

lek. wet. Michał Nowicki*, lek. wet. Joanna Głodek**, prof. dr hab. Zbigniew Adamiak**

* Vet4Pet Klinika Weterynaryjna w Warszawie

** Katedra Chirurgii i Rentgenologii z Kliniką Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

Leczenia konserwatywne stanów zapalnych stawów z wykorzystaniem wybranych środków farmakologicznych i biologicznych

Conservative treatment of inflammation of the joints using selected pharmacological and biological agents

Streszczenie

Od wielu lat jesteśmy zasypywani różnymi produktami dedykowanymi schorzeniom stawów. Bardzo chętnie po nie sięgamy w dobrej wierze, sądząc, że pomogą naszym pacjentom w pokonaniu bólesności stawów. Ten sam problem jest obecny w medycynie ludzkiej, jednak tam dużo bardziej powściągliwie podchodzi się do ordynacji danego preparatu czy metody leczenia. Nieznajomość mechanizmu działania danego preparatu nie dość, że naraża właściciela zwierzęcia na niepotrzebny wydatek, ponieważ nie będzie skuteczny, ale również może znacząco spowalniać wdrożenie prawidłowego leczenia tym samym pogłębiając stan chorobowy.

Słowa kluczowe

choroba zwyrodnieniowa stawów, autologiczna kondycjonowana surowica (IRAP), glukozamina, iniekcja dostawowa

Abstract

For many years the market has been burdened with various products dedicated to joint diseases. The veterinarians recommend those products to diminish the pain associated with such diseases. The same problem is present in human medicine, although the approach to the administering of those preparations is more reserved. Ignorance of the mechanism of action of a supplement, results in exposing the animal owner to unnecessary expense on ineffective product. It may also significantly delay the implementation of a proper treatment and exacerbate the disease.

Keywords

osteoarthritis, autologous conditioned serum, glucosamine, intra-articular injection,

Rozwój stanu zapalnego w Osteoarthritis

Choroba zwyrodnieniowa stawów (łac. *osteoarthritis*, OA), która jest konsekwencją zaburzeń biologicznych bądź mechanicznych, prowadzi w różnym nasileniu czasowym do utraty chrząstki stawowej, przebudowy warstwy podchrzęstnej kości oraz tworzenia się wyrostki kostnych (osteofitów), najczęściej wraz ze stanem zapalnym obejmującym torebkę stawową oraz okoliczne tkanki. W skrajnych przypadkach stan zapalny może objąć lokalne węzły chłonne.

Za czynniki ryzyka prowadzący do powstania OA, zarówno u ludzi, jak i u zwierząt najczęściej wymienia się otyłość, podeszły wiek (u ludzi powyżej 75. roku życia dotkniętych jest 80% populacji, natomiast u psów powyżej 7. roku życia jest to jedno z 10 najczęściej diagnozowanych schorzeń).

Podstawowym objawem klinicznym OA jest ból stawów, któremu towarzyszy zaburzenie ruchomości stawów, zwiększenie objętości mazi stawowej, a w dłuższym czasie poszerzenie obrysu stawu. Jednak bardzo ważne jest aby różnicować go z bólem pochodzenia mechanicznego, jakiemu towarzyszy na przykład zerwanie więzadła krzyżowego czy uszkodzenie łąkotki. W przypadku OA źródłami bólu stanowią: okostna, warstwa podchrzęstna, błona maziowa oraz tkanki otaczające staw.

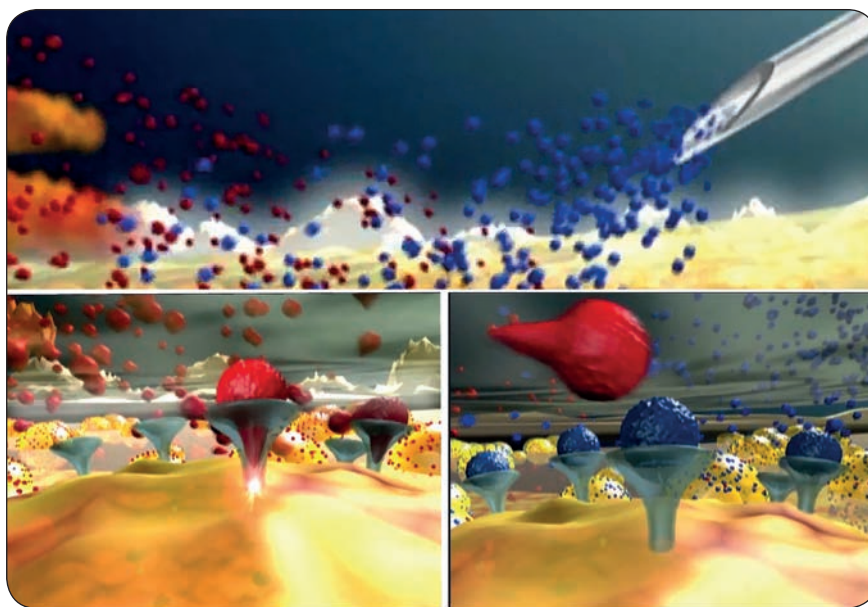
Rozróżniamy pierwotny i wtórny rozwój choroby. Przyczyny pierwot-

