



Terapia multimodalna choroby zwyrodnieniowej stawów u psów

Steven M. Fox

Współpraca w zakresie medycyny regeneracyjnej
Sherman Canapp i Brittany Jean Carr



Terapia multimodalna choroby zwyrodnieniowej stawów u psów

Steven M. Fox MS, DVM, MBA, PHD

Surgical Specialist: New Zealand VMA

President: Securos Surgical, A Division of AmerisourceBurgan

Independent Consultant Clive, Iowa, USA

Adjunct Professor, College of Veterinary Medicine, University of Illinois

Adjunct Professor, Massey University, Palmerston North, New Zealand

Program Chairman (2000–2002), President (2004), Veterinary Orthopedic Society

ROZDZIAŁ POŚWIĘCONY MEDYCYNIE REGENERACYJNEJ

Brittany Jean Carr DVM, CCRT

Sherman O. Canapp DVM, MS, CCRT Diplomate ACVS, Diplomate ACVSMR

Veterinary Orthopedic Sports Medicine Group, Annapolis Junction MD

Tytuł oryginału: *Multimodal Management of Canine Osteoarthritis*

Copyright © 2017 Taylor & Francis Group, LLC

All rights reserved.

Wszelkie prawa zastrzeżone.

Authorised translation from English language edition published by CRC Press,
a member of the Taylor & Francis Group.

Autoryzowany przekład z wydania w języku angielskim opublikowanego przez CRC Press,
członka Taylor & Francis Group.

© for the Polish edition Galaktyka Sp. z o.o., Łódź 2017

90-644 Łódź, ul. Żeligowskiego 35/37

tel.: 042 639 50 18, tel./fax 042 639 50 17

e-mail: info@galaktyka.com.pl

www.galaktyka.com.pl

Przekład z języka angielskiego na podstawie wydania z 2017 r.: *dr hab. n. wet. Łukasz Adaszek*

Konsultacja: *dr n. wet. Beata Degórska*

Redakcja: *Marta Sobczak-Proga*

Redakcja techniczna: *Marta Sobczak-Proga*

Korekta: *Marta Pożarska*

Projekt okładki: *Master*

Zdjęcie na okładce: © *alexei_tm / fotolia*

Skład: *Master*

Druk: *Legra S.A.*

Koordinacja projektu: *Marta Sobczak-Proga*

ISBN 978-83-7579-600-1

UWAGA

Medycyna jest gałęzią nauki cechującą się stałym rozwojem wiedzy. Badania naukowe i trwały postęp w klinicznych metodach postępowania wywierają także wpływ na farmakoterapię. Autorzy niniejszego dzieła starali się przedstawić dokładne informacje i wskazówki dotyczące dawkowania różnych leków przy odpowiednim zastosowaniu oraz w zgodzie z aktualnym stanem wiedzy. Te wskazówki dawkowania są zgodne ze standardowymi przepisami i wskazaniami producentów. Mimo to, ani Autorzy, ani Wydawnictwo, nie mogą gwarantować prawidłowości dawkowania. Lekarzom praktykującym zaleca się, aby w każdym przypadku stosowania leków uwzględniali informacje producenta odnośnie do dawkowania i przeciwwskazań. Podanie w niniejszej książce nazw użytkowych, nazw handlowych, oznakowań towarów itp. nie uprawnia do przypuszczeń, że takie nazwy można uznać za wolne w sensie ustawodawstwa o znakach fabrycznych i o ochronie prawnej znaków fabrycznych, czyli takie, które każdy może dowolnie używać. Niniejsze dzieło jest chronione prawem autorskim. Ugruntowane w ten sposób prawa, zwłaszcza prawo wykonywania przekładów, przedruków, wygłaszania wykładów i odczytów, wykorzystywania fotografii i tabel, przesyłania drogą radiową, mikrofilmowania lub powielania innymi sposobami oraz gromadzenia i magazynowania w zakładach przetwarzania danych, są zastrzeżone, z uwzględnieniem także wykorzystywania w postaci streszczenia. Powielanie niniejszego dzieła lub jego części jest, nawet w pojedynczym przypadku, dozwolone jedynie w granicach prawnych postanowień ustawy obejmującej prawo autorskie. Wykroczenia podlegają postanowieniom karnym wynikającym z ustawy o prawie autorskim.

Spis treści

PRZEDMOWA	VII	3. POSTĘPOWANIE MULTIMODALNE W CHOROBY ZWYRODNIENIOWEJ STAWÓW U PSÓW	39
OSTRZEŻENIE	VIII	Rola objawów klinicznych	39
SPIS SKRÓTÓW	IX	Podłoże choroby	40
1. BÓL I KULAWIZNA	1	Leczenie farmakologiczne	41
Ból	1	Niesteroidowe leki przeciwzapalne	41
Kulawizna	1	Receptor prostaglandyny E ₂ (EP4): pipranty	50
Rozpoznawanie osteochondrozy	1	Czynniki modyfikujące przebieg choroby zwyrodnieniowej stawów	56
Wywiad	3	Nutraceutyki	58
Badanie kliniczne	3	Substancje wspomagające	68
Badanie ortopedyczne	4	Akupunktura	72
Diagnostyka obrazowa	14	Radiosynowierceza: nowa technika lecznicza i diagnostyczna w zapaleniach stawów u psów	73
Artroskopia	15	Leki wykorzystywane w terapii multimodalnej	78
Artrocenteza	15	Postępowanie nefarmakologiczne	79
Wskazówki	17	Dieta	83
Bibliografia	21	Postępowanie chirurgiczne	88
2. CHOROBA ZWYRODNIENIOWA STAWÓW – ISTOTA	23	Podsumowanie	89
Definicja	23	Bibliografia	91
Budowa stawów	25	4. ROLA REHABILITACJI W LECZENIU CHOROBY ZWYRODNIENIOWEJ STAWÓW	99
Stan zapalny w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów	26	Wstęp	99
„Szlaki bólowe”	31	Modyfikacje środowiskowe	99
Zmiany morfologiczne w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów	32	Patofizjologia bólu w odniesieniu do fizjoterapii	100
Bibliografia	35	Krioterapia	101
		Termoterapia	102

Ćwiczenia terapeutyczne	104	Terapia komórkami macierzystymi	132
Inne techniki	115	Terapia komórkami macierzystymi pozyskanymi z tkanki tłuszczowej	133
Przypadki kliniczne postępowania multimodalnego	120	Terapia komórkami macierzystymi pozyskanymi ze szpiku	135
Bibliografia	124	Zalecenia dotyczące terapii komórkami macierzystymi	136
5. MEDYCYNĄ REGENERACYJNA W TERAPII SKOJARZONEJ OA U PSÓW	129	Inne metody leczenia dostawowego	137
Medycyna regeneracyjna w chorobie zwyrodnieniowej stawów	129	Bibliografia	139
Osocze bogatopłytkowe	129	INDEKS	147

Rozdział 1

Ból i kulawizna

BÓL

Ból jest najczęstszym objawem towarzyszącym zwyrodnieniu stawów, które nosi nazwę osteoartrozy (OA)¹. Klinicznie ból manifestuje się kulawizną. W czasie badania klinicznego zwierzęcia z kulawizną należy ustalić, czy nie jest ono w stanie obciążyć kończyny, czy nie chce jej obciążać. Niemożność obciążenia kończyny może być spowodowana zmianami w układzie mięśniowo-szkieletowym, np. przykurczami stawów czy zanikami mięśniowymi. U pacjentów z takimi nieprawidłowościami należy wdrożyć fizjoterapię. Z kolei niechęć do obciążania kończyny zwykle ma związek z jej bolesnością i jest zachowaniem, którego celem jest uniknięcie bólu.

Co zaskakujące badania poświęcone osteoartrozie dotyczą przede wszystkim chrząstki stawowej, natomiast leczenie pacjenta z tym schorzeniem jest nakierowane na zniesienie bólu. Ponieważ chrząstka stawowa nie jest unerwiona, odczuwanie bólu ma związek z nieprawidłowościami dotyczącymi struktur okołostawowych. Stymulacja chrząstki stawowej nie powoduje powstawania bólu. Podobnie stymulacja błony maziowej rzadko objawia się bolesnością².

Ból powstający w przebiegu osteoartrozy jest następstwem złożonych interakcji pomiędzy zmianami strukturalnymi w stawach, zaburzeniami biochemicznymi w ich obrębie, mechanizmami decydującymi o przetwarzaniu czucia bólu zarówno na poziomie obwodowym, jak i centralnym oraz wrodzoną nocycępcją (ryc. 1.1).

Przyczyny bolesności stawów są różne. Należą do nich: bezpośrednia stymulacja torebki stawowej oraz receptorów kości przez cytokiny/mediatory procesów zapalnych i zwyrodnieniowych, fizyczna stymulacja torebki stawowej polegająca na rozszerzeniu (wysięk w stawie) lub rozciąganiu jej ściany (zwichnięcia, podwichnięcia, nieprawidłowy układ stawu), fizyczna stymulacja kości położonych pod chrząstką stawową spowodowana nieprawidłowym obciążaniem kończyny oraz (prawdopodobnie) fizyczna stymulacja mięśni, ścięgien i więzadeł.

Zmiany w kościach powstające na brzegach stawów oraz w obszarze znajdującym się pod uszkodzoną chrząstką są główną przyczyną bólu w przebiegu

osteoartrozy. Fragmenty kości znajdującej się pod chrząstką stawową zawierają włókna nerwowe pozabawione mieliny, których ilość w przebiegu choroby wzrasta³. Zwiększony nacisk na ten obszar kości (związany z chorobą) powoduje wzmożoną stymulację tych nocycceptorów. W efekcie dochodzi do stałego odczuwania bólu. W przypadku ludzi chorych na osteoartrozę podejrzewa się, że przewlekłe odczuwanie bólu, zwłaszcza w nocy, wiąże się ze zwiększonym ciśnieniem śródkostnym. Jego wzrost jest przyczyną bólu, na który uskarżają się pacjenci, nawet podczas spoczynku⁴.

