



אוסטאוארטריטיס - הטיפול התרופתי

הטיפול בנוגדי דלקת באוסטאוארטריטיס של
מפרק הברך והירך



ד"ר עומרי לובובסקי, ד"ר זן דבי,
ד"ר רונן דבי

אוסטאוארטריטיס (OA - osteoarthritis) היא אחת מהמחלות הכרוניות הנפוצות ביותר בעולם. זהו סוג הארטריטיס השכיח בעולם המערבי: בשנת 2020 צפויה האוסטאוארטריטיס להיות המחלה הרביעית בחומרתה הגורמת לנכות ולמוגבלות. מעל גיל 65 יכולה המחלה להתהוות באחוז גבוה באוכלוסיה כשהמפרקים הנפוצים להיפגע הם הברך, מפרק הירך, עמוד השררה וכפות ידיים. המטופלים הסובלים מ-OA סובלים בדרך כלל מכאב סביב המפרק בנושאת משקל ומעברים, הכאב מוקל במנוחה ומחמיר שוב בתחילת ההליכה לאחר

ישיבה ממושכת. הבעיה העיקרית של הסובלים מהמחלה היא כאב וחוסר נוחות המביאים למגבלה תפקודית הגוררת שינויים בהתנהגות החברתית בבית ובעבודה.

למרות השם המטעה, אוסטאוארטריטיס אינה מחלה דלקתית סיסטמית. כיום ידוע שהמחלה מערבת את כל המבנים סביב המפרק: החל מהשינויים הידועים בסחוס ובעצם תת סחוסית וכלה בשינויים במערכת השרירית המייצבת את המפרק. הסיבות לאוסטאוארטריטיס מסוגלות לראשונות או למשניות למחלות מטבוליות הורמונליות, עצביות, גרמיות, לשברים ולזיהומים. קיימים גורמי סיכון סיסטמיים ומקומיים המהווים בסיס להתהוות השחיקה.

המרכיב הדלקתי במחלה

נמצא קשר בין מוטציה על כרומוזום 1 (rs4140564) המקודדת לייצור COX-2 לבין אוסטאוארטריטיס של הברך. נראה שפעמים רבות תוצרי הפירוק של הסחוס גורמים לסינוביטיס המחמירה את המחלה, בין השאר על ידי שפעול של מטלופרוטאינים כמו קולגנאז, המביא לפירוק סיבי קולגן ולפירוק של הסחוס. סיבי עצב מסוג C מעורבים בהעברת תחושת כאב לא ממוקם שורף. סיבים אלה לא נמצאים בסחוס ההיליני שאינו מעוצב אבל קיימים בשכבת העצם התת סחוסית, בפריאסט ובסינוביה המודלקת. סיבי Ad מעבידים תחושת כאב חד. פגיעה ברקמה הבריאה מביאה לגירוי עצבי. התהליך הדלקתי מביא לירידת הסף לגירוי עצבים אלה. לאחרונה מחקרים רבים מתמקדים גם בתהליך המחלה המתרחש סביב המפרק הכולל את השליטה העצבית-שרירית והפגיעה בשרירים המייצבים את המפרק.

למרות שכוחות המחלה, המחקר סביבה עדיין לא בשל דיו ולכן עדיין אין דרך לריפוי המחלה. בשנת 1995 ארגון ה-ACR (American College of Rheumatology) פרסם את ההנחיות לטיפול באוסטאוארטריטיס. מאז, שיתפו פעולה בבניית ההנחיות לטיפול מספר גופים פרט ל-ACR, כמו ה-APS (American Pain Society) וה-EULAR (European League Against Rheumatism).

בחדש פברואר 2008 פרסם ה-OARSI (Osteoarthritis Research Society international) 25 הנחיות טיפול המבוססות על הפרסומים המדעיים (evidence based) עד כה באוסטאוארטריטיס של הברך ופרק הירך.

הטיפול השמרני

מטרת הטיפול היא להפחית כאב ולשפר תפקוד. יש שמחלקים את אפשרויות הטיפול במחלה לשלוש קבוצות: טיפול פרמקולוגי, טיפול לא-פרמקולוגי וטיפול ניתוחי. במאמר זה ברצוננו לסקור את הטיפול בנוגדי דלקת כחלק מהטיפול השמרני

הפרמקולוגי. דרך נוחה נוספת לתיאורן של שיטות טיפול אלו היא על ידי חלוקתן ל:

1. טיפול בכאב - כולל תרופות מרגיעות ונוגדות דלקת, טיפולים פיזיותרפיים וחיסום, אולטראסאונד, תוספי מזון, הזרקות חומרי סיכה וסטרואידים למפרק. כמו כן קיימות שיטות שונות של רפואה משלימה הנותנות פתרון זמני נוסף.
2. שיפור הפונקציה התפקודית - חינוך המטופל לתרגול עצמי, הורדת העומס על המפרק, טיפולים פיזיותרפיים ועצמיים המבוססים על חיזוק שרירים ושיפור השליטה העצבית שרירית. ההמלצה הראשונה לטיפול באוסטאוארטריטיס לפי OARSI מייחסת חשיבות לשילוב הטיפול הפרמקולוגי והלא-פרמקולוגי יחדיו.

