

Leczenie chorej chrząstki stawowej

Treatment of ill joint cartilage

dr n. med. Paweł Kuczyński¹, lek. med. Juliana Woszczyło¹, dr n. med. Róża Czabak-Garbacz²

¹ Katedra i Klinika Rehabilitacji i Ortopedii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Mirosław Jabłoński

² Szpital Kardiologiczny, Zakład Lecznicy „Uzdrowisko Nałęczów” S.A.

Dyrektor Szpitala: dr n. med. Barbara Olszewska

PDF TEXT lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 25.02.2015

Słowa kluczowe: chrząstka stawowa, NLPZ, glukozamina, kwas hialuronowy, chondroityna.

Streszczenie: Ze względu na starzenie się społeczeństw i epidemię otyłości, a także coraz większą popularność kontuzjogennych sportów, stale wzrasta liczba chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi i urazowymi chrząstki stawowej. Ponieważ nie ma skutecznego leczenia przyczynowego takich pacjentów, najczęściej stosuje się terapię objawową (zwalczanie bólu i procesu zapalnego) albo metody chirurgiczne (plastykę chrząstki lub całych stawów). W wielu przypadkach wprowadza się również bardziej korzystną farmakoterapię, mającą na celu regenerację chrząstki za pomocą specyfików zawierających związki glukozaminy, chondroityny bądź kwasu hialuronowego.

Key words: articular cartilage, NSAIDs, glucosamine, hyaluronic acid, chondroitin.

Abstract: Currently society aging and an obesity epidemic, in conjunction with increasing popularity of sports inducing contusions cause constant increase of a number of patients with diseases of an articular cartilage (osteoarthritis and injuries). Since effective causal treatment of those patients is insufficient, symptomatic therapy is used the most often (pain and inflammation relief) or surgical methods (plastic of articular cartilage or whole joints). In many cases, more beneficial pharmacotherapy is further introduced, aimed at regeneration of a cartilage with specifics containing compounds of glucosamine, chondroitin or hyaluronic acid.

Wprowadzenie

Chrząstka stawowa, pokrywająca powierzchnie stykających się ze sobą kości, to nie tylko podstawowy element anatomiczny stawów, ale także niezwykle ważna struktura decydująca o ich prawidłowym funkcjonowaniu. Czerowarstwo-wa szklista tkanka chrzęstna, należąca do podporowych odmian tkanki łącznej, zbudowana jest ze specjalnego rodzaju fibroblastów (chondrocytów stanowiących 1% zdrowej chrząstki) oraz bezpostaciowej, silnie uwodnionej substancji międzykomórkowej złożonej z macierzy

(jej składniki to woda, proteoglikany i kwas hialuronowy) i włókien białkowych (kolagenowych typu II i elastycznych). Średnia grubość chrząstki to 0,5–3 mm, zależnie od rodzaju stawu i umiejscowienia (najcieńsza ma 0,2 mm, najgrubsza w listewce rzepki – 6 mm), a współczynnik tarcia wynosi od 0,01 do 0,02 (dla stawu kolanowego 0,002).

Zdrowa chrząstka stawowa dorosłego człowieka nie jest unerwiona, dlatego nie boli. Nie ma też naczyń krwionośnych ani limfatycznych. Składniki odżywcze docierają do niej drogą dyfuzji z płynu stawowego (mazi), sta-

le krążącego w jamie stawowej (ruch ten warunkowany jest prawidłową aktywnością fizyczną), jak również w niewielkim stopniu (1-7%) od naczyń warstwy podchrzęstnej sąsiadujących kości. Ze względu na brak ochrzęstnej chrząstka stawowa u dorosłych nie może się samodzielnie regenerować, a jej uszkodzenia zwykle zapełniane są tkanką włóknisto-chrzęstną. Z wiekiem chrząstka zmienia swoją barwę z białawej na bardziej żółtą, staje się mniej sprężysta i cieńsza (przez co słabiej amortyzuje wstrząsy i jest bardziej podatna na urazy).

