

# Možnosti léčby bolesti u osteoartrózy

**Olga Šléglová**

Revmatologický ústav, Praha

Osteoartróza se řadí mezi nejčastější onemocnění kloubů a páteře a je charakterizována degenerativními změnami začínajícími v chrupavce. Kloubní změny způsobují bolest, ztuhlost, otok a ztrátu normální kloubní funkce. K problematice výběru metod léčby osteoartrózy se vyjadřuje řada mezinárodních doporučení. Protože však dosud chybí jednoznačně účinná kauzální léčba vedoucí k remisi onemocnění, jedná se o složitou problematiku. I možnosti účinného, ale zároveň bezpečného ovlivnění bolesti, která je nejčastější obtíží doprovázející osteoartrózu, jsou značně omezené.

Všechna aktuální mezinárodní doporučení pro léčbu osteoartrózy se shodují v důležité úloze nefarmakologické léčby a zvolení komplexního přístupu k léčbě osteoartrózy. K farmakologické léčbě se používají neopioidní analgetika, opioidy, symptomaticky pomalu působící léky na osteoartrózu či intraartikulární kortikoidy. Novým trendem je snaha o maximální využití potenciálu stávajících analgetik pomocí jejich kombinací. Využití léčiv z různých tříd se vzájemně se doplňujícími mechanismy účinku poskytuje lepší možnost účinné analgezie při snížených dávkách jednotlivých látek. Výhodné je i použití jejich fixních kombinací.

**Klíčová slova:** analgetika, intraartikulární kortikoidy, nesteroidní antirevmatika, osteoartróza, symptomaticky pomalu působící léky na osteoartrózu.

## Pain treatment options for osteoarthritis

Osteoarthritis is one of the most common diseases of the joints and spine and is characterized by degenerative changes starting in the cartilage. Joint changes cause pain, stiffness, swelling, and a loss of normal joint function. Several international recommendations address the choice of treatment methods for osteoarthritis. However, because there is still no effective causal treatment leading to a remission of the disease, this is a complex issue. Even the possibilities of effective but safe treatment of pain, which is the most common problem accompanying osteoarthritis, are very limited.

All current international recommendations for the treatment of osteoarthritis agree on the crucial role of non-pharmacological treatment and the choice of a comprehensive approach to the treatment of osteoarthritis. Pharmacological treatment includes non-opioid analgesics, opioids, symptomatic slow-acting osteoarthritis drugs, or intra-articular corticosteroids. A new trend is to maximize the potential of existing analgesics by combining them. Using drugs from different classes with complementary mechanisms of action provides a better opportunity for effective analgesia at reduced doses of individual agents. The use of fixed combinations is also advantageous.

**Key words:** analgesics, intra-articular corticosteroids, non-steroidal antirheumatic drugs, osteoarthritis, symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis.

## Úvod

Osteoartróza (OA) je nejčastější příčinou kloubního postižení ve středním, a především vyšším věku. Ve vyspělých zemích se její prevalence s prodlužující se střední délkou života a nárůstem obezity mezi dospělou populací zvyšuje. Výskyt OA stoupá v populaci v závislosti na věku a pohlaví. Je častější

u žen, ve věku na 64 let postihuje 60–70 % populace, a to je odhadem 302 milionů lidí na celém světě (1). OA je degenerativní proces, charakterizovaný patologickými změnami postihujícími celý kloub, včetně degradace chrupavky, remodelace kosti, tvorby osteofytů a synoviálního zánětu, které vedou k bolesti, ztuhlosti, otoku a ztrátě normální kloubní funkce (2).

## Doporučení pro léčbu OA

Jelikož OA v klinické praxi představuje velmi častý problém nejen pro revmatology, ale i pro lékaře jiných specializací, byla navržena různá oficiální doporučení pro její léčbu. V roce 2019 vydala doporučení pro léčbu osteoartrózy Americká revmatologická společnost (ACR – American College of Rheumatology) (3), Mezinárodní společnost pro výzkum osteoartrózy (OARSI – Osteoarthritis Research Society International; OARSI) (4), Evropská společnost pro klinické a ekonomické aspekty osteoporózy a artrózy (ESCEO – European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) (5) i Evropská liga proti revmatismu (EULAR – European Alliance of Associations for Rheumatology dříve European League Against Rheumatism) (6). Už skutečnost, že všechny tyto pracovní skupiny měly potřebu se znovu vyjádřit k léčbě OA, dokresluje složitost problematiky, kde dosud chybí jednoznačně účinná léčba vedoucí k remisi onemocnění. Z mezinárodních doporučení vycházejí i Doporučení České revmatologické společnosti (2, 7).

