

Chronická bolest u pacientů s osteoartrózou

doc. MUDr. Jitka Fricová, Ph.D.

KARIM, Centrum pro léčbu bolesti, Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Osteoartróza (OA) je jednou z hlavních příčin chronické bolesti a její prevalence se zvyšuje v souladu s globálním stárnutím populace. Dosud neexistují žádné farmakologické intervence, které by zpomalily progresi OA, a terapie zmírňující bolest jsou z velké části také neúspěšné. Lokální zánět v kloubu může přispívat k mechanické senzibilizaci a ke strukturální neuroplasticitě kloubních nociceptorů prostřednictvím prozánětlivých faktorů, jako jsou nervový růstový faktor, cytokiny a chemokiny. Včasná a bezpečná léčba bolesti dle národních doporučení je základní součástí péče o pacienta s osteoartrózou.

Klíčová slova: osteoartróza, chronická bolest, nervový růstový faktor, opioidní a neopoidní analgetika.

Chronic pain in patients with osteoarthritis

Osteoarthritis (OA) is one of the leading causes of chronic pain and its prevalence is increasing in line with the global ageing of the population. To date, there are no pharmacological interventions to slow the progression of OA, and pain-relieving therapies are also largely unsuccessful. Local inflammation in the joint may contribute to mechanical sensitization and structural neuroplasticity of joint nociceptors via proinflammatory factors such as nerve growth factor, cytokines, and chemokines. Early and safe pain management according to national recommendations is an essential part of osteoarthritis care.

Key words: osteoarthritis, chronic pain, nerve growth factor, opioid and non-opioid analgesics.

Úvod

Osteoartróza (OA) je nejčastější formou artritidy, která postihuje miliony lidí na celém světě. Osteoartróza je popisována až u 12 % populace nad 60 let věku. Vzniká, pokud se chrupavka, která chrání konce kostí, časem opotřebuje. Osteoartróza může poškodit jakýkoli kloub, toto onemocnění nejčastěji postihuje klouby rukou, kolen, kyčlí a páteře.

Příznaky osteoartrózy lze obvykle zvládnout, i když poškození kloubů nelze zcela zvrátit. Zásadní je zůstat aktivní, udržovat si přiměřenou hmotnost a/nebo podstoupit určitou léčbu, což může zpomalit progresi onemocnění a pomoci zlepšit bolest a prodloužit správnou funkci kloubů. Příznaky osteoartrózy se často rozvíjejí pomalu a vždy se časem ještě zhoršují.

Mezi příznaky osteoartrózy patří:

- Bolest. Postižené klouby mohou bolet při pohybu a/nebo po něm.
- Ztuhlost. Ztuhlost kloubů může být nejvíce patrná po probuzení nebo po nečinnosti.
- Palpační citlivost. Kloub může být citlivý, když na něj nebo do jeho blízkosti vyvíjíme lehký tlak.
- Ztráta pružnosti. Ztráta schopnosti pohybovat kloubem v plném rozsahu pohybu.
- Krepitace. Během pohybu kloubu může docházet ke skřípání, praskání, objevují se drásky.
- Sklerotizace subchondrální kosti, vznikají cysty a osteofyty.

Patologické mechanismy vzniku osteoartrózy

Osteoartróza (OA) je jednou z hlavních příčin chronické bolesti a její prevalence se zvyšuje v souladu s globálním stárnutím populace. Kromě toho, že chronická bolest ovlivňuje fyzický život pacientů, má nepříznivý vliv také na jejich duševní pohodu. Dosud neexistují žádné farmakologické intervence, které by zpomalily progresi OA, a terapie zmírňující bolest jsou z velké části také neúspěšné. Přítomnost zánětu u OA je již mnoho let považována za hlavní patogenetický faktor poškození kloubů. Zánětlivé procesy mohou probíhat lokálně v kloubních tkáních, jako je synovie, v rámci senzorického nervového systému, ale také systémově, způsobené modifikovatelnými i nemodifikovatelnými fakto-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: doc. MUDr. Jitka Fricová, Ph.D., jitka.fricova@vfn.cz
KARIM, Centrum pro léčbu bolesti, Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Všeobecná fakultní nemocnice
U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Med. praxi. 2022;19(5):349-353

Článek přijat redakcí: 7. 7. 2022

Článek přijat k tisku: 12. 9. 2022

ry. Pochopení toho, jak může zánět přispívat k bolesti u OA a jak ji modifikuje, bude mít v budoucnosti zásadní význam pro identifikaci nových cílů pro analgetickou léčbu. Lokální zánět v kloubu může přispívat k mechanické senzibilizaci a ke strukturální neuroplasticitě kloubních nociceptorů prostřednictvím prozánětlivých faktorů, jako jsou nervový růstový faktor, cytokiny a chemokiny. Uvažuje se o úloze synovitidy a o přítomnosti neuroimunitních interakcí. Je často diskutována úloha neurozánětu v dorzálních kořenových gangliích (1).

