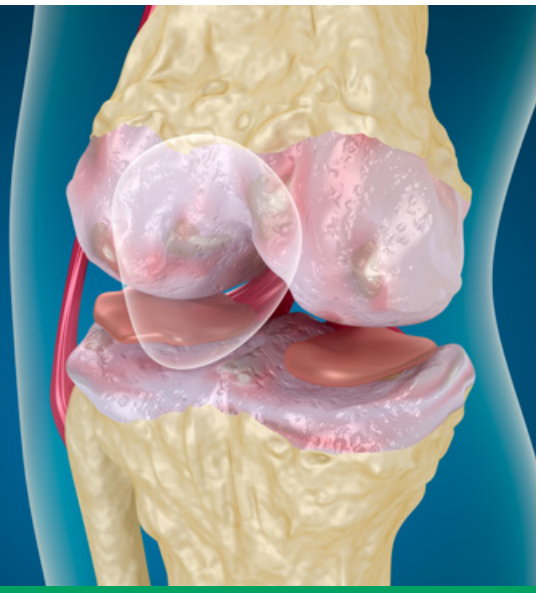
Současné možnosti farmakoterapie osteoartrózy:

aktuální informace z ortopedického sympozia 2018



Na jaře 2018 se v Praze konala významná odborná akce – tradiční Jarní ortopedické sympozium. Tato akce byla uspořádána již po osmé, proběhla 23. března v Národním technickém muzeu, a byla tentokráte zaměřena na současné možnosti konzervativní léčby osteoartrózy. Pořadatelem byla Klinika dětské a dospělé ortopedie 2. lékařské fakulty UK, prezidentem sympozia byl přednosta této kliniky prof. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA. Na sympoziu byly prezentovány řadou odborníků poznatky o moderní farmakoterapii osteoartrózy a bylo tak možno získat přehlednou aktuální informaci nejen o problematice účinnosti a bezpečnosti používaných léčiv. Shrnujeme proto v tomto referátu základní fakta, která na sympoziu zazněla, s některými odkazy na související publikované studie a metaanalýzy.

Osteoartróza (OA) je nejvýznamnější degenerativní onemocnění pohybového aparátu. Na jejím vzniku se podílí řada faktorů, od degradace kloubní chrupavky až po zánětlivý proces, přičemž podíl těchto faktorů je u každého pacienta individuální. Cílem terapie OA je snížit bolestivost postiženého kloubu, zvýšit jeho pohyblivost a stabilitu, redukovat fyzické omezení pacienta, zlepšit jeho kvalitu života a omezit progresi poškození kloubu. Léčbu OA lze rozdělit na konzervativní a chirurgickou. Vždy je vhodné začít konzervativní terapií, ke které patří nefarmakologické postupy (např. úprava životosprávy a tělesné hmotnosti, fyzikální terapie), tak postupy farmakoterapie. Optimální konzervativní terapie OA zahrnuje jak nefarmakologické, tak farmakologické postupy. Chirurgické postupy (např. osteotomie, náhrada kloubu), přicházejí v úvahu u pacientů, u kterých konzervativní léčba nevede k uspokojivému výsledku.

Farmakoterapii OA lze rozdělit na systémovou, lokální a intraartikulární. Systémově se užívá například paracetamol a chondroprotektiva, systémově a lokálně nesteroidní antirevmatika (NSA), intraartikulárně např. kortikosteroidy, kyselina hyaluronová, plasma bohatá na trombocyty. Novou kapitolu tvoří injekčně podávaný kolagen, který se aplikuje nejen intraartikulárně, ale například i periartikulárně. Probereme stručně skupiny léčiv, o kterých referovali autoři vystupující na zmíněném sympoziu. Farmakoterapii OA v úvodu přehledně shrnul PharmDr. Zdeněk Procházka, jednotlivým lékovým skupinám se pak věnovali další odborníci, většinou lékaři z kliniky, která sympozium pořádala.

