

Edukační trénink zaměřený na téma lokální a systematické léčby bolesti

MUDr. Miroslav Černý,
Centrum analytické a
nekonvenční medicíny,
Brno,
PharmDr. Katarina
Sidorová, farmaceut,
Bratislava

Skupina českých a slovenských lékařů se zúčastnila odborného semináře pořádaného ve spolupráci s Českou a Mezinárodní akademií fyziologické regulační medicíny.

Mezinárodní akademie fyziologické regulační medicíny v Miláně (Itálie)

sídlí v budově se zajímavou fasádou, obklopené tak trochu futuristickou, betonově-kovovou „zahradou“.

Seminář byl zahájen společenským vstupem prezidenta Mezinárodní Akademie FRM

Alessandro Pizzoccaro. Mezinárodní akademie FRM spolupracuje úzce s laboratořemi GUNA pro vývoj nových léčiv v oblasti nanofarmakologie.

Dr. Pizzoccaro založil tyto laboratoře se svou manželkou před 30 lety, v současnosti laboratoře distribuují své produkty do 30 zemí celého světa, s pobočkou firmy v USA (více informací v nově publikované knize v angličtině *Two lives, one destiny*).

Modulace zánětu jako nový (anti)flogistický koncept

Vědecký sekretář Mezinárodní akademie FRM Alessandro Perra si připravil příspěvek, v němž se zamýšlí nad problematikou zánětu. Byla vznesena na první pohled banální otázka, co si představujeme pod pojmem zánět. Z hlediska FRM jde o proces řízený osou PNEI (psycho-neuro-endokrino-imunitní systém), která kontroluje fyziologické funkce. Z imunologického hlediska je zánět projevem zvýšené produkce některých cytokinů. Při spuštění fyziologické zánětlivé reakce se prvních 72 hodin uvolňují prozánětlivé cytokiny IL-1, TNF- α , IL-6 a IL-8. Po určité době, a to za 24–72 hodin, se začíná spouštět produkce protizánětlivých cytokinů IL-10 a TGF- β , které zánět tlumí (obrázek 1). U patologického typu zánětu přetrvává aktivita prozánětlivých cytokinů po nepřiměřeně dlouhou dobu. Příčinou může být příliš silný spouštěč či selhání regulačního imunitního děje (obrázek 2). „Patologický zánět je třeba usměr-

nit, ne zcela potlačit. „Udržet zánět pod kontrolou znamená kontrolovat řadu onemocnění,“ vyzdvihl Alessandro Perra. Byla nastolena otázka, zda je vhodnější zánětlivou reakci celkově potlačovat, či modulovat. Přípravky s obsahem nízké koncentrace imunomodulačně působících látek (IL-10, TGF- β , anti-IL-1) pomáhají usměrnit zánět směrem k fyziologickému ději a mají vysoký bezpečnostní profil,“ dodal Perra.

Terapeutické nástroje pro modulaci zánětlivé odpovědi

Přípravek Guna-Flam a přípravek Guna s obsahem nízkodávkovaných cytokinů neblokují fyziologický průběh zánětu, ale zánětlivý proces kontrolují a modulují, čímž zachovávají fyziologické obranné schopnosti organismu.

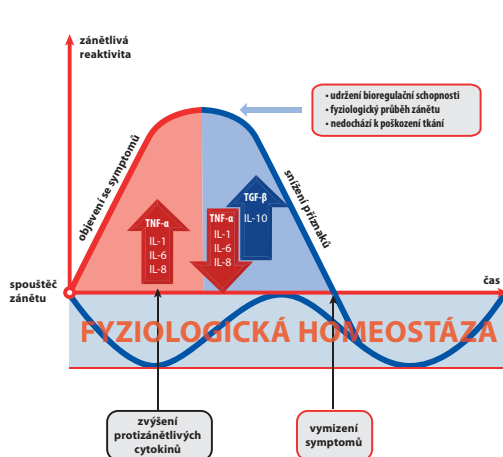
Guna-Flam

Přípravek GUNA-Flam obsahuje účinné látky anti-IL-1, IL-10 a TGF- β a toto složení umožňuje jeho