Všechna uvedená mezinárodní doporučení (3, 4, 5, 6) se shodují v zásadní úloze nefarmakologické léčby. Odlišný pohled mají jednotlivá doporučení na farmakologickou léčbu OA, včetně používání některých léků z jiných lékových skupin jako duloxetinu či užívání symptomatických pomalu působících léků na artrózu (SYSADOA – SYmptomatic Slow-Acting Drugs for OsteoArthritis). Důležitým principem (3, 4, 5, 6, 8) je komplexní přístup přizpůsobený požadavkům a možnostem pacienta. V pozdějších stádiích onemocnění je někdy zapotřebí i léčba chirurgická.

## Přehled terapie OA:

### I. Nefarmakologická léčba

### II. Farmakologická léčba

1. Neopioidní analgetika
  - a) Analgetika-antipyretika
  - b) Celková nesteroidní antirevmatika
  - c) Lokální nesteroidní antirevmatika
2. Opioidy
  - a) Slabé opioidy
  - b) Fixní kombinace slabých opioidů s jinými analgetiky
  - c) Silné opioidy
3. Adjuvantní analgetika
  - a) Antidepresiva
  - b) Symptomaticky pomalu působící léky na osteoartrózu
  - c) Intraartikulární kortikosteroidy

### III. Chirurgická léčba

## I. Nefarmakologická léčba

Mezi nefarmakologickou léčbu OA (3, 4, 5, 6, 8) řadíme odpovídající edukaci, přiměřený pohybový režim a redukci váhy u obézních pacientů. Přiměřený pohybový režim zahrnuje odstranění nefyziologické zátěže kloubu, pravidelné cvičení se zaměřením na posilování svalstva a udržení dostatečného rozsahu hybnosti postiženého kloubu. Cvičení je vhodné doplnit fyzikální léčbou a používáním opěrných a jiných ortopedických pomůcek.

## II. Farmakologická léčba

### ACR doporučení

Dle ACR jsou důrazně pro léčbu OA doporučeny lokální nesteroidní antirevmatika (NSA), celková NSA a intraartikulární aplikace (i. a.) kortikoidů (3) (Tab. 1). Lokální NSA jsou důrazně doporučena pacientům s bolestivou gonartrózou a podmíněně doporučena pacientům s bolestivou OA rukou. Aplikaci do kyčle je vhodné provést pod ultrazvukovou kontrolou. Zpochybňována je bezpečnost a účinnost dlouhodobé léčby silnými opioidy.

### OARSI doporučení

Obdobně jako ACR doporučení vyznívají i doporučení OARSI (4) (Tab. 1). Zde jsou důrazně doporučena pro léčbu pouze lokální NSA u pacientů s gonartrózou. Celkově používaná NSA jsou podmíněně doporučena stejně jako duloxetin, i. a. aplikace kortikoidů a i. a. aplikace kyseliny hyaluronové do kolenních kloubů. Důrazně nedoporučena je léčba OA silnými opioidy.

### ESCEO doporučení

Strategie léčby artrózy je z praktického hlediska asi nejlépe rozpracovaná v doporučeních ESCEO (5), kde je léčba členěna do 4 terapeutických kroků.

### 4 kroky v léčbě OA podle doporučení ESCEO:

#### 1. krok – základní léčba

Fyzioterapie – ortézy, vložky, hole, mechanoterapie, vodoléčba  
Farmakoterapie – perorální SYSADOA, lokální NSA, paracetamol

#### 2. krok – pokročilá farmakoterapie

NSA, i. a. injekce kyseliny hyaluronové, glukokortikoidy

#### 3. krok – poslední farmakologický pokus

Slabé opioidy (tramadol, dihydrokodein) nebo duloxetin

#### 4. krok – terminální stadium

Chirurgická léčba, při kontraindikaci opioidy

Farmakoterapie sleduje dva hlavní cíle – prvním je úleva od bolesti a dalších obtíží, jako je ztuhlost nebo omezení funkce (symptomatický efekt), druhým je případné zpomalení strukturální progresy. Tento účinek zatím nebyl u žádného z léků schválených pro léčbu OA ani u experimentálních postupů jednoznačně potvrzen.

## 1. Neopioidní analgetika

Jsou indikována k léčbě mírné a středně silné bolesti, která se velmi často vyskytuje u OA. Neopioidní analgetika mají definovanou maximální denní dávku a zvyšování dávky nad tuto mez nevede k posílení analgetického účinku, ale naopak ke zvýšení rizika nežádoucích účinků. Do této skupiny zahrnujeme analgetika-antipyretika a NSA.

