

Postavení SYSADOA v léčbě osteoartrózy

Medicína po promoci 3/2016
06.10.2016 14:34
Autor: MUDr. Jirí Slíva, Ph.D.

SOUHRN

Látky řazené mezi chondroprotektiva se přes počáteční skepsi k jejich účinku staly nedílnou součástí doporučených léčebných postupů pro osteoartrózu. Jejich účinek spočívá jednak v ovlivnění struktury chrupavky, jednak v ovlivnění vlastních patofyziologických pochodů. V článku jsou ve zkratce popsány nejvýznamnější mechanismy účinku jednotlivých zástupců. Ty jsou aktuálně v ČR k dispozici nejenom ve formě léčivých přípravků, ale též doplňků stravy, což může být spojeno s rizikem kvantitativní diskrepance mezi deklarovaným a skutečným množstvím účinné látky.

Klíčová slova: SYSADOA, chondroprotektiva, osteoartróza, chrupavka, chondroitin sulfát, kyselina hyaluronová, glukosamin, diacerein, ASU

SUMMARY

Despite the initial scepticism, substances belonging to chondroprotectives became an indivisible component of therapeutic guidelines in osteoarthritis. Their effect is based on the cartilage structure modification and/or on the modulation of pathophysiological processes of the disease. The article briefly deals with the most relevant mechanisms of action of respective representative molecules. Currently, these are available both in form of registered drugs and food supplements in the Czech Republic. However, as their availability in food supplements may be associated with the risk of quantitative discrepancy between declared and real amount of the active pharmaceutical ingredient, we should recommend them cautiously.

Keywords: SYSADOA, chondroprotectives, osteoarthritis, cartilage, chondroitin sulfate, hyaluronic acid, glucosamine, diacerein, ASU

Osteoartróza představuje chronické onemocnění kloubů postihující chrupavku, subchondrální kost, menisky a periartikulární měkkou tkáň. Vzhledem k demografickému stárnutí populace postihuje stále větší počet osob. Možností, jak vylepšit stavbu, a tedy i funkčnost chrupavčité tkáně, přitom rozhodně není mnoho. Z preventivních opatření lze hovořit jednak o uvážlivém zatěžování kloubního systému, jednak o suplementaci chondroprotektivy, která je rovněž součástí platných terapeutických doporučení.

Terapeutické možnosti zahrnují především analgetika (zejména paracetamol) a nesteroidní antiflogistika, velký rozmach v posledních letech nicméně zažívají látky řazené mezi symptomatické pomalu působící léčiva u osteoartrózy neboli SYSADOA (symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis), jež zahrnují jak prekursory komponent mezibuněčné hmoty chrupavky (chondroitin sulfát, glukosamin, kyselinu hyaluronovou), tak cytokinové modulátory (diacerein, výtažek z avokáda a sójových bobů [ASU]). Vzhledem k poměrně stále čerstvým zjištěním, že látky z první uvedené podskupiny disponují celou řadou dalších účinků (ovlivnění aktivity metaloproteináz, modulace zánětu, antioxidační vlastnosti aj.),¹ je toto dělení dnes spíše orientační a pozbývá na významu.² S odkazem na výsledky studií publikovaných v poslední době začaly být ke skupině SYSADOA přiřazovány i bisfosfonáty,

nehydrolyzovatelná analoga anorganického pyrofosfátu, jež zaujímají pevné místo primárně v léčbě osteoporózy.³ Ukázalo se, že bisfosfonáty jsou schopny inhibovat aktivitu metaloproteináz (zabraňují tedy degradaci kolagenu) a současně mohou mít i mírné analgetické účinky, třebaže přesná podstata těchto vlastností zůstává ne zcela objasněna.⁴

Terapeutické využití látek ze skupiny SYSADOA se dnes již opírá o výsledky řady klinických studií a metaanalýz, které byly podkladem pro aktuálně platná terapeutická doporučení společnosti European League Against Rheumatism (EULAR)^{5,6} i národních odborných společností. Vzhledem k době prezentace těchto doporučení logicky nemohla být reflektována uvedená doporučení ohledně diacereinu a stejně tak ani některá novější klinická data.