Léčebné možnosti bolesti spojené s osteoartrózou

1. Léčba středně silné chronické bolesti u OA neopioidními analgetiky (I. stupeň dle WHO žebříčku léčby bolesti)

Je součástí léčby chronické bolesti, zejména při bolesti mírné a střední intenzity, případně u silné bolesti při použití v dostupných kombinacích. Zejména pro bolesti, které jsou spojené se zánětem – inflammatory pain. Dosavadní poznatky naznačují, že analgetická účinnost četných NSA se v průměru příliš neliší, nicméně interindividuální variabilita existuje, nejen v účinnosti, ale také v toleranci jednotlivých léků. Výhodnou vlastností u NSA je rozvoj minimální tolerance i při dlouhodobém používání a neexistence fyzické závislosti. V posledních klinických studiích je opakovaně doporučováno, aby byli pacienti monitorováni, alarmující je zejména opakované zvýšení krevního tlaku, rozvoj edému, nebo zhoršená funkce ledvin nebo dokonce rozvoj gastrointestinálního krvácení při dlouhodobé léčbě NSA. Je na-

prsto zřejmé, že všechna NSA jsou v různé míře spojená s gastrointestinálními, kardiovaskulárními a renálními nežádoucími účinky. Obecná doporučení se shodují na faktu, že při užívání i nesteroidních protizánětlivých léků je potřeba indikovat nejnižší účinnou dávku a léčbu ponechat je na co nejkratší dobu (2). Nejen léčba opioidními analgetiky je podrobena zásadním změnám v léčebném přístupu, zejména k dlouhodobé léčbě chronické bolesti, ale také je stále více kladen důraz na bezpečnou léčbu neopioidními analgetiky a opakovaně jsou vydávána doporučující kritéria k bezpečnosti léčby.

1.1 Doporučení k bezpečnému užívání NSA v klinické praxi (2)

- Nejnižší účinnou dávkou léku indikujte na co nejkratší dobu.
- Pokud je lék předepsán jako analgetikum, **přehodnoťte léčbu po 7 dnech**, pokud není hlášen žádný přínos léčby.
- Pokud je lék předepsán jako antiflogistikum, **přehodnoťte léčbu po 3 týdnech**, pokud není hlášen žádný přínos léčby.
- Pokud je možné vyhnout se souběžné léčbě kortikosteroidy, antikoagulancii, nízkodávkovanými aspirinovými nebo antiagregačními látkami, zvýšíme bezpečnost léčby.

1.2 Léčba středně silné chronické bolesti kombinací neopioidního a opioidního analgetika (II. stupeň dle WHO žebříčku léčby bolesti)

Mezi nejčastěji indikované kombinace patří dvousložková kombinace slabého opioidu

tramadolu a neopioidního analgetika paracetamolu, obvykle v dávce 325 mg paracetamolu a 37,5 mg tramadolu v jedné tabletě. Použití je určeno pro pacienty, u nichž je diagnostikována bolest středně silné až silné intenzity. Dávkování musí být upraveno podle intenzity bolesti a podle individuální citlivosti seniora. Doporučená počáteční dávka jsou 2 tablety přípravku (což odpovídá 75 mg tramadolu a 650 mg paracetamolu). Pokud je to nutné, lze dávku zvýšit. Maximální celková denní dávka je 8 tablet (odpovídá 300 mg tramadol-hydrochloridu a 2600 mg paracetamolu).