Przyczyny chorób chrząstki

Chrząstka stawowa może ulegać przedwczesnemu zużyciu lub uszkodzeniu najczęściej w wyniku urazów mechanicznych, związanych z narażeniem zawodowym albo bardzo intensywnym, nieraz nieracjonalnym uprawianiem sportów [1]. Do niszczenia chrząstki dochodzi również w następstwie wad budowy i postawy ciała, patologii lub uszkodzeń więzadeł i ścięgien, dysplazji, jądrowej martwicy kości, źle leczonych kontuzji, obecności ciał obcych w stawie, niefortunnych iniekcji dostawowych albo artroskopii zwiadowczej, wykonywanej przez niedoświadczzonego operatora.

Przyczynę uszkodzeń chrząstki stanowią również choroby metaboliczne (np. otyłość), zaburzenia wydzielania wewnętrznego (akromegalia), neuropatie, choroby wirusowe i genetyczne, a także zmiany degeneracyjne występujące w chorobie zwyrodnieniowej stawów (ChZS), która jest najczęstszą postacią zaburzeń czynności stawów (czwarta najczęstsza choroba u kobiet i ósma u mężczyzn [2]).

Degradację chrząstki, a zwłaszcza agregatów proteoglikanów i kolagenu powodują elastazy – enzymy wydzielane przez leu-

kocyty, uczestniczące w procesie zapalnym stawów i tkanek okostostawowych, a także produkowane przez chondrocyty metaloproteazy, proteazy serynowe i katepsyna.

Przewlekłe zapalenie stymuluje również angiogenezę (nowotworzenie naczyń) w błonie maziowej, na pograniczu chrzęstno-kostnym oraz w chrząstce stawowej, do której wnikają cienkie, bezmielinowe czuciowe włókna nerwowe, dlatego też patologicznie zmieniona chrząstka zaczyna boleć.

Leczenie

Dolegliwości bólowe zmuszają pacjenta do zgłoszenia się do lekarza, który zazwyczaj wdraża najpierw objawowe leczenie farmakologiczne w celu zwalczania procesu zapalnego, uśmierzania bólu [3] oraz zmniejszenia napięcia mięśni.

Obowiązujące rekomendacje zalecają początkowo terapię miejscową: stosowanie preparatów na skórę (kapsaicyna albo niesteroidowe leki przeciwzapalne – NLPZ) bądź dostawowo (glikokortykosteroidy [3,4] i kwas hialuronowy, którego wiskosuplementacja powoduje unieczynnianie receptorów bólowych błony maziowej [5], stąd zalecana jest w przebiegu zmian chondromalacyjnych chrząstki ze średnim lub silnym poziomem bólu).

Przy braku skuteczności leków podawanych miejscowo zalecana jest terapia ogólnoustrojowa: paracetamol, NLPZ (niestety niektóre z nich hamują metabolizm chrząstki stawowej [6], opioidy – najpierw słabe (tramadol), a w razie ich nieskuteczności – silnie działające.

Ponieważ wiele leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych wywołuje objawy niepożądane, coraz większą popularnością zyskują metody naprawcze chrząstki stawowej: farmakologiczne (przy małych zmia-

nach) lub chirurgiczne (przy bardziej zaawansowanych). Ze względu na ryzyko związane z zabiegami operacyjnymi, np. u osób starszych lub z chorobami towarzyszącymi, wprowadza się także metody bezoperacyjnej regeneracji chrząstki stawowej za pomocą pochodnych glukozaminy, kwasu hialuronowego i chondroityny.

Opisywano korzystne efekty wspomagające leczenie podczas stosowania wyciągu z imbiru, wyciągu z chrząstki rekina, S-adenozylometioniny, amidu kwasu nikotynowego (niacynamid, niacyna, witamina B₃), a także wysokich dawek przeciwutleniaczy (witamina C, beta-karoten).

GLUKOZAMINA

Pod względem chemicznym jest aminocukrem syntetyzowanym z glukozy i glutaminy, stanowiącym podstawowy składnik budulcowy tkanek łącznych, także chrząstki stawowej. Ten cząsteczkowy prekursor biosyntezy w chondrocytach chondroityny i innych glikozaminoglikanów [7] (stanowiących konstrukcję nośną dla kolagenu) tworzy wraz z łańcuchami hialuronowymi siatkę stabilizującą włókna kolagenowe w przestrzeni chrząstki.