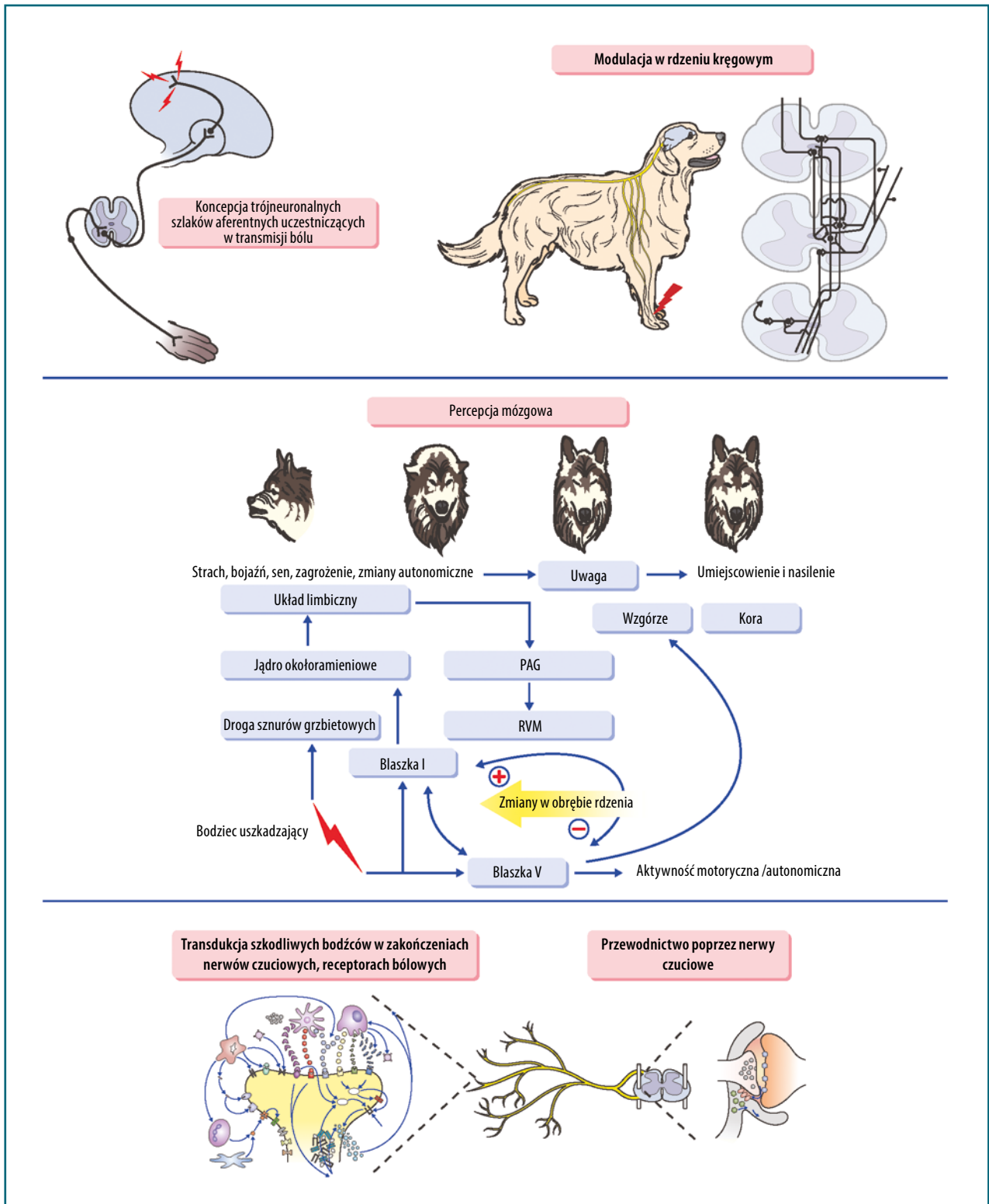
KULAWIZNA

W większości przypadków kulawizny u zwierząt towarzyszących rozpoznawane są przez właścicieli, którzy szukają dalszych konsultacji i porad u lekarza weterynarii, lub też przez lekarzy weterynarii podczas rutynowego badania klinicznego pacjenta. Upraszczając, można powiedzieć, że psy (i koty) kuleją, ponieważ nie mogą lub nie chcą prawidłowo obciążać jednej bądź kilku kończyn. Ból towarzyszący osteoartrozie nasila się w miarę postępu choroby. W jej wczesnym stadium objaw ten może nie występować w ogóle, jednak wraz ze spotęgowaniem procesów zwyrodnieniowych dyskomfort odczuwany przez pacjentów może przyjmować charakter ciągły lub też pojawiać się po wzmożonym ruchu czy obciążeniu kończyny. W późnym stadium choroby ból jest jej stałym objawem i towarzyszy niemal każdej aktywności ruchowej oraz wszystkim zachowaniom.

ROZPOZNAWANIE OSTEOCHONDROZY

Właściwa diagnoza osteoartrozy zależy od dostępu do pełnej historii choroby oraz wyników dokładnego badania pacjenta, w tym:

- wyników pełnego badania klinicznego, ortopedycznego i neurologicznego,
- wyników badania radiologicznego obszaru objętego procesem chorobowym,
- wyników badań z użyciem zaawansowanych technik obrazowania, np. tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego czy scyntygrafii,



Rycina 1.1. Istota powstawania bólu w przebiegu osteoartrozy jest znacznie bardziej skomplikowana niż szlak trójneuronalny. U podstawy przekazywania, transmisji, modulacji i odczuwania bólu leży wiele skomplikowanych procesów. PAG – istota szara okołowodociągowa (PAG – *periaqueductal gray*); RVM – brzuszno-dogłówna część rdzenia przedłużonego (RVM – *rostral ventromedial medulla*)

- wyników analizy chodu zwierzęcia, np. siły nacisku (analiza parametrów kinetycznych), sposobu chodzenia i poruszania się (analiza parametrów kinematycznych),
- wyników badań laboratoryjnych, w tym hematologicznych i biochemicznych surowicy, zwłaszcza aktywności kinazy kreatynowej, poziomu elektrolitów oraz wyników badań płynu stawowego,
- wyników badań elektrodagnostycznych, tj. ultrasonografii, elektromiografii, przewodnictwa nerwowego, potencjałów wywołanych wraz z powtarzaną stymulacją nerwów,
- wyników analizy biopsji mięśni z uwzględnieniem badania histopatologicznego i histochemicznego,
- wyników badań dodatkowych: opukiwania mięśni, badań serologicznych w kierunku niektórych patogenów (np. *Neospora*, *Toxoplasma*), pomiaru poziomu przeciwciał dla receptora acetylocholinowego, immunohistochemii i badań molekularnych.

WYWIAD

Historia choroby pacjenta, obserwowane objawy oraz informacje uzyskane od właściciela (właścicieli) składają się na wywiad lekarski. Większość psów – pacjentów cierpiących na osteoartrozę, nie wokalizuje z powodu bólu, przez co ich właścicielom trudno jest uwierzyć, że zwierzę faktycznie cierpi. Niezależnie od tego, objawami wskazującymi na dyskomfort są: kulawizna, zaniki mięśniowe, niechęć do ruchu i podejmowania wysiłku, uogólnione osłabienie, apatia, osłabiony apetyt bądź jego brak, zmiana temperamentu, wylizywanie lub podgryzanie chorej kończyny, niepokój, bezsenność, poszukiwanie ciepłych, wygodnych legowisk, trudności i nieprawidłowa postawa podczas oddawania kału i moczu. U ludzi cierpiących z powodu zwyrodnienia stawów wpływ na zmianę ich zachowania mogą mieć czynniki mózgowie¹, przypuszcza się, że podobnie jest u psów.

Właściciele zwierząt w wielu przypadkach rozpoznają kulawiznę w momencie, gdy pojawia się asymetryczny chód. Jednakże u psów z obustronną chorobą zwyrodnieniową stawów jak dysplazja biodra czy łokcia, chód jest nieprawidłowy, ale symetryczny i zaburzenia dotyczące jednej kończyny zwykle nie są silniej wyrażone niż w przypadku drugiej. U tego typu pacjentów dochodzi do przesunięcia ciężaru ciała z kończyn miednicznych na piersiowe lub odwrotnie, co skutkuje zanikami mięśni w kończynie chorej i kompensacyjnym rozrostem mięśni w kończynie zdrowej. Rzadko u psów z osteoartrozą obserwuje się całkowitą utratę

masy ciała. Właściciele często podkreślają, że zwierzęta po odpoczynku mają sztywne ruchy, zwłaszcza jeśli wcześniej wykonywały forsowne ćwiczenia, a po pewnym czasie „rozgrzewają się”. Czas potrzebny do ustąpienia sztywności wydłuża się w miarę postępu choroby. Właściciele często donoszą również o skróceniu kroku oraz o sztywnym chodzie. Jest to związane ze zmniejszeniem zakresu ruchomości stawu, którego częstymi przyczynami są zwłóknienie torebki stawowej oraz powstawanie osteofitów.

BADANIE KLINICZNE

Przez wiele lat choroby zwyrodnieniowe stawów (często wymiennie określane mianem osteochondrozy) uchodziły za choroby chrząstek stawowych. Chorobę taką należy jednak postrzegać jako chorobę całego stawu, która wpływa na funkcjonowanie licznych struktur, w tym chrząstek stawowych. Ból jest stałym elementem choroby zwyrodnieniowej stawów i jest spowodowany niestabilnością stawu. Z tego powodu dokładne i wszechstronne badania kliniczne pacjenta są kluczowymi narzędziami diagnostycznymi.

Badanie ortopedyczne powinno stanowić część każdego rutynowego badania pacjenta. Należy je przeprowadzać razem z badaniem neurologicznym (o ile jest to wskazane), aby można było na tej podstawie określić neurologiczną przyczynę bólu lub kulawizny, np.: objawy bolesności korzeni nerwowych pojawiające się przy bocznej przepuklinie krążka międzykręgowego czy w patologii dotyczących splotu barkowego.

Pacjenta należy poddać rutynowemu badaniu klinicznemu, przy czym kończynę objętą kulawizną ocenia się jako ostatnią. Badanie pacjenta według określonego planu (np. jako pierwsze bada się kończynę miedniczną, następnie piersiową lub najpierw kończynę lewej strony ciała, a następnie prawej), minimalizuje niebezpieczeństwo pominięcia którejś z ważnych struktur. Należy pamiętać, by bolesną kończynę badać na końcu, dzięki czemu można uniknąć wystąpienia bólu już na początku badania. Jego pojawienie się może istotnie wpłynąć na dalszy przebieg badania. Warto również, by w badaniu uczestniczyła odpowiednio przeszkolona osoba asystująca, która pomoże unieruchomić zwierzę. Do jej dodatkowych zadań należy rozpoznawanie objawów bólowych, np. zabierania kończyny czy zmiany mimiki, jakie mogą się pojawić podczas badania.

Unieruchamianie zwierzęcia

Właściwe unieruchomienie zwierzęcia (psa stojącego na stole) przez pomoc techniczną polega na takim

chwyceniu pacjenta, by jedno ramię asystenta obejmowało psa pod brzuchem, a drugie od dołu jego szyję (ryc. 1.2A). Taki chwyt umożliwi asystentowi szybkie i łatwe zwiększenie siły, z jaką unieruchamiane jest zwierzę, i uniknięcie zaatakowania przez pacjenta osoby badającej. Przy unieruchamianiu zwierzęcia w pozycji leżącej, bocznej, asystent powinien stanąć przy grzbiecie pacjenta i chwycić jego kończyny piersiowe oraz miedniczne (ryc. 1.2B). Jedno przedramię należy delikatnie ułożyć na szyi psa, a dłonią chwycić kończynę piersiową położoną bliżej stołu. Drugą rękę trzeba umieścić nad brzuchem pacjenta, a dłonią chwycić „dolną” kończynę miedniczną. Dzięki takiemu chwytowi można szybko przenieść siłę nacisku własnego ciała na przedramiona, co pozwala na kontrolowanie ruchów zwierzęcia. W przypadku psów dużych ras zasady unieruchamiania są podobne jak u koni – kontrola głowy zapewnia kontrolę całego ciała.

BADANIE ORTOPEDYCZNE

Badanie kończyn piersiowych

W przypadku psów rosnących w różnicowaniu kulawizny kończyn piersiowych wykorzystuje się badanie wpływu nieprawidłowych bodźców na prawidłowy kośćiec oraz prawidłowych bodźców na nieprawidłowy kośćiec (z wykluczeniem złamań i lekkich uszkodzeń tkanki miękkiej). W diagnostyce różnicowej kulawizny kończyn piersiowych należy uwzględnić:

- osteochondrozę chrząstki stawowej głowy kości ramiennej,
- zwinięcie/podwinięcie stawu ramennego: wrodzone,
- oderwanie guzka nadpanewkowego łopatki,
- osteochondrozę stawu łokciowego,
- nieprzyrośnięty wyrostek łokciowy dodatkowy (UAP – *united anconeal process*),
- fragmentację wyrostka wieńcowego przyśrodkowego (FCP – *fragmented coronoid proces*),
- nieprzyrośnięty nadkłykiec przyśrodkowy kości ramiennej,
- nieprawidłowości w stawie łokciowym
 - wrodzone,
 - spowodowane urazami fizycznymi,
- przedwczesne zamknięcie chrząstki wzrostowej, np. przy nierównomiernym wzroście kości strzałkowej (*radius curvus*),
- przetrwały rdzeń chrząstny (kość łokciowa),
- młodzieńcze zapalenie kości* (*panosteitis* – choroba trzonów kości),
- osteodystrofię przerostową*.



