\mu$  oraz antagonisty do receptora  $\kappa$  (działanie poprzez receptory kappa odpowiada ze efekt przeciwlękowy i przeciwdepresyjny bu-



prenorfiny). W przedziale dawek terapeutycznych buprenorfina zachowuje się jak czysty agonista. Buprenorfina cechuje, w przeciwieństwie do innych, silnych opioidów, efekt pułapowy dla depresji oddechowej, co czyni lek ten szczególnie przydatnym w leczeniu bólu w narządzie ruchu. Buprenorfina nie wpływa niekorzystnie na układ immunologiczny i powoduje hipogonadyzm (hipogonadyzm niekorzystnie obniża próg bólu). Nie ma konieczności redukcji dawek leku u chorych z upośledzoną czynnością nerek oraz u chorych w wieku podeszłym. Niskie ryzyko rozwoju tolerancji powoduje, że w przeciwieństwie do czystych agonistów wolniej narasta tolerancja i znacznie rzadziej konieczne jest zwiększanie dawki leku. Mniej uporczywe jest również towarzyszące terapii zaparcie stolca (znaczenie w nawykowych zaparciach). W bólu przewlekłym najczęściej wykorzystujemy lek w postaci przezskórnych plastrów uwalniających odpowiednio 35, 52,5, 70 µg buprenorfiny/h. Czas działania plastra wynosi 4 dni, zwykle jednak dla wygody stosuje się go w stałe dni, dwa razy w tygodniu, (co 3,5 doby). Buprenorfiny nie wolno łączyć z lekami nasennymi z grupy niebenzodwuzepinowych tzw. Z-kami ze względu na możliwość wystąpienia parasomni (niekontrolowanego zachowania w fazie snu NON-REM).

### **Oksykodon**

Oksykodon to półsyntetyczny opioid, agonistą receptora  $\mu$  i  $\kappa$ . W porównaniu do morfiny oksykodon cechuje wysoka biodostępność po podaniu drogą doustną (42-87/ 22-48%). Oksykodon jest metabolizowany przy udziale CYP3A4 i CYP2D6. Udział w metabolizmie dwóch typów cytochromu P450 sprawia, że ryzyko interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami jest niewielkie. U chorych w wieku podeszłym nie ma konieczności modyfikowania dawki. Podobnie jak buprenorfina nie wykazuje niekorzystnego wpływu na układ immunologiczny. Nie zaleca się stosowania oksykodonu u chorych ciężką niewydolnością nerek i wątroby. Stosowany jest drogą doustną, dożylną lub podskórną. Tabletki oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu dostępne są w dawkach 5, 10, 20, 40 i 80 mg. W terapii bólu w narządzie ruchu szczególnie korzystne jest zastosowanie leku będącego połączeniem (w stosunku 2: 1) oksykodonu z antagonistą receptora opioidowego – naloksonem w preparacie o kontrolowanym uwalnianiu. Dodatek naloksonu o kontrolowanym uwalnianiu zmniejsza problemy z wypróżnieniem związane z przewlekłym stosowaniem opioidów, nie wykazuje natomiast działania ośrodkowego, a dzięki temu nie odwraca efektu analgetycznego oksykodonu (nalokson ulega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę w 98% – pod warunkiem, że wątroba jest wydolna). Maksymalna dawka leku wynosi 160/80 mg/dobę

### **ZABIEGI MINIMALNIE INWAZYJNE STOSOWANE W LECZENIU BÓLU W NARZĄDZIE RUCHU**

Do tej grupy należą zabiegi, których wykonanie nie wiąże się z potrzebą nacinania skóry. Procedura polega na podaniu w okolice objętą procesem chorobowym (staw, okolica okołostawowa, w przypadku entezopatii), lub w okolice nerwu zaopatrującego chorą okolicę leku znieczulającego miejscowo, opioidu lub leku o działaniu przeciwzapalnym/ przeciwbólowym. Najczęściej wykonywane blokady swoim działaniem obejmują nerwy, zwoje i sploty obwodowe oraz stawy, przyczepy ścięgien mięśni, więzadła lub bolesne punkty zlokalizowane w tkankach miękkich (*trigger point*). Innym rodzajem oddziaływania na tkanki zlokalizowane w sąsiedztwie zakończenia igły/elektrody jest neuromodulacja. Temperatura uzyskiwana w tkankach w okolicy końca elektrody i pole elektromagnetyczne powoduje zmianę aktywności (modulację) komórek zwojów i lub splotów nerwowych.