Samotné poškození chrupavky a zánět synovie při osteoartróze jsou důsledkem prozánětlivě působících cytokinů (interleukinů 1 β [IL-1 β] či tumor nekrotizujícího faktoru alfa [TNF α]), enzymů s proteolytickou aktivitou (matrixových metaloproteináz) a enzymů se zánětlivou aktivitou (cyklooxygenázy [COX] či syntázy oxidu dusnatého [NO syntáza]), které v konečném důsledku vedou k aktivaci a k translokaci nukleárního faktoru κ B (NF- κ B) do oblasti příslušných promotorů. Ukázalo se, že chondroitin sulfát, tedy zástupce první uváděné podskupiny SYSADOA, je schopen zabránit postupnému zúžení kloubní štěrbiny společně s omezením otoku kloubu a tvorby výpotku. Tento účinek se vysvětluje jeho inhibičním působením na translokaci NF- κ B, přičemž současně je poukazováno i na ovlivnění kinázových cest, včetně mitogenem aktivované proteinkinázy (mitogen-activated protein kinase, MAPK) či proteinu c-Jun. Pouze připomeňme, že chondroitin sulfát je fyziologickou součástí proteoglykanů obsažených v mezibuněčné hmotě chrupavky (v tzv. agrekanu). Po perorálním podání se štěpí na fragmenty o různé molekulové hmotnosti, které se po vstřebání akumulují v kloubní chrupavce.

O příznivém, protizánětlivém působení **chondroitin sulfátu** svědčí i prokázaný pokles tvorby prostaglandinu PGE₂ u nemocných s revmatoidní artritidou.⁷ Obdobných studií lze v dosud publikované literatuře nalézt jistě více. Lze však uzavřít, že i navzdory dosud popsaným mechanismům účinku chondroprotektiv, jmenovitě chondroitin sulfátu, není ještě vše zcela objasněno. I přesto však víme, že např. výše zmíněná translokace nukleárního faktoru na úrovni synoviocytů může být inhibována i v případě jeho indukce interleukinem IL-1 β až o 67 % v přítomnosti chondroitin sulfátu; obdobný účinek se týká i makrofágů.⁸

Ve skupině výhradních cytokinových modulátorů vzbudilo v předloňském roce menší rozruch doporučení Evropské lékové agentury (European Medicines Agency, EMA) ohledně **diacereinu**. Jeho aktivní metabolit rhein tlumí tvorbu a aktivitu prozánětlivých interleukinů (např. IL-1 β indukující NF- κ B), které hrají významnou roli při vzniku zánětu a rozpadu kloubní chrupavky; současně zvyšuje produkci transformujícího růstového faktoru – transforming growth factor, TGF. Stimuluje syntézu komponent matrix chrupavky (proteoglykanů, glykosaminoglykanů a kyseliny hyaluronové). Diacerein byl přehodnocován z pohledu objektivního průkazu jeho terapeutické účinnosti ve vztahu k možným rizikům. Evropská léková agentura (EMA/544268/2014) konstatuje, že přínosy z jeho užívání sice převažují nad možnými riziky, nicméně současně upravuje doporučení týkající se jeho podávání. Z důvodu rizika vzniku průjmu by jím neměly být léčeny osoby starší 65 let (což představuje vzhledem k prevalenci onemocnění u starších osob poměrně výrazně limitující skutečnost). Počáteční dávka by měla být právě z důvodu průjmu poloviční oproti dávce běžné (tj. 50 mg denně namísto 100 mg denně) a v případě průjmu by měl být diacerein zcela vysazen. Současně EMA zakazuje užívání přípravků s obsahem diacereinu u osob s probíhajícím onemocněním jater nebo s

takovým onemocněním v osobní anamnéze. Sledování hodnot jaterních testů je doporučováno i během léčby diacereinem.

Glukosamin sulfát je základem pro syntézu glykosaminoglykanů (např. kyseliny hyaluronové). Inhibuje enzymy klíčové pro destrukci artrotické chrupavky – kolagenázy a fosfolipázy A₂. Chrání chondrocyty před škodlivými vlivy terapie nesteroidními antiflogistiky nebo před působením některých cytokinů (IL-1, TNF). Zvyšuje stupeň sulfatace chrupavky, což má význam pro udržení jejích fyziologických vlastností. Podporuje ukládání kalcia do kosti. Prostřednictvím inhibice tvorby volných radikálů účinkuje i protizánětlivě.