nego OA nadal nie zostały wyjaśnione, jednak w przypadku wtórnych są to: czynniki pourazowe (w tym również zabiegi chirurgiczne), zaburzenia wrodzone, takie jak dysplazja stawów, osteochondroza, czynniki endokrynologiczne, takie jak nadczynność przytarczyc czy niedoczynność tarczycy, cukrzyca.

Podstawowym czynnikiem wywołującym i rozpoczynającym proces OA są mikro- i makrourazy chrząstki prowadzące do uszkodzenia chondrocytów, co prowadzi do wydzielania cytokin (TNF- czynnik martwicy nowotworów i IL-1 interleukina 1) i metaloproteaz stawowych. W początkowym okresie choroby dochodzi do obrzęku chrząstki będącego wynikiem zaburzenia procesu tworzenia i niszczenia proteoglikanów i kolagenu. Włókna kolagenowe przestają się łączyć z proteoglikanem, który absorbuje wodę. Wraz z czasem i rozwojem choroby dochodzi do ścięczenia grubości chrząstki. W podchrzęstnej warstwie tkanki kostnej dochodzi do powstawania zarówno lokalnych ubytków, jak i sklerotyzacji. Występowanie osteofitów na granicy chrzęstno-kostnej stanowi efekt nadpobudliwości procesów naprawczych w OA. Zmianami zwyrodnieniowymi w stawie są objęte nie tylko chrząstka i tkanka kostna, ale również: błona maziowa stawu z obszarami nacieków limfocytów i fibroblastów, torebka stawowa i więzadła stawowe, które tracą swą elastyczność (1-5).

Rozpoznanie

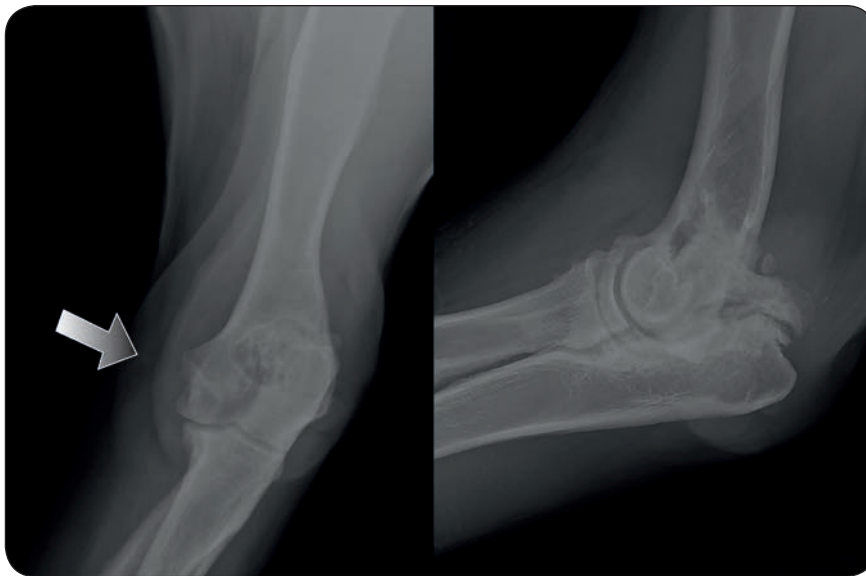
W praktyce weterynaryjnej rzadko spotyka się OA tła pierwotnego, najczęściej jest to efekt długo nieleczzonego schorzenia pierwotnego, jak np.: dysplazja stawów biodrowych czy łokciowych, zwichnięcia rzepki, zerwanie więzadła krzyżowego, które nie zostały prawidłowo zdiagnozowane lub były zbagatelizowane przez właściciela zwierzęcia. Należy pamiętać o tym, że wykrycie schorzenia ortopedycznego tła mechanicznego, nawet zabezpieczonego chirurgicznie, może w długiej perspektywie czasowej prowadzić do powstania klinicznych objawów OA. Biorąc pod uwagę czynniki warunkujące wystąpienie objawów bólowych, widzimy, że ich powstaniu towarzyszy długi czas, co w badaniu klinicznym przejawia się znaczną utratą masy mięśniowej danej kończyny, wynikającej ze stopniowego odciążania jej. Widoczna kulawizna nie musi być manifestowana przez pacjenta i bardzo często jest znikoma. W przypadku przewlekłego stanu OA dostrzegamy klinicznie zwiększenie obrysu stawu oraz jego bolesność przy omacywaniu.