הטיפול התרופתי

הטיפול התרופתי העיקרי כולל נוגדי כאב שאינם נרקוטיים ונוגדי דלקת, למרות שיש שונות רבה ביעילות מחד ובתופעות לוואי מאידך של טיפולים אלה.

נוגדי הכאב - בראש נוגדי הכאב נמצא האצטמינופן (עד 4 גרם ליום) וזאת לאור יעילותו מול בטיחותו בטיפול ארוך טווח. זהו קו תרופתי ראשון. בהעדר תגובה או בכאב עז, מומלץ להשתמש באלטרנטיבה תרופתית נוספת. יעילותו בשלבי המחלה המתקדמים מתונה ולכן קיים שימוש נרחב בשילוב תרופות נוגדות דלקת שיעילותן גבוהה יותר בהפחתת הכאב.

מחקרים עדכניים מראים כי גם לאקמול במינונים שמעל 3 גרם ביום יש תופעות לוואי משמעותיות מבחינה גסטרואינטסטינלית, עם סיכון מוגבר לאשפוז עקב פרוורציה, כיבים או דימום. יש גם עדות לירידה מתונה בתפקודי הכליות וב-GFR בנשים שצרכו אקמול לאורך תקופה ארוכה. יש גם דאגה משכיחות יתר לחץ דם ומצבים קרדיוסקולריים במטופלים גברים שצורכים אקמול. הוועדה המייעצת של ה-FDA פרסמה המלצה לצריכה של פחות מ-4 גרם פרצטמול ביום בשל החשש מפגיעה כבדית.

נוגדי דלקת

הטיפול בנוגדי הדלקת אמור להשיג שלוש מטרות: א. הפחתת הכאב ב. הפחתת המרכיב הדלקתי במחלה. ג. בעקבות הפחתת הכאב והורדת התהליך הדלקתי - שיפור בתפקוד.

משפחת התרופות נוגדות הדלקת כוללת מספר רב של תרופות שניתן לחלקן בכמה דרכים. מבין נוגדי הדלקת שאינם ספציפיים, מחקרים רבים נעשו על השימוש באיבופרופן כטיפול ב-OA.

Ibuprofen, הנמכרת בין השאר תחת המותגים נורופן או אדויל ושייכת לקבוצת הפרופנים (propionic acids), היא תרופה ותיקה מאוד בשימוש, שהומצאה בכדי לאפשר טיפול ארוך

טווח שאינו סטרואידים בחולי מחלת מפרקים כרונית. תרופה זו הוכנסה בסוף שנות ה-60 לשימוש באנגליה כתרופת מרשם במינון של 1,200-400 מ"ג ביום, ובארצות הברית בתחילת שנות ה-70. בהדרגה הותר השימוש בה עד למינון של 2,400 מ"ג ביום. בשל פרופיל הבטיחות הגבוה של התרופה, היא החלה להימכר באנגליה כבר במחצית שנות ה-80 ללא מרשם רופא. כמו פרופנים אחרים (למשל נפרוקסן), התרופה נספגת פסיבית היטב בחלק העליון של מערכת העיכול. רמת השיא של התרופה בפלזמה מגיעה בדרך כלל אחרי שעה-שעתיים, אך תלויה גם בנוסחה של קצב שחרור התרופה. בנוסף, התרופה במצבה הנוזלי מגיעה בדרך כלל לרמת שיא מהר יחסית למתן בצורת כדור. למתן מזון בעת לקיחת התרופה אפקט מגן למערכת העיכול והוא אינו משפיע על הפרמקוקינטיקה של שחרור התרופה. האיבופרופן נקשר ברובו לאלבומין ומשתחרר לתוך המרווח הפרקי. רמת התרופה בסינוביה, שהיא כנראה איבר המטרה לפעולת התרופה בחולי OA, מגיעה לשיא שעתיים עד שש שעות לאחר הלקיחה. העובדה שריכוז התרופה בסינוביה נמשך זמן רב יותר מזמן השיא של התרופה בפלזמה מסבירה אולי את האפקטיביות שלה לפרקי זמן של 12 שעות במתן פעמיים ביום. איבופרופן עובר מטבוליזם בכבד ומופרש כתוצרי פירוק בשתן.