### a) Analgetika-antipyretika

Paracetamol (acetaminofen) je analgetikum bez protizánětlivého účinku. Výraznějšího analgetického efektu je dosaženo od 625 mg v jednotlivé dávce, nižší dávkování má především antipyretický účinek.

Doporučuje se nepřekračovat denní dávku 3000 mg. Paracetamol je využíván především v léčbě akutní bolesti OA. Při nekontrolovaném dávkování narůstá riziko hepatotoxicity, především u pacientů s preexistujícím jaterním onemocněním a vyšší spotřebou alkoholu.

Metamizol působí velmi dobře analgeticky a antipyreticky, protizánětlivý efekt je však slabý. Je ceněn pro spazmolytické působení a rychlý nástup účinku. Podává se obvykle 500 mg 4x denně. Maximální denní dávka je 6000 mg. Vzhledem k riziku agranulocytózy není vhodný k dlouhodobému podávání.

## b) Celková nesteroidní antirevmatika

Systémově podávaná nesteroidní antirevmatika jsou součástí léčby osteoartrózy s prokázanou účinností. Mají výrazný analgetický i protizánětlivý efekt a jsou doporučována pro léčbu OA ve většině mezinárodních doporučení (3, 4, 5, 6) (Tab. 1).

Mechanismus účinku NSA byl popsán v roce 1971, přičemž hlavním mechanismem účinku je inhibice syntézy prostaglandinů, která vzniká jako následek inhibice enzymu cyklooxygenázy (COX). Existují 2 izoformy COX. Všechna dostupná NSA tlumí obě izoformy COX, tj. COX-1 i COX-2, jednotlivá NSA se však liší poměrem inhibice COX-1/COX-2. Podle tohoto poměru dělíme NSA na nespecifické inhibitory COX-1/COX-2, což je většina používaných NSA, a na specifické inhibitory COX-2 neboli koxiby (9).

Při systémové terapii NSA se však mohou vyskytnout četné nežádoucí účinky (Tab. 2).

Mezi nejčastějšími a nejzávažnějšími je uváděn negativní vliv na gastrointestinální trakt (tvorba erozí, ulcerací a gastrointestinálních vředů), zhoršení renálních funkcí či zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací (9).

## Dělení NSA:

- Neselektivní NSA: ibuprofen, diklofenak, naproxen, ketoprofen, indomethacin. Zařazuje se sem i nimesulid a meloxicam, které byly dříve nazývány „preferenční“ NSA.
- Selektivní NSA (koxiby): celecoxib, etoricoxib.

Ibuprofen je jedním z nejčastěji předepisovaných antirevmatik, je možné jej koupit i jako volně prodejný lék. Řadíme ho do skupiny derivátů kyseliny propionové spolu s ketoprofenem a naproxenem, jež mají mezi NSA nejlepší kardiovaskulární bezpečnostní profil. Vstřebává se dobře a je jedním z gastrointestinálně nejšetrnějších léků ze skupiny neselektivní NSA (do dávky 1200 mg/denně).

Meloxicam spolu s piroxikamem a lornoxikamem zařazujeme mezi oxikamy. Všechny léky této skupiny mají pomalejší nástup účinku, nehodí se proto pro terapii akutní bolesti. Naopak díky dlouhému poločasů (s výjimkou lornoxikamu) jsou výborné při léčbě bolesti chronické.

Diklofenak je velmi často využíván při léčbě akutní i chronické bolesti. Řadíme ho spolu s indomethacinem mezi deriváty kyseliny octanové. Diklofenak má silný analgetický efekt (dávka 50 mg má srovnatelný účinek s 200 mg ibuprofenu) i silný efekt antiflogistický, výraznější než ibuprofen. K dispozici jsou formy s rychlým nástupem i varianty retardované – s postupným uvolňováním.

Celecoxib se spolu s etoricoxibem a parecoxibem řadí mezi koxiby. Koxiby selektivně inhibují COX-2, mají proto méně gastrointestinálních nežádoucích účinků a indikujeme je zejména u jedinců s preexistující gastro- nebo enteropatií. Přehled nejčastěji používaných orálních NSA je uveden v tabulce 3.

