

Současnost a perspektivy farmakoterapie osteoartrózy

Novinky z jarního ortopedického sympozia 2021

Tradiční desáté Jarní ortopedické sympozium se letos zaměřilo na komplikace a problémy v ortopedii a traumatologii a jejich řešení. Sympozium proběhlo on-line 18. března 2021, pořadatelem byla Klinika dětské a dospělé ortopedie a traumatologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, organizačně akci zajišťovalo Ortopedické centrum se sídlem v Ústí nad Labem. Bezmála tři desítky přednášejících na sympoziu pokryly (zejména prostřednictvím kazuistik) širokou škálu problémů, s nimiž se v rámci své ortopedické praxe setkávají, a cest k jejich řešení. Významně se lékaři věnovali otázkám farmakoterapie.

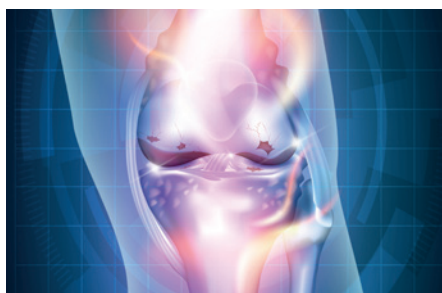
Možné komplikace farmakoterapie osteoartrózy bylo téma, které pro svou prezentaci zvolila ředitelka inPharm Clinic **PharmDr. Lucie Kotlářová** ve spolupráci s **MUDr. Jiřím Slívou, Ph.D.**, přednostou Ústavu farmakologie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Přinášíme referát o obsahu této zajímavé přednášky, v níž zazněla některá málo známá fakta a byl naznačen směr, kterým by se měla ubírat farmakoterapie v budoucnosti.

Nový pohled na léčiva užívaná u osteoartrózy

„Osteoartróza je velmi rozšířeným onemocněním, jehož výskyt roste se stoupajícím věkem. Na vzniku tohoto onemocnění se podílejí především degenerativní, ale i zánětlivá a reparační procesy. Nejčastěji je postižen kolenní kloub. Poslední informace ze Spojených států ukazují, že farmakoterapie osteoartrózy kolene (gonartrózy) je založena hlavně na aplikaci intraartikulárních kortikosteroidů a kyseliny hyaluronové a perorálních nesteroidních antiflogistik,“ shrnula na úvod doktorka Kotlářová. Z dlouhodobého hlediska však podle ní tato léčba nepřináší očekávané benefity, jak ukazují i četné metaanalýzy. „Bezpečnostní profil kortikosteroidů při dlouhodobém používání není uspokojivý. Tyto látky nejsou zdaleka tak bezpečné, jak se někteří lékaři domnívají,“ uvedla.

Poměrně robustní metaanalýza „Long-term effectiveness of intra-articular injections on patient reported symptoms in per-

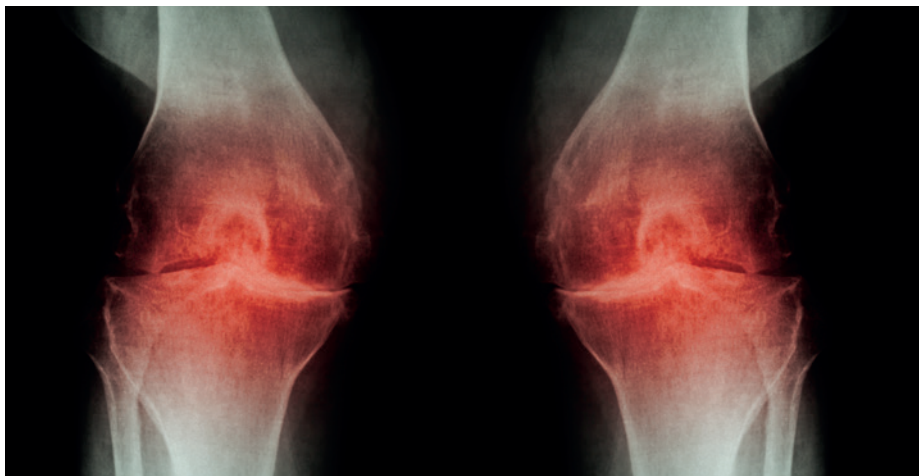
Po dvou letech došlo u pacientů na kortikosteroidech ke zhoršení bolesti, ztuhlosti a fyzické funkce. Po intraartikulárním podání hyaluronové kyseliny sice nedošlo ke zhoršení, ale ani k významnému zlepšení.