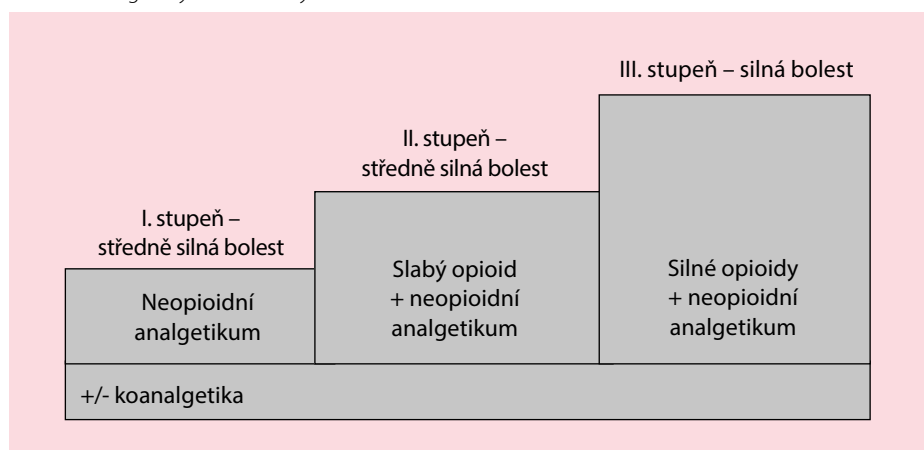
2. Léčba silné chronické bolesti silnými opioidy (III. stupeň dle WHO žebříčku léčby bolesti)

Moderní farmakoterapie bolesti je založena především na znalostech farmakologie, a to včetně lékových interakcí. V současné době je léčba silnými opioidy podrobena přísnější kontrole než kdykoliv před propuknutím opioidní krize. Bez léčby silnými opioidy si nelze léčbu silné chronické bolesti představit, je však nutné držet se několika jednoduchých doporučení ke správné indikaci a vedení léčby. Rotace opioidu se doporučuje při nepříznivých účincích, pokud je pomyslná analgetická rovnice vychýlená směrem k nežádoucím účinkům, a to navzdory dostatečné adjuvantní léčbě. Nahrazením jednoho opioidu za jiný a používáním nižších dávek, než je obecně doporučováno (podle tabulek ekvivalence a konverze), je možné ve většině případů. Těmito poměrně jednoduchými opatřeními se nám obvykle podaří nejen snížit nebo výrazně zmírnit nežádoucí příznaky závislosti na opioidech, ale také zlepšit analgezii a celkovou opioidní odezvu. Biologický základ pro individuální variabilitu a citlivost na různé opioidy je multifaktoriální, nicméně některé aspekty stále zůstávají nejasné, proto výběr silného opioidu spíše funguje na principu pokus–omyl. Při výběru silného opioidu je nutné vzít v úvahu několik doporučení, zejména, pokud má pacient ordinované silné opioidy poprvé.

2. 1. Nastavení analgetické léčby u opioid naivního pacienta (3, 4)

Pro pacienty s chronickou bolestí, kteří dosud nebyli léčeni opioidy (opioid naivní pacienti), je začátek a správné nastavení opioidní

Obr. 1. Analgetický žebříček léčby bolesti dle WHO



INZERCE

medikace klíčovým momentem k úspěšnosti celého léčebného procesu chronické bolesti. Rozhodnutí o zahájení léčby opioidy by mělo být provedeno po komplexním, klinickém zhodnocení nejen bolesti, ale hlavně možného dopadu užívání opioidů na běžný život pacienta. Všichni pacienti bez výjimky musí být plně informováni o navrhované terapeutické strategii, včetně všech možných rizik, ale samozřejmě také výhod. Nesmíme opomenout také poučit pacienty, nejen o vhodném užívání, ale také o správném skladování opioidních léků.

2.2 Klinické zhodnocení před léčbou opioidy – před zahájením léčby opioidy je potřeba zhodnotit a určit především:

- Diagnózu bolesti – bolest musí mít jasný organický původ.
- Typ bolesti.
- Reakce na předchozí léčbu, optimálně dle dostupné dokumentace.
- Intenzitu bolesti a její pravděpodobnou citlivost na opioidy.
- Pravděpodobný dopad bolesti na život pacienta, včetně oblasti pracovní, sociální, rekreační.
- Psychosociální typ pacienta včetně nálad, rodiny / sociální podpory.
- Psychiatrické komorbiditativy a riziko vzniku závislosti, a to včetně posouzení předchozího užívání opioidů.
- Významné komorbiditativy: gastrointestinální, jaterní, renální, respirační onemocnění.