Właściwości anaboliczne glukozaminy są istotne dla regeneracji chrząstki stawowej, a jej działanie przeciwzapalne, związane z hamowaniem ekspresji enzymów proteolitycznych, prozapalnych cytokin Il-1 β , nitratów, prostaglandyny E₂ i innych substancji uszkadzających macierz chrząstki, zapobiega dalszej destrukcji uszkodzonych obszarów chrząstki [8].

Glukozamina występuje naturalnie w niezbyt powszechnych w polskim jądłospisie owocach morza (raki, kraby, krewetki) oraz grzybie *Aspergillus niger* [9]. Stosowana terapeutycznie egzogenna glukozamina pozytywnie jest z hydrolizacji chitynowych eg-

zoszkieleatów skorupiaków albo syntetyzowana chemicznie [10].

Glukozamina i jej związki po podaniu dostępnym ulegają wychwytwowi przez tkanki (m.in. chrząstki oraz wątrobę), gdzie zostają zużytkowane do syntezy glikoprotein oraz glikozaminoglikanów. Po dłuższym ich stosowaniu osiągnięte jest łagodzenie dolegliwości bólowych porównywalne z terapią NLPZ, utrzymujące się nawet do kilku tygodni po zaprzestaniu leczenia [11]. Wbrew początkowym obawom glukozamina i jej pochodne nie przyczyniają się do rozwoju cukrzycy, insulinooporności tkanek i nietolerancji glukozy wśród ludzi [12]. Mają one niską toksyczność, wysoki profil bezpieczeństwa [10]; objawy niepożądane są znikome [13], ponadto zazwyczaj nie wchodzi w reakcje z innymi lekami, stąd polecane są w polifarmakoterapii. Koszt terapii miesięcznej nie jest wysoki, często też w jej trakcie maleją wydatki na leki przeciwbólowe.

Obecnie preparaty glukozaminy są powszechnie obecne na polskim rynku, ale tylko jeden z nich został zarejestrowany jako lek OTC. W terapii zmian chrząstki stawowej stosowane są głównie pochodne glukozaminy – chlorowodorek i siarczan oraz N-acetyloglukozamina.

CHLOROWODOREK GLUKOZAMINY

Chlorowodorek glukozaminy z powodu braku grupy siarczanowej jest bardziej skoncentrowany niż siarczan, stąd 1500 mg chlorowodoru jest równoważne z 2680 mg siarczanu [14]. Związek ten jest niezbędny dla utrzymania siły, elastyczności oraz sprężystości tkanki łącznej i chrząstki, a także właściwej struktury, giętkości i ruchomości stawów.

KRYSTALICZNY SIARCZAN GLUKOZAMINY

Krystaliczny siarczan glukozaminy łatwo rozpuszcza się w wodzie i jest łatwo przyswajalny

po podaniu doustnym – wchłania się w ok. 90% w jelicie cienkim, skąd przedostaje się do krwi (w osoczu obecny jest nawet kilka dni dzięki łączeniu się z białkami), a następnie do różnych tkanek, także mazi i chrząstki stawowej. Przy długotrwałym stosowaniu dużych dawek siarczanu glukozaminy (750-1500 mg/dobę) uzyskuje się dużą skuteczność terapeutyczną (efekt anaboliczny i przeciwzapalny), zwłaszcza w ChZS – zmniejszanie bólu, hamowanie postępu choroby (w tym zapobieganie zwężeniu szerokości szpary stawowej, ocenianemu radiologicznie [15]).

N-ACETYLOGLUKOZAMINA

N-acetyloglukozamina to substancja naturalnie występująca w ciele człowieka (np. w mleku matki), która indukuje produkcję kwasu hialuronowego w komórkach maziówki oraz chondrocytach, przez co stymuluje odżywianie chrząstki. N-acetyloglukozamina wykazuje też działanie przeciwbólowe [16] i przeciwzapalne, co prowadzi do opóźnienia i osłabienia objawów klinicznych choroby zwyrodnieniowej [17].

