

BÓL ZAPALNY

**DLACZEGO NADAL JEST NIEOPTYMALNIE
LECZONY ??????**

Dr hab. Jarosław Woroń

- 1. Szpital Uniwersytecki w Krakowie***
- 2. Kierownik Zakładu Farmakologii Klinicznej Katedry
Farmakologii
Uniwersytet Jagielloński - Collegium Medicum***

Ból zapalny jest konsekwencją obronnej reakcji organizmu na infekcję, uszkodzenie tkanek lub proces autoimmunologiczny.

Ból zapalny najczęściej dotyczy narządu ruchu (*choroba zwyrodnieniowa stawów, bole dolnego odcinka kręgosłupa*)

Ból zapalny w narządzie ruchu charakteryzuje się brakiem poprawy po odpoczynku, *narasta zwykle w nocy- na noc NIE*

PARACETAMOL.

jony wodorowe

obecne w wysięku zapalnym, które bezpośrednio pobudzają obwodowe zakończenia czuciowe przede wszystkim poprzez:

- aktywację kanałów jonowych ASIC
- receptorów waniloidowych TRPV1
- indukowanie powstawania prostaglandyn (PGE_2)
- *Istotne w praktyce NLPZ – słabe kwasy , parametry dystrybucyjne*

Receptory waniloidowe TRPV1

aktywowane przez mediatory zapalne tj:

- ***BK***
- ***5-HT***
- ***PGE2,***
- ***Protony***
- ***Chemokiny (CCL3)***

pobudzają pierwotne zakończenia czuciowe, BÓL LECZ TAM

GDZIE POWSTAJE , NLPZ vs.Paracetamol

ATP (*uwalniany w znacznych ilościach w uszkodzonych tkankach*)

zwiększa przepuszczalność kanałów jonowych dla kationów:

- Wzrost wrażliwość nocyceptorów na bodźce mechaniczne polega więc przede wszystkim na ***pobudzeniu receptorów P2X3***.
- Pobudzenie tych receptora może wynikać również z działania ***czynnika neurotroficznego uwalnianego z gleju (GDNF)***.
- Aktywacja receptorów P2X3 na powierzchni makrofagów ***stymuluje makrofagi do uwalniania cytokin i prostanoidów***, a więc czynników sensytyzujących nocyceptory.

serotonina (5-HT)

jest uwalniana w czasie uszkodzenia tkanek głównie z płytek krwi:

- sensytyzuje oraz bezpośrednio aktywuje nocyceptory działając poprzez **aktywację fosfolipazy C (PLC) oraz cyklazy adenylanowej.**
- Ponadto serotonina, a także PGE2, adenozyzna oraz czynniki wzrostowe nerwu NGF i GDNF, **pobudzają zależne od napięcia kanały sodowe (voltage gated sodium channels – VGSCs)** a w szczególności należący do tej rodziny receptor SNS (PN3), którego **aktywacja sygnalizuje obecność procesu zapalnego.**
- Działanie tych mediatorów pro-zapalnych **aktywuje VGSCs, zapoczątkowuje proces nocycepcji i obniża próg pobudliwości zakończeń nerwowych.**

bradykinina (BK) – inhibitor receptora B2- siarczan chondroityny

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 nocyceptorach,
- Poprzez aktywację fosfolipazy C (PLC), czego następstwem jest **uwolnienie jonów wapnia** (ze złóż śródkomórkowych) i
- **Aktywację kinazy białkowej C (PKC) oraz receptorów TRPV1** (w mechanizmie zależnym od PKC lub od PLC).
- Bradykinina razem z leukotrienem B4 (LTB4) działa ponadto na neutrofile, stymulując **powstanie prostanoidów i Di-HETE**, który jest jednym z bezpośrednich aktywatorów nocyceptorów.

**Produkty kwasu arachidonowego, synergizm NLPZ +
siarczan chondroityny 1500 mg na dobę p.o.**

powstające w cyklu z udziałem cyklooksygenaz (COX)

- uwrażliwiają nocyceptory m. in. na algezjogennie działanie BK
- są istotne dla powstania zjawiska pierwotnej hiperalgezji.
- leukotrieny powstające w cyklu lipooksygenazy *sensytyzują nocyceptory* prawdopodobnie poprzez stymulację innych komórek do uwalniania neuroaktywnych czynników