Kyselina hyaluronová (HA) je fyziologicky tvořena řadou buněk, přičemž nejvýznamněji se na její syntéze podílejí fibroblasty, keratinocyty a chondrocyty. Zvýšená tvorba je ovlivněna celou řadou faktorů a působků, mezi jinými např. i transformujícím růstovým faktorem β_1 (TGF β_1), který podporuje expresi mRNA pro syntázu kyseliny hyaluronové.⁹ Ještě výraznější účinek je možné pozorovat při podání destičkového růstového faktoru (platelet derived growth factor, PDGF) a v menší míře i endotelového růstového faktoru (endothelial growth factor, EGF).¹⁰ Pro molekulu hyaluronátu bylo na povrchu různých typů buněk identifikováno šest specifických struktur, přičemž mezi nejlépe popsáné a nejlépe charakterizované dnes patří CD44 a RHAMM (CD168). Předpokládá se, že oba tyto receptory zasahují do procesu migrace nádorových buněk, ovlivňují jejich invazivitu, adhezivitu či proliferaci; RHAMM není na rozdíl od CD44 transmembránovým proteinem, na buněčnou membránu je napojen zvenčí a může tak snadno interagovat s přítomnými glykosaminoglykany. Vedle buněčné migrace urychluje G2 fázi a M fázi buněčného cyklu a podporuje novotvorbu cév. Zatímco nízkomolekulární kyselina hyaluronová ji podporuje, vysokomolekulární kyselina hyaluronová ji naopak inhibuje, a to jak na úrovni ovlivnění migrace, tak i ovlivněním proliferace samotných endoteliálních buněk.¹¹

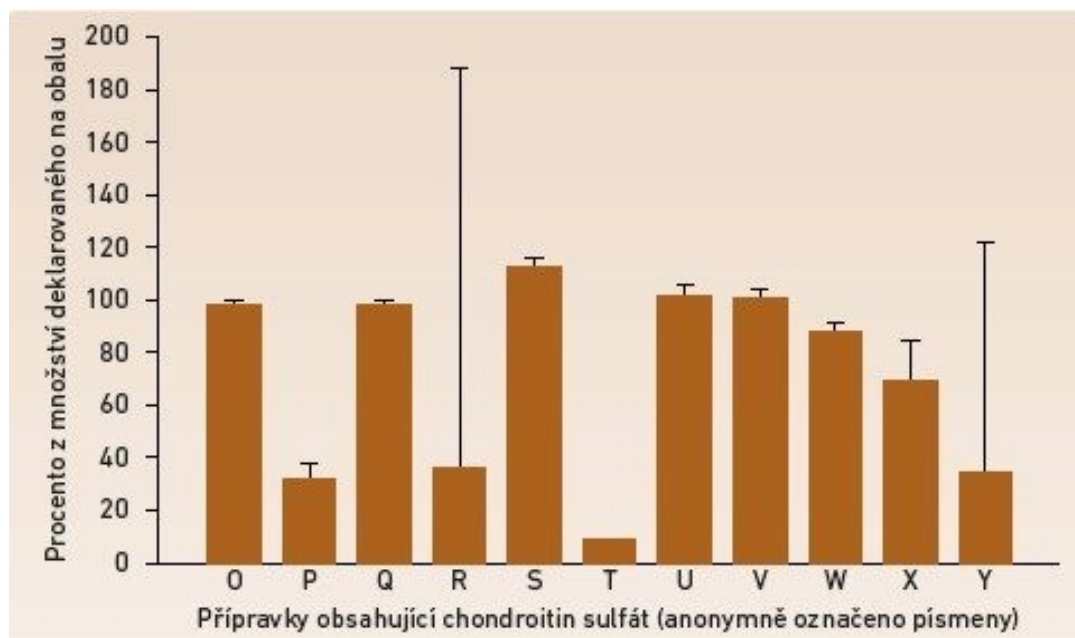
U onemocnění s převažující složkou zánětu je možné pozorovat zvýšenou vaznost monocytů periferní krve k hyaluronátu. Ukázalo se, že aktivita těchto buněk přímo koreluje s aktivací receptorů pro hyaluronát na jejich povrchu, a sice s receptory CD44 a TLR4. Navíc zatímco nízké frakce hyaluronátu vedly ke zvýšené tvorbě prozánětlivě působícího interleukinu IL-6 a monocyty chemoatrahujícího proteinu MCP-1, v případě vysokomolekulárního hyaluronátu nebyl analogický výsledek pozorován.¹² Právě výše popsaná interakce s receptory CD44 vede k aktivaci leukocytů, zejména pak k chemoatrakci makrofágů.¹³ Ve studii *in vitro* byl prokázán příznivý vliv nízkomolekulárního hyaluronátu na aktivaci a maturaci dendritických buněk za přítomnosti zánětu.¹⁴ Z hlediska osteoartrózy je přirozeně klíčový příznivý vliv na chrupavku, a to jak ve smyslu zachování jejího objemu, tak i ve smyslu zamezení vzniku jejích defektů.¹⁵

