

Novine u lečenju osteoartritisa

Radica Stepanović-Petrović*, Maja Tomić

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

*Autor za korespondenciju:

Radica Stepanović-Petrović e-mail: racabbr@eunet.rs

Kratak sadržaj

Cilj lečenja osteoartritisa (OA) je ublažiti bol i smanjiti gubitak fizičke funkcionalnosti pacijenta. Terapija se sastoji od: nefarmakoloških mera, farmakoterapije i hirurgije. Mada nefarmakološki pristup predstavlja osnovu lečenja OA, farmakoterapija je važan dodatak lečenju. Lekovi koji se primenjuju u ovoj bolesti mogu se davati per os, topikalno ili intraartikularno. U lečenju OA koriste se sledeći lekovi: analgetici, preparati na bazi glukozamina i hondroitina, glukokortikoidi i hijaluronska kiselina (intraartikularna primena) i ostali lekovi. Kamen temeljac u farmakoterapiji OA čine neopioidni analgetici. Preporučuje se otpočinjanje terapije paracetamolom i/ili topikalnim nesteroidnim antiinflamatornim lekom (NSAIL), nakon čega u slučaju potpunog ili delimičnog neuspeha treba primeniti oralne tradicionalne NSAIL/selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2, ili opioide kao zamenu ili dodatak terapiji. Preparati na bazi glukozamina i hondroitina se ne preporučuju za lečenje OA.

Intraartikularna primena glukokortikoida (triamcinolon) može da dovede do kratkotrajnog otklanjanja bola i inflamacije, dok se intraartikularna primena hijaluronske kiseline ne preporučuje. Hirurško lečenje je važno kod teških oštećenja zglobova u OA i neuspeha ostalih oblika lečenja.

Ključne reči: neopioidni analgetici, tramadol, glukozamin, hondroitin

Uvod

Osteoarthritis (OA) je najčešća bolest zglobova ljudi i drugi najčešći uzrok trajne nesposobnosti odraslih. Svaka četvrta osoba koja posećuje lekara primarne zdravstvene zaštite dolazi zbog OA. Retko se javlja kod osoba mlađih od 40 godina, dok približno 60% ljudi starijih od 65 godina ima tegobe vezane za ovu bolest. Javlja se kod oba pola, ali je nešto češći kod žena (1).

Lečenje osteoartritisisa

Cilj lečenja OA je ublažiti bol i smanjiti gubitak fizičke funkcionalnosti pacijenta. Terapija se sastoji od: nefarmakoloških mera, farmakoterapije i hirurgije. Najviše podataka postoji o lečenju OA kolena, a manje o lečenju OA kuka, zglobova ruku i drugih zglobova koji mogu biti zahvaćeni u ovoj bolesti. Mada su principi lečenja OA identični za sve zglobove, u narednom tekstu ćemo pažnju posvetiti pre svega lečenju OA kolena (2).

A. Nefarmakološke mere

U nefarmakološke mere se ubrajaju:

- upoznavanje obolelog sa prirodom bolesti (neizbežno će progredirati, bolest je neizlečiva) i promenama u svakodnevnom životu koje mogu da pomognu u lečenju (adekvatna obuća kod OA donjih ekstremiteta)
- smanjenje telesne mase uz zdrav način ishrane (gojazne žene imaju 4 puta veći rizik, a gojazni muškarci 5 puta veći rizik da obole od OA kolena u odnosu na osobe sa normalnom telesnom masom) – ovim se postiže rasterećenje zglobova
- redovna aerobna fizička aktivnost (šetnja, vožnja bicikla, plivanje) i jačanje mišića – ovim se postiže povećanje obima pokreta i stabilizacija zglobova
- fizikalna terapija
- korišćenje mehaničkih pomoćnih sredstava.

Nefarmakološkim merama se uvek daje prednost u odnosu na farmakološke mere zbog njihove bezbednosti (3).

B. Farmakoterapija

Mada nefarmakološki pristup predstavlja osnovu lečenja OA, farmakoterapija je važan dodatak lečenju. Lekovi koji se primenjuju u ovoj bolesti mogu se davati per os, topikalno ili intaartikularno. U lečenju OA koriste se sledeći lekovi:

I Analgetici

II Preparati na bazi glukozamina i hondroitina

III Glukokortikoidi i hijaluronska kiselina (intraartikularna primena)

IV Ostali vidovi terapije (2, 4).