Podstawowym wskazaniem do wykonywania blokad jest ból utrzymujący się pomimo leczenia zachowawczego lub znaczne jego nasilenie. Blokady wykonuje się w celach diagnostycznych, prognostycznych i terapeutycznych. Do ich bezpiecznego i precyzyjnego wykonania niezbędna jest szczegółowa wiedza z zakresu anatomii topograficznej oraz właściwie wyposażony gabinet zabiegowy/ sala operacyjna (sprzęt resuscytacyjny, aparat do fluoroskopii i/lub ultrasonografii).

**Blokady diagnostyczne** – służą do potwierdzenia źródła bólu, oraz zróżnicowania rodzaju włókien nerwowych przewodzących ból, np. bóle pochodzenia somatycznego czy współczulnego. Przykładem mogą być blokady stawów międzywyrostkowych kręgosłupa pozwalające zróżnicować szyjno-pochodny i naczyniopochodny ból głowy.

**Blokady prognostyczne** – służą do zaplanowania dalszego bardziej inwazyjnego leczenia w przypadku pozytywnej odpowiedzi na ich wykonanie. Przykładem może być kwalifikacja do zabiegu termolezji np. nerwu nadłopatkowego lub gałązek tylnych nerwów rdzeniowych.

**Blokady terapeutyczne** – celem ich jest przerwanie przewodnictwa w nerwach czuciowych i współczulnych lub podanie leków w bezpośrednią okolicę toczącego się procesu chorobowego.

Dostawowe wstrzyknięcia glikokortykostroidów stosowane są od wielu lat w OA zwłaszcza stawu kolanego. Najczęściej stosowana jest mieszanina octanu metylprednizolonu (40mg) lub betametazon (2mg) z 1% lidokaina (3 ml). Wyniki badań randomizowanych wykazują, że dostawowe wstrzyknięcia steroidów skutecznie łagodzą dolegliwości bólowe, ale korzyści z ich stosowania są krótkotrwałe. Znacząca redukcja bólu w porównaniu do placebo utrzymuje się około 1 tygodnia, mniejsza w ciągu następnych 2-3 tygodni, natomiast nie udowodniono korzystnego efektu po upływie 4-ch tygodni od iniekcji. Stosując steroidy narażamy pacjenta również na ryzyko groźnych powikłań infekcyjnych w stawie i zmian martwiczych w chrząstce stawowej.

Wstrzyknięcia dostawowe można również wykonywać z użyciem leków znieczulających miejscowo, opioidów (w zmienionym chorobowo stawie znajdują się receptory opioidowe – co często wykorzystujemy w leczeniu bólu ostrego), leków homeopatycznych, kwasu hialuronowego.

W OA dochodzi do zmniejszenia produkcji płynu stawowego i zawartości w nim kwasu hialuronowego. Istnieją dane literaturowe potwierdzające skuteczność kwasu hialuronowego w leczeniu choroby zwyrodnieniowej kolan, zarówno w zmniejszeniu bólu jak i poprawie sprawności. Efekt przeciwbólowy może utrzymywać się nawet do 6 miesięcy, jednak uzyskać go można dopiero po dłuższym okresie czasu (wolne działanie) i po wykonaniu serii iniekcji (3-5 w zależności od użytego preparatu). Przyznanie wiodącej roli kwasu hialuronowego wymaga dalszych dobrze zaplanowanych badań.

Wstrzyknięcia dostawowe i okołostawowe substancji homeopatycznych i różnych wyciągów przypominających swoim składem płyn stawowy mają bardzo ograniczoną wartość leczniczą, nie mają wiarygodnych badań natomiast stanowią ryzyko szeregu powikłań.

Pewne możliwości w leczeniu OA opierają się na wynikach najnowszych badań i obejmują autologiczne przeszczepy chrząstki z niezmiennych stawów lub z hodowli, modyfikowanie chondrocytów drogą inżynierii genetycznej.

