

Jarosław Woron

Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz Gabinet Farmakologii Klinicznej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie
Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

Zastosowanie etorykoksybu w bólu zapalnym. Kiedy jest lekiem z wyboru?

Use of etoricoxib for inflammatory pain. When is it the drug of choice?

Słowa kluczowe

ból, zapalenie, farmakoterapia, etorykoksyb

Key words

pain, inflammation, pharmacotherapy, etoricoxib

Ból zapalny jest konsekwencją obronnej reakcji organizmu na infekcję, uszkodzenie tkanek lub proces autoimmunologiczny. Do bólów ostrych, w których występuje komponent zapalny, zaliczamy bóle: głowy, miesiączkowe, zębów, pooperacyjne, pourazowe i kolkowe. Do bólów przewlekłych, w których występuje komponent zapalny, zaliczamy bóle: zwyrodnieniowe (choroba zwyrodnieniowa stawów, *osteoarthritis* – OA), mięśniowo-szkieletowe (ból dolnego odcinka kręgosłupa), reumatyczne (reumatoidalne zapalenie stawów – RZS, łuszczycowe zapalenie stawów – ŁZS, zesztyniające zapalenie stawów kręgosłupa – ZZSK, dna moczanowa) i bóle kostne (osteoporoza, przerzuty nowotworowe do kości). Najczęściej występującymi bólami o charakterze zapalnym są bóle w narządzie ruchu, przede wszystkim związane z OA i bóle dolnego odcinka kręgosłupa [1–4]. Ból zapalny w narządzie ruchu charakteryzuje się brakiem poprawy po odpoczynku (tym różni się od bólu przeciążeni-

wego – somatycznego), stopniowym narastaniem i nasilaniem się, zwłaszcza w godzinach późnonocnych. Aby zrozumieć mechanizmy bólu zapalnego i zastosować skuteczną farmakoterapię, musimy pamiętać, że zapalenie jest powodowane uaktywnieniem nie tylko produkcji prostanoidów, lecz także wielu innych mediatorów i cytokin, a ograniczanie ich aktywności biologicznej jest podstawą skutecznego leczenia farmakologicznego tego typu bólu. Dlatego w leczeniu bólu zapalnego istotne jest zarówno blokowanie powstawania prozapalnych prostaglandyn, jak i wpływ na inne, również istotne mediatory. Z tego powodu, wybierając lek z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), należy również zwracać uwagę na pozacyklooksygenazowe mechanizmy działania. Tabela 1 zawiera najistotniejsze informacje o mediatorach stanu zapalnego [1, 3–6].

Kluczowym elementem leczenia bólu zapalnego jest właściwy dobór leków. W bólu zapalnym prefe-

Tabela 1. Najistotniejsze mediatory stanu zapalnego uczestniczące w powstawaniu bólu zapalnego