sons with knee osteoarthritis“ z roku 2018 srovnávala 412 pacientů s gonartrózou, jimž byly podávány kortikosteroidy nebo kyselina hyaluronová, a 576 nemocných s

placebem.¹ „Po dvou letech došlo u pacientů na intraartikulárních kortikosteroidech ke zhoršení bolesti, ztuhlosti postiženého kloubu a fyzické funkce. Po intraartikulárním podání kyseliny hyaluronové sice nedošlo ke zhoršení, ale ani k významnému zlepšení,“ řekla Lucie Kotlářová s tím, že na závěr studie její autoři konstatují, že léčba kortikosteroidy nebo kyselinou hyaluronovou při opakovaném intraartikulárním podávání nevedla z dlouhodobé perspektivy ke zmírnění příznaků ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Kortikosteroidy nejsou pro své nežádoucí účinky bezpečné a dlouhodobě zhoršují stav postižených kloubů. Kyselina hyaluronová má sice méně nežádoucích účinků, ale dlouhodobá aplikace nepřináší žádané účinky,“ dodala.

Výsledky metaanalýzy šesti studií z loňského roku, které na 831 pacientech s osteoartrózou (OA) kolene porovnávaly intraartikulární léčbu kyselinou hyaluronovou (414 osob) s perorálním podáváním nesteroidních antiflogistik (417 osob), ukázaly, že aplikace kyseliny hyaluronové nevedla k významnému snížení bolesti a funkce kolene, nesteroidní antiflogistika (NSAIDs) zase vykazovala výrazné nežádoucí účinky, zejména gastrointestinální. Nežádoucí účinky hlášené častěji u injekcí kyseliny hyaluronové byly bolest v místě vpichu, dále bolest hlavy a artralgie (téměř desetina pacientů měla po injekci zhoršenou bolest kloubu).² Prakticky totéž ukázala i data italské lékové agentury AIFA, podle nichž se u bezmála 590 tisíc uživatelů NSAIDs vyskyt-



ly více než tři tisíce případů gastrointestinálních nežádoucích účinků. „Uživatelé nesteroidních antiflogistik tak měli přibližně 3,28krát vyšší výskyt gastrotoxicity,“ upřesnila farmakoložka.

Pokud jde o kortikosteroidy, mají v dlouhodobé perspektivě na klouby postižené osteoartrózou negativní vliv. Svým protizánětlivým působením sice poskytují krátkodobou úlevu, ale v degenerativním procesem postižené chrupavce nepodporují regenerační proces, naopak působí destruktivně, v buňkách chrupavky se tvoří méně kolagenu a stav postižených kloubů se zhoršuje. Proto odborné ortopedické a revmatologické společnosti v některých zemích intraartikulární podávání kortikosteroidů nedoporučují. Například Americká akademie ortopedických chirurgů (AAOS) konstatovala ve svých doporučeních nedostatek přesvědčivých důkazů na podporu používání kortikosteroidů při léčbě OA a také sporný poměr mezi přínosy a riziky této léčby.³

Obdobná situace se týká i kyseliny hyaluronové. Výsledky jedné z metaanalýz ukázaly, že přínosy této léčby u pacientů s osteoartrózou byly minimální nebo žádné, a dokonce autoři odrazovali od jejího užívání z důvodu zvýšeného rizika zhoršení stavu postiženého kloubu.⁴ Postoje různých odborných společností k této léčbě se odlišují, například britský National Institute for Health and Care Excellence (NICE) nedoporučuje použití kyseliny hyaluronové u gonartrózy⁵ na základě výsledků metaanalýzy Cochrane, která intraartikulární aplikaci kyseliny hyaluronové v rámci léčby tohoto onemocnění považuje z hlediska poměru mezi náklady a účinností za nepříznivý.⁶

K novějším směrům intraartikulární léčby osteoartrózy patří například aplikace

plazmy bohaté na trombocyty, mezenchymálních kmenových buněk a další metody. Tato léčba není ještě standardizovaná, výsledky jsou rozporné a je ještě brzo na zhodnocení, zda budou tyto metody standardně užívány.