Ryc. 1. Grafika pokazująca wypieranie IL1 z receptorów przez IL1 R

W przypadku wykonania punkcji stawu zwracamy uwagę na zwiększoną objętość nieprzezroczystej mazi stawowej. W badaniach cytologicznych uzyskujemy widoczne makrofagi wraz z pozostałymi komórkami tła zapalnego oraz białko. Potwierdzeniem rozpoznania jest

charakterystyczny obraz radiologiczny przedstawiający: liczne osteofity, nieregularności powierzchni stawowych, sklerotyzację warstwy podchrzęstnej, zwiększony obrys stawów oraz pogrubiałą torebkę stawową. Podczas diagnozowania należy zwrócić uwagę, jakiego ▶



Ryc. 2. Radiogram ukazujący ciężką dysplazję stawu łokciowego z wyraźnie zaznaczoną i pogrubioną torebką stawową. Mastiff Tybetański (4 lata)

► tła OA podejrzewamy. W przypadku tła uogólnionego, jak np. cukrzyca, można spodziewać się zmian w większej liczbie stawów, natomiast w przypadku tła urazowego OA będzie dotyczyła tylko tego stawu, ewentualnie stawów przeciążonych w wyniku nieprawidłowej postawy i chodu. Ma to kluczowe znaczenie dla wyboru metody leczenia (6).

Leczenie stosowane w medycynie ludzkiej

Jak już wspomniano, problem leczenia OA jest tak samo duży w medycynie ludzkiej, jak i weterynaryjnej. Różnice między medycyną ludzką a weterynaryjną wynikające z procedur postępowania, odpowiedzialności prawnej i prawa farmaceutycznego są znaczące. Należy pamiętać, że większość substancji biologicznie aktywnych, które trafiają do obrotu w medycynie ludzkiej, jest testowanych w pierwszych fazach klinicznych na zwierzętach. Ten fakt sprawia dużo większą i szybszą dostępność nowych substancji na rynku weterynaryjnym. Jednak warto zapoznać się ze standardami, jakie obowiązują, aby brać z nich przykład, mając za nadrzędne dobro pacjenta.

Z powodu nieznamości etiologii OA w codziennej praktyce zaleca się różnorodne sposoby leczenia, o różnym poziomie skuteczności, oparte bądź nieoparte na dowodach naukowych. Dlatego właściwe wydaje się leczenie oparte na standardach międzynarodowych organizacji naukowych.

W medycynie ludzkiej tego typu zalecenia są wydawane z częstotliwością co 2 lata przez:

- European League Against Rheumatism (EULAR);
- American College of Rheumatology (ACR);
- Osteoarthritis Research Society International (OARSI);
- National Institute for Healthy and Care Excellence (NICE).

Podstawowymi założeniami leczenia, o których mówią wyżej wymienione organizacje, to znoszenie bólu oraz hamowanie postępu rozwoju choroby, a optymalne leczenie polega na stosowaniu jednocześnie metod nefarmakologicznych, jak i farmakologicznych. Należy zwrócić uwagę, że wszystkie organizacje podchodzą indywidualnie do OA poszczególnych stawów. Duży nacisk kładzie się na leczenie nefarmakologiczne, które w przełożeniu na weterynarię oznacza: aktywność fizyczną nieobciążającą stawów, rehabilitację szczególnie w wodzie, kontrolę otyłości, stosowanie ortez. W przypadku ortez weterynaryjnych nadal na rynku brakuje dobrze wykonanych ortez, które z powodzeniem dawałyby taki sam efekt jak te w medycynie człowieka, jednak w niektórych przypadkach jest to warte uwagi.