I Analgetici

A. Neopioidni analgetici

Kamen temeljac u farmakoterapiji OA čine neopioidni analgetici. Neselektivni inhibitori ciklooksigenaze-1/2 (COX-1/2) ili tradicionalni nesteroidni antiinflamatorni lekovi (tNSAIL) i selektivni COX-2 inhibitori su 30-50% efikasniji analgetici u pacijenata sa OA u poređenju sa relativno velikim terapijskim dozama paracetamola (5). Paracetamol u OA smanjuje bol bolje od placeba, ali ne utiče na poboljšanje funkcije zglobova niti na smanjenje ukočenosti (nije antiinflamator). Zbog ovoga je jedan od NSAIL lek prvog izbora za ublažavanje bola u OA, mada izvesni stručnjaci još uvek smatraju paracetamol lekom prvog izbora zahvaljujući njegovom bezbednosnom profilu (5, 6). NSAIL se primenjuju topikalno ili oralno. Imajući u vidu veliku varijabilnost u efikasnosti NSAIL među pacijentima, lek izbora je pitanje individualnog odgovora na lek i prisutnih komorbiditeta.

Mehanizam dejstva NSAIL. NSAIL su inhibitori ciklooksigenaza (COX). Postoje 2 izoforme COX:

- COX-1 je dominantno konstitutivni enzim koji katalizuje sintezu prostaglandina (PG) koji imaju regulatornu ulogu (npr. zaštita želudačne sluznice, regulacija agregacije trombocita, prokrvljenosti bubrega)
- COX-2 je dominantno inducibilni enzim koji katalizuje sintezu PG koji učestvuju u inflamaciji.

Analgetičko (kao i antiinflamatorno i antipiretičko) dejstvo NSAIL je uglavnom posledica inhibicije COX-2, dok su gastrični neželjeni efekti posledica dejstva na COX-1. Neselektivni NSAIL (ibuprofen, naproksen, diklofenak i dr.) inhibiraju obe izoforme enzima. COX-2 selektivni NSAIL (celekoksib, etorikoksib) selektivno inhibiraju COX-2. Analgetičko dejstvo NSAIL nastaje primarno zbog inhibicije sinteze PG na periferiji, čime se smanjuje senzitivizacija nociceptivnih nervnih vlakana i podiže prag bola. Manjim delom se analgetičko dejstvo NSAIL ostvaruje inhibicijom sinteze PG na nivou centralnog nervnog sistema (CNS-a), čime se smanjuje prenos bola na nivou kičmene moždine (7).

U nekih pacijenata paracetamol, kao bezbedniji lek od NSAIL, može biti dobar izbor za kontrolu simptoma OA, u maksimalnoj dozi od 3x1000 mg/dan. Paracetamol je najbezbedniji analgetik, samo ako se ne predozira, jer u tom slučaju može da izazove teško oštećenje jetre. Treba voditi računa da pacijent ne uzima neke druge preparate (bez recepta) koji u sastavu imaju paracetamol, da bi se izbegla hepatotoksičnost

paracetamola (ne sme se prekoračiti doza od 4 g/dan). Zbog ovoga se prema najnovijim britanskim preporukama National Institute for Health and Care Excellence (NICE) iz 2015. godine savetuje otpočinjanje terapije paracetamolom i/ili topikalnim NSAIL, nakon čega u slučaju potpunog ili delimičnog neuspeha treba primeniti oralne tNSAIL/COX-2 inhibitore ili opioide kao zamenu ili dodatak terapiji (8).

Mehanizam dejstva paracetamola

Mehanizam dejstva paracetamola nije u potpunosti poznat. Postoje dokazi da je paracetamol slab inhibitor COX. Pretpostavlja se da dominantno deluje na nivou CNS-a. Za razliku od NSAIL, paracetamol nema klinički značajno antiinflamatorno dejstvo, verovatno zato što se inaktivira u kontaktu sa peroksidima koji se u visokoj koncentraciji nalaze na mestu zapaljenja (7).