Regenerační mechanismy

„Farmakoterapie osteoartrózy musí jít ve směru léčiv s regeneračními mechanismy, bez nežádoucích účinků, nikoli s degenerativními a dalšími nežádoucími účinky. Usilujeme tedy o co nejlepší a nejvyšší bezpečnostní profil. To znamená, že sledujeme nejen účinnost, ale i bezpečnost,“ zdůraznila ředitelka inPharm Clinic.

Pro regenerační působení na vazivovou a chrupavčitou tkáň je podle jejích slov zásadní kolagen, který je součástí nejen chrupavčité tkáně (která pokrývá vnitřní plochy kloubů), ale i vazivové tkáně, významné pro kloubní funkci. Jak ukázaly výsledky výzkumů za posledních zhruba pět let, ve směru regenerace chrupavky a menisku jde intraartikulárně podávaný hydrolyzovaný kolagen. Peptidy hydrolyzovaného kolagenu podněcují chondrocyty v tkáni postižené osteoartrózou k novotvorbě kolagenu druhého typu (tedy typu charakteristického pro fyziologickou chrupavku) a k novotvorbě extracelulární matrix.

Podle studie zveřejněné v časopisu *Journal of Clinical Medicine* v roce 2019 vede intraartikulární podávání hydrolyzovaného kolagenu k významnému zlepšení u pacientů s gonartrózou. Tři intraartikulární injekce přípravku s obsahem hydrolyzovaného kolagenu (CHondro-Grid) vedly u pacientů s gonartrózou 1. až 4. stupně k výraznějšímu poklesu hodnot algofunkčních indexů (Lequesne, WOMAC), přičemž k dosažení tohoto zlepšení

bylo zapotřebí jen tří aplikací (druhá injekce 15 dní po první aplikaci, třetí 30 dní po druhé aplikaci). Zlepšení bylo dlouhodobé, patrně ještě 6 měsíců po poslední aplikaci. Tento přípravek podle autorů představuje pro pacienty s gonartrózou bezpečnou léčebnou modalitu, která při krátkodobé aplikaci přináší výrazné dlouhodobé klinické zlepšení.⁷

Dalším příkladem úspěšného podávání tohoto přípravku s obsahem hydrolyzovaného kolagenu je studie publikovaná v roce 2021, v níž byli také léčeni (třemi intraartikulárními injekcemi) pacienti s gonartrózou 1. až 4. stupně.⁸ U pacientů došlo ke snížení průměrné bolestivosti, zlepšení pohyblivosti a funkce postiženého kloubu již po první aplikaci. Ještě 6 měsíců po poslední injekci byly hodnoty všech sledovaných parametrů významně lepší než ve výchozím stavu (o 50 až 80 %). Léčba byla pacienty dobře tolerována. Také v této studii se potvrdila dlouhodobá účinnost a bezpečnost intraartikulární aplikace hydrolyzovaného kolagenu.

Injekční přípravky s hydrolyzovaným kolagenem, které se nyní dostávají do České republiky, jsou podle doktorky Kotlářové určeny k léčbě osteoartrózy, akutní i chronické artrosynovitidy, degenerativní meniskopatie a po zacištění nebo rekonstrukci kloubní chrupavky. Terapeutická kúra představuje jednu až tři injekce.

Terapie bolestí pohybového aparátu: současnost a budoucnost

Doktorka Kotlářová se zabývala též spotřebou jednotlivých skupin léčiv užívaných v uvedených indikacích. Pokud jde o obecnou léčbu bolestí pohybového aparátu, z údajů společnosti IQVIA za rok 2019 vyplývá, že nejčastější farmakoterapii představuje z hlediska počtu prodaných kusů paracetamol, který tvoří 49 procent všech používaných léků. Na druhém místě jsou 36 procenty NSAIDs, k nimž patří i populární ibuprofen. Tato léčiva jsou nicméně podle farmakoložky při dlouhodobém užívání zatížena významnou gastro-, nefro- a hepatotoxicitou. Většina pacientů má velmi špatnou compliance používání NSAIDs a jen málo z nich je zvládne užívat déle než jeden rok.

