

Možnosti intraartikulární léčby osteoartrózy

Počátkem října 2017 proběhlo v Praze mezinárodní sympozium *ISIAT (International Symposium on IntraArticular Treatment)*, věnované intraartikulární léčbě kloubních onemocnění. *Sympozium ISIAT je pořádáno každé dva roky v některém z evropských měst; to pražské bylo již čtvrté v pořadí. Akci předsedal italský revmatolog prof. Alberto Migliore (Řím). Program akce, jíž se zúčastnila řada odborníků z celého světa, byl velmi pestrý; značná část příspěvků byla věnována intraartikulární léčbě osteoartrózy (OA). Protože není v možnostech tohoto článku referovat o všech přednáškách jednotlivě, shrneme hlavní současné možnosti intrartikulární terapie a v závěru budeme podrobněji referovat o přednášce prof. Miglioreho na sympoziu ISIAT.*

Intraartikulární léčba je v současnosti nedílnou součástí léčby osteoartrózy. Jak vyplynulo z přednášek na sympoziu (potvrzuje to i dostupná literatura k tomuto tématu), význam, účinnost a bezpečnost jednotlivých látek užívaných k intraartikulární léčbě OA je předmětem četných studií a odborných diskusí, které v současnosti nejsou definitivně uzavřeny. Společným rysem hodnocení používaných léčiv je relativně vysoký počet pozitivních reakcí i v placebových skupinách. 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.^{1,2}

Glukokortikoidy

Zatímco systémové podávání glukokortikoidů u OA nemá opodstatnění, intraartikulárně se podávají (např. deriváty triamcinolonu, methylprednisolon) řadu let jako doplněk celkové komplexní léčby. Účinek je zpravidla krátkodobý, v řádu týdnů a měsíců. Intraartikulární aplikace kortikosteroidů může být komplikována vznikem nekrózy okolních tkání (nejvýraznější katabolický efekt má triamcinolonhexacetonid). Aplikace krystalických roztoků může vyvolat přechodnou krystaly indukovanou artritidu.¹ Systematický přehled zpochybnil pozitivní vliv kortikosteroidů na zlepšení kvality života pacientů s OA kolene.³

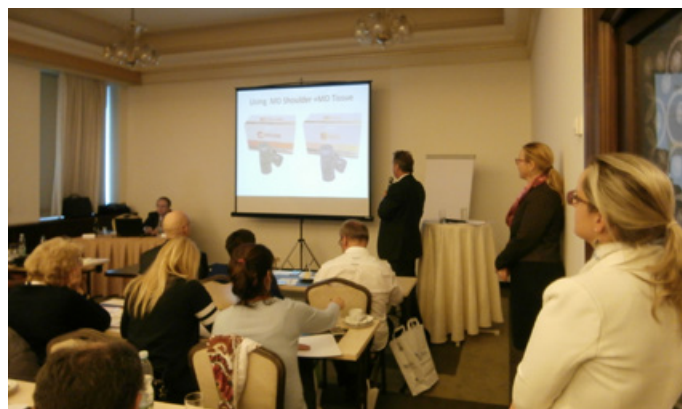
Kyselina hyaluronová

Intraartikulární injekce kyseliny hyaluronové (KH, resp. hyaluronátu sodného) nejsou pro léčbu osteoartrózy odbornou veřejností jednotně přijímány, figurují v doporučeních léčby OA jen některých odborných společností v některých státech. Z účinků se uvádí protizánětlivé a analgetické působení a podpůrný vliv na vlastní syntézu KH v kloubu. Podle molekulové hmotnosti se rozlišuje KH s nízkou molekulovou hmotností (0,5–0,7 mil. daltonů), se střední (0,8–1,5 mil. daltonů) a vysokou molekulovou hmotností (více než 1,5 mil. daltonů).² KH s nižší molekulovou hmotností mají sice kratší rezidenční čas v kloubu, ale u této skupiny přípravků jsou k dispozici studie svědčící pro farmakologickou účinnost, a proto je tento typ přípravků v některých zemích registrován jako lék.