Neželjena dejstva NSAIL

U cilju smanjenja neželjenih efekata, NSAIL treba da se primenjuju:

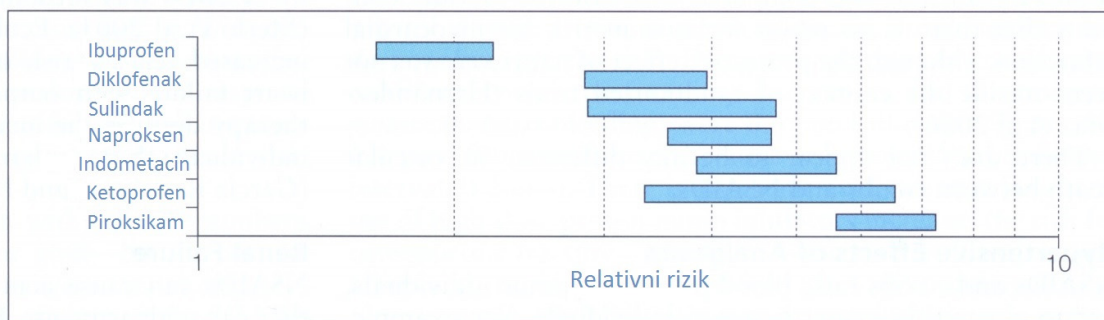
- po potrebi
- u najkraćem vremenu
- u najmanjoj efikasnoj dozi.

Posebno pri dužoj sistemske primeni većih doza NSAIL mogu da ispolje niz neželjenih dejstava, od kojih su najvažnija na nivou:

- gastrointestinalnog trakta (GIT): ulkus želuca i duodenuma, krvarenje, perforacija
- kardiovaskularnog sistema (KVS): infarkt miokarda i mozga, srčana slabost, hipertenzija
- bubrežnog sistema: edemi, akutna bubrežna insuficijencija
- jetre: povećanje aktivnosti aminotransferaza, hepatitis
- ostala neželjena dejstva (9).

1. GIT neželjena dejstva NSAIL

Od tNSAIL koji se primenjuju sistemski najmanji potencijal da izazove krvarenje u gornjim delovima GIT-a ima ibuprofen, a najveći potencijal ima piroksikam (Slika 1). Rizik od GI neželjenih dejstava je povećan kod starijih osoba. COX-2 selektivni inhibitori u mnogo manjoj meri izazivaju gastrična oštećenja, ali nisu potpuno lišeni ovih efekata. Osobe sa rizikom od pojave ulkusa treba da primenjuju tNSAIL i gastroprotektivne lekove (inhibitori protonske pumpe - IPP, H₂ blokatori i misprostol).



Slika 1. Rizik za izazivanje krvarenja ili perforacije gornjih delova GIT-a za pojedine NSAIL (Preuzeto i prilagođeno prema referenci 9)

Figure 1. Risk for upper gastrointestinal bleeding or perforation for particular nonsteroidal-anti-inflammatory drugs (Adapted according reference 9)

Međutim, podaci ukazuju da i pored primene IPP, tNSAIL mogu izazvati krvarenje iz GIT-a, konkretno iz tankog creva. Ovo ne važi za koksibe. Krvarenje iz GIT-a može biti povezano sa anemijom, koja povećava morbiditet i mortalitet u starih osoba. Efikasnost tNSAIL i COX-2 inhibitora u lečenju OA je slična, razlike postoje u ispoljavanju neželjenih efekata. Pacijenti uglavnom ne osećaju simptome GIT-neželjenih efekata NSAIL. U jednoj studiji je pokazano da pacijenti koji su bili hospitalizovani zbog GIT krvarenja nisu imali prethodno simptome u oko 80% slučajeva! (2, 10)

2. KVS neželjena dejstva NSAIL

Kod dugotrajne primene i primene velikih doza neselektivnih NSAIL, kao i selektivnih COX-2 inhibitora, može se javiti hipertenzija (ili oslabljeno dejstvo antihipertenziva). Ovo dejstvo je posledica efekata na bubrege, i uglavnom se radi o *malom* povećanju krvnog pritiska.