Kortikosteroidy (přesněji řečeno jde o skupinu glukokortikoidů, respektive jejich syntetických analog) jsou zastoupeny

Farmakoterapie osteoartrózy musí jít ve směru léčiv s regeneračními mechanismy, bez nežádoucích účinků, nikoli s degenerativními a dalšími nežádoucími účinky.

sedmi procenty. Jsou využívány pro svůj protizánětlivý účinek, ale, jak už bylo zmíněno, na chrupavku působí destruktivně. Mají i nežádoucí imunosupresivní účinek. V léčbě se začaly široce využívat po druhé světové válce. Doktorka Kotlářová v této souvislosti zmínila, že glukokortikoidy z fyziologického hlediska patří mezi stresové hormony a při delší terapii také vykazují nežádoucí účinky provázené stresovou reakcí. Nežádoucí vliv dlouhodobého užívání na centrální nervový systém (CNS) se projevuje širokým spektrem psychiatrických symptomů a syndromů různého stupně závažnosti od afektivních a úzkostných poruch, psychotických poruch a delirantních stavů až po narušení kognitivních funkcí.⁹

Kyselina hyaluronová tvoří pět procent přípravků na léčbu bolestí pohybového aparátu, uplatňuje se v posledních desetiletích. „Její význam je v tom, že jde o polysacharid, který na sebe váže vodu, má osmotické schopnosti, hydratuje tkáň a lubrifikuje danou oblast. Její nevýhodou je nicméně relativně krátký účinek. Odhaduje se na tři měsíce a z dlouhodobého hlediska nepřináší kýžený efekt,“ přiblížila ředitelka inPharm Clinic.

Dvě procenta používaných látek představuje kloubní výživa. Jedno procento prozatím tvoří injekční přípravky obsahující kolagen, které se podle slov Lucie Kotlářové objevily teprve v posledních letech. „Představují léčbu budoucnosti. Jsou to krátké polypeptidy vzniklé hydrolýzou kolagenu, které mají regenerační mechanismus účinku. Vyvolávají novotvorbu vláken fyziologického



kolagenu II. typu, který posiluje kloubní struktury,“ vysvětlila doktorka Kotlářová a dodala, že podle jejích zkušeností právě kolagenové injekční přípravky mají největší budoucnost v léčbě bolestí pohybového aparátu. ■

Výběr z literatury, citované v přednášce:

1. Liu SH, Dubé CE, Eaton CB, et al. Longterm effectiveness of intraarticular injections on patient-reported symptoms in knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 2018;45:1316-1324.
2. Miller LA, Fredericson M, Altman RD, et al. Hyaluronic acid injections or oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Orthopedic Journal of Sports Medicine* 2020;8:2325967119897909.
3. Jevsevar DS. The American Academy of Orthopaedic Surgeons evidence-based guideline on: treatment of osteoarthritis of the knee, 2nd edition. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:1885-1886.
4. Rutjes AWS, Jüni P, da Costa BR, et al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:180-191.
5. National Institute for Health and Care Management. Osteoarthritis: Care and Management in Adults. (2014, update 2020). <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177>.
6. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005321.
7. De Luca P, Colombini A, Carimati G, et al. Intra-articular injection of hydrolyzed collagen to treat symptoms of knee osteoarthritis. A functional in vitro investigation and a pilot retrospective clinical study. *J Clin Med* 2019;8:E975.
8. Volpi P, Zini R, Erschbaumer F, et al. Effectiveness of a novel hydrolyzed collagen formulation in treating patients with symptomatic knee osteoarthritis: a multicentric retrospective clinical study. *Int Ortop* 2021;45:375-380.
9. Kolouch D, Goetz M. Psychiatrické komplikace při léčbě kortikoidy. *Čes a slov Psychiatr* 2018;114:117-124.

Odborná redakce Edukafarm