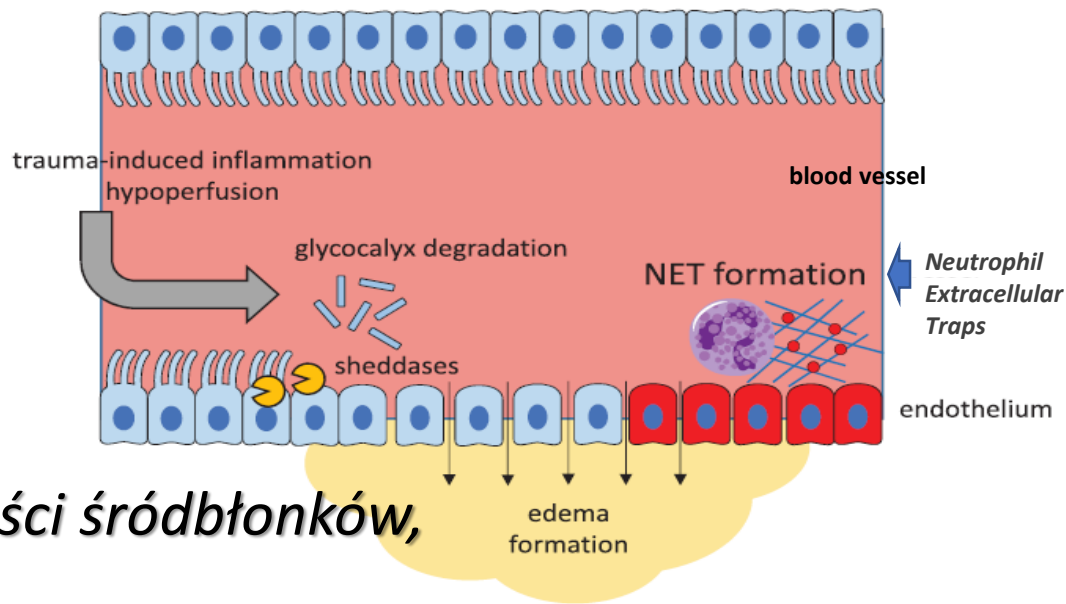
W procesie inicjacji odpowiedzi zapalnej podkreśla się obecnie znaczenie, uwalnianych z uszkodzonych tkanek tzw. *alarmin*, określonych także mianem *DAMP (damage-associated molecular pattern molecules)*.

- Należą do nich m. in. wspomniane powyżej *cytokiny (TNFalfa, IL1, IL6) – antycytokinowe działanie niektórych NLPZ – nimesulid, lornoksykam, białka HMGB-1 (high-mobility group protein B1), LPS (lipopolisacharyd) oraz białka z rodziny S100.*
- Mediatory te oddziałują na receptory PPR (*pattern recognition receptors*), które rozpoznają zarówno alarminy (*DAMPs*), jak i czynniki patogenne (*bakterie, wirusy grzyby*) określane mianem *PAMPs (pathogen-associated molecular patterns)*.

Cytokiny

- ✓ TNF-alfa
 - ✓ IL- 1beta
 - ✓ IL-6
 - ✓ IL-18
-
- bezpośrednio pobudzają aksony poprzez zwiększenie uwalniania EAA z pierwotnych zakończeń nerwowych
 - jak i hamują uwalnianie GABA w interneuronach rogu tylnego RK
 - SNRI- duloksetyna- działają pośrednio przeciwzapalnie , obniżają Aktywność biologiczną TNF- alfa oraz PGE 2

Mechanizmy te prowadzą do rozwoju stanu zapalnego także m. in. poprzez aktywację tzw. „formacji” NET (*neutrophil extracellular traps*), co prowadzi do:



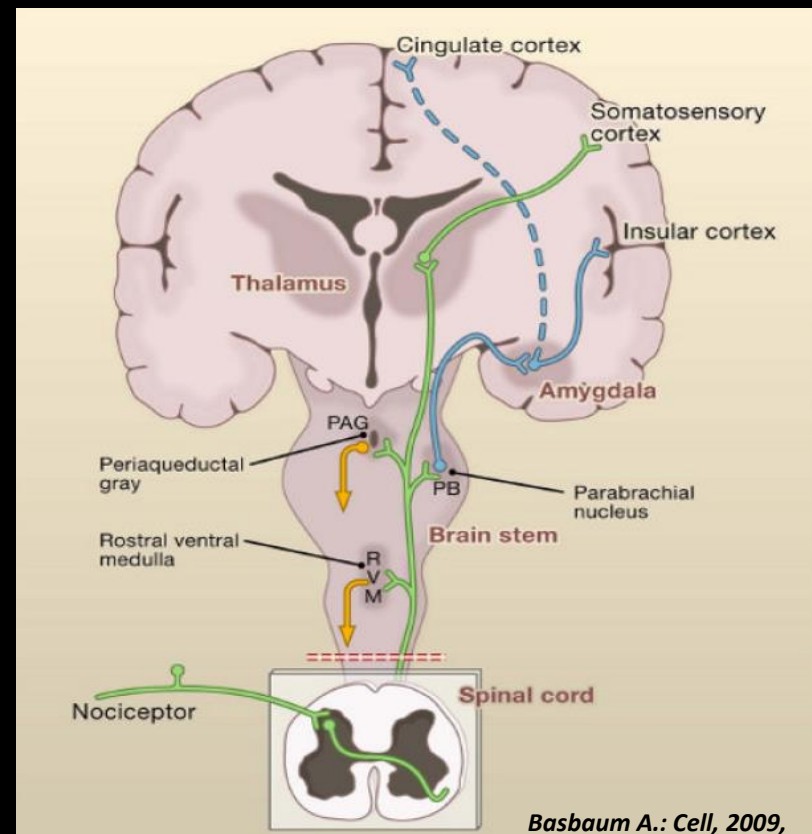
- *degradacji glikokaliksu,*
- *wzrostu przepuszczalności śródbłonnków,*
- *obrzęku tkanek,*
- *nasilenia stymulacji nocyceptywnej - NLPZ, GKS, SNRI*
- *rozwoju hiperalgezji- diklofenak antagonistą NMDA,*
wykazuje efekt antyhiperalgetyczny .

Uważa się, iż aktywacja *kory wyspy* może być odpowiedzialna za rozwój tzw. pamięci i zachowań bólowych.

Aktywacja *kory zakrętu obręczy* odpowiada za afektywno-emocjonalny komponent bólu i moduluje autonomiczną oraz motoryczną reakcję na stymulację bólową.

Natomiast *somato-sensoryczna kora S1 i S2* uczestniczy prawdopodobnie w czasowej, przestrzennej i jakościowej ocenie stymulacji bólowej.

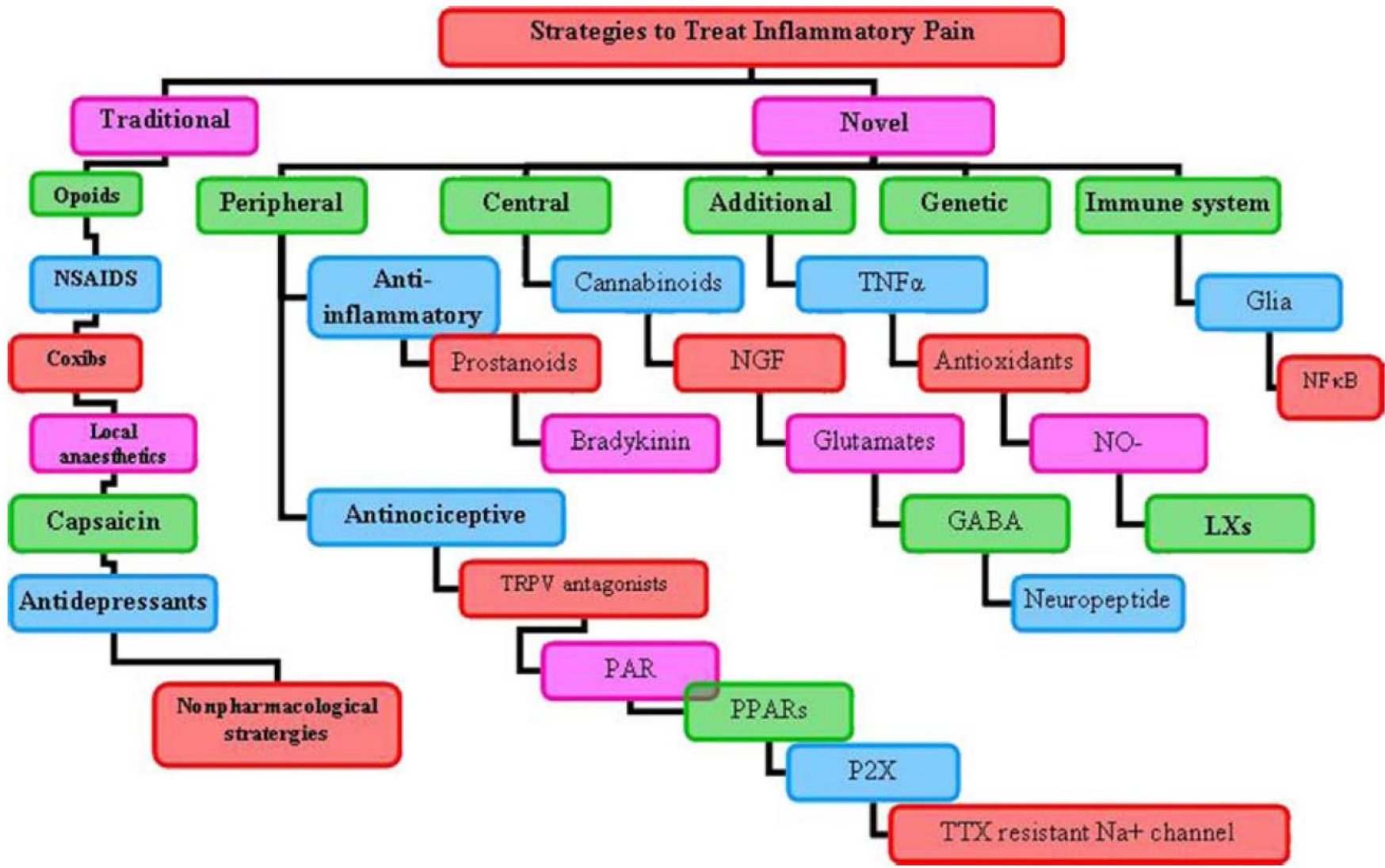
W badaniach obrazowych obserwowano także aktywację *kory przedczołowej oraz zwojów podstawy i mózdzku* podczas działania stymulacji bólowej