| Mediator | Efekt biologiczny |
|---------------------------------------|---|
| jony wodorowe | obecne w wysięku zapalnym, bezpośrednio pobudzają obwodowe zakończenia czuciowe, głównie poprzez aktywację kanałów jonowych ASIC i receptorów waniloidowych TRPV1, ale również indukują powstawanie prostaglandyn (Pgl ₂) |
| adenozynotrój-fosforan (ATP) | powoduje wzrost przepuszczalności kanałów jonowych dla kationów; wrażliwość zakończeń nocycceptorów na bodźce mechaniczne polega przede wszystkim na pobudzeniu receptorów purynergicznym P2X3 (kanałami jonowymi wrażliwymi na ATP), pobudzenie receptorów P2X3 może wynikać również z działania czynnika neurotroficznego uwalnianego z gleju (GDNF); receptory dla ATP znaleziono także na powierzchni makrofagów, co sugeruje, że ich aktywacja może stymulować makrofagi do uwalniania cytokin i prostanoidów, prowadząc do sensytyzacji nocycceptorów (receptorów bólowych) |
| serotonina (5-HT) | uwalniana w czasie uszkodzenia tkanek, głównie z płytek krwi; sensytyzuje oraz bezpośrednio aktywuje nocycceptory, działając poprzez aktywację fosfolipazy C (PLC) oraz cykazy adenylanowej (prawdopodobny mechanizm działania sensytyzującego 5-HT); ponadto serotonina, a także PGE ₂ , adenozylna oraz czynniki wzrostowe nerwu, NGF i GDNF, pobudzają zależne od napięcia kanały sodowe (<i>voltage gated sodium channels</i> – VGSCs), a w szczególności należący do tej rodziny receptor SNS (PN3), którego aktywacja sygnalizuje obecność procesu zapalnego; działanie tych prozapalnych mediatorów powoduje zwiększenie przewodności dla jonów sodowych, zapoczątkowuje proces nocyccepcji i obniża próg pobudliwości zakończeń nerwowych |
| bradykinina (BK) | produkowana z kininogenu w następstwie aktywacji proteaz w uszkodzonych tkankach, jest jednym z najsilniejszych algezjogenów wysięku zapalnego; działa bezpośrednio poprzez aktywację kanału jonowego związanego z białkiem G (receptor B2) w nocycceptorach oraz poprzez aktywację fosfolipazy C (PLC), czego następstwem jest uwolnienie jonów wapnia (ze złóż śródkomórkowych) i aktywacja kinazy białkowej C (PKC) oraz receptorów TRPV1 (w mechanizmie zależnym od PKC lub od PLC); bradykinina razem z leukotrienem B ₄ (LTB ₄) działa ponadto na neutrofile, stymulując powstanie prostanoidów i Di-HETE (kwasu dwuhydroksyekosatetraenowego), który jest jednym z bezpośrednich aktywatorów nocycceptorów |
| histamina | uwalniana z mastocytów, powoduje wtórne nasilenie wazodylatacji, sekrecji SP, sensytyzację nocycceptorów, a w dużych stężeniach działa algezjogenie |
| produkty kaskady kwasu arachidonowego | powstające z udziałem cyklooksygenaz, tj. PGE ₂ , PGD ₂ , PGI ₂ , uwrażliwiają nocycceptory między innymi na algezjogenne działanie BK i są istotne dla powstania zjawiska pierwotnej hiperalgezji; natomiast leukotrieny powstające w cyklu lipooksygenazy sensytyzują nocycceptory prawdopodobnie poprzez stymulację innych komórek do uwalniania neuroaktywnych czynników; potwierdza to wysokie stężenie LTD ₄ w tkankach uszkodzonych i zmienionych zapalnie, które powoduje szybkie zmiany ekspresji genów w makrofagach i stymuluje uwalnianie Di-HETE z neutrofilów |

rowane są oczywiście NLPZ, jednak warto pamiętać, że w tej grupie leków nie istnieje efekt klasy. W praktyce oznacza to, że wybierając określony lek, musimy znać jego profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny [1, 4–6]. W tabeli 2 zebrano najważniejsze elementy wyboru NLPZ w praktyce klinicznej.

Lekiem, który charakteryzuje się wysoką skutecznością w leczeniu bólu zapalnego, jest etorykoksyb [7–9]. Wskazania do jego stosowania obejmują:

- leczenie objawowe OA, RZS, ZZSK – zalecana dawka to 60–90 mg na dobę,

Tabela 2. Kryteria wyboru leku w bólu zapalnym

- cechy pacjenta
- cechy bólu: gdzie boli, jak boli, jak mocno boli
- choroby współistniejące
- inne jednocześnie stosowane leki
- czynniki ryzyka wystąpienia powikłań polekowych w trakcie farmakoterapii bólu

- leczenie bólu i objawów stanu zapalnego stawów w ostrej fazie dny moczanowej – zalecana dawka to 120 mg na dobę,
- krótkotrwałe leczenie bólu o umiarkowanym nasileniu po stomatologicznym zabiegu chirurgicznym – zalecana dawka to 60–90 mg na dobę.

Zaostrzenia bólu zapalnego są charakterystyczne dla choroby zwyrodnieniowej stawów, która najczęściej ma postać patologii dotyczącej stawów kolanowych i biodrowych. Występowanie OA jest powodem dolegliwości bólowych, które niekorzystnie wpływają na sprawność fizyczną, jakość życia, a także zwiększają ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [9–12]. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi w tym zakresie w leczeniu bólu u pacjentów z OA stosuje się miejscowe lub doustne NLPZ oraz analgetyki opioidowe dobierane indywidual-

nie, między innymi w zależności od patomechanizmu powstawania bólu oraz jego natężenia.