Přípravky s KH s vyšší molekulovou hmotností mohou mít sice výhodu delšího rezidenčního času v kloubu, ale mají i vyšší riziko výskytu nežádoucích zánětlivých reakcí, což souvisí s chemickou modifikací jejich struktury.²

Pokud jde o lokalizaci, u které lze doporučit aplikaci KH, uvádí se v literatuře OA kolene, u OA kyčle ji někteří autoři nedoporučují. Česká revmatologická společnost doporučuje intraartikulární injekci KH u pacientů s bolestivou OA kolene, u kterých selhala nebo byla kontraindikována léčba nesteroidními antirevmatiky.² Na účinnost intraartikulární aplikace KH jsou však různé názory, některé systematické přehledy a metaanalýzy užitečnost podávání KH u pacientů s OA obhajují,⁴ jiné ji zpochybňují.^{5,6} Například autoři jedné z metaanalýz, která se zabývala i bezpečností KH, upozornili na rizika aplikace KH – nežádoucí účinky po intraartikulárním podání KH v některých studiích, kupř. výskyt akutní exacerbace kloubních obtíží (flare) či rozvoj výpotku.⁵

Výhodou kolagenových přípravků je jejich nižší nákladnost oproti přípravkům s obsahem kyseliny hyaluronové při zachování srovnatelné účinnosti. Některé typy kyseliny hyaluronové mají i vyšší riziko výskytu nežádoucích zánětlivých reakcí, což souvisí s chemickou modifikací jejich struktury.



Plazma bohatá na trombocyty

Na sympoziu ISIAT zazněly i přednášky o několika nových metodách intraartikulární terapie zkoušených v posledních letech, jako je aplikace mezenchymálních kmenových buněk nebo tzv. plazmy bohaté na trombocyty (krevní destičky), označované zkratkou PRP (Platelet-Rich Plasma). K této metodě uvedeme několik informací. PRP je suspenze krevních destiček získaných z periferní krve pacienta, která kromě trombocytů obsahuje řadu růstových faktorů, u nichž se předpokládá podpora regenerativních procesů v postiženém kloubu. Existují syste-



Zleva: prof. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA, PharmDr. Zdeněk Procházka, a prof. Alberto Migliore, prezident římské sekce ISPOR Italy.

matické přehledy s rozdílnými výsledky, jak potvrzující účinnost PRP⁷ tak zpochybňující vyšší účinnost oproti KH, při nižší bezpečnosti PRP (vyšší výskyt lokální reakcí).⁸ Některé přehledy upozorňují na určité rozpory ve výsledcích studií s tím, že jde o metodu, jejíž definitivní místo bude třeba ještě upřesňovat.⁹

Kolagen

O této novější terapeutické modalitě pojednáme poněkud podrobněji, protože údaje nejsou obecně příliš známé. Účinky intraartikulárně aplikovaného kolagenu u OA jsou založeny na působení této látky na kloubní chrupavku. K protizánětlivému (a analgetickému) účinku kolagenu přispívá snížení hladin prozánětlivých cytokinů IL-1beta a TNF-alfa, enzymu cyklooxygenázy-1 a zvýšení produkce protizánětlivého cytokinu IL-10. K potlačení degenerativního procesu v chrupavce (kolagenolýzy) přispívá zvýšení produkce inhibitoru metaloproteinázy TIMP-1. Kolagen podporuje obnovu kloubní chrupavky zvýšením proliferace buněčné složky chrupavky – chondrocytů a zvýšením produkce proteoglykanů a tropokolagenu v chondrocytech a extracelulární matrix.¹⁰ Účinnost a bezpečnost intraartikulární aplikace kolagenu v léčbě byla ověřena v několika placebem kontrolovaných studiích u pacientů s OA kolene.¹¹⁻¹³