Svi NSAIL nose *blagi* rizik od kardiovaskularnih događaja. Rizik je utoliko veći ukoliko se primenjuju velike doze duže vreme. COX-2 inhibitori, diklofenak (150 mg/dan) i ibuprofen (2,4 g/dan) imaju povećan rizik od tromboembolijskih poremećaja. Rizik za diklofenak (150 mg/dan) je sličan onome za etorikoksib (60 mg ili 90 mg/dan). Naproksen (1 g/dan) ima niži tromboembolijski rizik (ali izraženu gastričnu toksičnost!). Ibuprofen od 1,2 g/dan i manje doze, nije u vezi sa povećanim rizikom od nastanka infarkta miokarda.

Rizik za nastanak kongestivne srčane slabosti (SS) pod dejstvom NSAIL je 10 puta veći u pacijenata sa istorijom srčanih oboljenja. Primena NSAIL udvostručava incidenciju nastanka SS u osoba sa renalnom slabošću, dijabetesom i hipertenzijom.

Potencijal za nastanak SS imaju više NSAIL sa dužim poluvremenom eliminacije (naproksen, piroksikam i tenoksikam), u poređenju sa NSAIL sa kraćim poluvremenom eliminacije (ibuprofen, diklofenak). Nema podataka da su koksibi rizičniji za nastanak SS nego tNSAIL (9, 11).

3. Neželjena dejstva NSAIL na bubrege/jetru

NSAIL i koksibi u standardnim režimima doziranja kod zdravih osoba retko utiču na funkciju bubrega i krvni pritisak, ali kod starijih ljudi su ovi neželjeni efekti češći. U stanjima koja podrazumevaju aktivaciju sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAA), kao što su npr. SS ili hipoperfuzija bubrega, mogu izazvati akutnu bubrežnu insuficijenciju, posebno u kombinaciji sa ACEI. Ibuprofen i indometacin imaju najveći potencijal da budu nefrotoksični.

Neželjena dejstva NSAIL na jetru se manifestuju kao povećanje aktivnosti aminotransferaza i hepatitis. Diklofenak ima relativno veliki potencijal za izazivanje hepatotoksičnosti. Lumirakoksib, analog diklofenaka, povučen je sa tržišta nekih zemalja zbog hepatotoksičnosti (9, 11).

Da bi se smanjila neželjena dejstva sistemski primenjenih NSAIL, pribegava se njihovoj topikalnoj primeni, jer im je efikasnost pri takvoj primeni tek nešto manja nego pri sistemske primeni, ali sa značajno smanjenim neželjenim efektima. Topikalna primena NSAIL se savetuje pre pokušaja sistemske primene ovih lekova. Najnovija istraživanja topikalnih formulacija NSAIL razvijaju sredstva za pojačavanje (enhancers) penetracije leka kroz kožu, čime se značajno povećava prodiranje leka u zglob (koleno, šake, ali ne i kuk), ali ne i koncentracija leka u plazmi. Na ovaj način se postiže bolja efikasnost leka, gotovo bez neželjenih sistemskih efekata NSAIL. Problem je što mnogi pojačivači penetracije leka dovode do lokalnih alergijskih reakcija na mestu primene. Od topikalnih preparata koji nisu NSAIL, koristi se kapsaicin (2).

4. Ostala neželjena dejstva

NSAIL mogu da pogoršaju astmu i ne smeju se koristiti kod osoba koje su ranije imale pogoršanje astme, angioedem, urtikariju ili rinitis za vreme primene aspirina ili NSAIL (11).

Interakcije NSAIL sa drugim lekovima

Povećan je rizik od toksičnosti kad se NSAIL primenjuju zajedno sa sledećim lekovima: nefrotoksičnim (ACEI, antagonisti receptora za angiotenzin), kardiotoksičnim (digoksin), antineoplastičnim lekovima (smanjeno izlučivanje metotreksata), lekovima koji ispoljavaju neželjena dejstva na GIT (drugi NSAIL, kortikosteroidi) i dr. NSAIL antagonizuju efekte antihipertenziva (sem blokatora Ca⁺⁺ kanala) i potenciraju dejstvo antiagregacionih lekova (klopidogrel) i antikoagulanasa (varfarin, dabigatran i dr.). Pored toga, ibuprofen može da antagonizuje antiagregacioni efekat malih doza aspirina i tako smanji njegovo kardioprotektivno dejstvo. Antiagregacioni efekat aspirina se međutim, održava kada se ibuprofen (400 mg ujutru) primeni 2 sata nakon aspirina (11).