Dostępne dane sugerują, że poprawa efektywności leczenia bólu może mieć związek ze zwiększeniem udziału NLPZ w schematach terapeutycznych OA, co między innymi wynika z faktu, że ból w OA ma komponent zapalny, a analgetyki opioidowe nie są skuteczne w bólu o tym patomechanizmie powstawania. Obecnie sugeruje się, że poprawa sprawności fizycznej u pacjentów z OA i jakości ich życia jest podobna w grupach przyjmujących wybrane NLPZ w stosunku do analgetyków opioidowych, które w praktyce charakteryzują się większym ryzykiem występowania działań niepożądanych podczas terapii [12–14]. Leczenie bólu z zastosowaniem opioidów jest związane z działaniami niepożądanymi, takimi jak nudności, wymioty czy nadmierna sedacja. Dodatkowo stosowanie opioidów może zwiększać ryzyko występowania złamań, niekorzystnie modyfikuje ryzyko sercowo-naczyniowe oraz może zwiększać ryzyko uzależnienia i ryzyko zgonu. Warto zauważyć, że ponad połowa wszystkich globalnych zgonów z powodu przedawkowania opioidów w 2019 r. miała miejsce w USA, a jest to kraj z nadal bardzo liberalnym podejściem do stosowania wysokich i niemiareczkowanych, czyli niedostosowanych do natężenia bólu, dawek opioidów. Opioidy są nadal powszechnie stosowane w leczeniu bólu w OA w takich krajach, jak Wielka Brytania, USA, Kanada i Australia. W Polsce generalnie mamy do czynienia z opioidofobią, jednak u pacjentów z bólem w przebiegu OA stosowane są analgetyki należące do opioidów, w szczególności tramadol i buprenorfina. Dokonano analizy przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa NLPZ i opioidów w leczeniu bólu u pacjentów z OA. Oceniano także wpływ na sprawność fizyczną, która może ulegać pogorszeniu z uwagi na sedację indukowaną przez stosowanie analgetyków opioidowych. Należy pamiętać, że wybór konkretnego leku musi uwzględniać choroby współistniejące, a także współwystępowanie potencjalnych czynników ryzyka pojawienia się objawów niepożądanych [3–5, 14–16].

Warto także mieć na uwadze, że ugruntowana OA jest uważana za chorobę strukturalną całego narządu, która obejmuje kość, błony maziowe, torebkę stawową i inne struktury [17]. Badania epidemiologiczne pokazują, że u wielu pacjentów z OA zapalna błona maziowa (*synovitis*) była związana ze zwiększonym uszkodzeniem chrząstki i bólem [18, 19]. Z tego powodu zwyrodnienie konkretnego stawu

traktujemy jako zespół zmian w całym jego obrębie. Kokszyby, np. etorykoksyb, zapobiegają hiperplazji błony maziowej i hamują destrukcję kości *in vitro* i *in vivo*, a także mają właściwości chondroprotektoryjne. W ostatnich latach zwrócono uwagę na rolę transformującego czynnika wzrostu β (*transforming growth factor* β – TGF- β) w patogenezie OA. TGF- β zmniejsza ekspresję i wydzielanie kolagenaz [20]. Poziomy TGF- β i interleukiny (IL)-1 β są odwrotnie skorelowane, ponieważ IL-1 β obniża ekspresję TGF- β [21]. Inhibitory cyklooksygenazy 2 zmniejszają poziom IL-1 β , dzięki czemu nie powstaje tlenek azotu (NO), który może indukować degradację macierzy chrząstki poprzez hamowanie syntezy proteoglikanów, aktywację metaloproteinazy macierzy (*matrix metalloproteinase* – MMP) i indukowanie degradacji chrząstki.