Według rekomendacji EULAR wolno działające preparaty działają objawowo (przeciwbólowo, poprawiają funkcję stawu) i mogą modyfikować strukturę. Należy podkreślić ich niską toksyczność. EULAR zalicza do nich: siarczan

glukozaminy, siarczan chondroityny, frakcje olejów z awokado i soi, diacereinę i kwas hialuronowy. W uzasadnionych przypadkach zalecają NLPZ (w minimalnie skutecznych dawkach) oraz opioidy.

American College of Rheumatology (ACR) rekomenduje stosowanie NLPZ miejscowo, jak i doustnie. W zaawansowanych OA rekomendacje dostały sterydy dostawowe, z wyróżnieniem stawów biodrowych, dla których wydano dodatkowo rekomendację dla iniekcji pod kontrolą USG. Co do szkodliwego wpływu podawania steroidów dostawowo, w ostatnim raporcie wskazano na możliwość, że określone preparaty steroidowe lub pewna częstotliwość zastrzyków sterydowych mogą przyczynić się do utraty chrząstki, ale panel głoszący nie był pewien znaczenia klinicznego tego odkrycia. W przypadku OA kolan i bioder śródstawowe wstrzyknięcie glikokortykoidów jest zalecane warunkowo w porównaniu z innymi preparatami śródstawowymi, w tym preparatami kwasu hialuronowego.

Olej rybny jest warunkowo zalecany u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego, biodrowego i/lub dłoni. Olej rybny jest najczęściej stosowanym suplementem diety w Stanach Zjednoczonych. Mimo takiej popularności została opublikowana tylko 1 próba, która dotyczyła jego potencjalnej roli w OA.

Glukozamina jest szczególnie zalecana u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego, biodrowego i/lub dłoni. Dostępne są farmaceutyczne preparaty glukozaminy, które były badane w wielu próbach. Jednak rozbieżności w skuteczności, zgłaszane w badaniach sponsorowanych przez przemysł, w przeciwieństwie do finansowanych ze środków publicznych, wzbudziły poważne obawy dotyczące stronniczości publikacji. Dane, które uznano za mające najniższe ryzyko stronniczości, nie wykazują żadnych istotnych korzyści w porównaniu z placebo. Mimo to zalecenia z najnowszego raportu zostały zmienione z warunkowych przeciwko stosowaniu glukozaminy, na rekomendowane. Ciężar dowodów wskazuje na brak skuteczności i duże efekty placebo. Niemniej jednak glukozamina pozostaje jednym z najczęściej stosowanych suplementów die-

Metoda	Staw nadgarstkowy	Staw kolanowy	Staw biodrowy
Miejscowe niesteroidowe leki przeciwzapalne			
Doustne niesteroidowe leki przeciwzapalne			
Dostawowe podanie steroidu			
Dostawowe podanie steroidu pod kontrolą USG			
Dostawowe wstrzyknięcie glikokortykoidu w porównaniu do innych zastrzyków			
Tramadol			
Opioidy z innej grupy niż tramadol			
Colchicyna			
Olej rybi			
Witamina D			
Glukozamina			
Siarczan Chondroityny			
HydroxyChlorochina			
Dostawowe podanie kwasu hialuronowego			
Dostawowe podanie toksyny botulinowa			
PRP			
Komórki macierzyste			
Biologiczne(TNF, IL 1R)			

Wysoka rekomendacja
 Warunkowa rekomendacja
 Wysoko nierekomendowane
 Warunkowo nierekomendowane
 NIEREKOMENDOWANE

Tab. 1. Zalecenia dotyczące farmakologicznego postępowania w chorobie zwyrodnieniowej stawów ręki, kolana i biodra u ludzi wynade przez ACR 2019 roku

ty w USA, a lekarze powinni mieć świadomość, że wielu pacjentów uważa, że glukozamina jest skuteczna. Pacjenci często zauważają, że różne formuły glukozaminy są związane z różnym stopniem skuteczności i szukają porady na temat marek i producentów. Potencjalna toksyczność glukozaminy jest niska, chociaż niektórzy pacjenci przyjmujący glukozaminę mogą wykazywać podwyższenie poziomu glukozy w surowicy. W świecie weterynaryjnym efekt placebo polegający na manipulowaniu świadomością pacjenta nie występuje, a jednak wielu właścicieli uważa, że ich podopieczni czują się lepiej po przyjmowaniu preparatów z siarczanem glukozaminy. Nie można wykluczyć jednak, że efekt placebo występuje w odczuciach właścicieli, którzy są przekonani, że niosą pomoc swoim podopiecznym.