Léčiva podávaná perorálně, případně lokálně

Analgetika

V léčbě OA se užívají neopioidní i opioidní analgetika, a to především perorálně, u některých nesteroidních antirevmatik i lokálně, např. ve formě mastí. Široce užívanými jsou především neopioidní analgetika. Z této lékové skupiny se v léčbě OA využívá paracetamol a skupina nesteroidních antirematik.

Paracetamol má pouze analgetický, nikoli protizánětlivý účinek a jeho nevýhodou je potenciální hepatotoxicita; je závislá na dávce a dalších faktorech, například přítomnosti mediátorů zánětu. Dalším nežádoucím účinkem paracetamolu je gastrotoxicita vyšších dávek.[1]

Nesteroidní antirevmatika (NSA) mají kromě analgetického i protizánětlivý účinek. Jejich perorální podávání je však spojeno s významnými nežádoucími účinky – především s gastrotoxicitou, hepatotoxicitou a nefrotoxicitou. U COX-2 selektivních NSA, které byly původně vyvíjeny jako bezpečnější varianta, se paradoxně ukázalo, že jsou spojeny také s výraznými nežádoucími účinky; jejich gastrotoxicita je sice nižší, ale na druhé straně zvyšují riziko tromboembolie a tím i výskyt cévních mozkových příhod a infarktu myokardu. Z hlediska bezpečnosti jsou výhodné lokální formy NSA, např. ve formě mastí. Pronikání lokálních forem NSA přes kožní bariéru do kloubů je však omezené, proto je lze doporučit jen u kloubů, umístěných těsněji pod kůží.[1] Léky této skupiny nezpomalují progresi OA (například u indometacinu jsou důkazy, že progresi OA zhoršuje) a jejich analgetický účinek je zpochybňován, například velká metaanalýza účinků NSA u spinální bolesti[2] ukázala, že v průměru se účinnost NSA nelišila od placeba. Přesněji řečeno, 6 pacientů musí být léčeno analgetiky, aby se u 1 pacienta dostavila úleva od bolesti, což je alarmující závěr zmíněné metaanalýzy.

Výsledky ukázaly, že účinnost kolagenu je srovnatelná s KH ve všech sledovaných parametrech (snížení bolestivosti, zvýšení pohyblivosti a zlepšení kvality života v období 6 měsíců po ukončení léčby), kolagen je dobře tolerován. Výhodou kolagenových injekcí je nižší nákladnost oproti přípravkům s obsahem KH. To umožňuje větší rozšíření intraartikulární léčby, což by mohlo vést k nižší spotřebě NSA, a tím i k omezení rizika nežádoucích účinků těchto léčiv.

EDUKAFARM farmi news
ČASOPIS, KTERÝ SI VÁŽÍ VAŠICH ZNALOSTÍ. PRO ODBORNÍKY LÉKÁREN.

U opioidních analgetik, užívaných u výrazně bolestivých případů OA, je významným nežádoucím účinkem nebezpečí vzniku návyku, které se vyskytuje i u slabých opioidů, jako je tramadol. Pokud jde o kombinace analgetik mezi sebou, je vhodné kombinovat NSA mezi sebou a opioidy mezi sebou.

Chondroprotektiva (SYSADOA)