Czynnik wzrostu nerwów (*nerve growth factor* – NGF) jest białkiem, które promuje wzrost aksonów i aktywację neuronów obwodowych, a także implikuje występowanie sensytyzacji bólowej [22]. U ludzi podwyższony poziom NGF stwierdza się w płynie maziowym u pacjentów z zapalnymi lub zwyrodnieniowymi chorobami reumatycznymi, w tym OA, RZS i zapaleniem stawów kręgosłupa [23]. NGF ulega nadekspresji w miejscu połączenia kostno-chrząstkowego u osób z OA, co prowadzi do dezorganizacji unerwienia wcześniej ukrwionej chrząstki i sensytyzacji obwodowej [24]. Jest również uważany za ważny sensybilizator nocycepcji, który jest regulowany w uszkodzonej chrząstce stawowej. Eto-rykoksyb zmniejszał ekspresję NGF, ale zwiększał ekspresję TGF- β w chondrocytach dotkniętych OA. Kokszyby mają zatem wielokierunkowe działanie i regulują wiele procesów zachodzących w stawie objętym stanem zapalnym. Z jednej strony hamują syntezę prostaglandyn i białek zaangażowanych w ich produkcję, ograniczając stan zapalny w całej strukturze stawu, z drugiej mogą prowadzić do hamowania apoptozy chondrocytów w modelu zapalenia stawów, a także do zwiększenia syntezy kolagenu typu II. W błonie maziowej odwracają wywołaną przez IL-1 ekspresję białek PGE2 i COX-2, ale także ograniczają wpływ IL-6, hamując tym samym stan zapalny w chrząstce. Zmniejszają ekspresję genów MMP-1 i MMP-3, zmniejszając rozkład kolagenu typu II, III, IV, IX i X, proteoglikanu, fibronektyny, lamininy i elastyny, czyli składowych struktur kostno-stawowych [25].

Kompleksowy wpływ etorykoksybu realizuje się w wielu efektach jego działania. W tabeli 3 zebrano najistotniejsze z nich [3, 4, 16, 26, 27].

Tabela 3. Kompleksowe działanie etorykoksybu w bólu zapalnym

| Istotne w praktyce cechy etorykoksybu | Znaczenie kliniczne w leczeniu bólu zapalnego |
|---|--|
| mechanizm działania | oprócz wybiórczego hamowania aktywności cyklooksygenazy 2 wykazuje dodatkowe działania pozacyklooksygenazowe |
| profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny etorykoksybu | duża objętość dystrybucji, rzędu 120 l, wpływa na efekt obwodowy działania i ma szczególne znaczenie w przypadku pacjentów z współwystępującą otyłością |
| wpływ na izoenzymy cytochromu P450 | etorykoksyb jest metabolizowany przez CYP3A4, jednak nie wykazuje działania hamującego na izoenzymy cytochromu P450, co zmniejsza ryzyko wystąpienia interakcji farmakokinetycznych |
| profil działań niepożądanych | wybiórczy wpływ hamujący na cyklooksygenazę 2 przekłada się na zmniejszenie ryzyka uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego i ogranicza konieczność stosowania leków z grupy inhibitorów pompy protonowej |
| stabilność efektu przeciwbólowego w bólu zapalnym | długi, sięgający 24 godzin, okres półtrwania leku zapewnia stabilny efekt przeciwbólowy i przeciwzapalny, skutecznie zmniejszając ryzyko fluktuacji dolegliwości bólowych, które mogą mieć niekorzystny wpływ na ryzyko wystąpienia sensytyzacji |

Tabela 4. Praktyczne aspekty leczenia bólu u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową

| Cechy bólu w chorobie zwyrodnieniowej oraz dostępne opcje terapeutyczne | Praktyczne wnioski terapeutyczne |
|--|---|
| ból zapalny | z uwagi na patomechanizm powstawania bólu w chorobie zwyrodnieniowej NLPZ (zarówno miejscowe, jak i stosowane systemowo) stanowią pierwszą linię w leczeniu bólu w OA |
| zwiększenie aktywności cyklooksygenazy 2 jako jeden z elementów źródła stymulacji bólowej w OA | nasilenie aktywności COX-2 i wynikające z tego zwiększenie natężenia bólu może być deeskalowane poprzez zastosowanie wybiórczych inhibitorów COX-2 |
| czas działania etorykoksybu | długi okres półtrwania leku zapewnia stabilną analgezję, co zmniejsza ryzyko występowania zjawiska sensytyzacji – uwrażliwienia na ból |
| opioidy w terapii bólu w OA | nie wykazują skuteczności w leczeniu bólu zapalnego, ich zastosowanie należy rozważyć w przypadku natężenia bólu NRS > 5 oraz gdy ból ma cechy bólu neuropatycznego |
| paracetamol w terapii bólu w OA | paracetamol z uwagi na profil farmakokinetyczny nie wykazuje działania przeciwzapalnego, nie jest rekomendowany w leczeniu bólu u pacjentów z OA |
| profil działań niepożądanych analgetyków stosowanych w OA | z badania wynika, że objawy niepożądane, które występują w trakcie stosowania analgetyków opioidowych, mogą w istotny sposób wpływać na funkcjonowanie pacjenta |
| wpływ leczenia analgetycznego na jakość życia oraz sprawność psychofizyczną | zastosowanie etorykoksybu oraz diklofenaku poprawia sprawność psychofizyczną pacjentów z OA oraz wpływa na poprawę jakości ich życia |

