

Management osteoartrózy – konzervativní léčba

MUDr. Eduard Šťastný, Ph.D., prof. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA, MUDr. Theodoros Philippou

Klinika dětské a dospělé ortopedie a traumatologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Léčba osteoartrózy by měla být vždy komplexní a vycházet z důkladného klinického vyšetření postiženého kloubu s verifikací rentgenových známek artrotických změn. Autoři v přehledovém článku popisují možnosti konzervativní léčby onemocnění hyalinní chrupavky. Jejím hlavním cílem je zpomalení progresu patologického procesu, snížení bolestí, omezení kloubní ztuhlosti, zabránění vzniku deformit a tím i zlepšení kvality života nemocného.

Klíčová slova: osteoartróza, konzervativní léčba, nesteroidní antirevmatika, hyaluronová kyselina, SYSADOA.

Management of osteoarthritis – conservative treatment

Treatment of osteoarthritis should always be comprehensive and based on a thorough clinical examination of the affected joint with X-ray evidence of arthrotic changes. The authors in the review article describe the possibilities of conservative treatment of hyaline cartilage diseases. Its main goal is to slow the progress of the pathological process, reduce pain, reduce joint stiffness, prevent deformity and this improve the quality of life of the patient.

Key words: osteoarthritis, conservative treatment, non-steroidal anti-inflammatory drugs, hyaluronic acid, SYSADOA.

Úvod

Osteoartróza (OA) je nejčastějším onemocněním pohybového aparátu, postihuje až 15 % populace. Jedná se o primárně nezápálivé degenerativní kloubní onemocnění, při kterém dochází k poškození a odbourávání hyalinní chrupavky za současné remodelace subchondrální kosti s reakcí okolních měkkých tkání. Úbytek hyalinní chrupavky, skleróza subchondrální kosti, vznik cyst a osteofytů, hemostáza, zkrácení či elongace vazů a hypotrofie okolních svalů jsou biologickými následky změněné kloubní biomechaniky (1). Biomechanické změny (osové deformity) vedou k další progresi artrotického postižení. Je-li porušena rovnováha mezi procesem degradace a reparace, mluvíme zprvu pouze jen o chondromalácii. Již po 20. roce života lze na mikroskopické úrovni v kloubní chrupavce zastihnout první degenerativní změny. Incidence osteoartrózy exponenciálně

narůstá s věkem, postihuje 50–60 % jedinců starších 65 let, 90 % starších 75 let. Dominuje poškození kolena a kyčle. Incidence je vyšší u žen.

Vlastní problematika

Etiologie a patogeneze

Bezbolestný pohyb a správnou funkci kloubů zajišťuje hyalinní chrupavka. U zdravého člověka je tvořena ze 75 % vodou, z 5 % chrupavčitými buňkami (chondrocyty), které produkují zbylých 20 % mezibuněčné hmoty (matrix). S postupným úbytkem vody v matrix klesá i odolnost chrupavčité tkáně. K rozhodujícím procesům dochází na biochemické úrovni. Enzymatické pochody jsou ovlivněny prozánětlivými cytokiny IL-1 a TNF- α , které stimulují produkci tkáňově specifického aktivátoru plasminogenu v chondrocytech a buňkách synoviální výstelky (2). Metaloproteinázy

(kolagenáza, elastáza, stromelysin, katepsin β) aktivované vzniklým plasminem se významně podílejí na destruktivním procesu. IL-1 a TNF- α potlačují syntézu mezibuněčné hmoty chondrocyty (kolagen typu II a IX), současně ale stimulují syntézu kolagenu typu I a III. Efekt IL-6 nebyl doposud plně objasněn. Má protektivní význam stimulací chondrocytů k produkci tkáňového inhibitoru metaloproteináz a růstového faktoru TGF- β , současně se však podílí i na kloubní destrukci. U OA na metabolické úrovni řízené cytokiny tedy převládá inhibice syntézy matrix chondrocyty nad stimulací a degradace mezibuněčné hmoty metaloproteinázami nad reparací. Na podkladě změn hydrostatických sil kloubní chrupavka ztrácí pevnost, pružnost i odolnost ke střížným silám (Obr. 1, 2). To se projeví změnou struktury, tzv. chondromalácií (změknutím, fascikulací, ragádami až chondrálními defekty). Dojde-li k reakci v oblasti sub-

Obr. 1. RTG kyčelního kloubu – coxartróza 3. stupně



Obr. 2. RTG kolenního kloubu – gonartróza 3. stupně, varózní deformita



chondrální kosti a v okolních měkkých tkáních, mluvíme již o osteoartróze.

OA je dnes mnohými autory považována za aktivní proces v kontrastu s dříve uznávanou teorií o prostém stárnutí, degeneraci a opotřebení kloubního povrchu. U primární (idiopatické) OA doposud neznáme vyvolávající příčinu, polyartikulární forma je vázána geneticky. K rizikovým faktorům náleží hlavně nadváha, přetěžování kloubů a hypermobilita. Sekundární OA je podrobněji zanalyzována a vyvolávající příčiny jsou známy. Úrazy (intraartikulární zlomeniny, poranění menisků, poranění kloubní chrupavky, poškození zkřížených vazů, destrukce acetabulárního labra, poškození meziobratlových plotének), vrozené vývojové vady (VDK), aseptické nekrózy (Perthesova nemoc), metabolické vady (ochronóza, dna, chondrokalcinóza), krvácivé stavy (hemofilie), zánětlivá a systémová onemocnění (septická artritida, revmatoidní artritida, reaktivní artritida), neuropatie (Charcotův kloub) a některé endokrinní nemoci v případě podceňování či zanedbání léčby mohou vést k významným sekundárním kloubním změnám.