**Tab. 1.** Farmakologické možnosti léčby osteoartrózy podle ACR a OARSI

	ACR 2019			OARSI 2019		
	Ruce	Kolena	Kyčle	Ruce	Kolena	Kyčle
<b>Lokální NSA</b>						
<b>NSA</b>						
<b>Paracetamol</b>						
<b>Tramadol</b>						
<b>Opioidy</b>						
<b>Duloxetin</b>						
<b>Lokální capsaicin</b>						
<b>i.a. kortikoidy</b>			pod UZ			
<b>i.a. kyselina hyaluronová</b>						

ACR – Americká revmatologická společnost (American College of Rheumatology)

OARSI – Mezinárodní společnost pro výzkum osteoartrózy (Osteoarthritis Research Society International)

NSA – nesteroidní antirevmatika

i.a. – intraartikulární aplikace

UZ – ultrazvuk

Upraveno podle:

Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):220-233. (3)

Bannura RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2019;27:1578-1589. (4)

	důrazně doporučeno		důrazně nedoporučeno
	podmíněně doporučeno		podmíněně nedoporučeno
	bez vyjádření		

**Tab. 2.** Nežádoucí účinky neselektivních i COX-2 selektivních nesteroidních antirevmatik

Orgánové postižení	Neselektivní NSA	COX-2 selektivní NSA
Gastrointestinální (GI)	Dyspepsie Gastroduodenální ulcerace Krvácení (všechny etáže) Kolitida	Snížený výskyt ulcerací horního GI traktu Snížení krvácení
Renální	Hypertenze Otoky Akutní selhání ledvin Intersticiální nefritida Nekróza papily	Hypertenze Menší vliv na renální funkce u zdravých jedinců
Hepatální	Elevace transamináz Výjimečně těžká jaterní reakce	Elevace transamináz
Alergické reakce	Hypersenzitivní reakce	Hypersenzitivní reakce Celecoxib kontraindikován u alergie na sulfonamidy
Kardiovaskulární	Dysfunkce destiček	Arteriální trombóza u vysoce rizikových pacientů, riziko stoupá s dávkou a s dobou podávání
Centrální nervový systém	Vertigo Ospalost Kognitivní dysfunkce Aseptická meningitida	

NSA – nesteroidní antirevmatika

COX – cyklooxygenáza

Upraveno podle: Pavelka K, Olejárová M. Osteoartróza. In: Pavelka K, Vencovský J, Horák P, et al. Revmatologie. Maxdorf, Praha 2018:556-594. ISBN 978-80-7345-583-5 (2)  
<https://www.sukl.cz/>

**Tab. 3.** Příklady v ČR dostupných orálních nesteroidních antirevmatik

Látka	Preparát	Aplikace	Nástup účinku (min.)	Obvyklá denní dávka (mg)	Maximální denní dávka (mg)
<b>COX-2 neselektivní NSA</b>					
Ibuprofen	Brufen Dolgit Ibalgin Ibuprofen	p. o.	15–20	4 × 400	4 × 600
Diklofenak	Diclofenac Voltaren Dolmina Olfen Veral	p. o., p. r., i. m., i. v.	30	3 × 50	3 × 50 2 × 75
Indomethacin	Indomethacin	p. o., p. r.	60	2 × 50	2 × 100
Naproxen	Nalgesin S	p. o.	120	2 × 250	2 × 500
Ketoprofen	Ketonal Profenid	p. o., p. r., i. m., i. v.	60	3 × 50	2 × 100
Lornoxican	Xefo rapid	p. o., i. m.	30	2 × 8	2 × 8
<b>Dříve COX-2 preferenční NSA</b>					
Nimesulid	Aulin Coxtral Nimesil	p. o.	30–60	2 × 100	2 × 100 ne déle než 14 dní
Meloxicam	Movalis Melovis Artrilom	p. o., p. r.	90	1 × 15	1 × 15
<b>COX-2 selektivní NSA</b>					
Celecoxib	Celebrex Aclexa	p. o.	45	2 × 100	2 × 200
Etoricoxib	Arcoxia	p. o.	30	1 × 60	1 × 120
Parecoxib	Dynastat	i. v., i. m.	10	40	80

Upraveno podle: <https://www.sukl.cz/>

### c) Lokální nesteroidní antirevmatika

Lokální NSA jsou důrazně doporučena pro léčbu OA jak ACR, tak i OARS doporučeními. Rovněž ESCO doporučení řadí jejich použití do základního (1. kroku) v léčbě OA (3, 4, 5, 6) (Tab. 1). Dosahují statisticky významné úlevy

od bolesti při artróze kolen a rukou. Studie porovnávající lokální a celkově podávaná NSA vykazovaly podobnou účinnost (10, 11, 12, 13).

