

# Aktuální postavení perorálních chrupavku ovlivňujících látek v prevenci a terapii kloubních nemocí

**Martin Hobza, Jiří Gallo**

Ortopedická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

Poruchy metabolismu chrupavky a zánětlivé změny kloubní výstelky hrají zásadní roli ve vývoji degenerativních a dalších kloubních onemocnění. Na tyto procesy cílí substance podávané perorálně k léčbě kloubní symptomatologie při chondropatiích a osteoartróze. Některé z nich stimulují obnovu mezibuněčné hmoty chrupavky, podílí se na regulaci jejího metabolismu a do určité míry tlumí zánětlivé procesy. Mají pomalý nástup účinku, působí symptomaticky a někdy je u nich uváděn i efekt zpomalující průběh onemocnění. Nejrozšířenější a také nejvíce prostudované jsou chondroitinsulfát a glukosaminsulfát, mnohem méně informací máme o klinickém efektu diacereinu, piascledinu či metylsulfonylmetanu. Shoda ohledně jejich klinické užitečnosti se stále hledá. Většina odborných společností zabývajících se terapií osteoartrózy podávání těchto látek doporučuje. Jednotlivá doporučení se však liší ve stupni ocenění intervence. Obecně platí, že s narůstající závažností klesá efekt podávání nutraceutik.

**Klíčová slova:** chrupavka, osteoartróza, chondroitinsulfát, glukosaminsulfát, diacerein, piascledin, metylsulfonylmetan.

## Chondroitin, glucosamine, diacerein, piascledine, and methylsulphonylmethane in the prevention and treatment of joint diseases

Metabolic disorders and inflammatory processes in cartilage tissue have a pivotal role in the course of degenerative and other joint diseases. These processes are aimed at by orally administered medication for treatment of osteoarthritis and joint symptoms. Some of these substances stimulate recovery of the extracellular matrix in the cartilage, take part in its metabolic regulation and suppress inflammatory changes to a certain extent. These drugs have a slow onset of effect, alleviate symptoms and are thought to have a disease-modifying effect. Chondroitin sulfate and glucosamine sulfate are most commonly used and best studied; less information is available for diacerein, piascledine and methylsulphonylmethane. An agreement on their clinical usefulness is yet to be found. Most of the clinical societies involved in osteoarthritis treatment recommend administering these substances. However, significance of this intervention can differ in various guidelines.

**Key words:** cartilage, osteoarthritis, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, diacerein, piascledine, methylsulphonylmethane

## Úvod

Kloubní chrupavka je považována za klíčovou strukturu umožňující hladké asymptomatické fungování kloubu. Její zachování či regenerace jsou proto považovány za důležitý cíl léčebné intervence. Kloubní chrupavku poškozují jednorázové větší úrazy (nitrokloubní zlomeniny) i menší

opakované úrazy, metabolické nemoci či vrozené vady. Zejména se však v souvislosti s chrupavkou uvádí osteoartróza, přestože nejde o onemocnění postihující pouze chrupavku. Jde však o nejčastější kloubní onemocnění v dospělosti.

Velmi atraktivním a společensky závažným tématem je prevence rozvoje degenerativních

kloubních nemocí. Je třeba říci, že zatím neznáme žádnou látku, která by dokázala zabránit vzniku osteoartrózy. Vášnivě se diskutuje o zpomalovacím účinku, protože i tento efekt má potenciálně vysokou klinickou i společenskou hodnotu. V našem sdělení se pokusíme velmi stručně shrnout aktuální poznatky o podávání

**Tab. 1.** Příklady klinických instrumentů určených ke sledování efektu konzervativní terapie osteoartrózy váhonosných kloubů

Název měřicího nástroje	Základní vlastnosti
Lequesne index	Index závažnosti osteoartrózy kyčelního kloubu používaný ke zhodnocení efektu léčby. Řeší bolest, vzdálenost, kterou pacient ujde, a schopnost provádět běžné denní činnosti.
WOMAC index	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index hodnotí pacientem vyplněný dotazník pro osteoartrózu kyčle a kolenního kloubu. Otázky se zabývají bolestí, ztuhlostí kloubu a funkcí při běžných denních aktivitách.
KOOS	Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score je další variantou dotazníku pro kolenní kloub. Je určen pro hodnocení po úrazech kolene, které mohou vyústit v posttraumatickou artrózu, ale může být použit i u primární osteoartrózy.

WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis, KOOS – Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score

některých perorálních látek ovlivňujících kloubní mikroprostředí.

## Současné poznatky o hojení a regeneraci chrupavky

Chrupavka se jako pojivová tkáň skládá z převažující extracelulární matrix, která vytváří charakteristické mechanické vlastnosti chrupavky, z chondrocytů, které matrix syntetizují, a regulují tím metabolismus chrupavky, a směsí povrchových molekul, které garantují excelentní tribologické vlastnosti přirozeného a zdravého kloubu.

Mezibuněčná hmota se skládá z vody, kolagenních vláken a amorfni složky tvořené glykosaminoglykany (kyselina hyaluronová (HA), chondroitinsulfát (CS), keratansulfát), proteoglykany a strukturálními glykoproteiny. Proteoglykany se vážají na povrch molekuly kyseliny hyaluronové, a tvoří tak agregáty proteoglykanů (agregan), které jsou schopny vázat velké množství vody a chrupavce poskytují charakteristickou pružnost, hladkost a klouzavost.

Při degenerativním poškození chrupavky dochází postupně k převaze katabolických dějů, což má za následek nejen poruchy její architektury (až nakonec její úbytek), ale také narušení unikátních a pro fyziologii kloubu nezastupitelných vlastností. Osteoartrózu dnes vnímáme jako komplexní onemocnění postihující celý kloub, okolní měkké tkáně i pohybové řetězce, v nichž je pohybový segment zapojen (1). Součástí onemocnění je rovněž různě intenzivní zánětlivá reakce, které se účastní celá řada mediátorů a lytických enzymů (2, 3). V chrupavce postupně ubývá podíl proteoglykanů, a klesá tedy mimo jiné její schopnost vázat vodu. Chrupavka ztrácí pružnost a pevnost a začne se rozvláknovat, delaminovat a podléhat mechanickým vlivům, což vyúsťuje v její postupný úbytek (obr. 1) Právě na tyto patologické procesy původně měla cílit zde uváděná léčiva, dokonce

jako prekursorzy nebo zástupci extracelulární složky. Situace je však složitější.

## SYSADOA, DMOADs a sledování klinického efektu

Dnešní klinickou praxi si neumíme představit bez systematického sledování účinku léčebných strategií. Historicky se v souvislosti s perorálně užívanými látkami postupně navrhlo a opustilo několik koncepcí. Aktuálně se jim přiznává statut látek s pomalým nástupem účinku, který by však měl být déletrvající (SYSADOA = Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis). Efekt takové léčby můžeme sledovat pomocí různých skórovacích systémů (tab. 1).

Část výzkumníků je přesvědčena o tom, že některé z perorálních chrupavku ovlivňujících látek by mohly mít tzv. strukturu modifikující efekt. To znamená, že by mohly zpomalovat nebo dokonce zastavit rozvoj osteoartrózy, což dokládají pomocí moderních zobrazovacích metod (zvláště NMR – nukleární magnetická rezonance) anebo pomocí klinického kritéria, jakým je například oddálení potřeby implantace TEP (totální endoprotézy). Takové látky by směly být zařazeny do skupiny DMOADs (Disease-Modifying OsteoArthritis Drugs). Avšak do dnešních dnů není známa ani jedna, na které by se autority v dané oblasti shodly.

## Volba léčebné a preventivní strategie – doporučené léčebné postupy

V dnešní době se požaduje, aby lékař či fyzioterapeut postupoval u každého pacienta s ohledem na jeho individualitu, resp. s ohledem na „jeho konkrétní“ osteoartrózu. Odborné společnosti mu nabízí rozřazený seznam léčebných intervencí, které mohou být s určitým zjednodušením rozděleny na konzervativní léčbu, tedy režimová opatření, farmakologickou terapii a využití pomůcek a léčbu operační.

**Obr. 1.** Pyramida léčebných intervencí

Látky potenciálně ovlivňující kloubní mikroprostředí a chrupavku patří do skupiny „farmakologické terapie“, přestože jsou v řadě zemí považovány pouze za doplňky stravy (nutraceutika), a nikoli léčiva. Léčivé přípravky obvykle obsahují jen jednu účinnou látku (oproti mnohdy více-složkovým doplňkům stravy), zato procházejí procesem schválení pro klinické využití, a mají tak mimo jiné průkazné množství účinné látky v balení. Pacienti si většinou tento rozdíl neuvědomují.