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, OA (osteoarthritis) – choroba zwyrodnieniowa stawów, COX-2 – cyklooksygenaza 2

Tabela 5. Korzyści terapeutyczne wynikające ze stosowania etorykoksybu u pacjentów z bólem zapalnym

| Cechy etorykoksybu | Efekt w terapii bólu |
|---|---|
| wpływ na sensytyzację | etorykoksyb wykazuje efekt antysensytyzacyjny, co w praktyce przekłada się na redukcję ryzyka chroniczności bólu |
| efekt analgetyczny obwodowy i ponadrdzeniowy | z uwagi na swoje parametry farmakokinetyczne lek wykazuje efekt obwodowy, a lipofilność promuje jego efekt ponadrdzeniowy |
| działanie chondroprotektoryjne | silny efekt przeciwzapalny powoduje redukcję stężenia cytokin prozapalnych także w stawach, co z kolei wpływa na redukcję destrukcji chrząstki stawowej charakterystycznej dla choroby zwyrodnieniowej stawów |
| możliwość kojarzenia z innymi lekami w terapii bólu | efekt addytywny i synergiczny w terapii bólu |
| stabilność efektu analgetycznego i przeciwzapalnego | stabilność efektu wynikająca z parametrów farmakokinetycznych leku potencjalizuje efekt przeciwbólowy i działa antysensytyzacyjnie |

Warto także przypomnieć, że korzyści kliniczne z leczenia opioidami, niezależnie od preparatu lub dawki, nie przewyższają potencjalnego ryzyka związanego ze stosowaniem tej grupy leków. Wynika to także z faktu, że opioidy nie wykazują skuteczności w monoterapii w leczeniu bólu zapalnego [4, 5, 28, 29]. Praktyczne informacje dotyczące zastosowania NLPZ, w szczególności etorykoksybu, w leczeniu pacjentów z OA zebrano w tabeli 4.

Nie należy zapominać, że efektywne działanie etorykoksybu u pacjentów z bólem zapalnym nie wynika tylko z efektu analgetycznego [1–4]. W tabeli 5 zestawiono cechy tego leku i korzyści terapeutyczne z jego stosowania w bólu zapalnym.

Etorykoksyb może być wykorzystywany u pacjentów z bólem w ramach terapii multimodalnej. Może być kojarzony z:

- miejscowymi lekami z grupy NLPZ,
- siarczanem chondroityny, glukozaminą oraz wyciągami z awokado i soi,
- kwasem hialuronowym podawanym we wstrzyknięciach dostawowych,
- analgetykami opioidowymi,
- metamizolem [3–6].

Połączenie etorykoksybu i siarczanu glukozaminy może naprawiać chrząstki stawowe u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. Prawdopodobnie następuje obniżenie poziomu czynników zapalnych dzięki zahamowaniu MMP, co z kolei opóźnia degradację macierzy chrząstki. Dochodzi do zahamowania peroksydacji lipidów, redukcji wolnych rodników, hamowania apoptozy chondrocytów i ostatecznie ochrony i naprawy chrząstki [29, 30].

Farmakoterapia bólu musi zawsze uwzględniać cechy bólu, pacjenta oraz profil działania leków. Wybór leku powinien być indywidualizowany w celu eskalacji skuteczności i deeskalacji ryzyka działań niepożądanych.