Stale prowadzone są badania nad stosowaniem kwasu hialuronowego, siarczanu glukozaminy i chondroityny, a także nad zastosowaniem leków przeciwcytokinowych, nadal jednak podstawowe znaczenie ma wczesne wykrywanie choroby i kompleksowe postępowanie, zależne przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby.

## PODSUMOWANIE

Rozpoczynając leczenie przeciwbólowe warto zadać sobie następujące pytania.

**Dlaczego boli?** – Ból krzyża jest najczęściej spowodowany chorobami kręgosłupa, ale może być również promieniowaniem z raka trzustki.

**Od kiedy boli?** – Uzyskując odpowiedź na to pytanie wiemy czy mamy do czynienia z bólem ostrym czy przewlekłym.

**Jak boli?** – Uzyskując odpowiedź na to pytanie możemy się zorientować jaki jest patomechanizm bólu. Leki będą skuteczne jeżeli zastosujemy właściwe w danym rodzaju bólu.

**Gdzie boli?** – Odpowiedz na to pytanie pozwoli dobrać lek najlepiej penetrujący do miejsca bólu a uniknąć leku, który w dane miejsce nie dociera.

**Na ile boli?** – Odpowiedz na to pytanie pozwala dobrać leki z odpowiedniego szczebla drabiny analgetycznej, oraz uzyskać informacje o skuteczności terapii.

**Jakie są inne charakterystyczne cechy bólu?** – Przykładowo: Ból w narządzie ruchu, który ulega nasileniu podczas ruchu i ustępuje podczas odpoczynku jest bólem przeciążeniowym, somatycznym – mechanicznym, natomiast ból, który nie ustępuje w spoczynku i nasila się w nocy jest bólem zapalnym.

## WYBRANE PIŚMIENNICTWO

1. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C et al.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in for European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016; 354,4857.
2. Baron R, Jansen JP, Binder A. et al.: Tolerability, Safety, and Quality of Life with Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/ Naloxone PR in patients with severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled Open-label, Phas3 3b/4. *Trial. Pain Pract* 2016; 16 (5): 600-619.
3. Dobrogowski J, Wordliczek J, Istrati J, Gądek A.: Zespoły bólowe narządu ruchu. W: *Leczenie bólu* (red. Wordliczek J, Dobrogowski J). PZWL, Warszawa 2017: 490-506.
4. Filardo G et al.: Non-surgical treatments for the management of early osteoarthritis. *Arthrosc.* 2016; 24 (6): 1775-1785.
5. Gasik R.: W: *Terapia bólu w chorobach układu ruchu* (red. Gasik R.), Wydanie II uzupełnione Puls Medycyny, Warszawa 2018.
6. Hohlfeld T, Saxena A, Schror K. High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs-pharmacological mechanisms and clinical relevance. *Thromb Haemost* 2013; 109: 825-833.

7. Kress HG, Batov A, Basiński a et al.: Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Research and Opinion* 2016; 32,1: 23-36.
8. Lindhardsen J, Gislason GH, Jakobsen s et al.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Reum Dis* 2014; 73: 1515-1521.
9. Malec-Milewska M, Woron J.: W: *Kompendium leczenia bólu wydanie III poprawione* (red Malec-Milewska M, Woron J). Medical Education, Warszawa 2017.
10. Sanchez Del Agula MJ, Schenk M, Kern KU. et al.: Practical consideration for the use of tapentadol prolonged release for the management of severe chronic pain. *Clin Ther* 2015; 37 (1): 94-113.
11. Sękowska A, Malec-Milewska M.: *Ból ostry i przewlekły – optymalny wybór terapii*. Biblioteka lekarza praktyka. Medical Education, Warszawa 2017.
12. Woron J, Wordliczek J, Dobrogowski J.: *Leki złożone w farmakoterapii bólu*. *Terapia* 2017; 8 (355): 23-33.
13. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Wordliczek J, Dobrogowski J.: Tapentadol – stan wiedzy na rok 2017. *Terapia* 2017, 8 (355): 15-22.