2.3 Výběr vhodného opioidu (3, 4)

- Výběr opioidu by měl být individualizován pro konkrétního pacienta.
- Neexistuje jediný opioid, který by byl nadřazen nad všemi ostatními, a proto je opioidní terapie v podstatě zahajována na principu pokusu a omylu.
- Vzhledem k tomu, že nelze vždy předvídat pacientovu reakci na opioidní léčbu, je důležitá také preference pacienta.
- **Transdermální aplikace opioidu není vhodná pro pacienty s akutní nebo obtížně kontrolovatelnou bolestí.**
- Je potřeba uvážit interakce mezi léčivými a známými komorbiditami, je doporučeno se vyhnout metadonu a buprenorfinu,

Obr. 2. Klasifikace opioidů dle nového konceptu



pokud je v anamnéze prodloužení QT intervalu anebo strukturální onemocnění srdce anebo jiná arytmie.

- Neexistují zatím zcela přesvědčivá data, že by pouze jeden opioid byl nadřazen nad ostatními. Nicméně, někteří pacienti mohou mít závažné vedlejší účinky po aplikaci určitého typu opioidu a jiní pacienti nikoliv.
- Je doporučeno zahájit terapii laxativy již na začátku léčby, tak aby byla minimalizována opioidy indukovaná střevní dysfunkce, anebo u pacientů s konstituční obstipací jsou doporučovány periferně působící antagonisté opioidních receptorů primárně. (oxycodon/naloxon).
- Novým léčivem pro terapii refrakterní zácpy po opioidech je methylnaltrexon v s. c. aplikaci, eventuálně naloxegol či naldemidin, oba pro perorální aplikaci.

2.3 Doporučení k preskripci silných opioidů

Existuje několik **doporučení**, která je dobré dodržovat, zejména **při preskripci silných opioidů pacientům opioid-naivním**:

- Léčbu by měl vést pouze jeden lékař preskribující opioidy, optimálně by měl pacient vyzvedávat opioidy pouze v jedné lékárně.
- Pečlivý lékařský dohled je doporučován zejména během počáteční titrační fáze.
- Pacienta je nutné edukovat o pravidelné monitoraci bolesti, aktivit a vedlejších účinků opioidů.
- Počáteční léčebnou fází léčby opioidy je doporučeno vést **jako krátkodobý terapeutický test po dobu několika týdnů až několika měsíců.**

Uvádíme pouze některé novější opioidy a rozdělení opioidů dle nového konceptu, který vychází především z podobných farma-

kologických vlastností. Toto třídění opioidů může být jednoduchým vodítkem zejména pro lékaře, kteří tak často opioidy nepoužívají.

2.4 Nový koncept klasifikace opioidů (5)

2.5 Atypické opioidy (tramadol, buprenorfin, tapentadol)

- Atypické opioidy jsou silná analgetika pro chronickou bolest, která vyžaduje farmakologickou léčbu.
- Liší se od konvenčních opioidů, neboť se neopírají výlučně o μ -receptorový agonismus.
- Buprenorfin, tramadol a tapentadol mají různé účinky a také různé nežádoucí účinky, včetně toxicity a míry rizika závislosti, ve srovnání s konvenčními opioidy (5).
- Tyto rozdíly vedou ke zlepšení výsledků a snížení rizika s použitím atypických opioidů.
- Zejména nejnovější tapentadol nabízí dobrý poměr rizikového přínosu při farmakologickém řízení chronické bolesti s prokázanou účinností v nociceptivních, neuropatických a smíšených bolestivých stavech, prokázal dobrou snášenlivost a dobré údaje o bezpečnosti (6).

2.6 Konvenční opioidy (morfin, fentanyl, oxycodon, hydromorfon)

- Konvenční opioidy jsou silní agonisté na μ opioidních receptorech.
- Jsou vhodné zejména v indikaci **léčby nádorové bolesti**.
- Na rozdíl od atypických opioidů nemají stropový efekt (další zvyšování dávky nevede ke zvýšení účinku), což je využíváno v léčbě silné nádorové bolesti.

3. Nové léčebné možnosti v léčbě osteoartrózy, Inhibitory růstového faktoru (NGF)

Tanezumab, fulranumab a fasinumab – monoklonální protilátky zacílené na NGF (nervový růstový faktor) – jsou zkoumány při léčbě některých chronických bolestivých stavů. Inhibitory NGF snižují bolest při OA, ale jejich bezpečnost by měla být pečlivě vyhodnocena a mechanismy, které jsou základem rychlé progresy OA, by měly být dále zkoumány. Obousměrné interakce mezi imunitním a nervovým systémem jsou považovány za hlavní patologický mechanismus chronické bolesti. Nervová signalizace CCL2/CCR2 přispívá k bolesti při OA prostřednictvím monocytů i makrofágů lokálních kloubů, DRG a míchy, což představuje nové molekulární neuroimunitní regulační mechanismy pro vznik a udržování chronické bolesti při OA. Navzdory neuspokojivým výsledkům studií na pacientech by měl být CGRP (Calcitonin gene-related peptide) dále zkoumán u podskupin žen a vyšší exprese CGRP v séru nebo kloubní tekutině. TNF- α se významně podílí na zánětlivých a imunitních drahách a patologii kostí. Mezi receptory TNF patří TNF receptor 1 (TNFR1) a TNFR2.