Rycina 1.2. Unieruchamianie pacjenta do badania. Pozycja stojąca (A) – w przypadku dużych psów szyję zwierzęcia należy przycisnąć ramieniem do swojej klatki piersiowej, zaś drugą ręką, znajdującą się pod brzuchem lub nad odcinkiem lędźwiowym kręgosłupa, kontrolować tylną część ciała pacjenta. Jeżeli staje się on niespokojny lub agresywny, do unieruchomienia psa należy wykorzystać całą swoją siłę. Unieruchomienie dużych psów w pozycji bocznej (B) polega na ułożeniu przedramienia nad szyją zwierzęcia. W przypadku, gdy pacjent staje się niespokojny, przedramię należy mocniej obciążać

U psów dorosłych w różnicowaniu kulawizny kończyn piersiowych wykorzystuje się badanie wpływu nieprawidłowych bodźców na prawidłowy kośćiec oraz prawidłowych bodźców na nieprawidłowy kośćiec (z wykluczeniem złamań i lekkich uszkodzeń tkanki miękkiej). W diagnostyce różnicowej kulawizny kończyn piersiowych należy uwzględnić:

- zapalenie stawów,
- osteochondrozę chrząstki stawowej głowy kości ramiennej,

- zwichnięcie/podwichnięcie stawu ramiennego: wrodzone,
- oderwanie guzka nadpanewkowego łopatki,
- zapalenie pochewki ścięgna mięśnia dwugłowego ramienia*,
- zwapnienie ścięgna mięśnia nadgrzebieniowego*,
- przykurcz mięśnia nadgrzebieniowego lub podgrzebieniowego*,
- przysiódkową niestabilność stawu ramiennego,
- osteochondrozę stawu łokciowego,
- nieprzyrośnięty wyrostek łokciowy dodatkowy (UAP – *united anconeal process*),
- fragmentację wyrostka wieńcowego przysiódkowego (FCP – *fragmented coronoid proces*),
- nieprzyrośnięty nadkłykieć przysiódkowy kości ramiennej,
- nieprawidłowości w stawie łokciowym,
- deformację kątową stawów kończyn,
- osteopatię przerosową,
- nowotwór kości/tkanek miękkich*,
- zapalenia stawów.

* W tym podrozdziale gwiazdką oznaczono stany patologiczne/ choroby niebędące osteochondrozą, ale charakteryzujące się podobnym obrazem klinicznym.



Rycina 1.3. Zginanie nadgarstka. Nadgarstek powinien zginać się luźno, aż dłoniowa powłoka niemalże dotknie do powierzchni zginaczowej przedramienia



Rycina 1.4. Podczas prostowania należy wywierać ucisk na nadgarstek, obserwując przy tym, czy zwierzę nie zdradza objawów bólowych

Aby ułatwić przeprowadzenie badania, zaleca się podzielenie kończyny na poszczególne segmenty: dłoń, przedramię, ramię, łopatkę oraz stawy. U każdego pacjenta należy oczywiście przeprowadzić badanie całej kończyny, jednak podczas szczegółowego badania ortopedycznego należy zwrócić szczególną uwagę na okolicę objętą procesem chorobowym lub okolicę, w obrębie której obserwuje się objawy kliniczne.

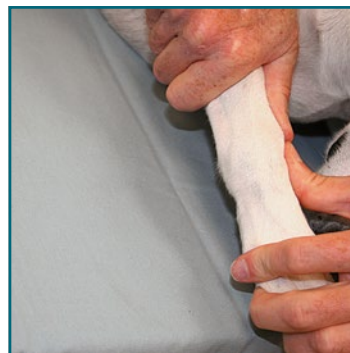
Dłoń

Przeprowadzając szczegółowe badanie dłoni, należy uwzględnić ruch zginania i prostowania każdego z poszczególnych palców, a także ocenę pazurów i ich łożyska. Zaburzenia dotyczące tej części kończyny, które mogą sugerować osteochondrozę, to:

- rany poduszek,
- obecność ciał obcych,
- rozwarstwione pazury,
- przerośnięte pazury,
- guzy w okolicy łożyska pazurów,
- zwichnięcia/złamania paliczków.



Rycina 1.5. Poprzez ułożenie nadgarstka w pozycji koślawej można zbadać ciążłość więzadła pobocznego przysiódkowej kości promieniowej



Rycina 1.6. Poprzez ułożenie nadgarstka w pozycji szpotawej można zbadać ciążłość więzadła pobocznego bocznej łopatki

U niektórych pacjentów można zaobserwować pojawienie się oporu podczas badania kończyn. W takiej sytuacji wskazana jest pomoc asystenta, który głaszcząc lub mówiąc do zwierzęcia, odwróci jego uwagę od badania.

Nadgarstek

Badanie nadgarstka polega na wywieraniu nacisku na tę strukturę w czasie jego zginania, prostowania czy skręcania (jak przy pozycji koślawej i szpotawej) (ryc. 1.3–1.6). Prawidłowo nadgarstek zgina się luźno, aż dłoniowa powichrzenia niemalże dotknie do powierzchni zginaczowej przedramienia. W badaniu klinicznym nadgarstka można wykazać następujące nieprawidłowości:

- u młodych psów może wystąpić nadmierny przeprost lub zgięcie stawu nadgarstkowego,
- nieprawidłową funkcję zginaczy u młodych psów,
- chorobę zwyrodniającą stawów,
- przeprost nadgarstka,
- zapalenie stawów,
- zwichnięcie,
- złamania (w tym złamania wewnątrzstawowe, które mogą być mylone z OA).

Rozciągnięta torebka stawowa jest łatwo dostępna do badania palpacyjnego i może wskazywać na zapalenie stawu.

Przedramię

Okostna jest wrażliwą tkanką, dobrze unerwioną przez nerwowe włókna bólowe. Z tego względu zarówno ba-



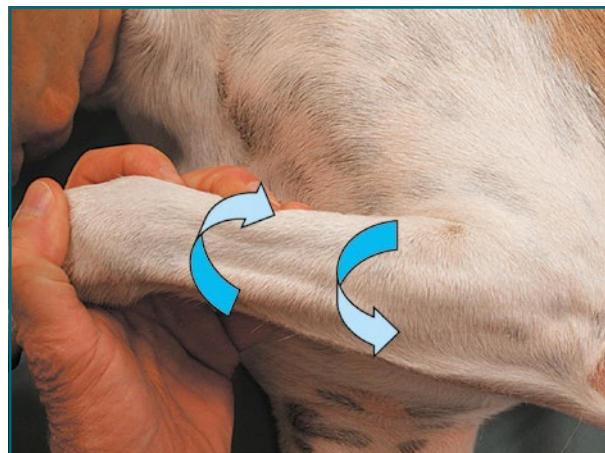
Rycina 1.7. Przedramię należy omacać na powierzchni doczaszkowo-przyśrodkowej, gdzie pokrywa mięśniowa jest nieznaczna. U psów zdrowych płaszczyzna stawu łokciowego powinna być równoległa do płaszczyzny przegubu nadgarstka

danie kości promieniowej, jak i łokciowej powinno polegać na ich głębokim omacywaniu i odnotowywaniu każdej reakcji bólowej stanowiącej odpowiedź na wykonane czynności (ryc. 1.7). Młodzieńcze zapalenie kości (*panosteitis*) jest chorobą często rozpoznawaną właśnie w taki sposób. Inną przyczyną bolesności kości podczas omacywania ich przynasad mogą być kostniakomięsaki (*osteosarcoma*). Badanie ortopedyczne powinno obejmować ocenę przedramienia, należy jednak pamiętać, że w przebiegu osteochondrozy procesem chorobowym objęte są tylko stawy maziówkowe. W każdym przypadku należy zlokalizować przyczynę bolesności kości i zróżnicować ją z bolesnością kości długich i tkanek miękkich.

Problemy dotyczące nasad kostnych są dość powszechne u psów rosnących. Stopień ich nasilenia zależy od okresu rozwoju zwierzęcia, w którym doszło do uszkodzenia, i czasu, jaki upłynął pomiędzy uszkodzeniem a zamknięciem nasad kostnych. Efektem nieprawidłowego wzrostu kośćca jest kąтова deformacja kończyny na poziomie nadgarstka i/lub łokcia. Ogólnie można przyjąć, że płaszczyzna stawu łokciowego powinna być równoległa do płaszczyzny przegubu nadgarstka.

Przyczynami kulawizn związanych z zaburzeniami w obrębie kości promieniowej i łokciowej są:

- osteopatia przerostowa,
- kąтова deformacja kończyny,
- młodzieńcze zapalenie kości (*panosteitis*),
- nowotwory.

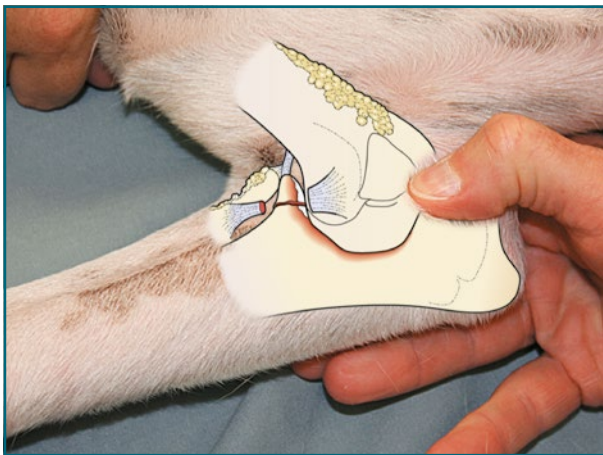


Rycina 1.8. Badanie stawu łokciowego obejmuje ocenę zakresu ruchu w jego obrębie

Łokieć

Najczęstszą przyczyną kulawizn kończyn piersiowych są nieprawidłowości dotyczące stawu łokciowego, szczególnie u psów rosnących ras predysponowanych (tj. dużych i olbrzymich oraz psów sportowych i rottweilerów). W czasie badania łokcia należy ocenić zasięg ruchów w obrębie stawu (ryc. 1.8) oraz określić, czy nie występuje krepitacja lub jego bolesność, zwłaszcza w pełnym wyprostowaniu. U zdrowych psów nadmierne wyprostowanie łokcia nie powoduje żadnego lub jedynie niewielki dyskomfort. Nacisk na staw, którego efektem jest ułożenie szpotawe lub koślawe, pozwala na ocenę ciągłości torebki stawowej i więzadeł pobocznych/ścięgien. Wysiłek w obrębie stawu towarzyszący wielu chorobom może powodować obrzęk stawu, który można stwierdzić w czasie omacywania kciukiem i palcem wskazującym w zagłębieniu na powierzchni doogonowej dalszego nadkłykcia kości ramiennej.

Powszechnymi chorobami ortopedycznymi stawu łokciowego są: fragmentacja przyśrodkowego wyrostka wieńcowego kości łokciowej (FCP), niezrośnięty wyrostek dodatkowy (UAP) i osteochondroza stawu łokciowego (OCD). Omacywanie przyśrodkowej powierzchni stawu



Rycina 1.9. Fragmentacja przyśrodkowego wyrostka wieńcowego kości łokciowej, niezrośnięty wyrostek dodatkowy i osteochondroza stawu łokciowego są częstymi chorobami łokcia prowadzącymi do dysplazji tego stawu. U pacjentów z tego typu patologiami często obserwuje się reakcje obronne na omacywanie przyśrodkowej powierzchni stawu, znajdującej się blisko miejsca objętego procesem chorobowym. Kolejnym częstym zaburzeniem towarzyszącym omawianym nieprawidłowościom jest poszerzenie torebki stawowej, które może zostać stwierdzone omacywaniem stawu. Na rycinie przedstawiono prawidłowe ułożenie kciuka osoby przeprowadzającej badanie

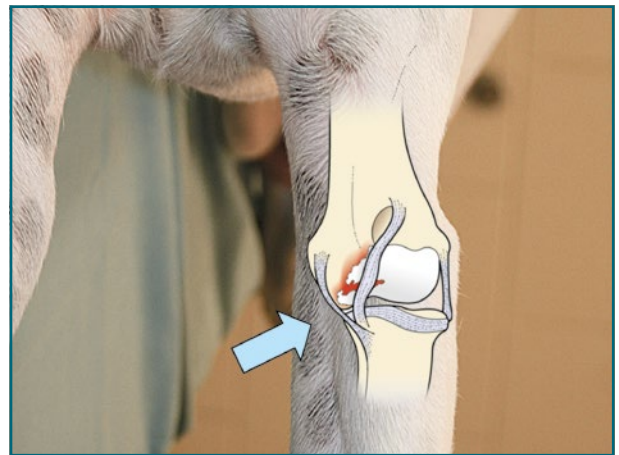
w okolicy wyrostka wieńcowego przyśrodkowego często wywołuje bolesną reakcję u psów cierpiących na którąś z przedstawionych (lub wszystkie) chorób (ryc. 1.9 i 1.10).