Jak uvedl prof. Trč, chondroprotektiva (SYSADOA, symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis) jsou léčiva zaměřená na ochranu kloubní chrupavky. K nejčastěji užívaným choondroprotektivům patří chondroitinsulfát (CS) a glukosaminsulfát (GS). Užívají se perorálně. Jejich působení je založeno na zjištění, že významným faktorem v rozvoji OA je selhání vlastností extracelulární matrix (ECM) chrupavky. Degenerativní změny u OA jsou zahájeny působením katabolicky působícího cytokinu IL-1, který zvyšuje aktivitu enzymů degradujících chrupavku – metaloproteináz. Jako tenzor napětí v ECM působí proteoglykany. Syntézu těchto proteoglykanů jmenovaná chondroprotektiva ovlivňují a teoreticky by tak mohla zasahovat v etiopatogenetické kaskádě „výše" (tj. strukturálně) než NSA či kortikosteroidy, které působí protizánětlivě. Nevýhodou uvedených chondroprotektiv, podávaných perorálně, je relativně nízká biologická dostupnost.[3] Není také shoda na účinnosti chondroprotektiv. V evropských doporučeních pro léčbu OA se chondroprotektiva uvádějí, v některých amerických doporučeních pro terapii OA ale chondroprotektiva obsažena nejsou. Důvodem těchto rozdílných hodnocení mohou být i značné odlišnosti mezi SYSADOA registrovanými jako léky a (neregistrovanými) doplňky stravy, pokud jde kvalitu a množství obsažené účinné látky. V nutričních doplňcích často množství látky kolísá, liší se i původ těchto látek, výrobní proces, a proto se liší i výsledky klinických studií.

Vitamin C

Ve svém přehledu léčiv vhodných pro farmakoterapii artrózy připomněl PharmDr. Procházka, že pro ochranu a obnovu kloubní chrupavky je potřebná dostatečná hladina vitaminu C. Důvodů je několik. Především je kyselina askorbová důležitým kofaktorem syntézy kolagenu, který má základní úlohu při obnově chrupavky, jejíž degradace je u OA hlavním etiopatogenetickým problémem. Vitamin C svým antioxidačním působením chrupavku chrání před destruktivním působením reaktivních sloučenin kyslíku (ROS), jejichž produkce během zánětlivého procesu v postiženém kloubu stoupá. Vitamin C působí prospěšně tím, že snižuje produkci prozánětlivých cytokinů (např. IL-6 a TNF-alfa) a ovlivňuje tím další složku etiopatogeneticého procesu OA. Významné je také, že svým ochranným působením na imunitní buňky vitamin C zajišťuje adekvátní funkci imunity, což je důležité pro úspěšnou léčbu OA.[4] Navíc podle nedávno publikované studie působí vitamin C i analgeticky, především tím, že je kofaktorem syntézy amidovaných opioidních peptidů (látek s analgetickým působením, tvořených v organismu).[5] Vitamin C je látka pro organismus nepostradatelná a bezpečná. Tato fakta ukazují, že přestože se často v přehledech léčiv doporučovaných u OA na vitamin C zapomíná, je jeho dostatečná suplementace díky jeho komplexnímu působení pro léčbu OA velmi důležitá. PharmDr. Procházka zdůraznil, že vhodnou formou pro tento účel je forma lipozomální, jejíž vstřebávání není omezeno (tak jako je tomu u běžných perorálních forem) a umožňuje tak dosažení dostatečně vysokých plasmatických hladin, což je důležité právě u pacientů s OA, u kterých je častý deficit kyseliny askorbové.

Léčiva podávaná především intraartikulárně

Obdobně jako je tomu u perorálních léčiv, i u léčiv užívaných k intraartikulární léčbě OA je účinnost a bezpečnost předmětem odborných diskuzí. K očekávaným přínosům intraartikulární terapie patří v různé míře u různých látek protizánětlivý a analgetický účinek, zlepšení funkce kloubu a podpora reparačních procesů v postiženém kloubu.[1]