Siarczan chondroityny jest zdecydowanie zalecany u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego i/lub biodrowego, na podobnej zasadzie jak produkty zawierające glukozaminę.

Śródstawowe iniekcje kwasu hialuronowego są zalecane u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego oraz zdecydowanie zalecane u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów biodrowych. Ograniczając się do badań o niskim ryzyku stronniczości, metaanaliza wykazała, że wielkość efektu iniekcji kwasu hialuronowego, w porównaniu do iniekcji soli fizjologicznej, zbliża się do zera. W praktyce klinicznej wybór zastosowania iniekcyjnego kwasu hialuronowego u pacjenta z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego, u którego wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie niefarmakologiczne, miejscowe i do-

ustne NLPZ oraz steroidów dostawowych, może być postrzegana bardziej korzystnie niż brak interwencji, szczególnie biorąc pod uwagę wpływ mechanicznej redukcji tarcia przez kwas hialuronowy.

Silną rekomendację również dostały PRP, IL 1R, oraz TNF jako czynniki biologicznie aktywne.

ACR wydał również rekomendację do stosowania komórek macierzystych w OA kolana i biodra, jednak należy podkreślić, że standardy amerykańskie co do czystości genetycznej oraz kontroli frakcji tych komórek, daleko odbiegają od standardów weterynaryjnych.

Osteoarthritis Research Society International (OARSI) wymienia opioidy jako niepewne ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych. Glukozamina i chondroityna są rekomendowane jako „niepewne” ▶

► dla wszystkich grup chorych w działaniach objawowych i „niezalecane” jako leki modyfikujące.

National Institute for Healthy and Care Excellence (NICE) dodatkowo nie zaleca podawania kwasu hialuronowego.

Autor tego artykułu ograniczył się wyłącznie do omówienia substancji i metod, które są możliwe do zastosowania w medycynie weterynaryjnej (5, 7, 8).

Leczenie stosowane w medycynie weterynaryjnej

Leczenie OA w medycynie weterynaryjnej nie posiada jednostek naukowych, których zadaniem byłaby rekomendacja i stała regulacja leczenia OA u zwierząt. Większość prac naukowych jest wysokiego ryzyka stronniczości, a wielkości prób wykonywano na dużo mniejszych populacjach niż w przypadku ludzi. Następnym elementem, który znacząco utrudnia obiektywne spojrzenie na leczenie OA, jest duża pula różnic rasowych w obrębie gatunków, wielkości oraz wadze zwierząt towarzyszących. Dodatkowo utrudniony kontakt z pacjentem powoduje zaburzenie percepcji działania podjętego leczenia.

Leczenie niefarmakologiczne jest coraz bardziej powszechne i coraz bardziej dostępne dla właścicieli zwierząt szczególnie w dużych miastach, gdzie powstają zakłady rehabilitacji zwierząt. Rehabilitacja pacjentów z przewlekłymi schorzeniami stawów ma duże znaczenie ze względu na możliwość odbudowy utraconej masy mięśniowej i redukcję bolesności związaną ze zmniejszonym zakresem ruchomości stawu.

Kontrola otyłości zawsze była trudna u pacjentów weterynaryjnych ze względu na potrzebę zrozumienia problemu przez jego właściciela, jednak świadomość właścicieli stale rośnie, a mnogość komercyjnych diet odchudzających i regulujących masę ciała jest bardzo duża.

Leczenie farmakologiczne polegające na podawaniu soli siarczanu, glukozaminy i chondroityny w badaniach klinicznych ma podobne wyniki jak w medycynie ludzkiej, jednak wzbogacenie ich dodatkowo o kolagen typu 2, nienasycone kwasy tłuszczowe omega 3, dają nieco lepsze rezultaty i uważa się je za prozdrowotne.

Od jakiegoś czasu w weterynarii panuje pogląd, aby nie stosować sterydów dostawowych ze względu na ich efekt chondrogubny, jednak faktem jest ich silne działanie przeciwzapalne i niewielki koszt, co w zestawieniu z zaleceniami medycyny ludzkiej powinno pozwalać na rozważenie ich stosowania w uzasadnionych przypadkach.

Leczenie bólu za pomocą NLPZ, a zwłaszcza NLPZ oddziałujących na receptory COX1, wydaje się być jak najbardziej słuszne, jednak ze względu na występowanie najczęściej OA tła związanego z innymi jednostkami chorobowymi nie należy na nich poprzestawać. Trzeba pamiętać również o indywidualnym oddziaływaniu przeciwbólowym różnych grup NLPZ na pacjenta i nie skupiać się wyłącznie na jednym preparacie.