## Látky k perorálnímu užití s potenciálně pozitivním vlivem na chrupavku a kloubní prostředí

### Chondroitinsulfát

Chondroitinsulfát (CS) je jednou z hlavních složek mezibuněčné hmoty chrupavky a je obsažen v agregátech proteoglykanů, které udávají mechanické vlastnosti chrupavky. Zástupcem je léčivý přípravek Condrosulf, který je podáván v denní dávce 800 mg po dobu 3 měsíců. Následuje tříměsíční pauza, po které je možno léčbu opakovat. Vstřebané součásti CS se akumulují v oblasti kloubní chrupavky, inhibují aktivitu katabolických enzymů, stimuluji biosyntetické děje, a tím zlepšují mecha-

**Obr. 2.** Artroskopický obraz chondropatie při osteoartróze kolena



nicko-elastické vlastnosti chrupavky. Některé studie ukazují, že CS inhibuje mediátory zánětlivého procesu při osteoartróze (3, 4). CS má tedy jak symptomatické účinky – úleva od bolesti, omezení počtu exsudativních epizod a zlepšení funkce kloubu, tak i účinky strukturu ovlivňující, jak dokumentuje Hochberg ve své metaanalýze (5). Data z dvouletého sledování více než 1 000 pacientů ukazují snížení úbytku kloubní chrupavky na rentgenovém snímku v porovnání s placebem o 0,13 mm (95 % CI = 0,06, 0,19) ( $P = 0,0002$ ). Pelletierova studie (6) s dvouletým sledováním úbytku kloubní chrupavky magnetickou rezonancí prokazuje lepší účinnost CS v porovnání s celecoxibem. Z toho vyplývá závěr, že CS má nejen symptomatický, ale částečně i strukturu ovlivňující (DMOADs) efekt. Řada dalších studií však zpochybňuje význam klinického efektu léčby a zejména příslušnost k DMOADs (7).

### Glukosaminsulfát

Glukosaminsulfát (GS) je solí glukosaminu fyziologicky přítomného v lidském těle. Glukosamin je k dispozici v několika formách: glukosaminsulfát, glukosamin-hydrochlorid nebo N-acetylglukosamin. V terapii osteoartrózy se ukazuje jako nejlepší jeho forma krystalického sulfátu (8). Na našem trhu je k dispozici např. jako Dona nebo Gool. Denní dávka je 1 500 mg a terapie trvá 1–3 měsíce. Komplexní mechanismus účinku ještě není zcela objasněn, avšak víme, že GS podporuje chondrocyty k tvorbě mezibuněčné hmoty a zároveň má antiflogistické účinky na kloub inhibicí IL-1  $\beta$  (interleukin 1 beta), čímž tlumí syntézu metaloproteináz, cyklooxygenázy-2 a dalších proteolytických enzymů (9).

Pro preskripci je v klinické praxi důležité mít na paměti, že užívání glukosaminu spolu s warfarinem může potencovat účinek tohoto kumari-

nového preparátu, a zvýšit tak INR (International normalized ratio) na rizikové hodnoty, jak dokumentují některé kazuistiky (10).

Existují studie prokazující analgetický efekt glukosaminsulfátu u gonartrózy (11), další studie naopak vyvracejí efektivitu GS jak samostatně, tak ve spojení s CS. Studie GAIT z roku 2006 uvádí, že jednotlivé léky ani jejich kombinace neposkytují příliš účinnou léčbu bolesti artrotického kolena (12). Ukázala však, že skupina se střední až závažnou bolestí může z kombinace těchto látek do určité míry profitovat. V jedné randomizované dvojitě zaslepené kontrolované studii dokonce prokázali nižší efekt kombinace CS a GS při šestiměsíční léčbě bolesti artrotického kolene v porovnání s placebem (13). Další dvouletá dvojitě zaslepená kontrolovaná studie prokázala prospěšné účinky kombinace CS a GS na bolest, ale tyto výsledky opět nedosáhly statistické významnosti (7). Heterogenita výsledků v klinických studiích se vysvětluje mimo jiné i technologickým postupem používaným při výrobě GS. Výrobky Rottapharm/Madaus dosahují ve většině studií lepších výsledků nežli výrobky ostatních firem (14). V současnosti se však zdá, že ani GS nesplňuje nároky látky, která by vedla alespoň ke střednímu efektu terapie u pacientů s osteoartrózou kolena či kyčle (15), případně v jiných anatomických lokalitách.