Kortikosteroidy

Jako doplněk komplexní léčby se v praxi podávají u pacientů s OA se zánětlivou složkou intraartikulárně některé kortikosteroidy (glukokortikoidy), např. deriváty triamcinolonu či methylprednisolon. Předpokládá se, že působí svým protizánětlivým účinkem. Efekt kortikosteroidů bývá krátkodobý (1 až 4 týdny). Nevhodné je podávání glukokortikoidů u pokročilejších případů OA a u tzv. suchých kloubů. Nežádoucím účinkem kortikosteroidů je destruktivní působení na chrupavku - chondrotoxicita, doložená opakovaně v literatuře, především u vyšších dávek a při dlouhodobém podávání; roli hraje kumulativní dávka.[6,7] Intraartikulární aplikace glukokortikoidů může být dále komplikována vznikem nekrózy okolních tkání,[8] případně vznikem přechodné krystalové artritidy; navíc průnik kortikosteroidů do systémové cirkulace může u diabetiků vést ke zhoršení diabetu.[1] Pokud jde o účinnost kortikosteroidů, nebyl prokázán jejich vliv na zlepšení kloubní funkce.[1] Systematický přehled zpochybnil pozitivní vliv kortikosteroidů na zlepšení kvality života pacientů s OA kolene.[9]

Kyselina hyaluronová

Intraartikulární aplikace kyseliny hyaluronové (KH, resp. hyaluronátu sodného) se zdůvodňuje viskosuplementačním působením (tj. vlivem na zlepšení reologických vlastností synoviální tekutiny v kloubu). Jako další účinek se uvádí podpůrný vliv na vlastní syntézu KH v kloubu, případně protizánětlivé a analgetické působení. Odbornou veřejností není apliakce KH jednotně přijímána, figurují v doporučeních léčby OA jen některých odborných společností v některých státech. Pracovní skupina ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Os-

LITERATURA

1. Pavelka K., Vencovský J, Šenolt L, et al. Farmakoterapie revmatických onemocnění. Praha: Maxdorf 2017.
2. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. BMJ 2015;350:h1225.
3. Volpi N. About oral absorption and human pharmacokinetics of chondroitin sulfate. Osteoarthritis Cartilage 2010;18:1104-1105.
4. Holmanová D, Koláčková M, Krejsek J. Vitamin C and its physiological role with respekt to the components of the immune system. Vnitr Lek 2012;58:743-749.
5. Carr AC, McCall C. The role of vitamin C in the treatment of pain: new insights. J Translat Med 2017;15:77.
6. Wernecke C, Braun HJ, Dragoo JL. The Effect of Intra-articular Corticosteroids on Articular Cartilage. A Systematic Review. Orthop J Sports Med 2015;3:2325967115581163.
7. McALindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al. Effect of Intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis. A randomized clinical trial. JAMA 2017;317:1967-1975.
8. Gallo J. Osteoartrróza. Praha: Maxdorf,2014:80.
9. Juni P, Hari R, Rutjes AW, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2015;10:CD005328.
10. Chen AL, Desai P; Adler EM, et al. Granulomatous inflammation after Hylan G-F 20 viscosupplementation of the knee : a report of six cases. J Bone Joint Surg 2002;84:1142–1147.
11. Richette P, Chevalier X, Ea HK, et al. Hyaluronan for knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of trials with low risk of bias. RMD Open 2015;1:e000071.
12. Rutjes AW, Juni P, da Costa BR, et al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012;157:180-91.
13. Maratea D, Fadda V, Trippoli S, et al. Viscosupplementation in patients wit knee osteoarthritis: temporal trend of benefits assessed by meta-regression. Eur J Orthop Surg Traumatol 2014;24:829-30.
14. Echtermeyer F, Betrand J, Meinecke I, et al. Syndecan-4 regulates cartilage degradation in oseoarthritis. Ann Rheum Dis 2010; 69(Suppl 2):A1–A76.
15. Dai WL, Zhou AG, Zhang H, et al. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arthroscopy 2017;33:659-670.
16. Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections show no superiority versus viscosupplementation: a randomized controlled trial. Am J Sports Med 2015;43:1575-82.
17. Di Matteo B, Kon E, Filardo G. Intra-articular platelet-rich plasma for the treatment of osteoarthritis. Ann Transl Med 2016;4:63.
18. Furuzawa-Carballeda J., Muñoz-Chablé OA, Barrios-Payán J, et al. Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. I. In vitro study. Eur J Clin Invest 2009;39:591-7.
19. Furuzawa-Carballeda J. Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. II. In vivo study. Eur J Clin Invest 2009;39:598–606.
20. Furuzawa-Carballeda J, Lima G, Llorente L. Polymerized-type I collagen downregulates inflammation and improves clinical outcomes in patients with symptomatic knee osteoarthritis following arthroscopic lavage: a randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. Scientific World Journal 2012;2012, Article ID 342854.
21. Martin-Martin L, Massafra U, Bizzi E, Migliori A. A double blind randomized active controlled clinical trial on the intra-articular use of MD-Knee versus sodium hyaluronate in patients with knee osteoarthritis ("Joint"). BMC Musculoskeletal Disorders 2016;17:94.
22. Trč T. Collagen medical devices infiltration in shoulder and ankle pathologies. Presented at 4th International Symposium on Intra-Articular Treatment. Prague, October 5–7th, 2017.