מבחינת מנגנון הפעולה, ה-NSAID'S פועלים, בין השאר, במנגנון של הפחתת הייצור של פרוסטגלנדינים ותוצרי הפירוק שלהם. מתווכים אלה של התהליך הדלקתי תורמים לתחושת הכאב והדלקת ונוצרים תוך פירוק חומצה ארכידונית על ידי אנזים הציקלואוקסיגנאז (cyclooxygenase-1 ו-2). התרופות נוגדות הדלקת נקשרות ברמת סלקטיביות משתנה לאנזימים אלה. PGE2 נחשב למתווך העיקרי האחראי על עליית חום ונוצר בהיפותלמוס. הוא נוצר בעזרת COX-2 ועיכובו על ידי נוגדי הדלקת מביא לירידת חום ולהקלה בתחושת כאב. האפקט האנלגטי של איבופרופן מגיע לשיאו שעתיים וחצי לאחר לקיחתו.

עיכוב פעולתו של COX-1 נחשב למקור לפגיעה במערכת העיכול ובקצב הסינון של הדם בכליה. בעקבות זאת פותחו בשנות ה-90 תרופות שהיו סלקטיביות יותר ל-COX-2. ברם, בחלק מנוגדי הדלקת הסלקטיביים (coxibs) הופסק השימוש עקב עלייה בהיארעות אירועים קרדיוסקולריים.

מספר מחקרים קליניים הוכיחו את היעילות הטיפולית בשימוש באיבופרופן מול פלצבו בהפחתת כאב ושיפור תפקודי בחולים עם OA של הברכיים. קיימות מספר עבודות המציגות יתרון טיפולי

משמעותית בצריכת נרקוטיקה ב-48 השעות שלאחר הניתוח, נטייה לפחות תופעות לוואי בעקבות הנרקוטיקה, ירידה משמעותית בכאב ובתופעות הלוואי ושיפור משמעותי בטווח התנועה המיידית גם חודש לאחר הניתוח, כמו גם שביעות רצון רבה יותר מהניתוח. לא נצפה הבדל משמעותי בנטייה לדימומים או בצורך במתן דם בחולים אלה. בנוגע לחשש מהפרעה בצמיחת עצם חדשה סביב משתלים כתוצאה משימוש בנוגדי דלקת, אין מידע ברמה מחקרית גבוהה התומך בטענה זו או שולל אותה.

גסטרואינטסטינליות. ברם, יתרון זה הוא בעיקר לטווח זמן קצר והוא נעלם בעת טיפול ארוך. מבחינת יעילות הטיפול, התוצאה דומה בשימוש בכל נוגדי הדלקת.

שימוש בנוגדי דלקת לאחר ניתוח

לאחר ניתוח להחלפת הברך או הירך וביצוע החלפת מפרק יש חשיבות רבה בטיפול טוב ככאב כדי לאפשר שיקום מהר ולצמצם את הסיכונים שלאחר הניתוח. לנוגדי הדלקת תפקיד משמעותי בטיפול זה ובנוסף הם משפיעים על שביעות הרצון של המטופל לאחר הניתוח.

מספר עבודות בחולים שטופלו בנוגדי דלקת לפני ואחרי ניתוח להחלפת הברך, לעומת קבוצת ביקורת שלא טופלה בנוגדי דלקת, הדגימו ירידה

משמעותי סטטיסטית בנוגדי דלקת טופיקלים לעומת פלצבו כטיפול ב-OA, הבטוחים יותר מבחינת תופעות הלוואי, לעומת שימוש סיסטמי בתרופות אלו.

ההמלצה הנוכחית של ה-EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) היא הורייית נגד לשימוש ב-COX-2 סלקטיביים בחולים הסובלים ממחלת לב איסכמית פעילה או מ-CVA. זהירות משנה יש לנקוט במתן תרופות אלו לחולים הסובלים מיתר לחץ דם, היפרלפידמיה, סכרת ועישון וחולים הסובלים ממחלת כלי דם פריפרית.

נראה שלנוגדי הדלקת יעילות קלינית כטיפול בחולים הסובלים מ-OA. לקבוצת נוגדי הדלקת הספציפיים יתרון בטיחותי מבחינת תופעות

ד"ר עומרי לובנובסקי, ד"ר דן דבי, ד"ר רונן דבי, היחידה להחלפת מפרקים, מחלקה אורתופדית, המרכז הרפואי ברזילי, אשקלון

.....(השיחה ביבליוגרפית).....

- Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the united states. *Arthritis Rheum*. 1998 May;41(5):778-99.
- Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet*. 2005 Mar 12-18;365(9463):965-73.
- Buchanan WW, Kean WF, Kean R. History and current status of osteoarthritis in the population. *Inflammopharmacology*. 2003;11(4):301-16.
- Hortobagyi T, Westerkamp L, Beam S, Moody J, Garry J, Holbert D, et al. Altered hamstring-quadriceps muscle balance in patients with knee osteoarthritis. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2005 Jan;20(1):97-104.
- Valdes AM, Loughlin J, Timms KM, van Meurs JJ, Southam L, Wilson SG, et al. Genome-wide association scan identifies a prostaglandin-endoperoxide synthase 2 variant involved in risk of knee osteoarthritis. *Am J Hum Genet*. 2008 Jun;82(6):1231-40.
- Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: Potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum*. 2001 Jun;44(6):1237-4.
- Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. part I. osteoarthritis of the hip. american college of rheumatology. *Arthritis Rheum*. 1995 Nov;38(11):1535-40.
- Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. part II. osteoarthritis of the knee. american college of rheumatology. *Arthritis Rheum*. 1995 Nov;38(11):1541-6.
- Schnitzer TJ. Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. *Clin Rheumatol*. 2006;25 Suppl 1:S22-9.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Feb;16(2):137-62.
- Hungin AP, Kean WF. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Overused or underused in osteoarthritis? *Am J Med*. 2001 Jan 8;110(1A):85-115.
- Rahme E, Barkun A, Nedjar H, Gaugris S, Watson D. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in quebec, canada. *Am J Gastroenterol*. 2008 Apr;103(4):872-8.
- Curhan GC, Knight EL, Rosner B, Hankinson SE, Stampfer MJ. Lifetime nonnarcotic analgesic use and decline in renal function in women. *Arch Intern Med*. 2004 Jul 26;164(14):1519-24.
- Forman JP, Rimm EB, Curhan GC. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med*. 2007 Feb 26;167(4):394-9.
- Chan AT, Manson JE, Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Curhan GC, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation*. 2006 Mar 28;113(12):1578-87.
- Adatia A, Rainsford KD, Kean WF. Osteoarthritis of the knee and hip. part I: Aetiology and pathogenesis as a basis for pharmacotherapy. *J Pharm Pharmacol*. 2012 May;64(5):617-25.
- Rainsford KD. Ibuprofen: Pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*. 2009 Dec;17(6):275-342.
- Puopolo A, Boice JA, Fidelholtz JL, Littlejohn TW, Miranda P, Berrocal A, et al. A randomized placebo-controlled trial comparing the efficacy of etoricoxib 30 mg and ibuprofen 2400 mg for the treatment of patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Dec;15(12):1348-56.
- Wiesenhutter CW, Boice JA, Ko A, Sheldon EA, Murphy FT, Wittmer BA, et al. Evaluation of the comparative efficacy of etoricoxib and ibuprofen for treatment of patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2005 Apr;80(4):470-9.
- Castelnuovo E, Cross P, Mt-Isa S, Spencer A, Underwood M, TOIB study team. Cost-effectiveness of advising the use of topical or oral ibuprofen for knee pain; the TOIB study [ISRCTN: 79353052. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jul;47(7):1077-81.
- Adatia A, Rainsford KD, Kean WF. Osteoarthritis of the knee and hip. part II: Therapy with ibuprofen and a review of clinical trials. *J Pharm Pharmacol*. 2012 May;64(5):626-3.
- Inan N, Ozcan N, Takmaz SA, Ozcan A, Erdogan I, Baltaci B. Efficacy of lornoxicam in postoperative analgesia after total knee replacement surgery. *Agri*. 2007 Apr;19(2):38-45.
- Huang YM, Wang CM, Wang CT, Lin WP, Horng LC, Jiang CC. Perioperative celecoxib administration for pain management after total knee arthroplasty - a randomized, controlled study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Jun 3;9:77.
- Buvanendran A, Kroin JS, Tuman KJ, Lubenow TR, Elmofly D, Moric M, et al. Effects of perioperative administration of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor on pain management and recovery of function after knee replacement: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Nov 12;290(18):2411-8.
- Abdul-Hadi O, Parvizi J, Austin MS, Viscusi E, Einhorn T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in orthopaedics. *J Bone Joint Surg Am*. 2009 Aug;91(8):2020-7.