Diagnostika

Mezi nejčastější subjektivní příznaky náleží bolest (zprvu startovací, pozátěžová – následně i klidová), pocit ztuhlosti, drásky a omezení hybnosti. Chrupavka je tkáň bez cévního i nervového zásobení. Bolesti tedy vznikají na úrovni inervovaného kloubního pouzdra, synoviální výstelky a periostu při kostní hyperemii doprovázené vznikem mikrofraktur a subchondrálních kostních cyst. Typickým morfologickým projevem vyššího stadia OA jsou produktivní změny ve formě tvorby kostních výrůstků (osteofytů).

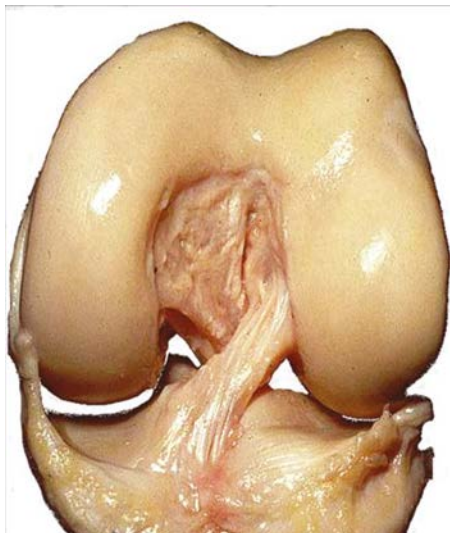
Klouby ztrácejí ušlechtilý tvar, zmenšuje se rozsah aktivní i pasivní hybnosti. Poškození kloubních vazů a hypotrofie až atrofie okolních svalů vede ve vyšších stádiích k progresi deformit, k pocitům nestability a nejistoty při chůzi. OA jako primárně nezápalečlivé kloubní onemocnění může být doprovázeno i významnou alterací funkce při dekompenzaci procesu – známkami nebakteriálního zánětu. Pro synovitidu svědčí výrazná progresie bolesti, lokální elevace teploty postiženého kloubu, otok měkkých tkání, přítomnost kloubního výpotku a omezení rozsahu hybnosti. Známku nejtěžšího stupně OA jsou klidové noční bolesti.

Vedle pečlivě odebrané anamnézy, fyzikálního vyšetření se stanovením rozsahu aktivní a pasivní hybnosti, by mělo být provedeno u všech pacientů standardní rentgenové vyšetření postiženého kloubu ve 2 projekcích (3). Hodnocení podle Kellgrena-Lawrence popisuje stupeň artrotických změn a nepřímou slouží i k indikaci jednotlivých terapeutických postupů. Zcela typickými rentgenovými změnami jsou zúžení kloubní štěrbiny, skleróza subchondrální kosti, výskyt subchondrálních cyst a přítomnost kostních výrůstků (Obr. 3). Provedení snímků kolenního kloubu v zátěži upřesní míru destrukce hyalinní chrupavky – zúžení kloubní štěrbiny (Obr. 4). Stanovení mechanické osy na dlouhém rentgenovém formátu celé dolní končetiny nám umožní změřit tíži valgózní nebo varózní deformity kolena a stanovit míru korekce při případném provedení vysoké tibiální osteotomie. Sonografické vyšetření má nízkou senzitivitu i specifitu. Výpočetní tomografie s případnou 3D rekonstrukcí má opodstatnění pouze u těžkých pórůzových deformit nebo při podezření na

Obr. 3. Artroskopické zobrazení kondylů kolenního kloubu: a) zdravá kloubní chrupavka, b) chondromalacie II. stupně dle Ficata po parciální menisektomii, c) chondromalacie IV. stupně dle Ficata – těžká artróza



Obr. 4. Preparát nepoškozeného kolenního kloubu – lesklá intaktní hyalinní chrupavka



aseptickou kostní nekrózu hlavice stehenní kosti. Magnetická rezonance je indikována u chondrálních defektů, osteochondrálních lézí, při suspekci na poranění zkřížených vazů, menisků a acetabulárního labra. Artroskopie kolene je nej přesnější diagnostickou metodou s možností mininvazivního ošetření celé řady kloubních afekcí (Obr. 5). Scintigrafie kostní tkáně vypovídá o metabolické aktivitě kosti a k diagnostice OA se nepoužívá.

Výsledky běžných laboratorních vyšetření při kompenzaci procesu nejsou klinicky přínosné, slouží jen k vyloučení zánětlivého procesu. V séru lze ve stopových množstvích detekovat látky vznikající destrukcí kolagenu II. typu (pyridinolin, C-propeptid), proteoglykanů (keratansulfát), hladinu proteáz a jejich inhibitorů (kolagenáza, stromelyzin) a hladiny cytokinů (TNF- α , TGF- β).