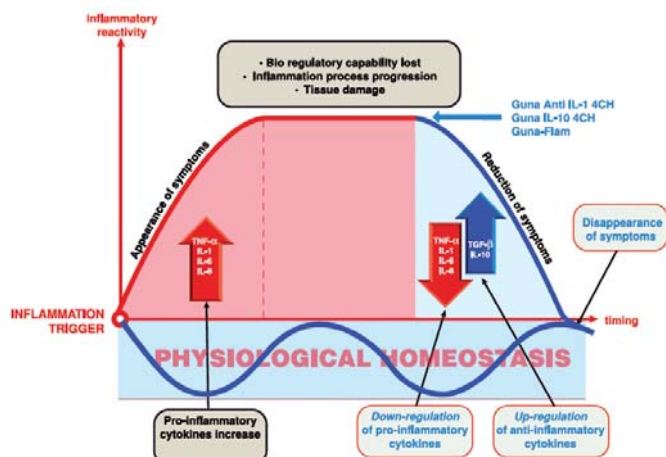
efektivní užití u akutních a chronických zánětlivých procesů. Obsahové látky tohoto přípravku zasahují do zánětlivé odpovědi organismu v různých fázích zánětu: v první akutní **fázi zánětu je terapeuticky výhodný anti-IL-1**, tedy protilátka proti silně prozánětlivé a pyreticky působícímu cytokinu interleukinu 1. V následující fázi se fyziologický zánět vyznačuje produkcí imunomodulačního cytokinu interleukinu 10, který představuje látku s tlumivým účinkem na zánětlivou odpověď. TGF- β je cytokin, který je secernován buňkami imunitního systému ve finální fázi zánětlivé reakce a napomáhá ukončení zánětlivého procesu a vyhojení ad integrum (obrázek 3).

Klinické využití

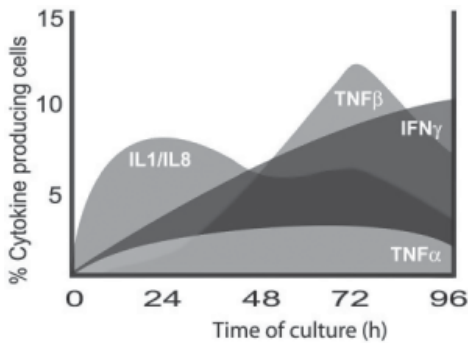
Klinicky se přípravek fyziologické regulační medicíny GUNA-Flam využívá v léčbě akutního i chronického zánětu. Například ve stomatologii je vhodné jeho užívání před extrakcí zubu, ale pro obsah TGF- β i k lokální restituci tkáně po extrakci. Též se využívá k efektivní modulaci pooperační zánětlivé reakce.



Obrázek 1. Dynamika fyziologického zánětu



Obrázek 2. Dynamika chronického zánětu



Obrázek 3. Vývoj produkce cytokinů v zánětlivé reakci v čase

Zdroj: *Cytokines and chemokines in infectious diseases handbook. Humana Press, 2003*

Guna-Arthro

Vhodným doplňkem ke Guna-Flam při terapii zánětlivých a zejména degenerativních procesů v malých i velkých kloubech je Guna-Arthro. Jednotlivé účinné látky obsažené v tomto přípravku synergicky působí zejména u chronických degenerativních onemocnění. Obsahová látka kalcitonin (v nanogramových koncentracích) příznivě ovlivňuje kostní metabolismus vlivem na osteoblasty. Další obsahová látka DHEA je prekursorem steroidních hormonů (tedy i kortikosteroidů) a vede k fyziologické koncentraci těchto pro organismus důležitých látek. Růstový faktor fibroblastů (fibroblast growth factor) je látka stimulující autologní syntézu mukopolysacharidů a glykosaminoglykanů, a to prostřednictvím stimulace funkce fibroblastů. Synergické působení těchto a dalších podpůrných látek má ve svém výsledku protizánětlivý a antidegenerativní účinek.

Klinické využití

Klinicky se přípravek fyziologické regulační medicíny GUNA-Arthro využívá při chronických degenerativních onemocněních pohybového aparátu, s výhodou jako monoterapie, nebo v kombinaci v léčbě gonartrózy a koxartrózy. Například v revmatologii se používá samostatně v rané fázi onemocnění, v chronických fázích pak s výhodou v kombinaci s klasickou farmakoterapií (lze kombinovat s glukokortikoidy, NSAIDs, methotrexátem, chondroprotektivy a dalšími léčivými).