Ve sdělení realizovaném v satelitním semináři, jenž navazoval na symposium ISIAT, se intraartikulární aplikaci kolagenu věnoval předsedající symposia prof. A. Migliore. Upozornil na skutečnost, že kolagen je v současnosti intenzivně zkoumané léčivo v terapii řady onemocnění (více než 800 různě zaměřených studií). Prof. Migliore prezentoval výsledky randomizované, dvojitě zaslepené klinické studie JOINT, jejímž je spoluautorem (byla publikována v roce 2016 v časopise *BMC Musculoskeletal Disorders*).¹³ V této studii byla u pacientů s OA kolene porovnávána účinnost intraartikulární aplikace kolagenu – přípravku **MD-Knee** (Guna) a KH; bylo aplikováno celkem 5 injekcí v jednodenních intervalech. Studie ukázala, 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); tolerance léčby byla dobrá. Intraartikulární aplikace kolagenu se ukázala jako bezpečný a účinný způsob terapie OA. Podle autorů studie je výhodou kolagenových přípravků jejich nižší nákladnost oproti přípravkům s obsahem KH; to umožňuje větší rozšíření intraartikulární léčby, což by mohlo vést k nižší spotřebě nesteroidních antirevmatik (NSA), jejichž nežádoucí účinky jsou zásadním prvkem omezujícím účinnost léčby osteoartrózy.

Dále prof. Migliore prezentoval menší studii intraartikulární aplikace kolagenu (přípravku **MD-Hip**) u pacientů s OA kyčle, u kterých před-

chozí intraartikulární injekce KH nebyla účinná. Kolagenové injekce stav pacientů zlepšily, a to pokud jde o bolestivost i pohyblivost kloubu. Dále prezentoval skupinu pacientů s chondrokalciózou (kalcifikací chrupavky), tedy s nemocí, u níž je aplikace KH kontraindikována, protože může vyprovokovat pseudoseptickou reakci. U pacientů s chondrokalciózou kolene aplikoval přípravek **MD-Knee**, u pacientů s chondrokalciózou ramene přípravek **MD-Shoulder**. Pacienti byli spokojeni, bolest ustoupila, snížila se spotřeba záchranné terapie NSA, zlepšila se pohyblivost, neobjevily se žádné nežádoucí účinky. Proto prof. Migliore doporučuje kolagenové injekce u pacientů s OA i u pacientů s chondrokalciózou, a to nejen tam, kde je KH kontraindikována (chondrokalcióza), nebo u pacientů s OA, u kterých léčba KH selhala, ale doporučuje přípravky s kolagenem i jako bezpečnou léčbu první linie. Zdůrazňuje nižší náklady u kolagenových injekcí oproti KH. Kolagenové injekce a KH se mohou případně i pro potencování účinnosti léčby kombinovat.¹⁴

Na prezentaci prof. Miglioreho navázal **prof. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA**, jenž prezentoval své zkušenosti s intraartikulárním podáváním kolagenu u pacientů s bolestivým funkčním onemocněním ramenního kloubu (impingement syndrom, podáván přípravek **MD-Shoulder**) a u pacientů s posttraumatickými degenerativními změnami hlezenního kloubu (přípravek **MD-Tissue**). Ve všech případech došlo k ústupu bolesti a zlepšení funkčního stavu kloubu, léčba nebyla doprovázena nežádoucími účinky.¹

Literatura

1. Gallo J. *Osteoartróza. Praha: Maxdorf, 2014.*
2. Pavelka K, Vencovský J, Horák P, et al. *Revmatologie. Praha: Maxdorf 2012.*
3. Juni P, Hari R, Rutjes AW, et al. *Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2015;10:CD005328.*
4. 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.*
5. 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.*
6. Maratea D, Fadda V, Trippoli S, et al. *Viscosupplementation in patients with knee osteoarthritis: temporal trend of benefits assessed by meta-regression. Eur J Orthop Surg Traumatol 2014;24:829-30.*
7. 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.*
8. 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.*
9. Di Matteo B, Kon E, Filardo G. *Intra-articular platelet-rich plasma for the treatment of osteoarthritis. Ann Transl Med 2016;4:63.*
10. 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.*
11. Furuzawa-Carballeda J. *Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. II. In vivo study. Eur J Clin Invest 2009;39:598-606.*
12. 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.*
13. 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.*
14. Migliore A. *Evidences and new therapeutic opportunities of collagen medical device: the Joint study. Presented at 4th International Symposium on Intra-Articular Treatment. Prague, October 5-7th, 2017.*
15. 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.*

Připravila odborná redakce Edukafarm