B. Opioidni i alternativni analgetici

Tramadol se može koristiti za lečenje jačeg bola u slučaju neefikasnosti ili nepodnošljivosti NSAIL i/ili paracetamola. Mehanizam analgetičkog dejstva tramadola je kombinacija slabog agonističkog dejstva na μ opioidnim receptorima i slabog inhibitornog dejstva na preuzimanje serotonina i noradrenalina, važnih za nishodnu regulaciju bola. Tramadol, kao i drugi opioidi može izazvati muku, gađenje, povraćanje, kao najčešće neželjene efekte, konstipaciju slabije nego morfin, neuropsihijatrijske neželjene efekte: konfuziju, halucinacije, smanjenje kognicije, konvulzije, posebno u starih pacijenata. Povećan rizik je od ispoljavanja serotoniniskog sindroma pri istovremenoj primeni tramadola sa SSRI, MAOI i triptanima. Tramadol se može primenjivati per os i parenteralno. Antidepresiv duloksetin, alternativni analgetik, može doprineti otklanjanju bola povećanjem koncentracije neurotransmitera (serotonina i noradrenalina). Najčešća neželjena dejstva duloksetina su: mučnina, glavobolja, suvoća usta, pospanost i vrtoglavica (1, 2, 4).

II Preparati na bazi glukozamina i hondroitina

Zbog neželjenih efekata vezanih za primenu analgetika u lečenju OA, koriste se i lekovi pod zajedničkim nazivom – simptomatski sporodelujući lekovi za OA (engl – symptomatic slow acting drugs for OA, SYSADOA): glukozamin, hondroitin, hijaluronska kiselina, proizvodi biljnog porekla, diacerein. Veruje se da je glukozamin "zaštitnik hrskavice", i da stimuliše njeno obnavljanje i štiti je od oštećenja. Hondroitin služi kao supstrat za produkciju proteoglikana hrskavice i pretpostavlja se da inhibira degradativne enzime. Prema najnovijim britanskim preporukama, NICE iz 2015. godine međutim, preparati na bazi glukozamina i hondroitina se ne preporučuju u lečenju OA. U kliničkim studijama nije pokazana veća efikasnost glukozamin-hidrohlorida i

hondroitina u poređenju sa placebom, mada je njihova bezbednost retko sporna. Posebno se slabom smatra terapija hondroitinom, zato što hondroitin može da uzrokuje izrazitije gastrointestinalne neželjene efekte. Glukozamin je gotovo bez neželjenih efekata. Kombinovana primena glukozamina i hondroitina pokazala je da bi možda mogla da bude od koristi u nekih pacijenata sa OA koji pate od umerenog do jakog bola u kolenu (1, 2, 8).

III Glukokortikoidi i hijaluronska kiselina (intraartikularna primena)

Sistemske glukokortikoidi se ne primenjuju u lečenju OA. Intraartikularna primena glukokortikoida (triamcinolon) može da dovede do kratkotrajnog otklanjanja bola i inflamacije. Intraartikularna primena hijaluronske kiseline mogla bi da bude od koristi u OA kolena, mada je meta analiza pokazala da je korist od ovakvog lečenja neznatna i neznajno veća od placeba. Hijaluronska kiselina je važan sastojak normalne hrskavice i svojim viskoelastičnim osobinama obezbeđuje podmazivanje zglobova i amortizaciju tokom pokreta. Koncentracija sinovijalne hijaluronske kiseline opada u OA. Pretpostavljeni mehanizmi dejstva, osim viskoelastičnosti, uključuju antiinflamatorni efekat, stimulaciju sinteze i inhibiciju degradacije hrskavice i direktno protektivno dejstvo završetaka nociceptivnih nerava. NICE 2015 ne preporučuju intraartikularnu primenu hijaluronske kiseline u lečenju OA (1, 2, 8).