teoarthritis) uvádí intraartikulární injekci KH jako alternativu ke kortikosteroidům u pacientů s bolestivou OA kolene, u kterých selhala nebo byla kontraindikována léčba NSA.[1] Podle molekulové hmotnosti se rozlišuje KH s nízkou, střední a vysokou molekulovou hmotností. Výhodou KH s vyšší molekulovou hmotností může být delší rezidenční doba v kloubu, ale tyto přípravky mají i vyšší riziko výskytu nežádoucích zánětlivých reakcí, především synovitidy (zánětu synoviální blanky, vystýlající kloubní dutinu), jejíž výskyt může vést u pacientů s OA ke zhoršení koubních obtíží.[10] Pokud jde o účinnost, některé systematické přehledy a metaanalýzy užitečnost podávání KH u pacientů s OA obhajují,[11] jiné ji zcela zpochybňují.[12,13] Autoři metaanalýzy účinnosti a bezpečnosti intraartikulární aplikace KH pacientům s OA kolene uzavřeli své hodnocení konstatováním, že účinnost KH se téměř neliší od placeba, ale přitom zvyšuje riziko výskytu závažných nežádoucích účinků, včetně systémových, např. gastrointestinálních či kardiovaskulárních, ale zvyšuje i riziko akutní exacerbace kloubních obtíží.[12] Pokud jde o kombinace KH s chondroprotektivy, nedoporučuje se kombinace s glukosaminsulfátem, protože s ním reaguje KH za vzniku heparansulfátu, jehož zvýšená hladina je rizikovým faktorem destrukce chrupavky.[14]

PRP, PGRF, MSC

Na sympoziu zazněly i informace o několika nově zkoušených metodách intraartikulkární terapie OA: plazmy bohaté na trombocyty (PRP, platelet-rich plasma), plasmy obohacené o růstové faktory (PRGF, plasma rich in grow factors – na rozdíl od PRP neobsahuje leukocyty) a aplikace mezenchymálních kmenových buněk (MSC). Účinek PRP a PRGFje založen na obsahu vysoké koncentrace růstových faktorů, u nichž se předpokládá podpora regenerativních procesů v postiženém kloubu. Účinnost těchto metod se ověřuje. U PRP existují systematické přehledy studií, z nichž některé účinnost potvrzují (ve srovnání s placebem a KH),[15] jiné vyšší účinnost oproti KH zpochybňují a upozorňují na vyšší výskyt lokálních nežádoucích reakcí.[16] Některé přehledy upozorňují na rozporné výsledky studií s tím, že jde o metodu, jejíž definitivní místo bude třeba ještě upřesňovat.[17] Pokud jde o kmenové buňky (MSC), používá se filtrát kostní krve. Této metodě se připisuje protizánětlivý a imunomodulační efekt. Jak na sympoziu zaznělo, problémem je, že až 37% kmenových buněk má chromozomální změny, a MSC pomáhají vývoji široké škály buněk, včetně patologických (není vyloučena ani podpora nádorových buněk a metastázování).