Innymi stanami patologicznymi, poza osteochondrozą, dotyczącymi stawu łokciowego, notowanymi rzadziej u zwierząt są:

- podwichnięcie lub zwichnięcie stawu (mogą towarzyszyć OA),
- złamania,
- niedopasowanie promieniowo-łokciowe (może towarzyszyć OA),
- artropatie zapalne,
- nowotwory.

Ramię

Kostniakomięsaki są dosyć powszechnymi nowotworami kończyny piersiowej, zwłaszcza bliższej części kości ramiennej (oraz dalszej kości łokciowej i promieniowej). Głębokim omacywaniem przeprowadzanym wzdłuż kości ramiennej można wykazać bolesność określonego obszaru kończyny oraz obrzęk zapalny. Innymi nieprawidłowościami dotyczącymi ramienia (niepowiązanymi z OA) są:



Rycina 1.10. Oddzielająca jałowa martwica kostno-chrzęstna (*osteochondritis dissecans*) łokcia najczęściej dotyczy kłykcia przyśrodkowego kości ramiennej

- osteopatia przerostowa,
- złamania,
- osteodystrofia przerostowa,
- młodzieńcze zapalenie kości (*panosteitis*).

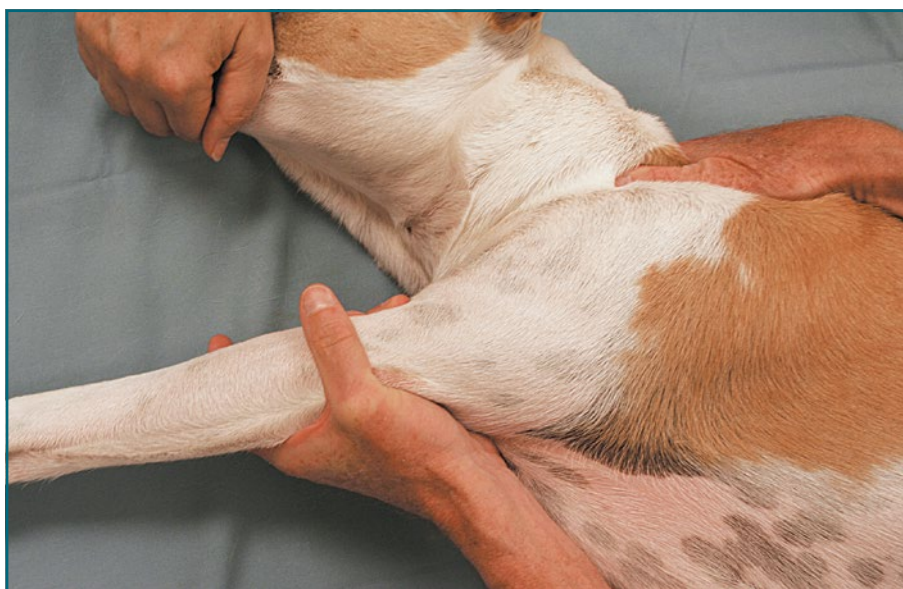
Staw ramienny

Podobnie jak w przypadku badania innych stawów, również w stawie ramiennym należy dokonać oceny zakresu ruchów zginania, prostowania, odwodzenia, przywodzenia, a także rotacji zewnętrznej i wewnętrznej (ryc. 1.11). Szczególną uwagę należy poświęcić prostowaniu stawu. Badający przy prostowaniu stawu ramiennego powinien unikać wywierania dłonią nacisku na staw łokciowy (ryc. 1.12). Prostowanie stawu ramiennego przy ułożonej w ten sposób ręce badającego skutkuje jednoczesnym wyprostowaniem łokcia. Efektem tego może być wystąpienie objawów bólowych pochodzenia łokciowego, a nie tych związanych z chorobami stawu ramiennego. Jeśli dłoń osoby przeprowadzającej badanie w momencie prostowania stawu ramiennego znajduje się ponad stawem łokciowym, łokieć znajduje się w położeniu neutralnym, co gwarantuje wiarygodność obserwacji.

Bolesność stawu ramiennego może towarzyszyć takim stanom jak:

- oddzielająca martwica kostno-chrzęstna (*osteochondrosis dissecans*) (zwłaszcza u młodych psów może prowadzić do choroby zwyrodnieniowej stawów),
- zapalenie pochewki ścięgna mięśnia dwugłowego,
- mineralizacja przyczepu mięśnia nadgrzebieniowego,
- przykurcz mięśnia podgrzebieniowego,
- choroba zwyrodnieniowa stawów (o nieznannej etiologii),
- złamania śródstawowe,

Rycina 1.12. Podczas prostowania kończyny osoba przeprowadzająca badanie powinna unikać chwytu za doogonową powierzchnię łokcia. Taki sposób trzymania powoduje jednoczesne wyprostowanie stawu łokciowego i może spowodować błędne wrażenie, że przyczyną dyskomfortu występującego u zwierzęcia jest problem dotyczący stawu ramiennego, a nie stawu łokciowego



- niepełne kostnienie tylnego wyrostka panewkowatego,
- niestabilność przyśrodkowa stawu ramiennego (prowadząca do choroby zwyrodnieniowej stawów),
- zwichnięcie wrodzone lub nabyte (prowadzące do choroby zwyrodnieniowej stawów).

Staw ramienny jest stabilizowany przez dwa więzadła obrąbkowo-ramienne: boczne i przyśrodkowe, kształt stawu (głowa kości ramiennej i panewka łopatki) oraz mięśnie i ścięgna obrotników mięśnia nadgrzebieniowego, podgrzebieniowego, obłego mniejszego i podłopatkowego. Nieprawidłowa ruchomość stawu ramien-



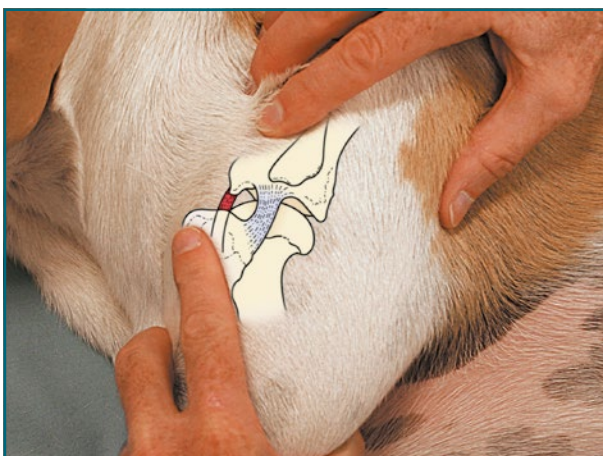
Rycina 1.11. Badanie stawu ramiennego podczas zginania. Staw powinien być oceniany także podczas ruchów przywodzenia i odwodzenia. Należy zwrócić uwagę na unieruchomienie zwierzęcia do badania poprzez ułożenie przedramienia asystenta na szyi psa

nego, której towarzyszy, lub nie, ból, może wskazywać na zaburzenia tych okołostawowych struktur miękkich. Niestabilność stawu ramiennego po stronie przysródkowej objawia się nadmiernym odwiedzeniem stawu oraz bolesnością pod koniec ruchu odwiedzenia.

Łopátka

Problemy dotyczące łopatki nie są częstą przyczyną bolesności kończyny piersiowej. Niemniej jednak zaniki mięśni łopatki często towarzyszą niedoczynności kończyny piersiowej, a także różnym chorobom neurologicznym. Ból w okolicy łopatki może towarzyszyć guzom nowotworowym, złamaniu wyrostka barkowego czy złamaniu samej łopatki, a także zwichnięciu stawu ramiennego. W przypadku podejrzenia wymienionych problemów należy dokładnie omacać okolicę łopatki i określić jej ruchomość.

Trzeba również ocenić palpacyjnie przebieg ścięgna mięśnia dwugłowego ramienia od jego początku, który znajduje się na guzku nadpanewkowym, poprzez przejście przez rowek międzyguzkowy w części bliższej kości ramiennej. Zapalenie pochewki ścięgna mięśnia dwugłowego jest częstą przyczyną bólu stwierdzanego u pacjentów w czasie głębokiego omacywania okolicy łopatki (ryc. 1.13). Inną procedurą, która może skutkować rozwojem objawów bólowych u pacjenta, jest zgięcie stawu ramiennego przy jednoczesnym wyprostowaniu stawu łokciowego. Powoduje to maksymalne rozciągnięcie ścięgna i może nasilać objawy bólowe.



Rycina 1.13. Badanie stawu ramiennego. W badaniu należy uwzględnić ruchy szufladowe, a także omacać ścięgna mięśnia dwugłowego ramienia (kolor czerwony) od początku jego przyczepu na guzku nadpanewkowym poprzez jego przejście przez rowek międzyguzkowy w części bliższej kości ramiennej

Kręgosłup

Niestabilność w odcinku lędźwiowo-krzyżowym i choroba krążka międzykręgowego są częstymi przyczynami dysfunkcji kończyny. Z tego powodu badanie kręgosłupa powinno stanowić część badania ortopedycznego (ryc. 1.14). Głębokie omacywanie mięśni położonych wzdłuż kręgosłupa u pacjenta z wyprostowanym kręgosłupem może wykazać obwodowe neuropatie oraz zaburzenia w obrębie samego rdzenia kręgowego. Choroba zwyrodnieniowa stawów (DJD – *degenerative joint disease*) kręgosłupa może towarzyszyć chorobie krążka międzykręgowego i niestabilności kręgosłupa. Ponadto w przypadku chorób dotyczących tylnych odcinków rdzenia kręgowego i końskiego ogona mogą się pojawić objawy przypominające dysplazję stawów biodrowych.

Badanie kończyn miednicznych

W przypadku psów rosnących kulawizna kończyn miednicznych jest spowodowana wpływem nieprawidłowych bodźców na prawidłowy kościec lub prawidłowych bodźców na nieprawidłowy kościec (z wykluczeniem załamań i lekkich uszkodzeń tkanki miękkiej). W diagnostyce różnicowej kulawizn kończyn miednicznych należy uwzględnić takie jednostki jak:

- dysplazja stawów biodrowych,
- jałowa martwica głowy kości udowej (choroba Legga–Calvégo–Perthesa)*,
- osteochondroza stawu kolanowego,
- zwichnięcie rzepki,



Rycina 1.14. Niestabilność w odcinku lędźwiowo-krzyżowym (choroba krążka międzykręgowego) często manifestuje się zaburzeniami dotyczącymi stawu biodrowego lub całej kończyny miednicznej. Z tego względu omacywanie kręgosłupa powinno być częścią badania ortopedycznego

Rozdział 3

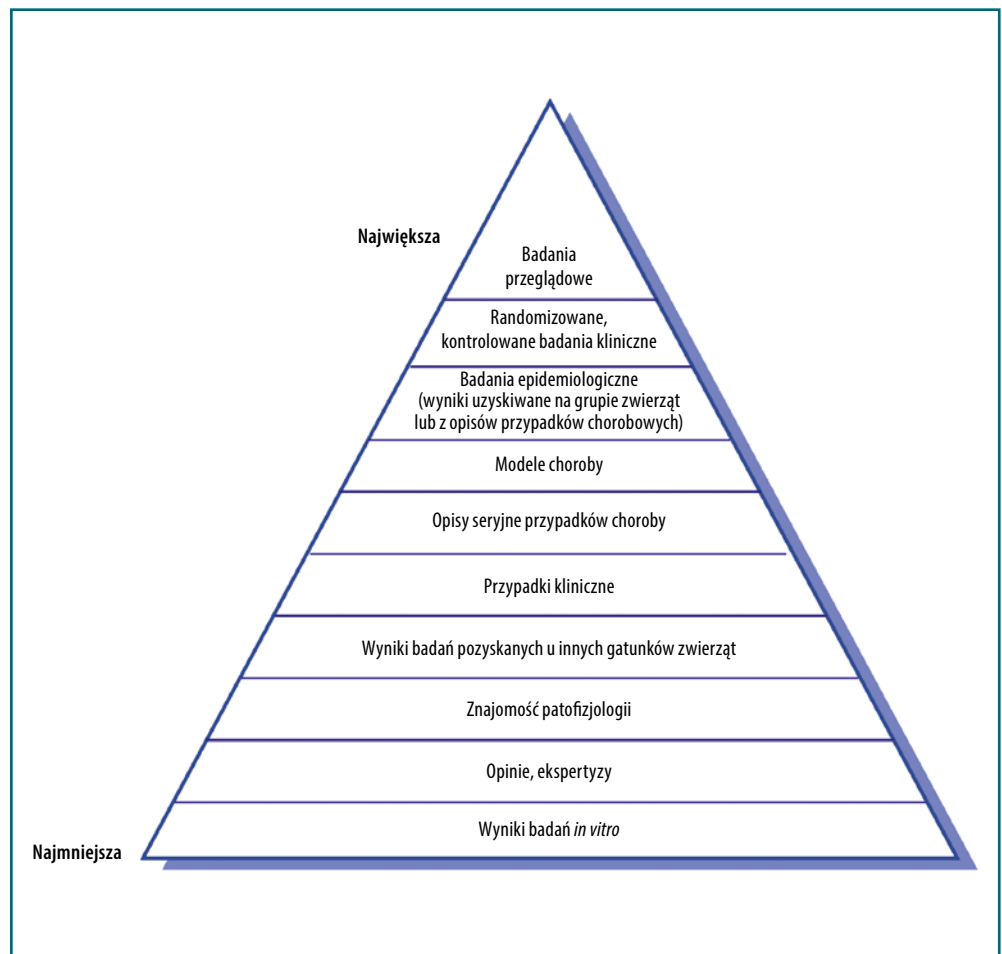
Postępowanie multimodalne w chorobie zwyrodnieniowej stawów u psów