Látkou, která do běžné klinické praxe pronikla teprve nedávno, je **ASU**, což je označení pro nezmýdelnitelný podíl avokádového a sójového oleje, jemuž je přisuzován inhibiční vliv na působení interleukinu IL-1, stimulační působení na tvorbu kolagenních vláken chondrocyty a stimulace subchondrálních osteoblastů.^{16,17} Kromě toho však zeslabuje i účinky TNF α a expresi cyklooxygenázy-2 (COX-2) a inducibilní syntázy oxidu dusnatého (iNOS).¹⁸ Vedle těchto účinků byla zaznamenána snížená tvorba interleukinu IL-1 v chondrocytech, zvýšená exprese PAI-1 (frakce inhibující aktivátor plasminu se vztahem k lézím chrupavky u osteoartrózy) nebo zvýšená exprese TGF β u bovinních chondrocytů, jemuž jsou připisovány anabolické účinky na chrupavku.^{19,20} Nejnověji je v souvislosti s užíváním ASU z hlediska potlačení zánětlivé reakce akcentován inhibiční vliv na expresi genů pro IL-1 β , TNF α , IL-6, COX-2 a IL-8 prostřednictvím modulace nukleárního faktoru NF- κ B.²¹

ZÁVĚR

Obecně platí, že léčba osteoartrózy musí být komplexní, tj. zahrnující jak přístupy nefarmakologické, tak i farmakoterapii, a to s vědomím, že bohužel nejsme schopni nemocným nabídnout vyléčení *ad integrum*. Léčivé látky ze skupiny SYSADOA nicméně svým mechanismem účinku, který teprve v posledních letech začínáme poznávat a chápat, představují zajímavou terapeutickou modalitu. Jejich zřejmou nevýhodou je však pomalý nástup účinku (ve srovnání s analgetiky), tato nevýhoda je však alespoň částečně kompenzována přímým ovlivněním vlastního patologického procesu. Podmínkou je zde i vysoká adherence k léčbě, což právě v léčbě osteoartrózy může být limitujícím faktorem.

Na trhu jsou aktuálně dostupné i mnohé přípravky deklarující příznivý účinek na kloubní chrupavku, třebaže průkaz jejich účinku na klinické úrovni není příliš přesvědčivý. Situaci komplikuje i nabídka řady doplňků stravy, které sice obsahují některé z výše uvedených chondroprotektiv, ovšem ne vždy deklarované množství účinné látky uvedené na jejich obalu odpovídá skutečnosti, což potvrzuje mj. např. srovnávací analýza doplňků stravy s obsahem chondroitin sulfátu na americkém trhu (**obr. 1**).



Obr. 1 Vyjádření procenta obsahu účinné látky oproti deklarovanému množství v potravinových doplňcích v USA. Upraveno podle odkazu 22.

Napříč přípravky byl pozorován výrazný rozptyl zjištěného množství oproti deklarovanému množství na obalu, přičemž analogická situace se týkala i přípravků s obsahem glucosamin hydrochloridu.²² Bohužel obdobné negativní zkušenosti s doplňky s obsahem chondroitin sulfátu pocházejí i z České republiky, kdy množství účinné látky v jednotlivých přípravcích oproti deklarovanému množství dosahovalo následujících hodnot: 0,4 %, 5,3 %, 140 %, 7,3 %, 44,4 %, 31,7 %, 95,9 %, 94,8 %, 87,5 % a 13,3 %.²³

LITERATURA

1. du Souich P, Garcia AG, Verges J, Montell E. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. *J Cell Mol Med* 2009;13:1451–1463.