Obr. 5. Peroperační nález těžké gonartrózy při preparaci k implantaci totální endoprotézy – defektní kloubní chrupavka, osteofyty, známky synovitidy



Konzervativní léčba při postižení kloubní chrupavky

V počátečních stádiích dominuje nefarmakologická léčba. Racionální strava s dostatkem bílkovin a vitaminů (korekce hmotnosti – optimální BMI < 25) s přiměřenou pohybovou aktivitou mohou podstatně zpomalit progresi onemocnění (Tab. 1). Pohyb přispívá ke zpevnění svalů, podílí se i z části na výživě hyalinní chrupavky a oddaluje vznik kloubních kontraktur a deformit. Mezi optimální pohybové aktivity náleží chůze (krátké vycházky do 20 minut 2x denně), plavání, jízda na kole a rotopedu. Pouze při dekompenzaci OA je doporučen klidový režim, použití opěrných a protetických pomůcek pak i u vyšších stádií kloubní destrukce (vycházková hůl, francouzské hole, podpažní berle, ortézy). Z fyzikální léčby je vhodná magnetoterapie, elektroléčba, vysokovýkonová laseroterapie, kryoterapie a akupunktura.

SYSADOA

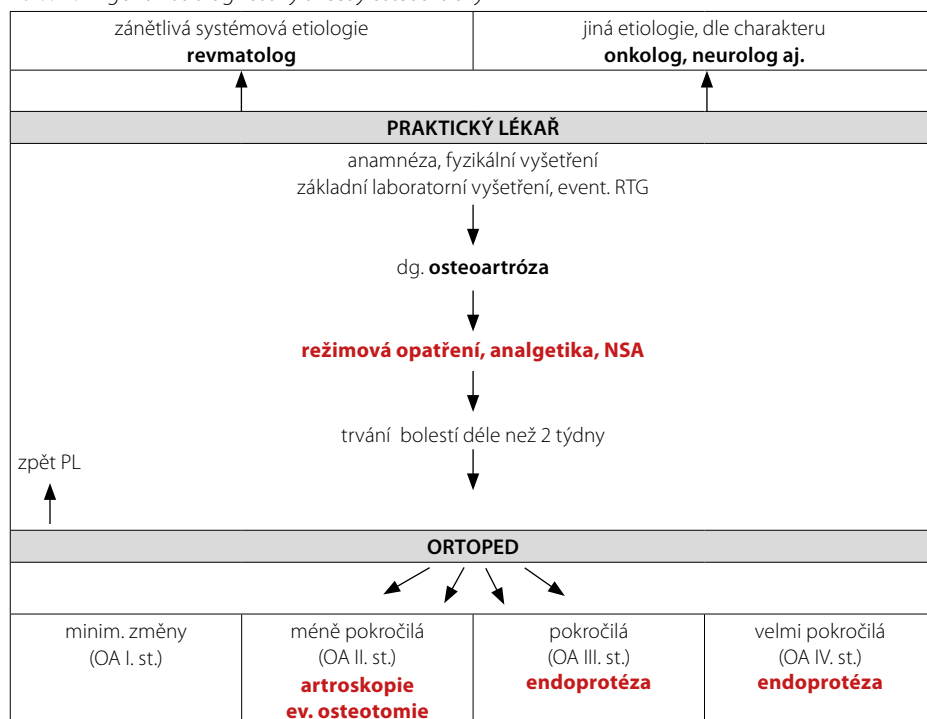
Mezi pomalu působící léky u OA (SYSADOA, dříve chondroprotektiva) náleží glukosamin sulfát, chondroitin sulfát, diacerein, piacledine a kyselina hyaluronová. Jedná se o látky z části tělu vlastní, užívají se 2–3 měsíce, jejich nástup účinku je opožděný – přetrvává však až 2 měsíce po jejich vysazení. Hlavním klinickým efektem léčby je snížení bolestí a případné zlepšení funkce postiženého kloubu. Velkou

předností je minimum nežádoucích účinků a v případě užívání nesteroidních antirevmatik redukce jejich dávky.

Glukosmanin sulfát

Glukosamin sulfát (GS) je látka tělu vlastní, derivát přirozeně se vyskytujícího aminomonosacharidu glukosaminu. Jde o chemicky čistou substanci o molekulové hmotnosti 456 Da. Inkorporuje se do polysacharidů (glykosaminoglykanů), které mají v hyalinní chrupavce schopnost vázat vodu a tím zlepšovat její pružnost. Vyskytuje se i v synoviální kloubní tekutině. V gastrointestinálním traktu se z 90 % vstřebává, biologická dostupnost je 26 %, výhodou je vysoký tropismus k chrupavce. V České republice je registrován jako lék, bývá však i součástí řady doplňků stravy, nezřídka v kombinaci s chondroitin sulfátem. Léky jsou vždy posouzeny a registrovány SÚKL, jejich složení a účinnost jsou garantovány. Doporučená perorálně podávaná denní dávka by neměla být nižší než 1 500 mg. GS je esenciálním substrátem pro biosyntézu proteoglykanů chondrocyty, zvyšuje genovou expresi PG, má účinky antikatabolické na úrovni inhibice enzymů destrukčních chrupavky, stimuluje adhezi chondrocytů k fibronectinu. Byl potvrzen i systémový protizánětlivý efekt. Nežádoucí vedlejší účinky hodnocené ve studiích byly jen nezávažné a minimální, nepřekračující četností aplikaci placeba.