Dostatečné údaje pro analýzu jednotlivých lokálních NSA oproti placebo byly k dispozici pouze u diklofenaku a ketoprofenu. Pacientů

**IBSA**

**Tab. 4.** Příklady v ČR dostupných forem lokálních nesteroidních antirevmatik

Účinná látka	Krém	Gel	Sprej	Náplast
<b>Diklofenak</b>		Voltaren Forte	Diky 4%	Voltaren 140 mg
		Flector EP gel		Flector EP Tissugel
		Olfen gel		Olfen 140 mg
		Almiral gel		
		Voltaren Emulgen		
		Veral Neo 1% gel		
<b>Ibuprofen</b>	Dolgit krém	Dolgit gel		
	Ibalgin krém	Ibalgin Duo Effect (+ heparoid)		
		Ibalgin gel		
<b>Indomethacin</b>		Indobene gel	Elmetacin sol	
<b>Ketoprofen</b>	Ketonal 5 % krém	Fastum gel	Prontoflex 10% sol.	Keplat emp
<b>Naproxen</b>		Emoxen gel		
<b>Nimesulid</b>		Aulin gel		
<b>Piroxicam</b>	Hotemin krém			

Upraveno podle: <https://www.sukl.cz/>

s klinickým zlepšením po diklofenaku bylo 60 % (NNT 6,4–9,8) a pacientů s klinickým zlepšením po ketoprofenu bylo 63 % (NNT 6,9) (10, 11, 12, 13).

Nežádoucí účinky lokálních NSA jsou minimální (7). Nejčastější byly mírné lokální kožní reakce. Sérové koncentrace léků zůstávají nízké (nepřekračují 5–10 %), a tudíž nevyvolávají nežádoucí účinky jako při celkové aplikaci. Přehled nejčastěji používaných lokálních NSA, uveden v tabulce 4.

## 2. Opioidy

Farmakologický účinek opioidních analgetik je dán vazbou na opioidní receptory. Analgezie je zprostředkována především stimulací  $\mu$ -receptorů spinálně a supraspinálně. Podle síly analgetického účinku dělíme opioidy na slabé a silné.

### a) Slabé opioidy

Ve srovnání se silnými opioidy mají sice slabší analgetický efekt, ale s jejich vedlejšími účinky (nevolnost, obtipace, ovlivnění kognitivních funkcí atd.) je nutno rovněž počítat. Farmakologicky jde o slabé  $\mu$ -agonisty (tramadol, kodein, dihydrokodein). Léčbu slabými opioidy u OA zahajujeme, jestliže selhala léčba neopioidními analgetiky nebo je léčba těmito léky kontraindikovaná (14). Zástupci slabých opioidů jsou tramadol, kodein, dihydrokodein.

#### Tramadol

V Evropě nejrozšířenější slabý opiod je tramadol (1977). Je řazen k slabým opioidům pro svůj účinek na  $\mu$ -opioidní receptory. Pro jeho analgetický efekt je stejně důležitá blokáda zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (15). Účinnost tramadolu je doplněna dlouhou dobou účinku a příznivým bezpečnostním profilem.

Velkou výhodou je existence řady aplikačních forem, od injekční, přes čípkovou až po tablety s dvoufázovým uvolňováním účinné látky. Obvyklá jednotlivá perorální dávka tramadolu s rychlým účinkem je 50–100 mg (1–2 cps., 20–40 gtt.), efekt přetrvává 4–6 hodin. Maximální denní dávka je 400 mg.

### Dihydrokodein a kodein

Dihydrokodein je semisyntetický analog kodeinu. K dispozici je retardovaný kodein, který lze podávat v dávkách 60–120 mg po 12 hodinách, případně i po 8 hodinách. Maximální racionální denní dávka se udává 240 mg/denně. Kodein je slabý  $\mu$ -agonista. Vzhledem ke slabému účinku se používá prakticky jen v kombinacích, převážně s paracetamolem.

### b) Kombinované preparáty slabých opioidů

U pacientů se obecně doporučuje kombinace opioidních/neopioidních analgetik. Kombinují se dostupné léky obsahující různá analgetika, ale jsou využívány i fixní kombinace v jedné tabletě, které přinášejí další výhody. V současné době je používána řada fixních kombinací analgetik: paracetamol se slabými (např. kodeinem nebo tramadolem) (Tab. 5). V roce 2016 byla v Evropě schválena nová fixní kombinace slabého opioidu a NSA (tramadol/dexketoprofen), která je dostupná i u nás. Fixní kombinace účinného NSA s opioidem představuje novou alternativu pro léčbu bolesti.

#### Fixní kombinace tramadolu a paracetamolu

Aditivní efekt můžeme pozorovat u fixní kombinace tramadolu s paracetamolem, kde se vzájemně doplňuje efekt na syntézu prostaglandinů a na opioidní, serotoninergní a noradrenergní dráhy bolesti. Může tedy pokrýt jak nociceptivní bolest vycházející z poškozených tkání, tak inhibovat místa přenosu bolesti na synapsích neuronů na nervových drahách (16).