ROLA OBJAWÓW KLINICZNYCH

Rodzaj i jakość danych uzyskanych w wywiadzie pełnią ważną rolę w procesie podejmowania decyzji dotyczącej terapii danego pacjenta. Szczególne znaczenie mają wyniki badań klinicznych. Jakość i przydatność danych można ocenić za pomocą czterostopniowej skali, zgodnie z którą stopnie 1. i 2. odnoszą się do informacji o najwyższej przydatności klinicznej, uzyskanych z systematycznie przeprowadzanych badań przeglądowych (metaanalizy), a także z odpowiednio zaprojektowanych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych na pacjentach (RCCT – *srandomized, controlled, patient-centered clinical trials*). Jako 3. stopień

określa się informację o średnim stopniu wiarygodności, pozyskane z właściwie zaprojektowanych, ale nie randomizowanych badań klinicznych (*non-RCCT*), badań epidemiologicznych (przeprowadzonych na grupach zwierząt lub pojedynczych osobnikach), badań na modelach choroby lub też z wyników przypadkowych (niekontrolowanych) badań. Jako 4. stopień określa się dane o najniższym poziomie wiarygodności, pochodzące z ekspertyz, badań opisowych, badań przeprowadzonych na innych gatunkach niż docelowe, badań patofizjologicznych oraz uzyskanych w warunkach *in vitro* (ryc. 3.1). Dostępnych jest bardzo mało doniesień o przydatności i jakości pozyskanych danych w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów (OA) u psów^{1,2}.

Rycina 3.1. Piramida danych przedstawia różne źródła informacji dostępnych dla lekarzy weterynarii, które mogą być pomocne przy podejmowaniu określonych decyzji klinicznych. Im bliżej wierzchołka piramidy znajdują się uzyskane informacje, tym ich jakość i przydatność w diagnostyce i terapii danego przypadku jest większa



Multimodalne postępowanie w chorobie zwyrodnieniowej stawów obejmuje aspekt typowo medyczny oraz niemedyczny (ryc. 3.2). W tab. 3.1 przedstawiono potwierdzenie zastosowania różnych możliwości terapeutycznych OA. Podstawą każdego rodzaju postępowania z pacjentem jest opracowanie minimalnej skutecznej dawki leku, która zapewni maksymalną skuteczność terapii farmakologicznej (zwłaszcza przy użyciu niesteroidowych leków przeciwzapalnych – NLPZ).

PODŁOŻE CHOROBY

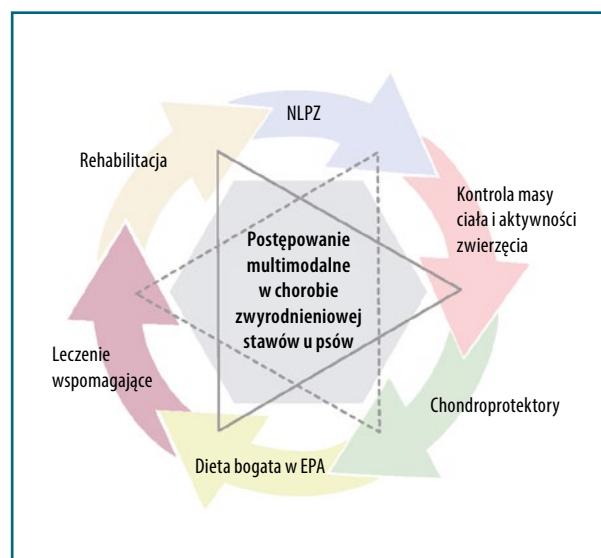
Przez wiele lat leczenie bólu (o ile w ogóle było wdrażane) polegało na podawaniu pojedynczych leków przeciwbólowych, często tylko w tych sytuacjach, gdy lekarz klinicysta był absolutnie pewien, że zwierzę faktycznie cierpi. Postęp, jaki dokonał się w ciągu ostatnich 10–20 lat w poznaniu patofizjologii bólu, opracowaniu bardziej bezpiecznych, a jednocześnie skuteczniejszych leków oraz w sferze etyki postępowania ze zwierzętami, wpłynął na postępowanie przeciwbólowe, którego potrzebują i na które zasługują zwierzęta.

Podążając za postępowaniem, jaki dokonał się w medycynie człowieka, lekarze weterynarii wiedzą, że powstawanie i przewodnictwo bólu jest skomplikowanym procesem, w który zaangażowanych jest nieprawdopodobnie duża liczba neuroprzekazników i receptorów różnie zbudowanych, charakteryzujących się odmiennymi mechanizmami działania i dynamiką. Widać więc wyraźnie, że znoszenie różnych rodzajów bólu przy użyciu jednego leku, wykazującego jeden mechanizm działania, nie jest możliwe. Z tego względu jako postępowanie multimodalne w znoszeniu bólu rozumie się zastosowanie kombinacji różnych leków, należących do różnych grup farmakologicznych, wykazujących różny mechanizm działania, przy jednoczesnym braku wzajemnych interakcji. Definicję tę można rozszerzyć również o zastosowanie różnych dróg podania tych preparatów, np. doustnej, systemowej, przezskórnej, do przedstonka jamy ustnej, dostawowej i nadoponowej, oraz niefarmakologicznych metod znoszenia bólu, np. akupunktury, rehabilitacji i medycyny regeneracyjnej. Bez względu na definicję nie zmienia się jednak koncepcja, zgodnie z którą efektem przedstawionych powyżej elementów powinno być działanie synergistyczne (lub przynajmniej wspomagające), przejawiające się w redukcji dawki poszczególnych preparatów wchodzących w skład utworzonej kombinacji, a tym samym zminimalizowanie wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych związanych z aplikacją mieszaniny leków. Dobór składu kombinacji leków przeciwbólowych jest optymalny, gdy są one w stanie wspólnie zablokować wszystkie cztery fi-

zjologiczne procesy biorące udział w powstawaniu bólu, czyli transdukcję* bodźców bólowych, ich transmisję**, modulację*** i percepcję**** bólu.

Tabela 3.1. Dowody na skuteczność różnych metod terapii OA.

Rodzaj postępowania	Wybrane pozycje literatury, w których udowodniono skuteczność danego postępowania
NLPZ	3, 4–6
Chondroprotektory	7–10
Środki wspomagające	11–13
Kontrola masy ciała / aktywności zwierzęcia	14–16, 17–19
Dieta bogata w kwas eikozapentaenowy	20–25
Rehabilitacja	26–29



Rycina 3.2. Postępowanie multimodalne w chorobie zwyrodnieniowej stawów. Gwiazda powstała z nałożenia na siebie dwóch trójkątów działań medycznych i niemedycznych. EPA – kwas eikozapentaenowy

* Transdukcja to zmiana bodźców nocyceptywnych w impulsy nerwowe, która przebiega w receptorach, czyli przetwarzanie bodźca w impuls elektryczny (przyp. kons.).

** Transmisja to przewodzenie bodźca bólowego do rogów tylnych rdzenia i ośrodkowego układu nerwowego OUN (przyp. kons.).

*** Modulacja to generowanie impulsów i ich wzmacnianie lub hamowanie (przyp. kons.).

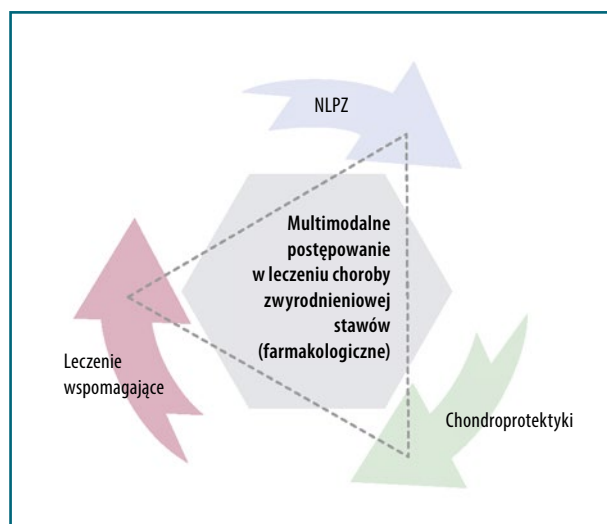
**** Percepcja to świadome odczuwanie bólu (przyp. kons.).

Multimodalna analgezja okołoperacyjna jest obecnie szeroko stosowana w medycynie weterynaryjnej, jednak powszechną praktyką jest znoszenie przewlekłego bólu w przebiegu OA za pomocą monoterapii. NLPZ są podstawową grupą leków stosowanych w terapii pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów. Wielu klinicystów w celu zniesienia nie do końca zidentyfikowanego bólu w przebiegu OA stosuje różne niesteroidowe preparaty przeciwzapalne, aż do osiągnięcia efektu przeciwbólowego lub też do momentu wystąpienia u pacjenta działań niepożądanych. Najlepszy efekt kliniczny uzyskuje się jednak przy zastosowaniu multimodalnego protokołu leczenia OA, podobnie jak ma to miejsce w multimodalnej analgezji okołoperacyjnej. Choć nie dysponujemy zbyt dużą ilością danych literaturowych z tego zakresu, widać wzrost liczby publikacji dotyczących multimodalnego postępowania w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów.

Na ogół przedstawiają one wyniki doświadczeń klinicznych i informacje na temat preferencji tego typu leczenia przez pacjentów/właścicieli zwierząt oraz odnoszą się do wyników innych badań przedstawionych w piramidzie danych.

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Leczenie farmakologiczne obejmuje: 1) podawanie NLPZ, 2) stosowanie chondroprotektorów oraz 3) stosowanie terapii wspomagającej (ryc. 3.3).