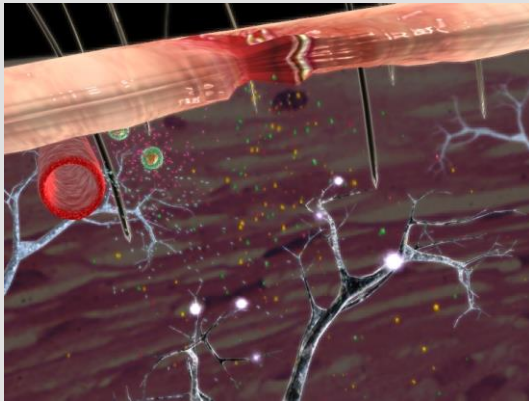


Pacjent z bólem zapalnym – czy na pewno tylko z bólem ?

Woroń, Siwek 2019

- Ból – bezsenność – lęk – depresja = nasilenie percepcji bólu
- Dezaktywacja nadrdzeniowych szlaków cholinergicznyc = ANTYANALGEZJA + HIPERALGEZJA – *nie leki antycholinergiczne*
- Indukowana przez farmakoterapię **dysfunkcja GABA – MOŻLIWOŚĆ NASILENIA NOCYCEPCJI**
- SSRI- możliwość nasilenia nocyccepcji, *serotonina na obwodzie działa probólowo*