Výhody přípravků GUNA-Flam a GUNA-Arthro

Jednoznačnou výhodou těchto terapeutických přístupů je vysoký bezpečnostní profil. Vysoká bezpečnost s absencí nežádoucích účinků typu gastrotoxicity, nefrotoxicity a hepatotoxicity ocenil převážně starší pacienti, kteří musí dlouhodobě užívat léčiva tlumící bolest a zároveň jsou více predisponováni k projevům nežádoucích účinků (gastrotoxicita – snížené prokrvení sliznic gastrointestinálního traktu a žaludeční sliznice, nefrotoxicita – fyziologicky se snižující renální kapacita s věkem, hepatotoxicita – fyziologicky se snižující kapacita jater s věkem). Senioři představují rizikovou skupinu v rámci farmakoterapie také pro častou polypragmazií a z ní vyplývající lékové interakce. Nesteroidní antiinfektiva (NSAIDs) se vyznačují lékovými interakcemi s antidepresivy, antihypertenzivy, antikoagulancii. Z výše uvedených důvodů je bezpečnost léčby významným parametrem celé farmakoterapie a ve svém výsledku má dopad na přímou či nepřímou ekonomickou zátěž pacienta a celého zdravotního systému.

Léčba bolesti pohledem sportovní medicíny

Druhá část semináře byla zaměřena na klinickou praxi. Ta byla také tématem sdělení sportovního lékaře MUDr. Nicolò Alfieriho. Tato přednáška přinesla jistě mnohým lékařům obohacení v odborném pohledu na léčbu pohybového aparátu. Až s jistou atletickou lehkostí pojmenoval dr. Alfieri chyby, které se při léčbě některých onemocnění pohybové-

ho aparátu mohou vyskytnout. Vhodné MD injekce je třeba vybírat podle pravidla TST (tissue-site-time). Jejich určení tedy stanovuje charakter postižené tkáně, místo postižení a čas rozvoje obtíží.

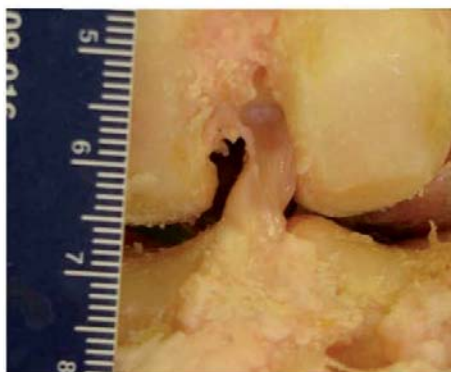
Dále se doktor Alfieri zabýval specifiky vazů a šlach a uvedl některé zajímavé charakteristiky.

- Vzhledem ke své hypovaskularitě a hypocelularitě se vazy a šlachy po úrazu uzdravují pomaleji než většina ostatních měkkých tkání.
- Na jejich schopnost uzdravení má významný vliv také prostředí.
- V případě intraartikulárních vazů brání procesu uzdravení celá řada vnějších lokálních příčin.

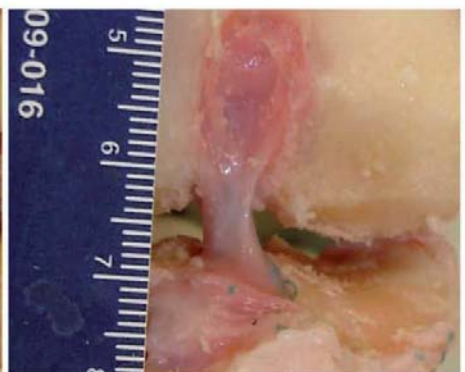
S odkazem na zajímavou práci (Hsu et al. Functional tissue engineering of ligament healing. *Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation, Therapy & Technology* 2010; 2:12) je poukázáno na vliv extracelulární matrix na bioscaffold pohybového aparátu. Příkladem je **obrázek 4**, znázorňující vývoj vazů po operaci a vývoj regenerace vazů vlivem fyziologického vlivu extracelulární matrix při zátěži.

V další části své přednášky dr. Alfieri hovořil o tom, že v případě poškození mimokloubních vazů, jako je mediální kolaterální vaz, je uzdravení spontánní a probíhá ve čtyřech klasických fázích (hemoragická, zánětlivá, proliferativní, remodelace). Je však třeba si uvědomit, že fáze zánětlivá je zastoupena ve velmi malém procentu, a to hlavně na začátku procesu uzdravení. To názorně ukazuje **obrázek 5**.