Kolagen

Kolagen je v současnosti intenzivně zkoumaná látka v terapii řady onemocnění. Zatímco perorální přípravky s obsahem kolagenu jsou na trhu již delší dobu, kolagen (resp. jeho varianty, např. tropokolagen) pro intraartikulární či periartikulární aplikaci představuje relativně novou léčebnou modalitu pro pacienty s OA. Tomuto tématu se na sympoziu věnoval detailně prof. Trč, který také prezentoval své klinické zkušenosti.

Účinky intraartikulárně nebo periartikulárně aplikovaného kolagenu u pacientů s OA jsou založeny zejména na strukturálním ovlivnění myofasciálních tkání a také kloubní chrupavky, a to přímo v místě aplikace a jeho bezprostředním okolí. MD kolagenové injekce obsahují tropokolagen, což je prekurzor kolagenu, který vykazuje především strukturální mechanismus účinku.

Strukturální působení kolagenu je založeno na jeho schopnosti obnovit anizotropii tkáně a integrovat nově syntetizovaná kolagenová vlákna do poškozené oblasti a tak zlepšit její mechanické vlastnosti (bio-scaffold). Optimální utváření a rozložení kolagenových vláken je nezbytné nejen pro mechanickou celistvost a strukturální funkci tkáně, ale hraje též klíčovou roli v přenosu tahové síly k fibroblastům, jež mají zásadní vliv na reparaci tkáně pohybového aparátu. Dále strukturální působení kolagenu spočívá v regeneraci kloubní chrupavky tím, že pozitivně ovlivňuje jak buněčnou, tak mezibuněčnou složku: zvyšuje proliferaci chondrocytů, zvyšuje produkci proteoglykanů a tropokolagenu v chondrocytech a v extracelulární matrix.[18]

Účinnost a bezpečnost intraartikulární aplikace kolagenu v léčbě byla ověřena v několika placebem kontrolovaných studiích u pacientů s gonartrózou.[19-21] Například randomizovaná, dvojitě zaslepená klinické studie JOINT[21] srovnávala u pacientů s gonartrózou intraartikulární aplikaci kolagenu (přípravku **Guna MD-Knee**) a kyseliny hyaluronové (5 injekcí v jednotýdenních intervalech). Výsledky ukázaly, že účinnost kolagenu je srovnatelná s KH ve všech sledovaných parametrech (snížení bolestivosti, zvýšení pohyblivosti a zlepšení kvality života v období 6 měsíců po ukončení léčby), kolagen je dobře tolerován. Výhodou kolagenových injekcí je jejich strukturální mechanismus účinku a nižší nákladnost oproti přípravkům s obsahem KH. To umožňuje větší rozšíření intraartikulární léčby, což by mohlo vést k nižší spotřebě NSA, a tím i k omezení rizika nežádoucích účinků těchto léčiv. Prof. Trč prezentoval své zkušenosti s intraartikulárním podáváním kolagenu u pacientů s bolestivým funkčním onemocněním ramenního kloubu (impingement syndrom) a u pacientů s posttraumatickými degenerativními změnami hlezenního kloubu (zde je vhodná aplikace kolagenu také proto, že např. aplikace KH je v této lokalizaci obtížná). Ve všech případech došlo k ústupu bolesti a zlepšení funkčního stavu kloubu, léčba nebyla doprovázena nežádoucími účinky. Injekční kolagen je vhodný i u pacientů s chondrokalcinózou (kalcifikací chrupavky), kde je aplikace KH kontraindikována, protože může vyprovokovat pseudoseptickou reakci. Prof. Trč zdůraznil i nižší nákladnost kolagenových injekcí oproti KH. Navíc kolagenové injekce a KH se mohou případně i pro potencování účinnosti léčby kombinovat.[22]

Odborná redakce Edukafarm

Přednáší prof. Tomáš Trč.