IV Ostali vidovi terapije

U otklanjanju bola u OA mogu se koristiti i proizvodi od avokada, soje i diacerein. Osim ovih, u lečenju OA mogu se koristiti i metotreksat, stroncijum ranelat, bisfosfonati i biološki lekovi (adalimumab, monoklonska antitela protiv faktora rasta nerva, rekombinantni humani faktor rasta fibroblasta 18 i dr.). U poslednje vreme se govori i o intraartikularnoj primeni plazme bogate trombocitima. Aktivirani trombociti mogu doprineti proliferaciji i diferencijaciji hondrocita, mada su rezultati o potencijalnom efektu na sinovijalnu membranu i modulaciju angiogeneze kontradiktorni. Hipoteza o mogućem antiinflamatornom efektu ove terapije tek treba da bude potvrđena. U randomizovanim studijama OA kolena ovaj vid terapije bio je tek neznatno bolji od visko-suplementacije, uglavnom u početnim fazama bolesti, mada je bol nakon intraartikularne primene leka bio značajno češći u poređenju sa drugim lekovima datim ovim putem. Hirurško lečenje je važno kod teških oštećenja zglobova u OA i neuspeha ostalih navedenih oblika lečenja (1, 2, 12).

Literatura:

1. Sharma L. Osteoarthritis year in review 2015: clinical. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(1):36-48.
2. Felson DT. Osteoarthritis. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL *et al.*, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015, 2226-33.
3. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(4):544-8.
4. Neogi T, Felson D. Osteoarthritis and rheumatoid arthritis. In: Wall and Melzack's *Textbook of Pain*, McMahon S, Koltzenburg M, Tracey I *et al.*, editors, 6th ed, Elsevier Saunders, 2013; 645-57.
5. Hunter DJ, Felson DT. Osteoarthritis. *BMJ*. 2006;332(7542):639-42.
6. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD004257.
7. Grosser T, Smith E, FitzGerald GA. Anti-inflammatory, Antipyretic and Analgesic Agents; Pharmacotherapy of Gout. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2011, 959-1004.
8. Osteoarthritis: care and management. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Internet]. 2014 Feb [updated 2015 Dec 15; cited 2016 Aug 20]. Available from: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/osteoarthritis>.
9. Moore A, McQuay H. Cyclooxygenase inhibitors: Clinical use. In: Wall and Melzack's *Textbook of Pain*. McMahon SB *et al.* eds, Elsevier Saunders, 2013, 455-64.
10. Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23(2):134-41.
11. Martindale *The Complete Drug Reference*. Brayfield, editor, 38th ed. Pharmaceutical press, London, 2014.
12. Ornetti P, Nourissat G, Berenbaum F, Sellam J, Richette P, Chevalier X. Does platelet-rich plasma have a role in the treatment of osteoarthritis? *Joint Bone Spine*. 2016;83(1):31-6.

Novelties in the treatment of osteoarthritis

Radica Stepanović-Petrović*, Maja Tomić

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

*Corresponding author: E-mail: racabbr@eunet.rs

Summary

Goal of osteoarthritis (OA) treatment is to relieve the pain and to reduce the loss of patient's physical functionality. Therapy consists of: nonpharmacological measures, pharmacotherapy and surgery. Although nonpharmacological approach represents a basis of OA treatment, pharmacotherapy is an important adjunct. Medications that are used in this disease can be administered orally, topically or intra-articularly. In OA treatment the following medications are used: analgesics, glucosamine- and chondroitin-based preparations, glucocorticoids and hyaluronic acid (intra-articular administration) and other medications. Non-opioid analgesics represent a corner stone in OA pharmacotherapy. Treatment initiation with paracetamol (acetaminophen) and/or topical nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) is recommended. Afterwards, in a case of complete or partial treatment failure, oral traditional NSAID (tNSAID) or selective COX-2 inhibitor should be used, or opioids as a substitute or an adjunct. Glucosamine- and chondroitin-based preparations are not recommended for OA treatment. Intra-articular use of glucocorticoid (triamcinolon) can lead to short lasting removal of pain and inflammation, while intra-articular use of hyaluronic acid is not recommended. Surgical treatment is important for heavy joint damage and in the case of failure of other treatment modalities.

Keywords: non-opioid analgesics, tramadol, glucosamine, chondroitin