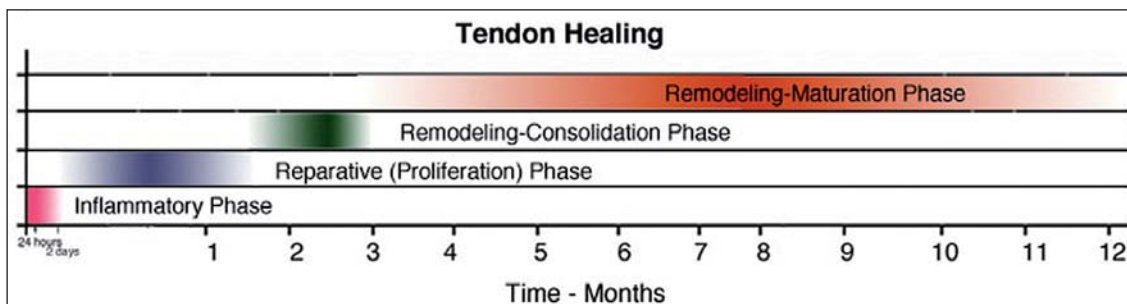
A. Sham-operated ACL



B. ECM - treated healing ACL



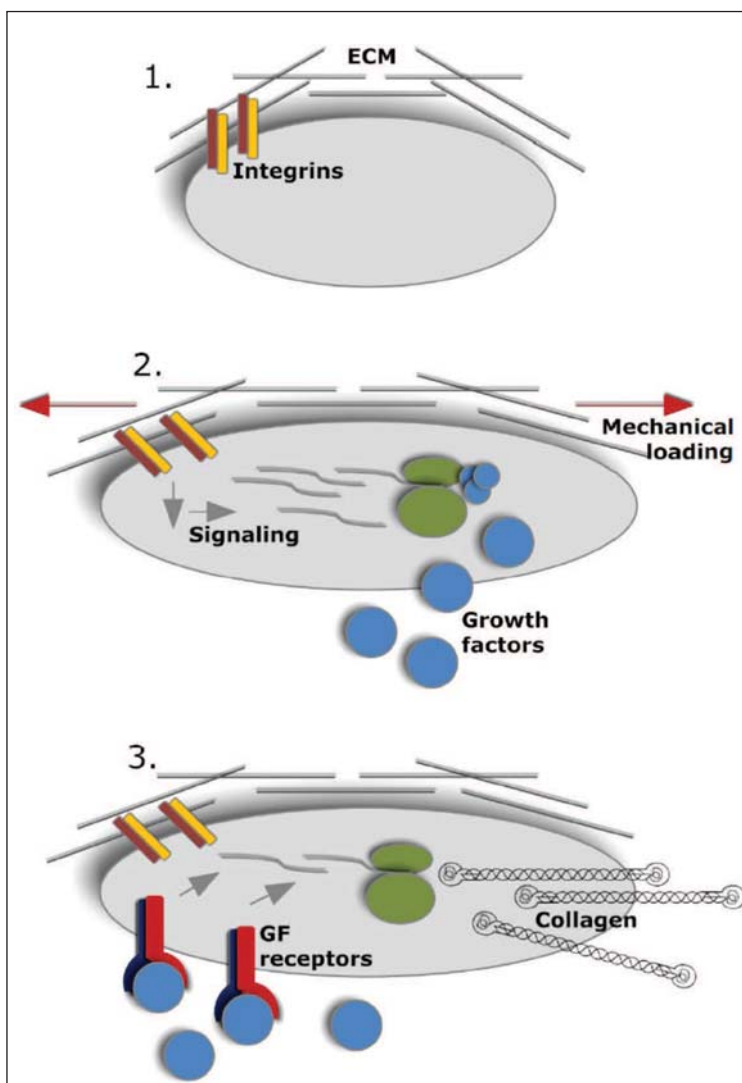
Obrázek 4. Morfologie předního zkříženého vazů po operaci (A) a pod vlivem fyziologického procesu v korelaci s hojivými procesy vlivem extracelulární matrix (B)