- 2.** du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther* 2014;142:362–374.
- 3.** Permy M, Guede D, Lopez-Pena M, et al. Comparison of various SYSADOA for the osteoarthritis treatment: an experimental study in rabbits. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16:120.
- 4.** Fujita T, Ohue M, Fujii Y, et al. Analgesic and chondroprotective effects of risedronate in osteoarthritis assessed by electroalgometry and measurement of collagen type II fragments in urine. *J Int Med Res* 2008;36:932–941.
- 5.** Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:377–388.
- 6.** Merashly M, Uthman I. Management of knee osteoarthritis: an evidence-based review of treatment options. *J Med Liban* 2012;60:237–242.
- 7.** Iovu M, Dumais G, du Souich P. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(Suppl 3):S14–S18.
- 8.** Uebelhart D. Clinical review of chondroitin sulfate in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(Suppl 3):S19–S21.
- 9.** Tanimoto K, Suzuki A, Ohno S, et al. Effects of TGF-beta on hyaluronan anabolism in fibroblasts derived from the synovial membrane of the rabbit temporomandibular joint. *J Dent Res* 2004;83:40–44.
- 10.** Campo GM, Avenoso A, Campo S, et al. Differential effect of growth factors on hyaluronan synthase gene expression in fibroblasts exposed to oxidative stress. *Biochemistry (Mosc.)* 2007;72:974–982, 4.
- 11.** Rooney P, Kumar S, Ponting J, Wang M. The role of hyaluronan in tumour neovascularization (review). *Int J Cancer* 1995;60:632–636.
- 12.** Yamawaki H, Hirohata S, Miyoshi T, et al. Hyaluronan receptors involved in cytokine induction in monocytes. *Glycobiology* 2009;19:83–92.
- 13.** Taylor KR, Gallo RL. Glycosaminoglycans and their proteoglycans: host-associated molecular patterns for initiation and modulation of inflammation. *FASEB J* 2006;20:9–22.
- 14.** Termeer CC, Hennies J, Voith U, et al. Oligosaccharides of hyaluronan are potent activators of dendritic cells. *J Immunol* 2000;165:1863–1870.
- 15.** Wang Y, Hall S, Hanna F, et al. Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:195.

- 16.** Ernst E. Avocado-soybean unsaponifiables (ASU) for osteoarthritis – a systematic review. *Clin Rheumatol* 2003;22:285–288.
- 17.** Cake MA, Read RA, Guillou B, Ghosh P. Modification of articular cartilage and subchondral bone pathology in an ovine meniscectomy model of osteoarthritis by avocado and soya unsaponifiables (ASU). *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8:404–411.
- 18.** Au RY, Al-Talib TK, Au AY, et al. Avocado soybean unsaponifiables (ASU) suppress TNF-alpha, IL-1beta, COX-2, iNOS gene expression, and prostaglandin E2 and nitric oxide production in articular chondrocytes and monocyte/macrophages. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:1249–1255.
- 19.** Boumediene K, Felisaz N, Bogdanowicz P, et al. Avocado/soya unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor beta1 and beta2 in cultured articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 1999;42:148–156.
- 20.** Lippiello L, Nardo JV, Harlan R, Chiou T. Metabolic effects of avocado/ soya unsaponifiables on articular chondrocytes. *Evid Based Complement Alternat Med* 2008;5:191–197.
- 21.** Ownby SL, Fortuno LV, Au AY, et al. Expression of pro-inflammatory mediators is inhibited by an avocado/soybean unsaponifiables and epigallocatechin gallate combination. *J Inflamm (Lond)* 2014;11:8.
- 22.** Adebowale AO, Cox DS, Liang Z, Eddington ND. Analysis of glucosamine and chondroitin sulfate content in marketed products and the Caco-2 permeability of chondroitin sulfate raw materials. *J Am Nutr Assoc* 2000;3:37–44.
- 23.** Volpi N, Maccari F. Hodnocení chondroitin sulfátu v potravinových doplňcích v České republice (evaluation of chondroitin sulfate in Czech Republic food supplements). *Farmakoterapie* 2008;4:418–421.