Tab. 1. Algoritmus diagnostiky a léčby osteoartrózy



Již v 80. letech 20. století v dvojité slepé klinické studii autoři srovnávali analgetický efekt ibalginu a GS u pacientů s unilaterální artrózou kolenního kloubu. Ibalgin měl výrazně rychlejší nástup účinku, analgetický efekt GS v 8. týdnu léčby byl signifikantně vyšší. V jiné studii GS testovaný 3 měsíce oproti piroxicamu byl účinnější. Po ukončení terapie byli pacienti sledováni ještě 2 měsíce. Zatímco efekt GS přetrvával (tzv. carry-over efekt) (4), bolest se u skupiny léčené pouze piroxicamem zvyšovala. Prokázání strukturu modifikujícího efektu (žádného nebo minimálního úbytku kloubní chrupavky při podání léčivé látky) naráží na problém standardizace měření výšky kloubních štěrbin zobrazovacími metodami. Doposud byla provedena řada klinických studií, ze kterých vyplynuly optimistické závěry. V časopisu Lancet autoři zhodnotili sestavy 212 pacientů (5). Studie trvala 3 roky, byla měřena šířka kloubní štěrbinou metodou digitalizace s počítačovým vyhodnocením podle Dacrea u pacientů užívajících kontinuálně 1 500 mg GS denně versus placebo. Ve skupině léčených placebem došlo k zúžení kloubní štěrbin v průměru o 0,31 mm, ve skupině léčené GS zúžení prokázáno nebylo. Ke snížení bolesti a zlepšení funkce kloubu postačuje intermitentní podání, při kontinuálním užívání je akceptován strukturu modifikující efekt (6). Evropská liga proti revmatismu (EULAR) hodnotí preparát pozitivně a doporučuje jej pro léčbu osteoartrózy kolenního kloubu (7). V USA dominuje glukosamin hydrochlorid, jehož biologická dostupnost je však 3x nižší než u GS.

Chondroitinsulfát

Chondroitin sulfát (CS) je sulfatovaný glykosaminoglykan, polymer disacharidových jednotek složených z N-acetyl D-galaktosaminu a kyseliny D-glukuronové. CS se rychle, ale poměrně málo vstřebává, biologická dostupnost je pod 12 %. Je získáván z bovinních průdušnic, ale i z prasečích či žraločích chrupavek. Má stejně jako GS vysoký tropismus k chrupavce. Optimální perorální denní dávka by měla dosahovat alespoň 800 mg. Léčba CS je naprosto bezpečná, počet nežádoucích účinků je minimální a odpovídá placebu. CS se podílí na zvýšení syntézy proteoglykanů, snižuje apoptózu chondrocytů, snižuje také aktivitu proteináz a má přímý protizánětlivý efekt. V seriózních klinických studiích byl popsán strukturu modifikující efekt.

Při analýze 8 randomizovaných, placebem kontrolovaných studií byl prokázán středně velký analgetický efekt. Ve velké, multicentrické, randomizované studii GAIT provedené v USA na pacientech s bolestivou gonartrózou byl analgetický efekt větší než u placeba pouze u pacientů s iniciálně větší bolestí, ještě více pak byla účinná kombinace GS s CS (8). V jiné dvojité slepé, randomizované, placebem kontrolované studii u pacientů s bolestivou artrózou drobných ručních kloubů vedlo podání CS k signifikantnímu zmenšení bolesti a zlepšení funkce těchto kloubů. Signifikantní rozdíl byl patrný od 4. týdne a přetrvával i po ukončení léčby. Téměř veškerá data byla získána ve studiích s přípravkem Condrosulf. EULAR ve svých doporučeních akceptuje CS jako účinný lék u osteoartrózy (7).

Diacerein

Diacerein je výtažek z rebarbory, z chemického hlediska se jedná o derivát kyseliny anthracenkarboxylové. Společně se svým metabolitem rheinem inhibuje IL-1, TNF- α , kolagenázu a chemotaxi prozánětlivých buněk. Dále snižuje produkci volných kyslíkových radikálů. Stimuluje syntézu endogenních prostaglandinů a tím nepůsobuje gastrotoxiciu. Byl prokázán analgetický, antipyretický a protizánětlivý účinek trvající 6–8 týdnů po přerušení léčby. V jedné želatinové kapsli je obsaženo 50 mg účinné látky, užívá se 2x denně vždy po hlavním jídle, doba podávání by neměla být kratší než 6 měsíců. Poměrně častým nežádoucím účinkem je zrychlení střevní pasáže, proto během prvních 2–4 týdnů je doporučováno užívání pouze jedné kapsle denně. Při dlouhodobém podávání by každých 6 měsíců mělo být provedeno laboratorní vyšetření včetně jaterních testů a vyšetření moči.

Dle závěrů metaanalýzy 19 randomizovaných klinických studií z hlediska ovlivnění funkce kloubu byl lepší účinek diacereinu oproti placebu, v porovnání s NSA byl účinek diacereinu srovnatelný. Nebyly však zjištěny signifikantní rozdíly v účinnosti diacereinu a NSA na bolest při skončení léčby, na konci sledování s odstupem několika týdnů po vysazení léků analgetický účinek přetrvával pouze po diacereinu. U OA kyčelního kloubu v tříleté randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii ECHODIAH v souboru 507 nemocných byl též prokázán strukturu modifikující efekt (9).