KWAS HIALURONOWY

Odkryty w 1934 r. przez K. Meyera kwas hialuronowy, którego nazwa pochodzi od greckiego słowa *hyalos* – szkło, to bezbarwny, szklisto-przezroczysty biopolimer, złożony z ułożonych naprzemiennie cząsteczek kwasu D-glukuronowego i N-acetylogalaktozaminy, stanowiący główny składnik przestrzeni międzykomórkowej, na którym wiążą się proteoglikany. Ten idealny regulator homeostazy wodnej w organizmie obecny jest w wysokim stężeniu w chrząstce stawowej i płynie maziówkowym. Utrzymuje właściwą lepkość, elastyczność i sprężystość mazi, smaruje powierzchnię chrząstki, amortyzuje wstrząsy (chroni powierzchnię kolageno-

wą przed uszkodzeniami mechanicznymi, zwłaszcza zginianiem i redukuje siłę nacisku).

Naturalny kwas hialuronowy w stawach ma masę cząsteczkową 100-10 000 Da [18], natomiast jego biotechnologicznie pochodne (hialuroniany otrzymywane w drodze fermentacji mikrobiologicznej przy udziale bakterii *Streptococcus equi*), aplikowane dostawowo (liczba iniekcji zależy od wielkości cząsteczek) są znacznie większe (do 6 000 000 Da [19]), przez co mają znacznie (nawet 10-krotnie) okres półtrwania. Niektóre efekty kliniczne hialuronianów są często obserwowane mimo zniknięcia leku z jamy stawowej, do 12-13 tygodni albo nawet do 6 miesięcy (skuteczne działanie analgetyczne) ze względu na modyfikowanie metabolizmu chrząstki i/lub hamowanie procesu miejscowego zapalenia [20]. Wysokocząsteczkowy kwas hialuronowy dodatkowo hamuje angiogenezę i migrację leukocytów, działa też ochronnie na chondrocyty.

Leczenie hialuronianem w postaci wstrzyknięć pod kontrolą USG wiąże się jednak z wysokimi kosztami oraz możliwością wystąpienia skutków ubocznych (obrzęku, bólu, nadmiernego ucieplenia stawu, stanów zapalnych [21]), dlatego bezpieczniejsze jest stosowanie preparatów doustnych, np. działających chondroprotekcyjnie pochodnych glukozaminy lub chondroityny (naturalnie stanowiących składniki substancji podstawowej chrząstki stawowej i płynu stawowego).

CHONDROITYNA

Chondroityna jest mukopolisacharydem z grupy glikozoaminoglikanów, otrzymywanym w postaci czystej z chrząstek zwierzęcych; stosowanym głównie w uszkodzeniach chrząstki o podłożu zwyrodnienio-

wym. Hydrokolidowe właściwości chondroityny zapewniają znacznie większą odporność chrząstki stawowej na ucisk, utrzymując jej integralność [22]. Siarczan chondroityny to element macierzy zewnątrzkomórkowej, uczestniczący w produkcji proteoglikanów dzięki tworzeniu kowalencyjnego wiązania z białkami, rozkładany przez glikozydazy i chondroitazy, niszczące wiązania pomiędzy N-acetyloglukozaminą i kwasem glikuronowym. Podawanie siarczanu chondroityny zwiększa lepkość mazi stawowej, blokuje enzymy niszczące chrząstkę w procesach zapalnych [23] i działa przeciwbólowo, porównywalnie do leków NLPZ [24].

Podsumowanie

Kompleksowe leczenie uszkodzeń chrząstki stawowej powinno być dostosowane do aktualnego stanu klinicznego pacjenta. Poza zwalczaniem dolegliwości bólowych oraz stanu zapalnego należy włączać metody służące regeneracji tkanek, umożliwiające jak najdłuższe korzystanie z własnych, a nie sztucznych stawów.