Rycina 3.3. Trójkąt leczenia farmakologicznego obejmuje podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), chondroprotektorów oraz terapię wspomagającą

NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWPALNE

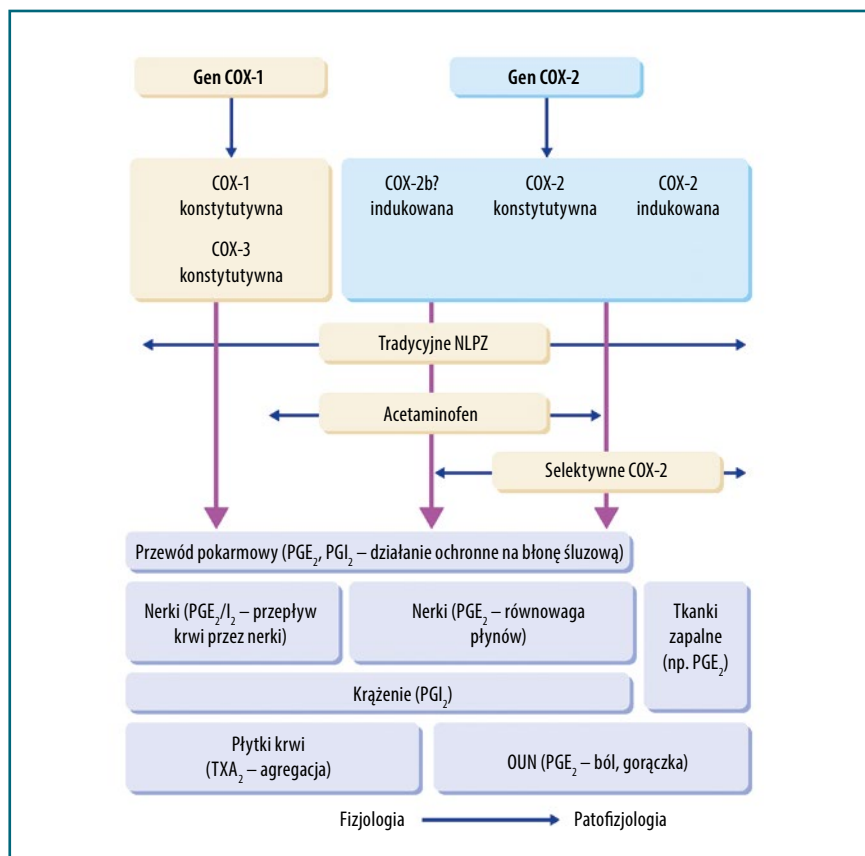
NLPZ są podstawowym wyborem w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów, ponieważ wykazują działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Jak w przypadku każdego leku, tolerancja pacjentów na NLPZ jest różna. Reakcje niepożądane związane z aplikacją tej grupy preparatów często wynikają z zastosowania zbyt wysokiej dawki^{30,31}. Starszym pacjentom z OA oraz z podejrzeniem subklinicznej niewydolności nerek lub wątroby NLPZ należy podawać w minimalnej skutecznej dawce. Protokół leczenia multimodalnego OA zakłada uzyskanie właśnie minimalnej dawki terapeutycznej danego preparatu.

Następstwem podania NLPZ jest ustąpienie bólu. Ich działanie polega na hamowaniu prostaglandyn (PGs), zwłaszcza PGE₂, produkowanej z substratu kwasu arachidonowego w kaskadzie kwasu arachidonowego. PGE₂ w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów odgrywa następującą rolę: 1) obniża próg pobudliwości receptorów bólowych; 2) indukuje zapalenie błony maziowej; 3) nasila powstawanie metaloproteinaz (MMPs) wykazujących uszkodzające działanie na staw oraz 4) hamuje produkcję macierzy chrzęstnej przez chondrocyty. Obok tego prostaglandyny wykazują także korzystny wpływ na metabolizm organizmu, zwiększają agregację płytek (zapobiegają krwotokom), zapewniają integralność przewodu pokarmowego i usprawniają czynność nerek. Aktywność eikozanoidów zależy od rodzaju tkanki. Celem stosowania NLPZ jest hamowanie wytwarzania prostaglandyn uczestniczących w szlakach patofizjologicznych, które prowadzą do rozwoju OA, oraz w rozwoju objawów klinicznych OA, przy jednoczesnym utrzymaniu funkcji PG korzystnych z punktu widzenia fizjologii organizmu (ryc. 3.4). Utrzymanie optymalnej równowagi pomiędzy produkcją różnych prostaglandyn stanowi więc wyzwanie w czasie stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

NLPZ a stosunek COX-1 : COX-2

IC₅₀ (koncentracja hamująca) jest definiowane jako stężenie leku (NLPZ) hamujące aktywność cyklooksygenazy (COX) o 50%. Zgodnie z powyższym pożądaną sytuacją byłoby uzyskanie wysokiego stężenia NLPZ, zanim aktywność COX-1 ulegnie zmniejszeniu o 50% (dobre lub korzystne PG), a jednocześnie niskiego stężenia NLPZ, przy którym osiągnięte zostanie IC₅₀ dla COX-2 (złe lub PG związane z bólem i patologią OA):

IC ₅₀ COX-1 (dobre)	WYSOKIE
IC ₅₀ COX-2 (złe)	NISKIE



Rycina 3.4. Zależne od cyklooksygenazy prostanoidy odgrywają różnorodne role fizjologiczne – zarówno korzystne, jak i niekorzystne dla organizmu³². GI – przewód pokarmowy; PG – prostaglandyny; COX – cyklooksygenaza; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; TX – trombaksan

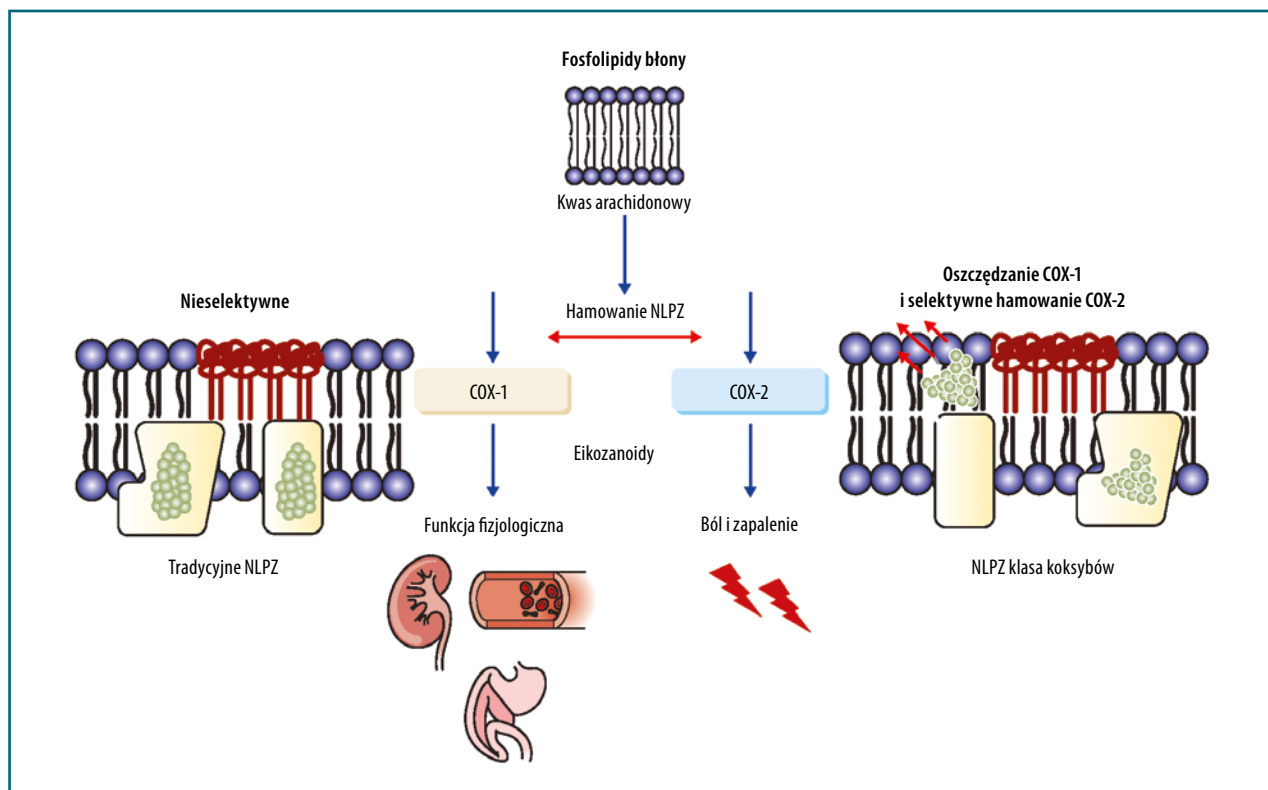
Im większy jest licznik i mniejszy mianownik, tym większa jest uzyskiwana wartość bezwzględna z przedstawionego na poprzedniej stronie równania. Z tego względu wyższa wartość COX-1/COX-2 sugeruje (teoretycznie) bardziej optymalne zastosowanie NLPZ. Mając to na uwadze, firmy farmaceutyczne rozpoczęły badania nad opracowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych, które w niskim stężeniu blokują COX-2, natomiast dopiero w wysokim stężeniu hamują COX-1. Na wyniki badań *in vitro* prowadzonych nad enzymami wpływa wiele czynników, np. gatunek, czas inkubacji czy źródło, z którego pozyskiwane są enzymy.

Wybór odpowiedniego niesteroidowego leku przeciwzapalnego jedynie na podstawie IC₅₀ może być postępowaniem niewłaściwym. Po pierwsze IC₅₀ określone jest w warunkach *in vitro*. Po drugie wartość optymalna omawianego stosunku nie jest znana. Wiadomo, że NLPZ mogą selektywnie hamować działanie COX-2, natomiast nie określono jeszcze, w jakim stopniu hamowana jest aktywność tego enzymu. Ważne, by optymalna dawka NLPZ była dobrana odpowiednio do zachowania w organizmie pacjenta właściwej aktywności COX-1, odpowiedzialnej w większym stopniu niż COX-2 za prawidłowe funkcje organizmu, np. za agre-

gację płytek, prawidłową czynność nerek i prawidłową funkcję przewodu pokarmowego. Spostrzeżenia te stanowią punkt wyjścia dla badań, których celem jest uzyskanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych selektywnie (względnie) hamujących COX-2 i oszczędzających COX-1 (ryc. 3.5).

Szlaki kwasu arachidonowego

NLPZ można scharakteryzować jako grupę leków o specyficznej budowie molekularnej. Ich działanie polega na oddziaływaniu na kaskadę kwasu arachidonowego (AA) (ryc. 3.6). Warto zapamiętać, że funkcje prostanoidów w wielu przypadkach zależą od rodzaju tkanki, np. prostaglandyny w stawach uczestniczą w powstawaniu odczucia bólu i w rozwoju stanu zapalnego, a w przewodzie pokarmowym regulują prawidłowe unaczynienie śluzówki i wydzielanie dwuwęglanów przez błonę śluzową. Do niedawna sądzono, że blokowanie szlaków metabolicznych COX przyczynia się do zwiększania substratów kwasu arachidonowego, co z kolei prowadzi do zwiększonej produkcji leukotrienów. Pogląd ten uznawany jest przez część badaczy za błędny³³, inni wciąż są jego zwolennikami³⁴.



Rycina 3.5. Schemat szlaków przemian cyklooksygenazy oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych oddziałujących nieselektywnie lub selektywnie w stosunku do COX-1 i COX-2. NLPZ należące do klasy koksycybów zostały zaprojektowane tak, by ich cząsteczka była duża i nie mogła połączyć się z receptorem COX-1 (o ile są podawane w zalecanej dawce). Leki te potrafią natomiast połączyć się z receptorem COX-2, dzięki czemu za pośrednictwem COX-2 blokują produkcję niekorzystnych z punktu widzenia fizjologii prostaglandyn, jednocześnie zachowując produkcję prostaglandyn korzystnych fizjologicznie, którą reguluje COX-1. Działanie tradycyjnych (nieselektywnych) NLPZ polega na łączeniu się ich cząsteczek zarówno z receptorem COX-1, jak i COX-2, przez co blokują syntezę prostaglandyn regulowaną przez oba wymienione enzymy