Piascledine

Piascledine se získává z výtažku frakcí olejů z avokáda a sóji. Tato látka inhibuje IL-1, stimuluje syntézu kolagenu, stimuluje expresi TGF- β na chondrocytech, redukuje produkci stromelyzinu, IL-6 a prostaglandinů (PG E2). Optimální perorální denní dávka by měla dosahovat 300 mg. Jedná se o bezpečný lék s minimem nežádoucích účinků.

Metaanalýza 4 klinických studií potvrdila střední účinnost piascledinu při redukcí bolesti a zlepšení funkce kloubů (10). Efektivnější bylo podání u nemocných s gonartrózou než s koxartrózou.

Kyselina hyaluronová

Vysoká koncentrace kyseliny hyaluronové (KH) v nitrokloubní synoviální tekutině a chrupavce je základní podmínkou pro správnou funkci kloubů. Díky viskoelastickým a lubrikačním vlastnostem dochází k bezbolestnému pohybu. V průběhu artrózy se snižuje kvalita této látky. Významnou vlastností injekčně nitrokloubně podané KH (tzv. viskosuplementace) je schopnost indukovat syntézu endogenní kyseliny hyaluronové, a to chrupavčitými buňkami i buňkami kloubní výstelky. Další účinky jsou protizánětlivé (inhibice IL-1, inhibice PG E2, inhibice chemotaxe a fagocytózy granulocytů a monocytů, snížení aktivity metaloproteináz), protibolestivé (snížení interakce substance P s receptory) a strukturumodifikující (zpomalení strukturální progresu osteoartrózy, snížení apoptózy chondrocytů). Podle molekulární hmotnosti ji dělíme na KH s nízkou hmotností (hyaluronan sodný: 0,5–0,7 mil. Da), se střední hmotností (0,8–1,5 mil. Da) a s vysokou hmotností (tzv. hylany: více než 1,5 mil. Da). Podle původu pak na živočišné a bakteriální. Optimální hodnota molekulární hmotnosti z hlediska klinického účinku není známa. Mezi preparáty s různou molekulární hmotností nebyl v účinnosti v kvalitních klinických studiích zjištěn žádný signifikantní rozdíl, u hylanů byl popsán vyšší výskyt synovitidy. Dlouhodobější klinický efekt byl prokázán po aplikaci KH ve srovnání s kortikosteroidy. Standardní metodou je instilace hyaluronátu do kolena u II.–III. stupně artrózy podle klasifikace Kellgrena-Lawrence při intenzivní bolesti a nedostatečném účinku či intoleranci NSA (s částečnou úhradou zdravotní pojišťovnou). Aplikaci v sérii 3–5 injekcí KH s nízkou molekulární hmotností vždy s odstupem 1 týdne, nebo

pouze jediné injekce hylanu, by měl provádět specialista (ortoped, revmatolog), který zcela ovládá tuto techniku léčby a má pro ni na svém pracovišti adekvátní podmínky. Při dekompenzaci OA se doporučuje nejprve odstranit výpotek, současně minimalizovat zánět intraartikulárním podáním glukokortikoidu a léčbu KH zahájit s časovým odstupem jednoho až dvou týdnů.

V databázi Cochrane na podkladě zpracování 40 randomizovaných, dvojitě zaslepených studií došlo 5–13 týdnů po poslední injekci KH ke snížení bolesti o 28–52 % a zlepšení funkce kolenního kloubu o 9–23 % s velmi malým počtem nežádoucích účinků (11). Účinnost KH byla stejná jako u NSA, efekt byl však dlouhodobější než po aplikaci glukokortikoidů. U I. stupně gonartrózy (na RTG bez výskytu osteofytů) byl v klinických studiích prokázán u KH protizánětlivý i strukturu modifikující efekt, u IV. stupně při úplné destrukci hyalinní chrupavky instilace postrádá logické i odborné zdůvodnění. Intraartikulární podání KH do jiných kloubů by měla být striktně individuální za současného použití ultrazvuku. Není hrazena ze všeobecného zdravotního pojištění.

Další doplňky stravy s možným účinkem na metabolismus kloubní chrupavky

Kolagen a kolagenní hydrolyzát

Pojivové tkáně pohybového aparátu jsou tvořeny převážně kolagenem. Již svatá Hildegarda z Bingenu v roce 1175 popisovala blahodárný účinek kolagenu na lidský organismus a doporučovala jej obzvláště při onemocnění kloubů. Jednalo se o vývary z vepřových a telecích nožiček, které obsahovaly kolagen v denaturované (tepelně zpracované) formě. Ve většině doplňků stravy je však kolagen typu I a II ve formě nedenaturované, jehož vliv na výživu kloubů nebyl doposud prokázán. Ve velmi malých množstvích po perorálním podání však může působit ve střevě kladně na imunitní systém a utlumovat průběh autoimunitní reakce organismu namířené proti vlastním tkáním (např. u revmatoidní artritidy). Rozdílná situace je však u enzymaticky hydrolyzovaného kolagenu. Jedná se o velmi složitý a několikastupňový proces, jehož výsledkem je směs aminokyselin odpovídající původnímu přírodnímu kolagenu s vysokou koncentrací glycinu a prolinu. Nízkomolekulární peptidy jsou