### Diacerein

Diacerein je výtažek z rebarbory, který je v České republice prodáván jako Artrodar. Doporučená denní dávka je 50 mg dvakrát denně. Účinek diacereinu je podobný jako u glukosaminsulfátu: inhibuje produkci a aktivitu IL-1  $\beta$ , dále pak podporuje produkci růstových faktorů, jako je TGF- $\beta$  (transformující růstový faktor beta), a tím stimuluje syntézu látek mezibuněčné hmoty chrupavky. Aktualizovaná metaanalýza Cochrane z roku 2014 hodnotící terapeutický efekt diacereinu u celkem 2 210 pacientů s osteoartrózou prokázala pouze malý klinický efekt na léčbu bolesti a omezený vliv na rychlost degenerace chrupavky (16). Oproti ostatním chondroprotektivům má diacerein častější výskyt závažnějších nežádoucích účinků, jako je hepatotoxicita nebo silné průjemy. Z tohoto důvodu vydal v roce 2014 Farmakovigilanční výbor Evropské lékové agentury doporučení

pro omezení používání diacereinu: ten by měl být používán jen k terapii pomalu progredující osteoartrózy kyčle a kolene u pacientů mladších 65 let, bez jaterního onemocnění, léčba by měla být započata poloviční dávkou a ukončena v případě výskytu průjmů či zhoršení jaterních funkcí (17).

### Piascledine

Piascledine je přípravek obsahující extrakt z avokáda a sójových bobů ve formě nezmýdelnitelných látek označovaných jako ASU (avocado-soybean unsaponifiables). Dávkování je 300 mg denně po dobu 3 měsíců, účinek by měl přetrvávat ještě po dobu dalších dvou měsíců. ASU snižují produkci IL-1, stimulují tvorbu kolagenu, zvyšují expresi PAI-1 (inhibitor plazminogenového aktivátoru) a podporují tvorbu TGF- $\beta$ , jak dokumentují in vitro studie (18, 19). Maheu v klinické studii dokonce prokazuje strukturu modifikující efekt na koxartrózu (20). Metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií zahrnující 664 pacientů s osteoartrózou favorizuje ASU vůči placebu v terapii bolesti s velikostí efektu 0,39 (95 % CI = 0,01–0,76,  $P = 0,04$ ), prokázán byl rovněž i vliv na funkční skóre (21). Použití Piascledinu pro léčbu osteoartrózy váhonosných kloubů může být doporučeno i vzhledem k jeho dobré toleranci a absenci výskytu závažných nežádoucích účinků.

### Metylsulfonylmetan

Metylsulfonylmetan (MSM) je látka, která je přítomna v pojivové tkáni. Její podávání je tudíž velmi bezpečné, uvádí se, že je možné podávat až 4 g denně (22). Má velmi zajímavou historii a v současnosti prožívá „boom“ v prevenci a terapii kloubních i mimokloubních nemocí pohybového aparátu, zvláště těch spojených s větší mechanickou zátěží.

Podle některých prací by MSM mohl ovlivňovat až 4 transkripční faktory a skrze ně se podílet nejen na regulaci metabolismu pojiva, zánětu či aktivity proteolytických enzymů, ale dokonce i při útlumu osteoklastogeneze (22, 23). Na druhou stranu existuje jen málo kvalitních klinických studií, které by podávání této látky, ať už samostatně, nebo ve směsi, doporučovalo (24). Proto nelze podávání této látky všeobecně doporučovat a bude nutné vyčkat na další kvalitně vedené studie.

## Současné postavení látek, které potenciálně cílí na kloubní chrupavku

Perorální látky ovlivňující kloubní mikroprostředí jsou vítanou možností terapie kloubních onemocnění zejména vzhledem k dobré snášlivosti a nízkému výskytu nežádoucích účinků i při dlouhodobém podávání. Jak dokumentují četné

klinické studie a jejich metaanalýzy, je však jejich klinický efekt omezený a zdaleka ne u všech pacientů přináší očekávanou úlevu. Přesto zůstávají nadále součástí komplexní doporučené terapie. Tyto látky je tedy možno zařadit do konzervativní léčby osteoartrózy ve všech jejích stupních a klinických projevech, avšak obecně se očekává, že z těchto látek budou spíše profitovat pacienti

s klinicky počínající či středně závažnou osteoartrózou, zatímco pacienti s výrazně pokročilou osteoartrózou a těžkou symptomatologií budou vděčnými kandidáty na kloubní náhradu či jiné definitivní operační řešení. Chybí také dostatečně silné a homogenní důkazy o tom, že by dlouhodobé podávání těchto látek bránilo vzniku či rozvoji degenerativních kloubních změn.