Stosowanie opioidów w celu znoszenia bolesności stosuje się wyłącznie w bólach dużego nasilenia, co z kolei przemawia za rozważeniem radykalnych metod chirurgicznych, jakimi mogą być artrodeza stawu, resekcja głowy kości udowej w przypadku bioder bądź protezowanie stawów dla stawu biodrowego i kolanowego.

Preparaty biologicznie aktywne takie jak osocze bogatopłytkowe czy autologiczna kondycjonowana surowica działają silnie przeciwzapalnie i mają bardzo niskie ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, w związku z tym są chętnie stosowane do gaszenia stanu zapalnego.

Podsumowanie

W planowaniu leczenia OA należy brać pod uwagę wszystkie dostępne metody leczenia i dopasowywać je do indywidualnych potrzeb pacjenta oraz możliwości finansowych właścicieli. Bardzo pozytywne efekty można zauważyć przy łączeniu różnych metod leczenia. Stosowanie rehabilitacji w połączeniu z NLPZ oraz miejscową blokadą stanu zapalnego daje dużo szybsze i dużo bardziej spektakularne efekty niż skupianie się na monoterapii. Z drugiej strony stosowanie wyłącznie długodziałających preparatów, takich jak siarczan glukozaminy czy inne tego typu preparaty u pacjenta chorego, jest błędem i świadczy o niezrozumieniu problemu oraz naraża pacjenta na niepotrzebny ból. Coraz

większa ilość preparatów i metod leczenia zdecydowanie nastroja optymizmem. Czasy, w których był dostępny jeden preparat na rynku zarejestrowany dla zwierząt towarzyszących, dawno odeszły w zapomnienie. Korzystajmy więc z możliwości, jakie mamy, polegając na doświadczeniu własnym oraz innych lekarzy, nie zapominając o sposobie działania danej grupy lekowej (2, 6, 9, 10). □

Piśmiennictwo

1. Canapp D.A.: *Canine osteoarthritis*. „Clinician's Brief”, 2013, 8, 21-23.
2. Johnston S.A., Budberg S.C., Marcellin-Little D.J., Philips W.T., Caterson B., Schoenherr W.D., Roush J.K., Allen T.A.: *Canine osteoarthritis*. „NAVC osteoarthritis Clinician's Brief”, 2005, 4, 1-12.
3. Romanowski W., Zdanowska A., Romanowski M.: *Osteoarthritis – the current standards of treatment*. „Forum Reumatol”, 2016, 2, 2, 52-57.
4. Watson T.: *Treatment and management of osteoarthritis in dogs and cats*. „Clinician's Brief”, 2014, 11, 1-7.
5. Leszczyński P., Pawlak-Buś K.: *Osteoarthritis – the epidemic of the 21st century*. „FARMACJA WSPÓŁCZESNA”, 2008, 1, 79-87.
6. Kowalska M., Degórska B.: *Chronic osteoarthritis in canine and feline patients*. „Życie Weterynaryjne”, 2016, 91 (8), 575-578.
7. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J., Callahan L., Copenhaver C., Dodge C., Felson D., Gellar K., Harvey W.F., Hawker G., Herzog E., Kwoh C.K., Nelson A.E., Samuels J., Scanzello C., White D., Wise B., Altman R.D., DiRenzo D., Fontanarosa J., Girardi G., Ishimori M., Misra D., Shah A.A., Shmigel A.K., Thoma L.M., Turgunbaev M., Turner A.S., Reston J.: *2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee*. „Arthritis Care Res (Hoboken)”, 2020, 72 (2), 149-162. DOI: 10.1002/acr.24131.
8. Rutjes A.W., Jüni P., da Costa B.R., Trelle S., Nuesch E., Reichenbach S.: *Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis*. „Ann Intern Med”, 2011, 157, 180-91.
9. Blanchard L.: *Helping manage chronic pain in dogs with osteoarthritis*. „Clinician's Brief”, 2015, 12, 3-4.
10. Weisshaar M.P., Gaji S.: *Signaling Proteins in orthopaedics. Comparison of two blood processing techniques: Orthokine and ACP*. University of Applied Sciences Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach, Germany 2014.

lek. wet. Michał Nowicki
Vet4Pet Klinika Weterynaryjna
ul. Grenadierów 9/1, 04-052 Warszawa