Dávkování u OA se většinou pohybuje v intervalech denní dávky tramadolu 130–150 mg společně s paracetamolem v dávkách 1000–1500 mg/den. V distribuci je kombinovaná tableta obsahující 37,5 mg tramadolu a 325 mg paracetamolu či její silnější varianta s dvojnásobným množstvím obou látek (Tab. 5).

#### Fixní kombinace kodeinu a paracetamolu

Na českém trhu je kodein ve fixní kombinované formě s paracetamolem nebo v kombinaci s paracetamolem a kofeinem. Používá se kombinovaná tableta 500 mg paracetamolu s 30 mg kodeinu (Tab. 5).

**Tab. 5.** Kombinované preparáty slabých opioidů a paracetamolu

	Opioid	Paracetamol	Úhrada	Rp
<b>Tramadol</b>				
APO-TRAMADOL/PARACETAMOL	Tramadol hydrochloridum 37,5 mg	325 mg	Ano	Rp
DOLETAM	Tramadol hydrochloridum 37,5 mg	325 mg	Ano	Rp
DORETA 37,5MG/325MG	Tramadol hydrochloridum 37,5 mg	325 mg	Ano	Rp
<b>DORETA 75MG/650MG</b>	<b>Tramadol hydrochloridum 75,0 mg</b>	<b>650 mg</b>	<b>Ano</b>	<b>Rp</b>
<b>DORETA PROLONG 75MG/650MG</b>	<b>Tramadol hydrochloridum 75,0 mg</b>	<b>650 mg</b>	<b>Ano</b>	<b>Rp</b>
FOXIS	Tramadol hydrochloridum 37,5 mg	325 mg	Ano	Rp
<b>PALGOTAL</b>	<b>Tramadol hydrochloridum 75,0 mg</b>	<b>650 mg</b>	<b>Ano</b>	<b>Rp</b>
TRAMADOL PARACETAMOL TEVA	Tramadol hydrochloridum 37,5 mg	325 mg	Ano	Rp
TRAMYLPA	Tramadol hydrochloridum 37,5 mg	325 mg	Ano	Rp
ZALDIAR	Tramadol hydrochloridum 37,5 mg	325 mg	Ano	Rp
ZALDIAR EFFERVESCENS	Tramadol hydrochloridum 37,5 mg	325 mg	Ano	Rp
<b>Kodein</b>				
<b>KORYLAN</b>	<b>Codein phosphas hemihydricus 28 mg</b>	<b>325 mg</b>	<b>Ne</b>	<b>Rp</b>
TALVOSILEN	Codein phosphas hemihydricus 20 mg	500 mg	Ne	Rp
<b>TALVOSILEN FORTE</b>	<b>Codein phosphas hemihydricus 30 mg</b>	<b>500 mg</b>	<b>Ne</b>	<b>Rp</b>
<b>ULTRACOD</b>	<b>Codein phosphas hemihydricus 30 mg</b>	<b>500 mg</b>	<b>Ne</b>	<b>Rp</b>

Zvýrazněny jsou preparáty s vyšším dávkováním slabého opioidu: tramadol 75 mg nebo codein 30 mg  
Upraveno podle: <https://www.sukl.cz/>

### Fixní kombinace tramadolu a dexketoprofenu

Nedávno byla vyvinuta fixní dávková kombinace rychle působícího NSA, dexketoprofen trometamolu, a dlouhodobě působícího opioidu tramadolu hydrochloridu. Kombinace dosahuje účinné analgezie při nižších a lépe snášených dávkách, než jsou dávky jednotlivých látek používaných samostatně (17).

Fixní kombinace dexketoprofen/tramadol byla k použití v Evropě schválena v lednu 2016. Je indikována ke krátkodobé symptomatické léčbě středně silné až silné akutní bolesti při bolestech zad a osteoartróze. Kombinace dexketoprofenu (25 mg) a tramadolu (75 mg) je v České republice dostupná pod firemním názvem Skudexa.

Spolu s analgetickou účinností vykazuje tato kombinace dobrý profil snášenlivosti. Přehled Cochranovy databáze dospěl k závěru, že jednorázová perorální dávka dexketoprofenu 25 mg plus tramadolu 75 mg (NNT 1,65) poskytla lepší úroveň úlevy od bolesti s delším trváním účinku než stejná dávka samotného dexketoprofenu nebo tramadolu.

### c) Silné opioidy

Bezpečnost a účinnost dlouhodobé léčby (míněno delší než rok) silnými opioidy je zpochybňována u chronické nemaligní bolesti včetně OA. Bylo prokázáno zvýšené riziko abúzu opioidů při používání vyšších dávek silných opioidů a zároveň chybí kvalitní klinické studie delší než rok potvrzující efektivnost této léčby (18, 19). Většinou jsou podmíněny (3) či důrazně (4) nedoporučovány (Tab. 1) či doporučeny jen u pacientů, kteří nemohou podstoupit operační řešení (5). Strategie léčba silnými opioidy u OA je uvedena v Metodických pokynech pro farmakoterapii bolesti (14).