Obrázek 5. Časový vývoj a dynamika procesu uzdravení vazů a šlach

Současná publikovaná odborná literatura v oblasti chronických tendinopatií se zabývá vztahem zánětu a jeho úlohou u těchto typů onemocnění. V případě bolestivých onemocnění vazů vzniklých z přetěžování se záněty buď vůbec nevyskytují, nebo se objevují velmi zřídka. *British Medical Journal* v roce 2002 uveřejnil na toto téma zajímavý příspěvek profesora Khana *Time to abandon the "tendinitis" myth*, který se popisuje stav, kdy 10 z 11 snadno přístupných publikací ze sportovního lékařství doporučuje nesteroidní protizánětlivé léky k léčbě bolestivých stavů jako je zánět Achillovy a patelární šlachy, a to navzdory tomu, že pro tuto léčbu chybí biologické vysvětlení i klinické důkazy. Namísto přijímání výše uvedeného mýtu by si lékaři měli přiznat, že bolestivé stavy vzniklé z přetížení šlach nejsou zánětlivým onemocněním. Studie prováděné na zvířatech ukazují, že během dvou až tří týdnů od poškození šlachy se objevuje tendinóza a nevyskytují se žádné zánětlivé buňky. Kritické vyhodnocení působení různých protizánětlivých léků na onemocnění měkkých tkání poskytuje velmi málo důkazů o krátkodobé úlevě od bolesti a žádné důkazy o jejich účinnosti dokonce i při střednědobém klinickém řešení jasně diagnostikovaných poruch šlach. Laboratorní studie neprokázaly žádný terapeutický účinek těchto léků. Pokud praktičtí lékaři léčící muskuloskeletální bolestivé stavy přijímají současné paradigma tendinopatie, měli by pacientům podrobně vysvětlit jejich stav. Měli by se vyvarovat nevhodné farmakoterapie a s ní spojeným nákladům a komorbiditě.

Protože lékaři uznávají nutnost poskytnout dostatek času pro obnovu a remodelaci kolagenu, k nimž při tendinopatiích dochází, měli by pacientům rovněž poskytnout realistickou prognózu, jež lépe odráží vý-



Obrázek 6. Vliv mechanické síly na biochemické parametry.

1. fibroblast spojený s extracelulárním prostorem pomocí integrinů;
2. transkripce a syntéza růstových faktorů indukovaná mechanickou silou a produkující intracelulární signály;
3. autokrinní/parakrinní působení růstových faktorů vedoucí ke zvýšení syntézy kolagenu.

sledky prospektivních klinických studií. Léčba bolestivých stavů vyžaduje nikoliv týdny, ale měsíce.

Další poutavá studie, zabývající se zánětem při zranění šlachy z nadměrného zatížení (Battery L, Maffulli N. Inflammation in overuse tendon injuries. *Sports Med Arthrosc* 2011;19:213–217) poukazuje na skutečnost, že zranění šlach se projevuje bolestí a otokem postižené šlachy, s čímž je spojený pokles tolerance zátěže a funkce končetiny. Rané zánětlivé a degenerativní hypotézy dnes nahrazuje pojetí „tendinopatie“, které mnohem lépe vystihuje smíšený histopatologický obraz, který nacházíme při operačních biopsiích postižených pacientů.

Postižení prezentuje histopatologické důkazy „nezdařilé reakce při hojení“, etiologie této reakce však zůstává nejasná.

Incidence tendinopatie je vyšší u obézních jedinců a jedinců se sníženou citlivostí k inzulinu (jak pozorujeme u diabetes mellitus 1. i 2. typu). U těchto skupin pacientů se také vyskytuje zvýšené riziko vzniku slabého chronického systémového zánětu.

Vliv fyzického pohybu je blahodárny nejen pro kardiovaskulární systém, ale i pro procesy spojené s remodelací tkání pohybového aparátu. Mechanické síly napomáhají biochemickým procesům a strukturálním reakcím tkáně. Odborná práce Karin Grävare Silbernagel. The majority of patients with achilles tendinopathy recover fully when treated with exercise alone. A 5-year follow-up (*Am J Sports Med* 2011;39:607–613) popisuje vliv pohybu a mechanické práce pohybového aparátu na biochemické parametry, reprezentované růstovými faktory a mediátory zánětu.

Na obrázku 6 je znázorňuje vliv mechanické síly na zvýšení produkce kolagenové syntézy.