Tab. 2. Účinek analgetik/NSA

Lék	Analgetický efekt	Antipyretický efekt	Protizánětlivý efekt
Celecoxib	++++	+++	+++
Phenylbutazone, piroxicam	+++	+++	++++
Ibuprofen, naproxen	++++	+++	++++
Indometacin	+++	++++	++++
Paracetamol	+++	+++	marginální
Aspirin	+++	+++	+++

velmi dobře rozpustné ve vodě a mají vynikající vstřebatelnost gastrointestinálním traktem. V 7 klinických studiích bylo prokázáno, že se perorálně podané značené (14-C) kolagenní peptidy kumulují v kloubní chrupavce a stimulují chondrocyty k syntéze kolagenu typu II. Optimální jsou kolagenní peptidy s molekulovou hmotností asi 3000 Da v denní dávce nejméně 3000 mg. V dvojitě zaslepené, randomizované, kontrolované studii byla prokázána symptomatická účinnost na bolest oproti placebo obdobné síly jako u NSA, nebyl však zjištěn žádný rozdíl ve vlivu na funkci postiženého kloubu. Konzumace NSA poklesla během léčby o 40 % (12). I dlouhodobá aplikace je zcela bezpečná, bez nežádoucích účinků. Mezi látky podporující metabolismus bílkovin a zlepšující vstřebávání minerálů náleží vitamin C a BioPerine (extrakt z pepřovníku černého).

Metylsulfonylmetan (MSM)

Studie potvrzují dobrou vstřebatelnost a využitelnost síry v MSM obsažené při tvorbě bílkovin, tedy i podílu jeho účinku na správné struktuře a funkci kloubní chrupavky. Jedná se o látku bezpečnou, netoxickou, zažívacím traktem velmi dobře tolerovanou.

Boswellia serrata (BS)

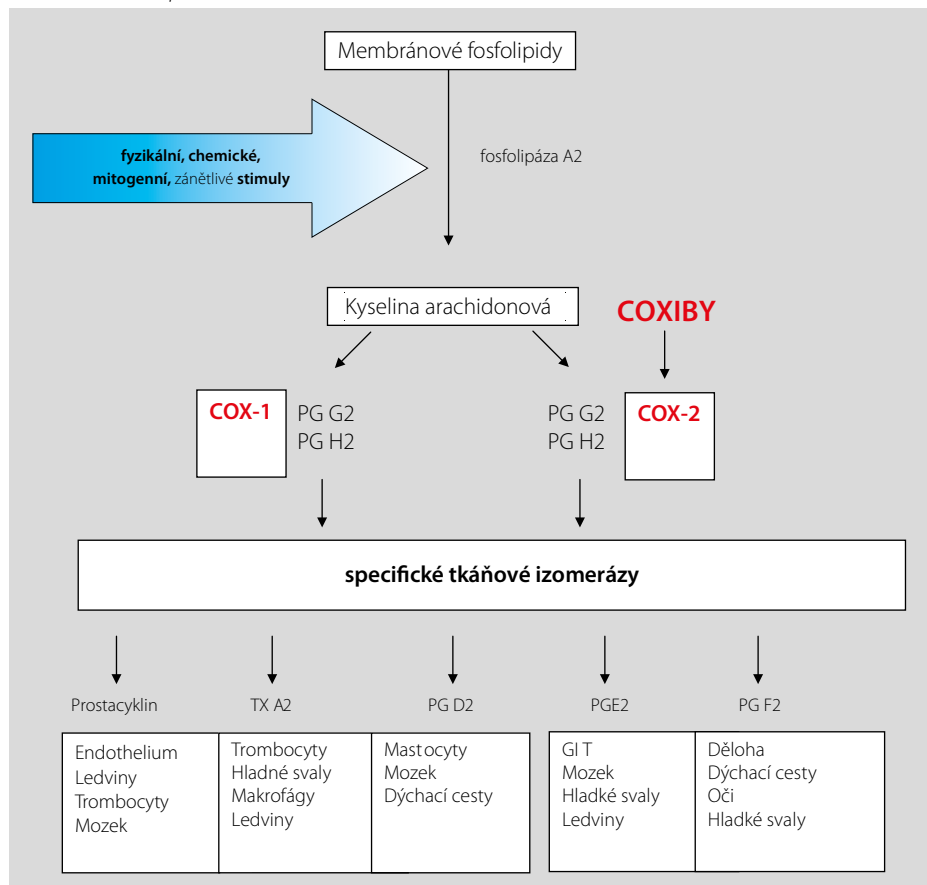
Extrakt z kůry exotického stromu snižuje bolest kloubů a má protizánětlivý účinek. Boswellové kyseliny ovlivňují biosyntézu leukotrienů v neutrofilních granulocytech inhibicí 5-lipoxygenázy, ale neovlivňují aktivitu 12-lipoxygenázy a cyclooxygenázy. V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii na 30 pacientech s gonartrózou jedinci užívající BS pocítovali zmenšení bolesti, snížení otoků a zlepšení funkce kolenního kloubu. V klinickém testu byly získány slibné výsledky u pacientů s revmatoidní artritidou, chronickým zánětem střev, vředovou kolitidou, Crohnovou nemocí, bronchiálním astmatem a peritumorálními otoky

mozku. BS byla dobře tolerována. Obdobný efekt má i indický zázvor (*curcuma longa*).