Piśmiennictwo:

1. Sarzi-Puttini P, Cimmino MA, Scarpa R. Osteoarthritis: an overview of the disease and its treatment strategies. *Semin. Arthritis Rheum.* 2005;35:1-10.
2. Zubrzycka-Sienkiewicz A. Choroba zwyrodnieniowa stawów. *Farmakoterapia. Część I. Lek w Polsce.* 2010;10(235):23-34.
3. Zubrzycka-Sienkiewicz A. Choroba zwyrodnieniowa stawów. *Farmakoterapia. Część II. Lek w Polsce.* 2010;11(12(236)):16-20.
4. Kocot-Kępska M. Nowoczesne metody leczenia bólu przewlekłego. *Lek w Polsce.* 2014;01(273):46-56.
5. Yu FF, Xia CT, Fang H, Han J, Younus MI, Guo X. Evaluation of the therapeutic effect of treatment with intra-articular hyaluronic acid in knees for Kashin-Beck disease: a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(6):718-25.
6. Szatek E., Grześkowiak E. Aceflogenak – NLPZ preferencyjnie hamujący cyklooksigenazę 2 o działaniu chondroprotecyjnym. *Geriatrics* 2012;6:158-165.
7. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. *Biochemia Harpera* ilustrowana. Wyd. VI uaktualnione. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2010.
8. Largo R, Alvarez-Soria MA, Díez-Ortego I, Calvo E, Sánchez-Pernaute O, Egido J, Herrero-Beaumont G. Glucosamine inhibits IL-1beta-induced NFkappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003;11(4):290-8.
9. Häuselmann HJ. Nutripharmaceuticals for osteoarthritis. *Best Practice Res Clin Rheumatol.* 2001;15(4):595-607.
10. Thakral R, Debnath UK, Det C. Role of glucosamine in osteoarthritis. *Curr Orthopaed.* 2007; 21:386-9.
11. Vaz A. Double-blind clinical evaluation of the relative efficacy of ibuprofen and glucosamine sulphate in the management of osteoarthritis of the knee in out-patients. *Curr. Med. Res. Opin.* 1982; 8:145-149.
12. Pouwels MJ, Jacobs JR, Span PN, Lutterman JA, Smits P, Tack CJ. Short-term glucosamine infusion does not affect insulin sensitivity in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2014; 86:2099-103.
13. Tapadinhas, et al. Oral glucosamine sulphate in the management of arthrosis: report on a multi-centre open investigation in Portugal. *Pharmatherapeutica.* 1982;3:157-68.
14. Owens S, Wagner P, Vangsness CT, Jr. Recent advances in glucosamine and chondroitin supplementation. *J Knee Surg.* 2004;17:18593.
15. Anderson JW, Nicolosi RJ, Borzelleca JF. Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects considerations and efficacy. *Food Chem Toxicol.* 2005;43:187-201.
16. Nagaoka I, Igarashi M, Sakamoto K. Biological activities of glucosamine and its related substances. *Adv Food Nutr Res.* 2012;65:337-52.
17. Richter J et al. Collagen-induced arthritis: severity and immune response attenuation using multivalent N-acetyl glucosamine. *Clin Exp Immunol.* 2014;177(1):121-33.
18. Panek K. Kwas Hialuronowy. <http://biotechnologia.pl/kosmetologia/artykuly/kwas-hialuronowy,10456>; 2011-01-21.
19. Colen S., van den Bekerom MP., Mulier M., Haverkamp D. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. *Bio Drugs,* 2012;26(4):257-68.
20. Tang AC, Tang SF, Hong WH, Chen HC. Kinetics features changes before and after intra-articular hyaluronic acid injections in patients with knee osteoarthritis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015;129 Suppl 1:S21-6.
21. Schmajuk G, Bozic KJ, Yazdany J. Using Medicare data to understand low-value health care: the case of intra-articular hyaluronic acid injections. *JAMA Intern Med.* 2014;174(10):1702-1704.
22. Conte A, Volpi N, Palmieri L, Bahous I, Ronca G. Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneimittelforschung* 1995;45:918-25.
23. Jomphe C, Gabriell M, Hale TM, Heroux L, Trudeau LE, Delouis D, Montell E, Verges J, du Souich P. Chondroitin Sulfate Inhibits the Nuclear Translocation of Nuclear Factor-kappaB in Interleukin-1beta-Stimulated Chondrocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;102(11):59-65.
24. Moreale P. Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J. Rheumatol.* 1996; 23:1385-91.

dr n.med. Róża Czabak-Garbacz
r.czabak@gmail.com