Tento proces, popsáný na úrovni molekulární biochemie, je možné charakterizovat i z pohledu makromolekulárního světa, jak ukazuje obrázek 7.

Poměr benefit/risk nesteroidních protizánětlivých léčiv

Dr. Alfieri konstatoval, že kontinuální podávání klasických protizánětlivých léků komplikuje a omezuje léčebné výsledky dalších terapeutických technik včetně MD injekcí. Vysvětlením tohoto konstatování je popsán a publikovaný poznatek, že podávání NSAIDs



Obrázek 7. Pohyby vytvářející mechanický tlak a vedoucí k tvorbě biochemických komunikačních molekul

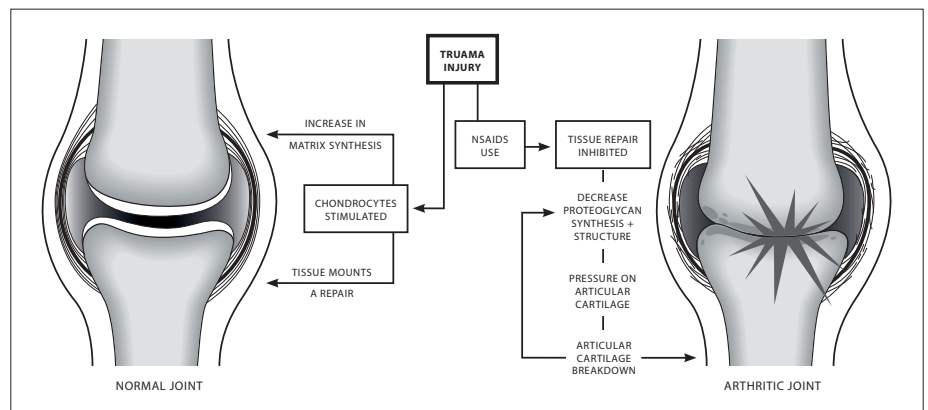
omezují tvorbu kolagenu (Christensen B. Effect of anti-inflammatory medication on the running-induced rise in patella tendon collagen synthesis in humans. *J Appl Physiol* 2011;110:137–141.

Jednou z nejčastějších chyb v léčbě arthro-myo-fasciálních onemocnění je nadměrné užívání protizánětlivých léků v akutní fázi onemocnění a jejich pokračující podávání ve fázích chronických.

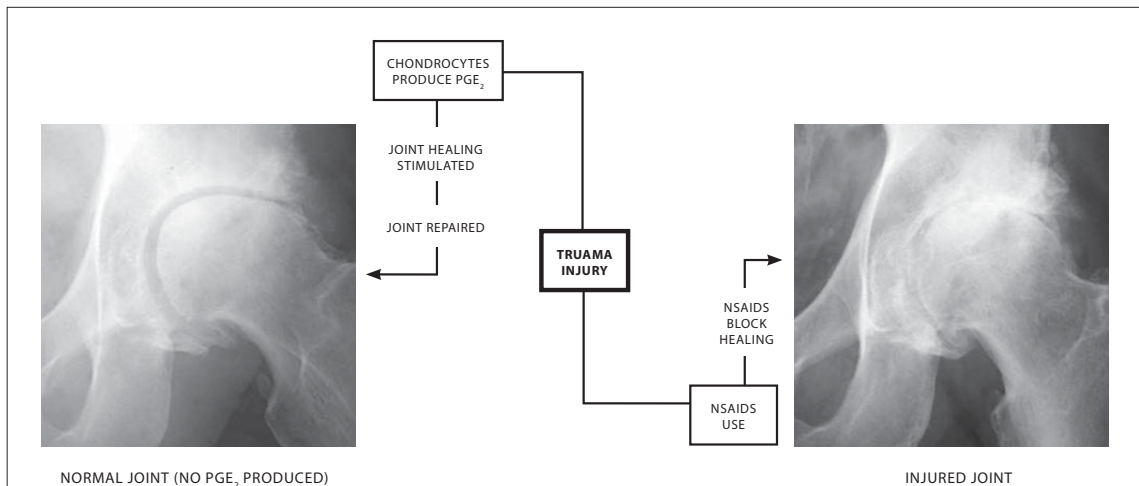
Dále bylo poukázáno na vliv NSAIDs v patogenezi osteoartrózy. Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) patří mezi nejčastěji užívané léky na světě na léčbu příznaků osteoartrózy (OA). Vzhledem k možnosti významných vedlejších účinků na játra, žaludek, gastrointestinální trakt a srdce není vhodné dlouhodobé podávání těchto léčiv u rizikových pacientů. Dlouhodobé podávání NSAIDs má negativní dopad na kloubní chrupavku. V normálním kloubu je fyziologicky nastavena rovnováha mezi kontinuálním procesem degradace matrice chrupavky a její obnovou. U osteoartrózy dochází k narušení homeostatického stavu chondrocytů, který může být prohlouben podáváním NSAIDs (Obrázek 8). Pacienti by měli používat NSAIDs pod lékařským dohledem. Použití by mělo být v co nejnižší účinné dávce a po co nejkratší dobu (*Journal of Prolotherapy*. 2010;(2)1:305-322).