Analgetika, nesteroidní antirevmatika a opioidy

V případě selhávající nefarmakologické léčby lze doporučit příznaky ovlivňující léky s rychlým účinkem – analgetika, nesteroidní antirevmatika (NSA), opioidy a glukokortikoidy. Jako analgetikum první volby je doporučován paracetamol, bezpečný lék s dobrým analgetickým a antipyretickým účinkem (Tab. 2). Pokud je efekt paracetamolu nedostatečný, jsou vhodnou skupinou NSA (lékem první volby u dekompenzace OA), která snižují bolest, tlumí zánět a působí antipyreticky. NSA zmírňují známky zánětu tím, že ovlivňují syntézu prostaglandinů, avšak neovlivňují jeho příčinu. Svým mechanismem účinku zasahují do fyziologických funkcí jiných orgánů, proto by jejich podání mělo být časově omezené, do odeznění známek zánětu (Obr. 7). Dlouhodobé podávání NSA zvyšuje rizika toxicity obzvláště u starších a polymorbidních pacientů. U antiflogistického účinku se uplatňuje také inhibice tvorby volných kyslíkových radikálů, lysosomální aktivity neutrofilů, produkce a antagonizace cytokinů a leukotrienů. Aplikace NSA ve formě mastí a gelů je bezpečná, u vyšších stadií OA je lokální efekt často nedostatečný. Při velmi silných bolestech nevladatelných NSA a při vysokém riziku komplikací jsou vhodným lékem opioidy (tramadol, fentanyl). Analgetika a opioidy pouze snižují bolest, ale nepůsobí protizánětlivě. Některá NSA mají negativní vliv na metabolismus chondrocytů (salicyláty, indometacin), vhodnější jsou proto ta bezpečnější (surgam, diclofenac). Přednost by měla mít NSA s krátkým poločasem (ibuprofen, diclofenac), počáteční dávka by měla být co nejnižší. Určitá reziduální bolestivost je ochranným mechanismem před nepřiměřeným zatěžováním kloubu. Je-li důvod užívat NSA delší dobu, pak rozhodně není vhodné tyto léky začleňovat do pravidelné

Tab. 3. Schéma působení NSA na biochemické úrovni



denní medikace (vhodná nárazová aplikace při bolestech dle potřeby – „on demand“).

Moderní dělení NSA souvisí s jejich afinitou k cyklooxygenázám (COX), enzymu odpovědnému za syntézu prostaglandinů (13). PG jsou tvořeny na místě zánětu za účasti indukovatelné cyklooxygenázy (COX-2), jejich klinickým projevem je bolest, otok, hyperemie a elevace lokální teploty. Za fyziologických podmínek jsou tvořeny PG i v žaludku, zde mají protektivní účinek na žaludeční sliznici. Dále regulují agregaci krevních destiček a mikrocirkulaci v ledvinách (Tab. 3). Na těchto složitých biochemických procesech se podílí cyklooxygenáza konstituční (COX-1). Neselektivní „starší“ NSA inhibují v různém poměru oba izoenzymy, což souvisí s významným benefitem, ale bohužel i s nezanedbatelnou toxicitou. Ideálními léky se zdály být selektivní COX-2 inhibitory (coxiby), které však neovlivňují COX-1, nepůsobí tedy antiagregačně, z čehož vyplývá závažný protrombogenní účinek (kardiovaskulární toxicita) (14). U neselektivních inhibitorů i při krátkodobém podání hrozí riziko gastropatie (15), eneropatie, analgetické nefropatie, krvácivých stavů a bronchokonstrikce. Méně častými nežádoucími účinky jsou hepatopatie, poruchy

krvetvorby a alergická reakce. Důležitým faktem je vazba NSA na plazmatické bílkoviny, ze kterých mohou vytěšňovat jiné léky (antikoagulanty – warfarin, antidiabetika, sulfonamidy). V literatuře je popsán i vliv snižující účinek antihypertenziv.

Glukokortikoidy

Intraartikulární aplikace glukokortikoidů je plně indikována při exacerbaci OA s přítomností výpotku po jeho odstranění. U nejrozšířenějších (betamethason, methylprednisolon) je účinek relativně krátkodobý (2–4 týdny), existují však i látky s dlouhodobějším účinkem (triamcinolon). V kvalitních klinických hodnoceních je efekt léčby velmi rychlý a dobrý, nedochází při něm však ke zlepšení funkce. Z důvodu rizika poškození hyalinní chrupavky při jejich časté aplikaci je doporučena četnost maximálně 3–4 injekcí za rok, nejdříve však po 6 týdnech od poslední instilace.