## 3. Adjuvantní analgetika

### a) Antidepresiva

Duloxetin je antidepresivum čtvrté generace – inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu (SNRI – Serotonin and

Noradrenaline Reuptake Inhibitors). Vyrovnaná inhibice serotoninu a noradrenalinu přináší analgetický efekt, který postrádala skupina selektivních inhibitorů serotoninu (SSRI – Selective Serotonin Reuptake Inhibitors). Kromě ovlivnění periferní neuropatické bolesti je duloxetin efektivní u dalších druhů bolesti, u kterých se předpokládá centrální senzitivace, včetně OA (20). V léčbě bolesti u OA se používá v dávce 60–120 mg 1× denně. Nabízí se otázka, proč je z celé skupiny SNRI doporučen pouze duloxetin. Doporučení vychází pouze z kvalitních klinických studií či metaanalýz (20), které u ostatních preparátů této skupiny pro OA chybí.

### b) Symptomaticky pomalu působící léky na osteoartrózu (SYSADOA)

Takzvané symptomaticky pomalu působící léky na osteoartrózu mají analgetický a protizánětlivý účinek, který spočívá ve specifickém zásahu do metabolismu chrupavky. Jejich účinek nastupuje pozvolna, ale přetrvává 2 až 3 měsíce po ukončení léčby. Mají i potenciálně chondroprotektivní efekt, který zatím nebyl u žádného z registrovaných preparátů jednoznačně potvrzen.

Názory na užívání těchto preparátů nejsou v mezinárodním měřítku jednotné. ACR (3) a OARSI (4) jejich plošné užívání nedoporučují z důvodu nedostatečně doložené účinnosti. Naopak podle ESCEO (5) jsou základem farmakoterapie OA a jsou doporučena jako základní léčba.

Používáme jak celkově působící léky obsahující glukosamin sulfát, chondroitin sulfát, diacerhein nebo výtažek z avokáda a sójových bobů, tak i a., kde aplikujeme kyselinu hyaluronovou (KH) nebo její vysokomolekulární deriváty přímo do postižených kloubů (Tab. 6). Jednoznačný důkaz o zpomalení degenerace chrupavky nebyl získán ani u i. a. KH.

Tyto přípravky mají příznivý a relativně rychlý účinek na úpravu relogických parametrů synoviální tekutiny, který přetrvává dlouhodobě. Zároveň zlepšují hybnost kloubu a poskytují úlevu od bolesti. Aplikace



**Tab. 6.** Přehled pomalu působících léků (SYSADOA) pro léčbu osteoartrózy

Účinná látka	Způsob podání	Registrované léky
Glukosamin sulfát	p. o.	Dona, GS Condro, Gool
Glukosamin hydrochlorid	p. o.	Flexove
Chondroitin sulfát	p. o.	Condrosulf, Condrodin
Diacerein	p. o.	Artrodar
Výtažek z avokáda a sojových bobů (ASU)	p. o.	Piascledine 300
Kyselina hyaluronová a její vysokomolekulární deriváty	i. a.	Hyalgan Synocrom, Sinovial, Suplasyn, Erectus, Ortovisc, Synvisc, Renhavis

Upraveno podle: Bruyere O, Honvoa G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49:337-350. (5) <https://www.sukl.cz/>

**Tab. 7.** Porovnání kortikosteroidů k intraartikulární aplikaci

Přípravek	1 ml	Trvání účinku	Dávka i. a.
Betamethasone acetate Diprophos	6 mg	9 dní	1–14 mg
Methylprednisolone acetate Depo-medrol	40 mg	8 dní	10–80 mg
Triamcinolone acetonide Triam	40 mg	14 dní	5–40 mg
Triamcinolone hexacetonide Lederlon, Trispam	20 mg	21 dní	2–20 mg

i. a. – intraartikulární aplikace

Upraveno podle: <https://www.sukl.cz/>

probíhá dvakrát ročně a analgetický efekt i zlepšení hybnosti kloubů přetrvává po dobu až 6 měsíců.

Látky ze skupiny SYSADOA jsou i součástí různých doplňků stravy. Je však třeba upozornit, že tyto doplňky mají odlišnou kvalitu než registrované léčivé přípravky a nejsou tedy určeny k léčbě ani prevenci vzniku OA.

Vývoj nového léku na OA je samozřejmě velkou výzvou. Nově zkoušených terapeutických postupů je tedy mnoho. Zařazujeme mezi ně i léčbu krevní plazmou obohacenou destičkami či léčbu kmenovými

buňkami. Zatím však žádnou z těchto možností nelze považovat za prokazatelně účinnou.