Piśmiennictwo

1. Wordliczek J, Woron J, Targońska-Stępnik B i wsp. Leczenie bólu zapalnego – problem interdyscyplinarnej widziany oczami reumatologa, neurologa, rehabilitanta, specjalisty medycyny bólu i farmakologa klinicznego. *Ból* 2018; 19: 11-26.
2. Dobrogowski J, Wordliczek J, Woron J. Farmakoterapia bólu. Termedia, Poznań 2014.
3. Bajwa ZH, Wootton RJ, Warfield CA. Principles and Practice of Pain Medicine. McGraw Hill, New York 2017.
4. Malec-Milewska M, Woron J. Kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2017.
5. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC i wsp. Pharmacotherapy. McGraw Hill, New York 2020.
6. Woron J. Korzystne i niekorzystne interakcje leków stosowanych w farmakoterapii bólu. Medical Education, Warszawa 2018.
7. Fine P. Chronic pain management in older adults: special considerations. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38 (2 Suppl.): S4-S14.
8. Gustorff B, Dorner T, Likar R i wsp. Prevalence of self-reported neuropathic pain and impact on quality of life: a prospective representative survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 132-136.
9. AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50 (6 Suppl.): S205-S224.
10. Savage R. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors: when should they be used in the elderly? *Drugs Aging* 2005; 22: 185-200.
11. Brooks P. Impact of osteoarthritis on individuals and society: how much disability? Social consequences and health economic implications. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 573-577.
12. Puopolo A, Boice J, Fidelholtz J i wsp. 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; 15: 1348-1356.
13. Elliott A, Smith B, Penny K i wsp. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999; 354: 1248-1252.
14. McDonough C, Jette A. The contribution of osteoarthritis to functional limitations and disability. *Clin Geriatr Med* 2010; 26: 387-399.
15. Zambon S, Siviero P, Denkinger M i wsp. Role of osteoarthritis, comorbidity, and pain in determining functional limitations in older populations: European project on osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68: 801-810.
16. Breedveld F. Osteoarthritis-the impact of a serious disease. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43 Suppl. 1: i4-i8.
17. Wang Y, Teichtahl AJ, Cicuttini FM. Osteoarthritis year in review 2015: imaging. *Osteoarthritis Cartilage* 2016; 24: 49-57.
18. De Lange-Brokaar BJ, Ioan-Facsinay A, Yusuf E i wsp. Degree of synovitis on MRI by comprehensive whole knee semi-quantitative scoring method correlates with histologic and macroscopic features of synovial tissue inflammation in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22: 1606-1613.
19. Haseeb A, Haqqi TM. Immunopathogenesis of osteoarthritis. *Clin Immunol* 2013; 146: 185-196.
20. Hui W, Rowan AD, Cawston T. Insulin-like growth factor 1 blocks collagen release and down regulates matrix metalloproteinase-1, -3, -8, and -13 mRNA expression in bovine nasal cartilage stimulated with oncostatin M in combination with interleukin 1alpha. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 254-261.
21. Van der Kraan PM. The changing role of TGFβ in healthy, ageing and osteoarthritic joints. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13: 155-163.
22. McKelvey L, Shorten GD, O’Keeffe GW. Nerve growth factor-mediated regulation of pain signalling and proposed new intervention strategies in clinical pain management. *J Neurochem* 2013; 124: 276-289.
23. Seidel MF, Herguijuela M, Forkert R, Otten U. Nerve growth factor in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40: 109-126.

24. Walsh DA, McWilliams DF, Turley MJ i wsp. Angiogenesis and nerve growth factor at the osteochondral junction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Rheumatology* 2010; 49: 1852-1861.
25. Nakata K, Hanai T, Take Y i wsp. Disease-modifying effects of COX-2 selective inhibitors and non-selective NSAIDs in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2018; 26: 1263-1273.
26. Woolf A, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 2003; 81: 646-656.
27. Landi F, Russo A, Liperoti R i wsp. Daily pain and functional decline among old-old adults living in the community: results from the iSIRENTE Study. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 350-357.
28. Felson D, Lawrence R, Hochberg M i wsp. Osteoarthritis: new insights. Part 2: treatment approaches. *Ann Intern Med* 2000; 133: 726-737.
29. Towheed T, Judd M, Hochberg M, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD004257.
30. Sun Y, Wang C, Gong C. Repairing effects of glucosamine sulfate in combination with etoricoxib on articular cartilages of patients with knee osteoarthritis. *J Orthop Surg Res* 2020; 15: 150.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Jarosław Woron
Katedra Farmakologii
Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*
ul. Grzegórzecka 16
31-531 Kraków
e-mail: j.woron@medi-pharm.pl;
farmakologiawpraktyce@woron.eu

Artykuł powstał przy współpracy z firmą Sandoz.