Chondrocyty produkují PGE2 během procesu hojení. NSAIDs, které blokují hlavně produkci COX-2 inhibuje PGE2 syntézu v chondrocytech. Z dlouhodobého hlediska tato blokáda PGE2 syntézy může akceleroovat degenerativní proces osteoartrózy.

Například u chronických tendinopatií vzniklých z přetěžování se záněty buď vůbec nevyskytují, nebo se objevují velmi zřídka. Kritické vyhodnocení působení různých protizánětlivých léků na onemocnění měkkých tkání poskytuje velmi málo důkazů o krátkodobé úlevě od bolesti a žádné důkazy o jejich účinnosti – dokonce ani při střednědobém klinickém řešení jasně diagnostikovaných



Obrázek 8. Patogeneze osteoartrózy a vliv NSAIDs



Obrázek 9. Vliv PGE2 produkce na kloub po traumatu

poruch šlach. Laboratorní studie neprokázaly žádný terapeutický účinek těchto léků.

Dalším aspektem při využívání NSAIDs v rámci farmakoterapie bolesti a zánětu jsou vedlejší účinky těchto látek. Je popsán účinek NSAIDs na produkci prostaglandinů PGE2, což má za následek mimo jiné blokádu syntézy kolagenu, a tudíž blokádu fyziologických procesů ve fázi hojení. Výsledkem takového vyhodnocení je racionální přístup při využívání NSAIDs ve fázi zánětlivé reakce, a to po dobu přiměřenou, tedy co nejkratší dobu potřebnou pro zvládnutí akutní fáze zánětu. Nepřiměřeně dlouhé podávání NSAIDs vede k propagaci vedlejších účinků, které mohou v dlouhodobém časovém horizontu vyústit nejen v gastro-, hepato- a nefropatii, ale může se zpomalit proces regenerace a fáze hojení při onemocnění pohybového aparátu léčeném neracionálně NSAIDs.

Faktory pro racionální používání NSAIDs

- typ onemocnění (zda je přítomna zánětlivá reakce)
- délka podávání
- dávkovací režim
- typ NSAID
- individuální zdravotní stav pacienta
- komorbidity

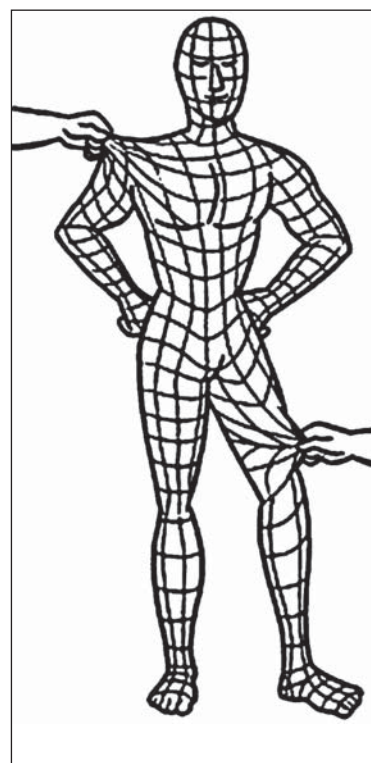
Využití MD injekcí v léčbě bolesti pohybového aparátu

Všechny synoviální klouby se skládají z **intraartikulárního aparátu** (povrch kloubu, kloubní chrupavka, kloubní pouzdro z vláknitého vaziva, kloubní dutina) a **extraartikulárního aparátu** (vazy, šlachy a svaly). Pouze působení na všechny jmenované struktury v rámci restituce a zlepšení kolagenového profilu vede k očekávanému účinku léčby. Navíc je třeba zvažovat i myofasciální meridiány, které mohou představovat kauzální řetězec vzniku a trvání obtíží.