### c) Intraartikulární kortikosteroidy

I. a. aplikace kortikoidů má v kloubu silný protizánětlivý a analgetický efekt. Její indikací je bolestivá nebo zánětlivá iritace kloubu a je doporučena ve většině mezinárodních doporučení (3, 4, 5, 6) (Tab. 1). Nejčastěji se při OA provádí opich kolen. Můžeme však opichovat kterýkoliv iritovaný kloub. Aplikace do kyčelního kloubu by měla být provedena pod zobrazovací technikou, nejlépe pod ultrazvukem (3). Aplikaci do jednoho kloubu se doporučuje provést maximálně 4x ročně a minimální interval mezi aplikacemi by měl být alespoň 6 týdnů. V Tab. 7 je uvedeno porovnání kortikoidů používaných k i. a. aplikaci.

## III. Chirurgická léčba

U části pacientů s komplikovanou gonartrózou je možné provést artroskopii, která přináší výhodu diagnostické i terapeutické procedury. Artroskopie dovoluje ošetření poškozených struktur pomocí kloubní laváže, sutury poškozeného menisku. U pokročilé osteoartrózy je nejefektivnějším výkonem kloubní náhrada. Nejčastěji jsou indikovány totální endoprotézy kolenních a kyčelních kloubů.

## Závěr

V léčbě osteoartrózy je důležitá komplexní péče, která kombinuje celé spektrum nefarmakologické i farmakologické léčby, doplněné v případě potřeby ortopedickým výkonem. Není pochyby o důležité úloze nefarmakologické léčby. K farmakologické léčbě máme možnost použít neopioidní analgetika, NSA, slabé opioidy či jejich kombinované preparáty, SYSADOA či i. a. kortikoidy. Léčba všemi jmenovanými lékovými skupinami má jak některá pozitiva, tak i možné vedlejší účinky. Navíc u některých léků trvají pochyby o velikosti jejich skutečného efektu u OA. Proto na jejich použití nepanuje mezi revmatology jednoznačná shoda. Doufejme, že další výzkum nalezne účinné a bezpečné možnosti ovlivnění nejen bolesti a dalších projevů OA, ale i její kauzální léčby.

*Tato publikace byla podpořena projektem MHCR 023728 a AZV No.*

*18-00542.*

## LITERATURA

- Cisternas MG, Murphy L, Sacks JJ, Solomon DH, et al. Alternative Methods for Defining Osteoarthritis and the Impact on Estimating Prevalence in a US Population-Based Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(5):574-580.
- Pavelka K, Olejárová M. Osteoartróza. In: Pavelka K, Vencovský J, Horák P, et al. *Revmatologie.* Maxdorf, Praha 2018:556-594. ISBN 978-80-7345-583-5.
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):220-233.
- Bannura RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARS guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2019;27:1578-1589.
- Bruyere O, Honvoa G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49:337-350.
- Kloppenburger M, Kroon FPB, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum, Dis.* 2019;78:16-24.
- Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu osteoartrózy kolenních, kyčelních a ručních kloubů. *Čes Revmatol.* 2012;3:138-156.
- Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum, Dis.* 2013;72:1125-1135.
- Forejtová S. Systémová nesteroidní antirevmatika. In: Pavelka K, Vencovský J, Šenolt L, et al. *Farmakoterapie revmatických onemocnění.* Maxdorf, Praha 2017: 33-41. ISBN 978-80-7345-537-8.
- Derry S, Moore RA, Gaskell H, McIntyre M, Wiffen PJ. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;CD007402.
- Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD007400.
- Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;CD007400.
- Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4Suppl):S18-21.
- Lejčko J, Kozák J, Fricová J, et al. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. *Bolest.* 2016;19 suppl.1:1-27.
- Toupin AK, Bissillon J, Welch V, et al. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;27:CD005522.



16. Pergolizzi JV jr., van de Laar M, Langford R, et al. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination in the treatment of moderate to severe pain. *J Pain Res.* 2012;5:327-346.
17. Moore RA, Gay-Escoda C, Figueiredo R, et al. Dexketoprofen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. *J Headache Pain.* 2015;16:541-8.
18. Chou R, Turner JA, Devine EB, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med.* 2015;162:276-86.
19. Dowell D, Haegerich TM, Choi R. CDC Guidelines for prescribing opioids for chronic pain. United States, 2016. Recommendations and reports. 2016;65(1):1-49.
20. Wang ZY, Shi SY, Li SJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine on osteoarthritis knee pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Med.* 2015;16(7):1373-1385.