Tyto dva receptory mají odlišnou tkáňovou lokalizaci a funkce. TNFR1 je exprimován ve většině typů buněk a funguje především při zprostředkování prozánětlivých reakcí; TNFR2 je exprimován především v imunitních, neuronálních a endoteliálních buňkách a funguje jako protizánětlivý a imunoregulační faktor. Další výzkum, jak tyto multifaktoriální složky a jejich interakce fungují při vzniku a udržování bolesti při OA, by mohl poskytnout nové poznatky pro vývoj specifitějších a účinnějších léků pro léčbu bolesti při OA (7).

Závěr

Osteoartróza je multifaktoriální, většinou pomalu progredující a především nezánnětlivé degenerativní onemocnění synoviálních kloubů, které často souvisí s věkem anebo je způsobeno úrazem. Degradací procesy spějí k nevratnému zničení kloubní chrupavky a okolních tkání kloubů. OA je celosvětově nejčastějším onemocněním pohybového aparátu, které způsobuje významné zdravotní, ekonomické a sociální problémy, ale výzkumné úsilí dosud nedokázalo přesně definovat její etiologii. Již mnoho let je vyvíjeno velké úsilí a vývoj terapií, které by zlepšily péči, kvalitu

života a úlevu od bolesti u pacientů s OA. Terapeutické přístupy se převážně zabývaly symptomy a snažily se upravit anebo zlepšit strukturální postižení kloubních tkání. Navzdory tomu žádná terapie nedokázala uspokojivě zastavit nebo oddálit progresi OA nebo poskytnout účinnou a dlouhodobou úlevu od symptomů. V současné době je nejúčinnějším opatřením ke zlepšení pocitu bolesti a kvality života pacientů náhrada kloubu. Vývoj nových terapeutických přístupů zaměřených na osteoartritické degradační a zánětlivé procesy v chrupavce, synovii nebo kosti vyžaduje porozumění stavu onemocnění těchto kloubních tkání v době zákroku. Je nezbytné aplikovat terapie v časných stádiích onemocnění před vznikem významných strukturálních a funkčních změn, jinak tyto léčebné zásahy nebudou úspěšné. Strukturální a klinické rysy OA se vyznačují vysokou variabilitou mezi jednotlivými pacienty. Tato heterogenita je považována za hlavní faktor spojený s neúspěšností léčby OA. Včasná a bezpečná léčba bolesti je základní součástí péče o pacienta s osteoartrózou.

Článek byl podpořen MZ ČR-RVO-VFN64165

LITERATURA

1. Wood MJ, Miller RE, Malfait AM. The Genesis of Pain in Osteoarthritis: Inflammation as a Mediator of Osteoarthritis Pain. *Clin Geriatr Med.* 2022;38(2):221-238. doi: 10.1016/j.cger.2021.11.013. PMID: 35410677; PMCID: PMC9053380.
2. Fanelli A, Ghisi D, Aprile PL, et al. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications. *Therapeutic Advances in Drug Safety.* 2017;8(6):173-182. doi:10.1177/2042098617690485. Fanelli A1, Ghisi D2, Aprile PL3, Lapi F4. *Ther Adv Drug Saf.* 2017;8(6):173-182.
3. Fricová J, Hák M. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. *Bolest.* 2017;19(S2):1-28.
4. Lejčko J, Kozák J, Fricová J, et al. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. *Bolest.* 2016;19(S1):1-28.
5. Channell JS, Schug S. Toxicity of tapentadol: a systematic

- review. *Pain Manag.* 2018;8(5):327-339. doi: 10.2217/pmt-2018-0027. Epub 2018 Aug 6.
6. Polati E, Canonico PL, Schweiger V, et al. Tapentadol: an overview of the safety profile. *J. Pain Res.* 2019;12:1569-1576.
7. Yu H, Huang T, Lu WW, et al. Osteoarthritis Pain. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4642. doi: 10.3390/ijms23094642. PMID: 35563035; PMCID: PMC9105801.