Všechny svalové tkáně jsou spojeny do jediné a všudypřítomné myofasciální sítě – extracelulární matrix (**obrázek 10**)

Sval může končit v úponu, ale svalová vlákna pokrčují dále skrze extracelulární matrix a spojují se s ostatními svaly v jednu společnou síť.

Tato strukturální provázanost podmiňuje aplikaci MD injekcí na více etážích. Rovněž fasciální systém vytváří kostru tvořenou měkkými tkáněmi, která umožňuje ukotvení svalů, tvoří osteofasciální oblasti a rozptyluje mechanický stres, jenž se soustřeďuje v oblastech úponů šlach a kloubního pouzdra do kosti.



Obrázek 10. Pojetí fasciálního ektoskeletu Wooda Jonese – fasciální systém vytváří kostru tvořenou měkkými tkáněmi, která umožňuje ukotvení svalů, tvoří osteofasciální oblasti a rozptyluje mechanický stres, jenž se soustřeďuje v oblastech entezi (úpony šlach a kloubního pouzdra do kosti) (Benjamin M. The fascia of the limbs and back – a review. J Anat 2009;214:1–18)

Přednáška otevřela velký prostor pro odbornou diskusi. Mezi dotazy českých a slovenských lékařů zazněly následující otázky.

Za jak dlouho lze pozorovat úlevu od bolesti po subkutánní aplikaci MD injekce?

Dr. Alfieri: To je opravdu velmi individuální. U některých pacientů se projeví první známky úlevy od bolesti již po velmi krátké době, například do 30 minut. U jiných pacientů je to až po opakovaném podání kolagenových injekcí. Pro udržení účinku a posílení potřebných kolagenních struktur je však potřeba podání opakovat, a to v optimálním případě po dobu 10 týdnů. Ze zkušenosti ale víme, že maximální analgetický účinek se projevuje přibližně kolem páté aplikace injekcí, následné dodržení celkové terapeutické kúry 10 aplikací je nutné vnímat jako období potřebné pro stabilizaci a zafixování zlepšeného profilu kolagenních struktur. Po vysazení MD injekcí léčebný účinek přetrvává, a to v přímé korelaci na délce podávání MD injekcí. Ze své zkušenosti ale mohu

popsat i případy pacientů, kteří po 30 minutách po aplikaci MD injekcí do oblasti kolene mohli běhat.

Lze aplikovat MD injekce také u pacientů užívajících antikoagulancia či u alergiků?

Dr. Alfieri: Ano, aplikuji MD injekce u těchto skupin pacientů bez jakýchkoliv komplikací.

Jaké dezinfekční přípravky používáte k přípravě aplikačního pole?

Dr. Alfieri: Preferuji používání přípravků bez obsahu alkoholu.

Jaký je rozdíl mezi přípravky MD-Matrix a MD-Tissue? Kdy aplikovat který přípravek?

Dr. Alfieri: MD-Tissue používám často k revitalizaci povrchové dermis pro její příznivý účinek na kolagenní struktury v extracelulární matrix. MD-Matrix používám převážně u stavů, které jsou spojeny s otoky, výpotky, nebo u tendinopatií.

Jakým způsobem lze použít MD injekce u syndromu karpálního tunelu?

Dr. Alfieri: V případě karpálního tunelu mohou svaly thenaru a antithenaru reflexně kontrahovat ligamentum carpi transversum a je vhodná aplikace MD injekcí i do těchto míst.

Jak postupovat v případě epikondylitidy? Lze využít MD injekce?

Dr. Alfieri: V případě epikondylitidy s výhodou využívám přípravek MD-Matrix.

Jak podle vaší zkušenosti kombinovat MD injekce s fyzioterapií?

Dr. Alfieri: Fyzioterapii samozřejmě také doporučuji, je vhodná následující den po aplikaci MD injekcí.

Je možné využít MD injekce také pro ošetření jizev?

Dr. Alfieri: Strukturu keloidní jizvy lze ovlivnit aplikací MD-Matrix a MD-Tissue (dovnitř jizvy).