Uszkodzenie tkanek
 Odczyn zapalny
 Obniżenie progu pobudliwości

HTR → LTR

Odczyn zapalny, mediatory bólu

Prostanoidy

Bradykinina

Histamina

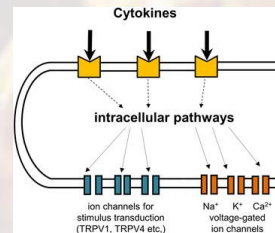
Serotonina

Cytokiny $TNF\ \alpha$, $IL-1$, $IL-6$

NO

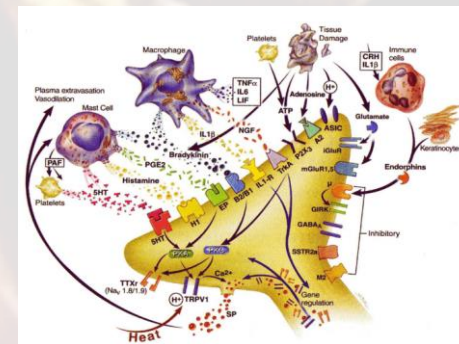
SP

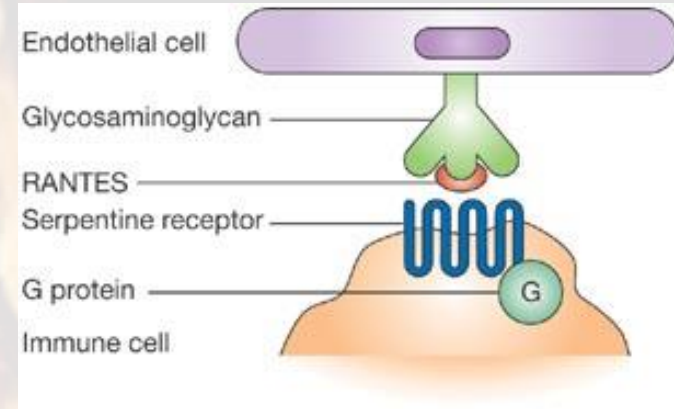
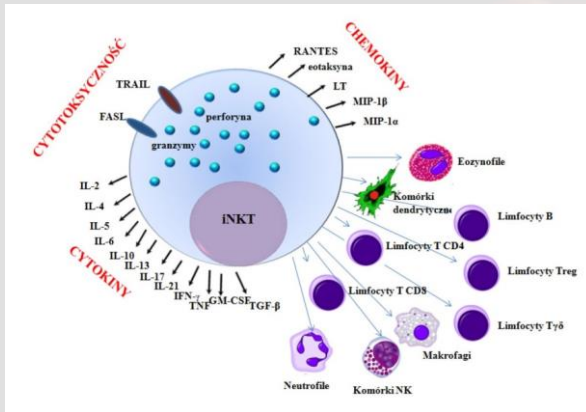
TNF



Ekspresja receptorów
 Opioidowych, CB1, CB2,
 endomorfina, IL 10
 somatostatyna

Hans-Georg Schaible. Textbook of pain. 2013





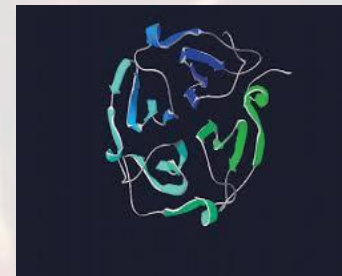
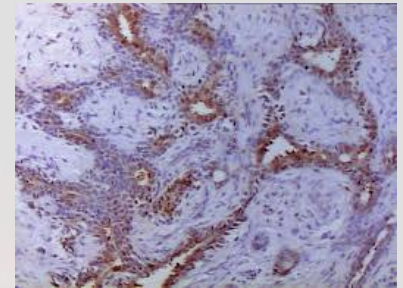
W chrząstce stawowej wykazano wzmożoną produkcję czynników prozapalnych:

Interleukina 1 (IL-1), 6 (IL-6) i 8 (IL-8)

Czynników nasilających chemotaksję (np. RANTES).

Stwierdzono także nasiloną apoptozę chondrocytów

Znaczny udział w rozwoju procesów zapalnych mają także metaloproteiny MMPTs macierzy zewnątrzkomórkowej



**Artroza - skutkiem czynników zarówno biologicznych i mechanicznych,
które wywołują procesy degradacji chrząstki stawowej**



**procesy degradacji następują zarówno w chondrocytach,
macierzy pozakomórkowej, jak i w warstwie podchrzęstnej kości**

Symptomatologia bólu kolana i diagnostyka różnicowa

Charakter bólu

- Ostry – *uraz, infekcja*
- Przewlekły – *artroza, niestabilność*
- Udzielony – *z biodra, kręgosłupa*
- Ból jatrogenny – *po leczeniu....
(operacyjnym), farmakoterapia –
fluorochinolony, dobiesylan wapnia*



DLACZEGO NLPZ A NIE PARACETAMOL W OA

OARSI 2019

- ***Błędne koło – uszkodzenie –zapalenie-
uszkodzenie- remodeling-uszkodzenie- zapalenie***
- **NIE PARACETAMOL , brak działania obwodowego ,
możliwość indukowania sensytyzacji**
- **Wzmocnienie roli NLPZ zarówno systemowych jak
i miejscowych**
- **ALE NIEZBĘDNY ZINDYWIDUALIZOWANY WYBÓR**
- **UWAGA – w grupie NLPZ nie ma „efektu klasy”**

Paracetamol, liczne interakcje

Woroń 2019

- Acenokumarol, warfaryna – NIE
- Ciprofloksacyna – NIE
- **UWAGA PARACETAMOL HAMUJE AKTYWNOŚĆ
RENINOWĄ OSOCZA**

Co jest ważne w terapii NLPZ ????

- Zindywidualizowany wybór- **NLPZ mają liczne działania plejotropowe**
- **PPI – nie dla każdego pacjenta przyjmującego NLPZ**
- Istotny „**obwodowy okres półtrawania**”
- Uwaga na **blokadę RAA**- potencjalna nefrotoksyczność
- **Interakcja furosemid- NLPZ**- potencjalna nefrotoksyczność i krótki efekt analgetyczny