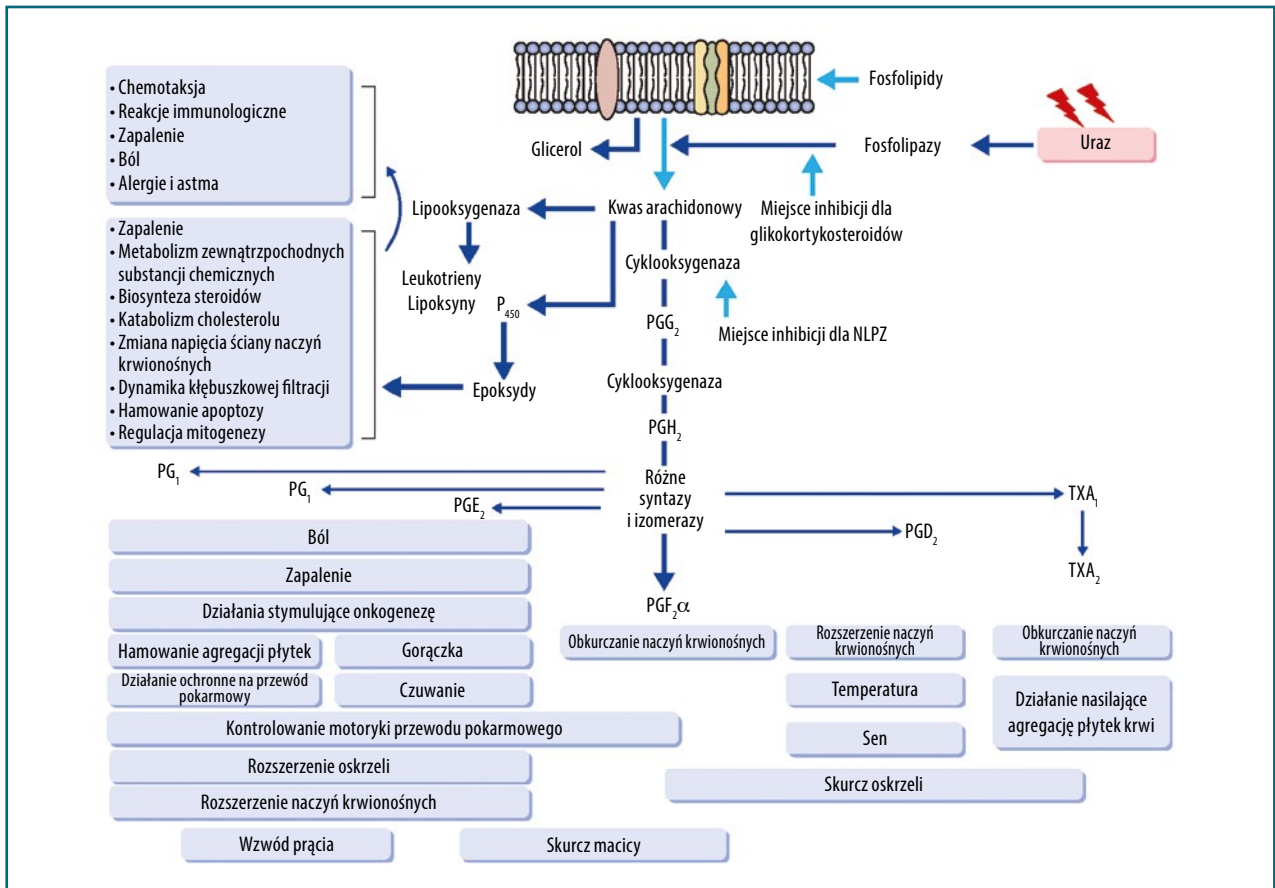
Skuteczność i bezpieczeństwo NLPZ

Dotychczas tylko w jednym badaniu porównywano skuteczność aktualnie dostępnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych przeznaczonych do stosowania u psów ($n=8$)³. Badanie to nie było finansowane przez żadne koncerny farmaceutyczne, w związku z czym prezentowane w nim wyniki można uznać za obiektywne (analizowano sposób chodu oraz siłę nacisku kończyny na podłoże). Warto zauważyć, że w zasadzie każdy badany pies reagował na podanie NLPZ, ale nie każdy niesteroidowy lek przeciwzapalny był w stanie wywołać pożądaną efekt (ryc. 3.7).

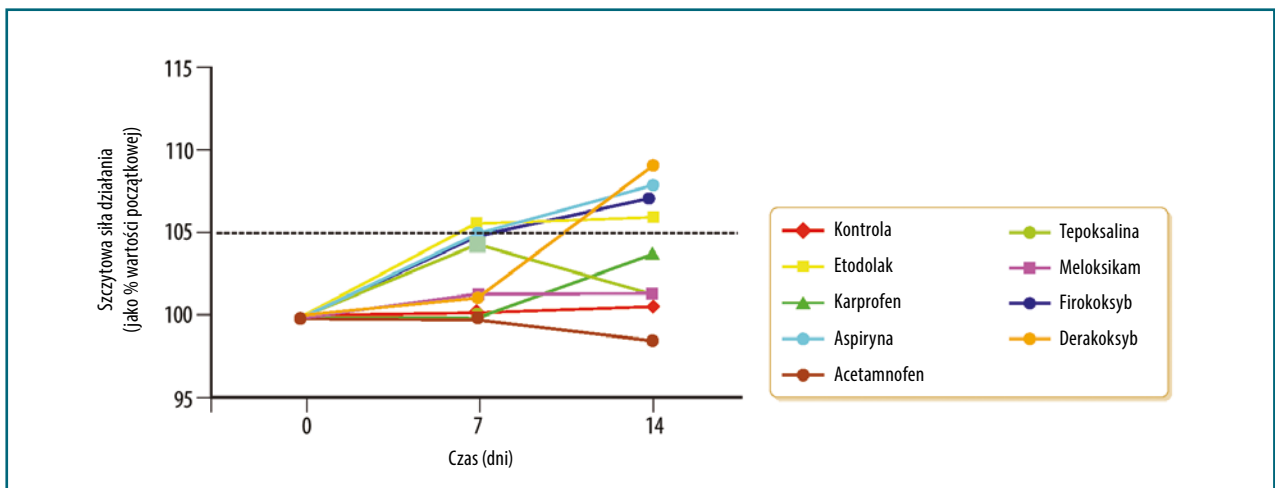
W wielu krajach w celu znoszenia bólu okołoperacyjnego i/lub przewlekłych stanów bólowych do stosowania u psów dopuszczono różne preparaty NLPZ (są to: aspiryna, karprofen, derakoksyb, etodolak, fluniksyna, fibrokoksyb, kataprofen, meloksikam, fenylbutazon, tepoxalin, kwas tolfenamowy, robenakoksyb,

mawakoksyb, wedaprofen). U kotów stosowanie tych leków jest bardziej ograniczone. Główne komplikacje związane ze stosowaniem preparatów tej grupy wynikają z przekroczenia ich zalecanej dawki lub z ich interakcji z innymi NLPZ bądź glikokortykosteroidami^{35,36}.

Ponieważ glikokortykosteroidy oddziałują na kaskadę kwasu arachidonowego na poziomie wyższym w stosunku do NLPZ, jednoczesne stosowanie leków z obu tych grup jest bezzasadne. Takie postępowanie może tylko nasilić ewentualne działania niepożądane związane z aplikacją wymienionych preparatów^{30,37,38}. Obserwacje przeprowadzone u ludzi wskazują, że niebezpieczeństwo wystąpienia objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego związanych ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych zwiększa się dwukrotnie, gdy pacjenci otrzymują jednocześnie glikokortykosteroidy³⁹. Do najczęstszych re-



Rycina 3.6. W wyniku przemian kwasu arachidonowego powstają eikozanoidy, które odgrywają pewną rolę w rozwoju stanu zapalnego w stawach. GI – przewód pokarmowy; PG – prostaglandyny; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; TX – tromboksan



Rycina 3.7. Względna skuteczność niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych obecnie w leczeniu osteoartrozy stawu kolanowego. Każdemu psu biorącemu udział w badaniu (n=8) podawano dany lek z grupy NLPZ z uwzględnieniem odpowiedniego odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami. U wszystkich psów zaobserwowano reakcję na NLPZ, ale nie każdy niesteroidowy lek przeciwzapalny wywoływał pożądany efekt³

akcji niepożądanych wywołanych podawaniem NLPZ należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe (64%) oraz upośledzenie czynności nerek (21%) i wątroby (14%)⁴⁰. Nie są dostępne żadne informacje dotyczące reakcji niepożądanych występujących u kotów.

NLPZ a czynność przewodu pokarmowego

Powstawanie wybroczyn na błonie śluzowej przewodu pokarmowego, ubytki śluzówki i jej owrzodzenia pojawiające się po podaniu NLPZ mają związek z obniżeniem syntezy prostaglandyn w obrębie śluzówki. Prostaglandyny wykazują działanie ochronne w stosunku do błony śluzowej przewodu pokarmowego, ponieważ 1) nasilają wydzielanie śluzu i dwuwęglanów przez śluzówkę, 2) zwiększają przepływ krwi przez błonę śluzową, 3) stymulują podziały komórek nabłonkowych i 4) hamują wydzielanie kwasu.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe związane z aplikacją NLPZ mogą być łagodne i objawiać się np. ulewaniem, lub też ciężkie jak przy owrzodzeniu żołądka czy perforacji ściany przewodu pokarmowego. Najczęściej stwierdzanym objawem klinicznym towarzyszącym perforacji żołądka są wymioty³⁰. Z tego powodu właściciele zwierząt otrzymujących NLPZ należy ostrzec i pouczyć, że w przypadku wystąpienia wymiotów należy niezwłocznie odstawić lek, a psa natychmiast poddać badaniu. Niestety wielu lekarzy wciąż uważa, że wymioty u psów są niemal zjawiskiem fizjologicznym. Tymczasem wiadomo, że pewne NLPZ częściej niż inne indukują opisany objaw.

NLPZ a czynność nerek

Poprzez wpływ na regulowanie napięcia ściany naczyń krwionośnych, przepływ krwi, równowagę wodno-elektrolitową oraz wydzielanie reniny prostaglandyny pełnią istotną rolę w utrzymaniu prawidłowej funkcji nerek⁴¹. Przy spadku ciśnienia lub objętości krwi krążącej pomagają one w utrzymaniu przepływu krwi w nerkach na poziomie, przy którym ciśnienie tętni-

cze wynosi 50–150 mmHg⁴². Ekspresja zarówno izoformy COX-1, jak i COX-2 u psów, szczurów, małp i ludzi zachodzi w nerkach, gdzie enzymy te pełnią rolę konstytutywną. W przypadku wymienionych gatunków żaden lek z grupy NLPZ, o ile podawany jest w zalecanych dawkach, nie charakteryzuje się większym negatywnym wpływem na nerki niż pozostałe. Takie komplikacje związane ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych jak hipowolemia i hipotensja mogą prowadzić do rozwoju ostrej niewydolności nerek i śmierci zarówno u psów, jak i u kotów⁴³. Nie dysponujemy danymi na temat ekspresji i dystrybucji COX-1 i COX-2 w nerkach u kotów.

NLPZ a czynność wątroby

Przedawkowanie acetaminofenu (paracetamolu) u ludzi i psów może prowadzić do ciężkiego uszkodzenia wątroby (dawka zalecana dla psów wynosi 15 mg/kg *p.o.*, co 8–12 godz., a dawka toksyczna < 100 mg/kg)⁴⁴. W zasadzie acetaminofen nie jest typowym NLPZ – choć wykazuje działanie przeciwbólowe, jest pozbawiony działania przeciwzapalnego. Toksyczność acetaminofenu u kotów objawia się methemoglobinemią oraz tworzeniem się ciałek Heinz'a i niedokrwistością, prawdopodobnie wskutek zwiększenia wrażliwości erytrocytów na uszkodzenia oksydacyjne⁴⁵.

Hepatopatia (objawiająca się wzrostem aktywności enzymów wątrobowych) jest rzadką, aczkolwiek możliwą i ciężką komplikacją związaną ze stosowaniem NLPZ, niektórych anestetyków, antybiotyków, leków przeciwhistaminowych i przeciwdrgawkowych. W zasadzie podanie każdego niesteroidowego leku przeciwzapalnego jest obarczone ryzykiem wystąpienia tego powikłania, dlatego u pacjentów, którym podaje się leki z tej grupy, zwłaszcza przez dłuższy czas, należy kontrolować aktywność enzymów wątrobowych (tab. 3.2). Interpretacja stanów, w których dochodzi do wzrostu aktywności enzymów wątrobowych, jest trudna, ponieważ wzrost ich aktywności może być wywoła-

Tabela 3.2. Średni okres półtrwania enzymów wątrobowych w surowicy psów i kotów.

Enzym	Pies	Kot
Aminotransferaza alaninowa	40–61 godz.	3,5 godz.
Aminotransferaza asparaginowa	12 godz.	1,5 godz.
Dehydrogenaza glutaminowa	18 godz.	
Fosfataza zasadowa		
Izoenzym wątrobowy	66 godz.	6 godz.
Izoenzym kortykosterydowy	74 godz.	
Izoenzym jelitowy	6 min	2 min

ny podaniem wielu różnych leków, zaś one same nie są dobrym markerem czynności wątroby. Przy stwierdzeniu podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych i podejrzeniu zaburzenia funkcji wątroby należy przeprowadzić testy czynnościowe. Sam wzrost aktywności enzymów wątrobowych nie powinien być czynnikiem przesądzającym o zaprzestaniu stosowania NLPZ u danego pacjenta.