## LITERATURA

1. Gallo J, Osteoartróza. Praha: Maxdorf, 2014: 150.
2. Clouet J, Vinatier C, Merceron C, et al. From osteoarthritis treatments to future regenerative therapies for cartilage. *Drug Discov Today* 2009; 14: 913–925.
3. Iovu M, Dumais G, du Souich P. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 14–18.
4. Monfort J, Nacher M, Montell E, Vila J, Verges J, Benito P. Chondroitin sulfate and hyaluronic acid (500–730 kDa) inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *Drugs Exp Clin Res* 2005; 31: 71–76.
5. Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 28–31.
6. Pelletier J, Raynaud J, Beaulieu A, et al. SAT0454 In A Two-Year Double-Blind Randomized Controlled Multicenter Study, Chondroitin Sulfate Was Significantly Superior To Celecoxib at Reducing Cartilage Loss with Similar Efficacy at Reducing Disease Symptoms In Knee Osteoarthritis Patients. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 836.
7. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1459–1464.
8. Saengnipanthkul S, Waikukul S, Rojanasthien S, et al. Differentiation of patented crystalline glucosamine sulfate from other glucosamine preparations will optimize osteoarthritis treatment. *Int J Rheum Dis*, v tisku.
9. Shahine E, Elhadidi A. AB0776 Efficacy of Glucosamine Sulfate in Lowering Serum Level of Interleukin-1 $\beta$  in Symptomatic Primary Knee Osteoarthritis: Clinical and Laboratory Study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1061.
10. Knudsen JF, Sokol GH. Potential glucosamine-warfarin interaction resulting in increased international normalized ratio: case report and review of the literature and MedWatch database. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 540–548.
11. Kongtharvonskul J, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Woratanarat P, Thakkinstant A. Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Med Res* 2015; 20: 24.
12. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 795–808.
13. Roman-Blas JA, Castañeda S, Sánchez-Pernaute O, Largo R, Herrero-Beaumont G. CS/GS Combined Therapy Study Group. Combined Treatment With Chondroitin Sulfate and Glucosamine Sulfate Shows No Superiority Over Placebo for Reduction of Joint Pain and Functional Impairment in Patients With Knee Osteoarthritis: A Six-Month Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 77–85.
14. Kucharz EJ, Kovalenko V, Szántó S, Bruyère O, Cooper C, Reginster JY. A review of glucosamine for knee osteoarthritis: why patented crystalline glucosamine sulfate should be differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 997–1004.
15. Wandel S, Jüni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: 4675.
16. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes Moça Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2: CD005117.
17. Oddělení farmakovigilance, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Diacerein – další informace, 2014. Online. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/diacerein-dalsi-informace>
18. Boumediene K, Felisaz N, Bogdanowicz P, Galera P, Guillou GB, Pujol JP. Avocado/soya unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor beta1 and beta2 in cultured articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 148–156.
19. Henrotin YE, Sanchez C, Deberg MA, et al. Avocado/soybean unsaponifiables increase aggrecan synthesis and reduce catabolic and proinflammatory mediator production by human osteoarthritic chondrocytes. *J Rheumatol* 2003; 30: 1825–1834.
20. Maheu E, Cadet C, Marty M, et al. Randomised, controlled trial of avocado–soybean unsaponifiable (Piascledine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 376–384.
21. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 399–408.
22. Butawan M, Benjamin RL, Bloomer RJ. Methylsulfonylmethane: Applications and Safety of a Novel Dietary Supplement. *Nutrients* 2017; 9: 290.
23. Joung YH, Darvin P, Kang DY, et al. Methylsulfonylmethane Inhibits RANKL-Induced Osteoclastogenesis in BMMs by Suppressing NF- $\kappa$ B and STAT3 Activities. *PLoS One* 2016; 11: e0159891.
24. Gallagher B, Tjoumakaris FP, Harwood MI, Good RP, Cicotti MG, Freedman KB. Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents. *Am J Sports Med* 2015; 43: 734–744.