Nově zkoušené metody regenerační medicíny

Plazma bohatá na krevní destičky

Autologní kondicionovaná plazma obohacená o trombocyty (ACP) se získává odstředěním

(centrifugací) cca 15 ml vlastní krve. Destičky se uvnitř cév krevního oběhu vyskytují v neaktivní formě, avšak dostanou-li se mimo cévní řečiště, okamžitě se aktivují a začnou produkovat látky bílkovinné povahy (růstové faktory: PDGF AB a BB, TGF β , IGF, EGF, VEGF, bFGF) (16). Tím je nastartován proces hojení v daném místě. Předpokládá se, že tato směs má schopnost podporovat migraci a proliferaci buněk, syntézu kolagenu a angiogenezi. Vhodnou indikací je méně pokročilá OA u mladších pacientů, ještě lepšího efektu je dosaženo u nemocí z přetížení (entezopatie a tendopatie). Velmi prospěšnou se zdá být aplikace ACP po abrazivní artroskopické terapii u chondropatie a chrupavčitých defektů v oblasti kolenního kloubu. Cerza a kol. popisují při gonartróze dokonce lepší účinnost 4 injekcí ACP ve srovnání se 4 aplikacemi kyseliny hyaluronové (17). Velmi zajímavými se zdají být preparáty kombinující ACP a kyselinu hyaluronovou (Cellular Matrix).

Mesenchymální kmenové buňky

Kmenové buňky se získávají z kostní dřeni, tukové tkáně nebo z periferní krve. Mají protizánětlivý účinek, někteří autoři hovoří o účinku regeneračním. Po odběru jsou buňky izolovány, koncentrovány a následně pouze v jedné dávce aplikovány intraartikulárně, méně často periartikulárně (1×10^8 kmenových buněk) (18). Metoda naráží na problém adheze mesenchymálních kmenových buněk do místa chondrálních defektů, docílení jejich správné diferenciace s dostatečnou dobou přežití (chondrocytů), ale i udržení proregeneračního nitrokloubního prostředí v průběhu a po ukončení léčby.

Klinické výsledky u nově zkoušených metod regenerační medicíny doposud nejsou konzistentní. Naznačují slibný léčebný potenciál, avšak nebyla jednoznačně prokázána efektivita dle principů medicíny založené na důkazech.

Závěr

Velmi významnou a často podceňovanou ze strany pacientů i lékařů je u léčby osteoartrózy prevence, edukace a režimová opatření. Vlastní léčba by měla obsahovat metody konzervativní (nefarmakologické, farmakoterapie), v případě potřeby i postupy chirurgické. Jako analgetikum první volby je doporučován paracetamol. SYSADOA jsou moderní bezpečné preparáty, které zlepšují metabolismus kloubní

chrupavky. Při kontinuálním užívání v dostatečné denní dávce mají některá z nich strukturu modifikující efekt, zpomalují tedy progresi osteoartrózy. Analgetickým a protizánětlivým účinkem přispívají k omezení abúzu nesteroidních antirevmatik, jejichž gastrotoxická

a kardiotoxická může vést až k fatálním následkům. Nesteroidní antirevmatika by neměla být užívána pravidelně, ale pouze dle potřeby při výraznějších bolestech nereagujících na analgetika a při projevech synovitidy. Kloubní punkce s odstraněním výpotku a intraartiku-

lární instilací glukokortikoidu patří do rukou ortopeda nebo revmatologa. Moderní metody regenerativní medicíny budou zcela jistě s postupujícím výzkumem nabývat na významu a v budoucnosti upozadí operační postupy včetně umělých náhrad kloubních povrchů.

LITERATURA

1. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Therapeutic targets in osteoarthritis: from today to tomorrow with new imaging technology. *Ann Rheum Dis* 2003; Suppl 62: 79–82.
2. Pelletier JP, Dibattista JA, Roughley P, Mccollum R, Martel-Pelletier J. Cytokines and inflammation in cartilage degradation. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 545–568.
3. Bellamy N, Kirwan J, Boers M. Recommendations for a core set of outcome measures for phase III clinical trials in knee, hip and hand osteoarthritis. Consensus development at OMERACT III. *J Rheumatol* 1997; 24: 799–802.
4. Lequesne M, Brand K, Bellamy N. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1994; Suppl. 41: 65–71.
5. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LS, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 251–256.
6. Pavelka K, Gatterová J, Olejárová M, et al. Glucosamine sulphate use and delay of progression of knee OA: 3 years, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2113–2123.
7. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee OA: report of ESCISIT. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145–1155.
8. 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.
9. Dougados M, Nguyen M, Berdah L. Evaluation of structure modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: A three year placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2539–2547.
10. Appelboom T, Schuermans J, Verbruggen G, et al. Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo-controlled study. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 242–247.
11. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; April 19 th: CD005321.
12. Pavelka K, Bečvář R, Böhmová J, et al. Dvojité slepé, randomizovaná, placebem kontrolovaná, multicentrická studie ověřující účinky přípravků Geladrink Forte u pacientů s osteoartrózou kolena. *Ortopedie* 2008, 1: 2–7.
13. Vane LR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 231: 232–235.
14. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–1528.
15. Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY. Gastrointestinal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 1153–1158.
16. Chang KV, Hung CY, Aliwarga F, et al. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95: 562–575.
17. Cerza F, Carni S, Carcangiu A, et al. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med* 2012; 40: 2822–2827.
18. Jo CH, Lee YG, Shin WH, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. *Stem cells* 2014; 32: 1254–1266.