Czas eliminacji NLPZ z organizmu

Nie dysponujemy obecnie żadnymi danymi dotyczącymi czasu eliminacji NLPZ z organizmu, który należy wziąć pod uwagę przy zmianie jednego preparatu na drugi. W takiej sytuacji najwłaściwszym postępowaniem wydaje się zastosowanie aspiryny jako wzorca. Czas eliminacji tego leku z ustroju wynosi 7 dni i jest to okres, po którym dochodzi do odnowienia liczby płytek krwi (aspiryna nieodwracalnie indukuje acetylację trombocytów) oraz zastąpienia białka ochronnego – uwalnianego przez aspirynę lipoksyny. W jednym z badań przeprowadzonych na niewielkiej grupie zdrowych psów nie wykazano istotnych różnic (klinicznych, kliniczno-patologicznych) w działaniu NLPZ podawanych w różnych postaciach – leki aplikowane w formie iniekcji, a następnie w tabletkach, a także gdy po podaniu NLPZ w iniekcji psom aplikowano inne koksyby⁴⁶.

Aspiryna

W przypadku psów aspiryna jest lekiem podwyższonego ryzyka. Wykazuje ona zarówno miejscowe, jak i ogólne działanie toksyczne (nawet w tak małej dawce jak 5–10 mg/kg 1 × dziennie). Prowadzi do uszkodzenia chrząstki, wywołuje nieodwracalną acetylację płytek krwi, a także powoduje krwawienia z przewodu pokarmowego, w przypadku których ubytki krwi mogą wynosić 3 ml/dzień^{47,48}. Z raportu The American Medical Association (AMA) wynika, że rocznie 16500 zgonów u ludzi może mieć związek z toksycznym działaniem NLPZ⁴⁹, w tym główną grupę stanowią pacjenci zażywający aspirynę. Właściciele zwierząt są często przekonani, że aspiryna jest lekiem bezpiecznym i skutecznym, ponieważ jest dostępna bez recepty (OTC – *over-the-counter*). Zjawisko to dodatkowo podsycają kampanie medialne. Tymczasem nawet w niskich dawkach aspiryna może być przyczyną wynaczynień i krwotoków z przewodu pokarmowego. Aspiryna nie jest dopuszczona przez Agencję Żywności i Leków (FDA – Food and Drug Administration) do stosowania u psów, a wartości jej stężenia terapeutycznego w osoczu są w przypadku tego gatunku zwierząt bliskie stężeniu toksycznemu⁵⁰. Wydaje się, że

z powodu zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, które może wywoływać aspiryna, jej zamiana na NLPZ silnie działające selektywnie w stosunku do COX-2 (które mogłyby zahamować aktywność COX-2, co jest niezbędne do naprawy uszkodzeń w obrębie przewodu pokarmowego) bez zachowania odpowiedniego czasu koniecznego do wyeliminowania aspiryny z ustroju, jest postępowaniem niewłaściwym. Jej łączenie z innymi NLPZ lub glikokortykosteroidami również nie jest bezpieczne.

Obok hamowania aktywności prostaglandyn, które przekłada się na toksyczność dla przewodu pokarmowego, aspiryna wykazuje także toksyczność na poziomie komórkowym niezależną od hamowania syntezy PG. Aspiryna może indukować uszkodzenie śluzówki żołądka po pierwsze poprzez bezpośrednie działanie uszkadzające na komórki nabłonkowe, a także poprzez działania pośrednie, polegające na hamowaniu syntezy i aktywności prostaglandyn⁵¹. Od 1909 roku wiadomo, że aspiryna może powodować nadżerki błony śluzowej żołądka psów. Christoni i Lapressa prowadzili doświadczenia, w których po podaniu 150–200 mg aspiryny u psów zanotowano zmiany w przewodzie pokarmowym⁵². Warto wspomnieć, że po odkryciu wpływu aspiryny na powstawanie owrzodzeń przewodu pokarmowego, lek ten został wykorzystany w badaniach nad chorobą wrzodową na modelu zwierzęcym^{53,54}. Miejscowe działanie drażniące oraz fizyczne uszkodzenie bariery śluzówkowej żołądka mogą być efektem uzależnionej od pH hydrofobowości błony śluzowej oraz bezpośredniego oddziaływania aspiryny na nabłonek śluzówki. W kwaśnym środowisku żołądka aspiryna przyjmuje postać niezjonizowaną i rozpuszczalną w tłuszczach. Dzięki temu może łatwo przeniknąć do komórek błony śluzowej, gdzie w środowisku o obojętnym pH ulega jonizacji i staje się rozpuszczalna w wodzie. Rozpuszczalna w wodzie postać aspiryny nie jest w stanie penetrować przez lipidową błonę komórkową, w związku z czym zostaje niejako uwięziona we wnętrzu komórek błony śluzowej. Wewnątrzkomórkowe utrzymywanie się aspiryny powoduje zwiększoną przepuszczalność błony, czego efektem jest napływ jonów wodorowych ze światła żołądka lub nasilona dyfuzja wsteczna kwasu przez błonę śluzową. Drugi proces jest kluczowym etapem inicjującym i utrwalającym uszkodzenie śluzówki. Jego następstwem jest obrzęk błony śluzowej, zapalenie, pojawianie się na jej powierzchni wybroczyn, nadżerek/owrzodzeń oraz uszkodzenie naczyń warstwy podśluzówkowej.

Standardowe preparaty zbuforowanej aspiryny nie wykazują w neutralizowaniu kwasu żołądkowego wystarczającej skuteczności, która zapobiegłaby

uszkodzeniu błony śluzowej⁵⁵. Preparaty powlekane aspiryny stosowane dojelitowo powodują mniejsze uszkodzenia błony śluzowej żołądka u ludzi niż inne postaci aspiryny – zarówno zbuforowanej, jak i niezbuforowanej. Postać dojelitowa charakteryzuje się natomiast inną absorpcją z jelit – w przypadku stosowania tabletek powlekanych część leku jest wydalana z kałem^{56,57}.

Wpływ NLPZ na procesy gojenia się kości

Inhibitory COX (NLPZ) mają wiele zastosowań, m.in. w leczeniu zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego, w tym w znoszeniu bólu pooperacyjnego po zabiegach ortopedycznych. Prawdopodobnie leki z tej grupy mają wpływ na procesy gojenia się kości, ścięgien i więzadeł poprzez hamowanie produkcji prostaglandyn. Wyniki badań uzyskanych na modelach zwierzęcych sugerują, że NLPZ i inhibitory COX-2 mają nieznaczny wpływ na procesy gojenia się kości, ścięgien i więzadeł, zwłaszcza we wczesnym etapie uszkodzenia, i nie wywierają żadnego wpływu na długoterminowe procesy gojenia.

Z badań przeglądowych⁵⁸ wynika, że choć prostaglandyny uczestniczą w dynamicznych procesach gojenia się kości oraz w procesach patofizjologicznych, przy braku aktywności COX-2 prawidłowa funkcja kości jest utrzymywana przez inne alternatywne mechanizmy. Wyniki badań porównawczych wskazują, że negatywne skutki związane z aplikacją selektywnych inhibitorów COX-2 na procesy gojenia się kości są mniejsze niż obserwowane po stosowaniu nieselektywnych NLPZ⁵⁸.

Kompatybilność NLPZ z innymi lekami

NLPZ silnie wiążą się z białkami osocza i z tego powodu mogą konkurować z innymi lekami, zwłaszcza z preparatami podawanymi zwierzętom z hipoproteinemią. Tego typu konkurencja wpływa na zmianę stężenia leków we krwi (tab. 3.3). Na szczęście istnieje niewiele preparatów silnie wiążących się z białkami (oprócz niesteroidowych leków przeciwzapalnych). Niemniej jednak ze względu na dość częste zjawisko podawania psom przez właścicieli różnych „naturalnych” produktów, które mogą wpływać na dystrybucję i działanie NLPZ, przed podaniem leków z omawianej grupy należy uzyskać pełną listę preparatów przyjmowanych przez psa doustnie (tab. 3.4).

Preparaty przeciwwrzodowe

Jednym z mechanizmów działania preparatów przeciwwrzodowych jest neutralizacja kwaśnego pH w obrębie żołądka, co zapobiega uszkodzeniu błony śluzowej przewodu pokarmowego. W tym celu można wykorzystać cymetydynę (Tagamet®) – bloker receptora histaminowego H2. Należy ją podawać 3–4 × dziennie. Warto jednak zapamiętać, że lek ten nie jest skuteczny w zapobieganiu owrzodzeniu żołądka, indukowanemu podawaniem NLPZ. Omeprazol (Prilosec®) jest pochodną benzimidazolu. Jego działanie polega na blokowaniu pompy protonowej (K⁺/H⁺ ATP-aza) komórek okładzinowych żołądka. W efekcie zmniejsza się wydzielanie jonów wodorowych do światła żołądka. Omeprazol hamuje wydzielanie kwasu żołądkowego 5–10 razy silniej niż cymetydyna. Ma również

Tabela 3.3. Możliwe interakcje leków z NLPZ.

Lek	Możliwe zwiększenie toksyczności następujących leków	Możliwe obniżenie skuteczności następujących leków	Toksyczność może zostać nasilona przez
Klasyczne NLPZ (inhibitory COX-1)	warfaryna, metotreksat, kwas walproinowy, midazolam, furosemid, spironolakton, pochodne sulfonilomocznika, heparyna	furosemid, tiazydy, inhibitory i blokery ACE	aminoglikozydy, furosemid, cyklosporynę (w stosunku do nerek), glikokortykosteroidy (w stosunku do przewodu pokarmowego), heparynę, miłorząb, czosnek, imbir, żeńszeń (wybroczyny)
Koksyby i względnie wybiórcze (selektywne) inhibitory COX-2	warfaryna, metotreksat, kwas walproinowy, midazolam, furosemid, spironolakton, pochodne sulfonilomocznika	furosemid, tiazydy, inhibitory ACE i β-blokery	aminoglikozydy, furosemid, cyklosporynę (w stosunku do nerek), glikokortykosteroidy (w stosunku do przewodu pokarmowego)
Fenylbutazon i acetaminofen	warfaryna, pochodne sulfonilomocznika		fenobarbital, alkohol, rifampicynę, metoklopramid

Trepanier L.A., *Potential interactions between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other drugs*, „J Vet Emergency and Critical Care” 2005, 15(4): 248–253⁵⁹.

Chorobę zwyrodnieniową stawów można uznać za problem cywilizacyjny zarówno w przypadku ludzi, jak i zwierząt. Wraz z wydłużeniem się życia psów i ze wzrostem świadomości ich właścicieli coraz wyraźniejsza staje się potrzeba opracowania skutecznych metod leczenia. Z racji przewlekłego charakteru choroby, zmiennego nasilenia objawów klinicznych i odmiennej reakcji na terapię u różnych pacjentów, lekarze weterynarii stoją przed naprawdę trudnym zadaniem. Warto więc skorzystać z tej książki.

Przedstawiono w niej złożony mechanizm choroby zwyrodnieniowej stawów i możliwe sposoby leczenia, które nie ograniczają się wyłącznie do postępowania farmakologicznego. Omówiono również kompleksową ocenę stanu zwierzęcia, właściwe modyfikacje diety i stylu życia, metody rehabilitacji oraz działanie poszczególnych leków. Jest to naprawdę wartościowy podręcznik, który pomoże w uzyskaniu długofalowej poprawy samopoczucia pacjenta.

dr n. wet. **Beata Degórska**

Dzięki tej książce:

- poznasz zasady stosowania farmakoterapii, suplementacji, rehabilitacji, dietoterapii i medycyny regeneracyjnej w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów u psów,
- zdobędziesz wiedzę, która pozwoli na ich właściwe łączenie dla uzyskania jak najlepszych efektów terapii,
- zrozumiesz, na czym polegają najnowsze metody leczenia – radiosynowior-teza i zastosowanie osocza bogatopłytkowego, komórek macierzystych czy nowych leków z grupy piprantów,
- nauczysz się kontrolować ból pojawiający się u pacjentów cierpiących z powodu osteoartrozy.

