

Současný stav viskosuplementace v léčbě osteoartrózy

Prof. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA | Ortopedická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Trč T. Současný stav viskosuplementace v léčbě osteoartrózy. *Farmakoterapie* 2012;8(6):???-???

Pojmem viskosuplementace označujeme intraartikulární podávání kyseliny hyaluronové (HA) za účelem zlepšení reologických parametrů v kloubech postižených artrózou. Přípravků HA je na trhu k dispozici celá řada – jednotlivé přípravky se mezi sebou liší především svojí molekulovou hmotností, původem, kinetikou a délkou trvání účinku. Přípravky HA mají účinky přímé (promazávání, hydratace, neutralizace volných radikálů, zakrytí nociceptorů) a nepřímé, zprostředkované aktivací receptoru CD44 (protizánětlivé působení, indukce syntézy endogenní HA a proteoglykanů). Jako nejúčinnější se přitom jeví vysokomolekulární přípravky živočišného původu.

Klíčová slova

viskosuplementace, kyselina hyaluronová, molekulová hmotnost

Summary

Trč T. Current use of viscosupplementation in the treatment of osteoarthritis. *Farmakoterapie* 2012;8(6):???-???

The concept of viscosupplementation refers to intra-articular administration of hyaluronic acid (HA) to improve the rheological parameters in joints affected by osteoarthritis. There are many HA-containing preparations in the market, differing mainly in their HA molecular weight, origin, kinetics, and duration of effect. HA-containing preparations have both direct (lubrication, hydration, neutralization of free radicals, covering of nociceptors) and indirect effects. Indirect effects are mediated through the activation of CD44 receptor (anti-inflammatory action, induction of synthesis of endogenous HA and proteoglycans). High-molecular-weight preparations of animal origin appear to be the most effective.

Key words

viscosupplementation, hyaluronic acid, molecular weight

Viskosuplementaci lze chápat jako obnovení fyziologických reologických poměrů v artrótickém kloubu prostřednictvím nitrokloubní aplikace roztoku kyseliny hyaluronové (HA). Nitrokloubní injekce je přitom možné podávat do kterýchkoliv kloubů (nejlépe do nosných) s různým účinkem.

Na trhu existuje celá řada přípravků HA, jež se mezi sebou liší především molekulovou hmotností (MW), původem a chemickými modifikacemi. Přípravky s nízkou MW mají < 700 kDa, přípravky se střední MW mají 800 – 1 500 kDa a přípravky s vysokou MW mají > 1 500 kDa. Přípravky HA mohou být získávány extrakcí z kohoutích hřebínků či z pupečníku nebo pomocí biotechnologií (bakteriální kultury s přesně definovaným rozsahem MW). Obecně lze říci, že účinnost přípravků živočišného původu bývá vyšší. Chemická modifikace znamená vytvoření křížových vazeb stabilizujících chemické vazby. U vysokomolekulárních přípravků HA vede stabilizace chemických vazeb k vysoké viskozitě, což někdy může indukovat jejich imunogenitu. Naopak nízkomolekulární přípravky bývají častěji bez modifikace (jedná se o zlomky přirozené HA), jejich podávání proto bývá provázeno pouze minimálním výskytem imunogenity či alergických reakcí.

Různé přípravky HA mají také různou kinetiku a nitrokloubní poločas. Roztoky HA s nízkou MW se v kloubu udrží přibližně 10 hodin, roztoky s vysokou MW asi 13 hodin a roztoky s velmi vysokou MW (včetně roztoků s chemickými modifikacemi) až 40 hodin. Roztoky s delším poločasem se vyznačují také delším působením – např. u přípravků HA s velmi vysokou MW může účinek v kloubu přetrvávat až několik měsíců.

Co se týká konkrétních přípravků HA, mezi produkty živočišného původu s nízkou MW bez modifikace patří Hyalgan či Hyalart, se střední MW např. Orthovisc a s vysokou MW a křížovými vazbami Synvisc One. Zástupci biotechnologicky vyráběných přípravků bez modifikace jsou Sinovial (nízká až střední MW) či Hyalubrix a Ostenil (střední až vysoká MW), přípravkem s křížovými vazbami je Durolane (nízká až střední MW).

Mechanismus účinku viskosuplementačních roztoků je ovlivněn jejich viskozitou, hydrofilitou a též působením na

tabulka 1 Ovlivnění primárního sledovaného ukazatele – intenzity bolesti (WOMAC dotazník A) v průběhu 26 týdnů léčby (Podle 1)

	Průměrná výchozí hodnota (SE)	Průměrná hodnota ve 26. týdnu (SE)	Odhadnutá změna	Rozdíl mezi skupinami (SE)	Hodnota p
Hylan G-F 20	2,30 (0,038)	1,43 (0,060)	-0,84 (0,060)	-0,15 (0,076)	0,047
Placebo	2,25 (0,036)	1,59 (0,058)	-0,69 (0,058)		

receptory CD44. Viskozita úzce souvisí s MW a koncentrací, ovlivňuje průnik do buněk a má přímý vztah ke klinické účinnosti (čím vyšší viskozita, tím vyšší primární – mechanická účinnost přípravku). Hydrofilita umožňuje fixaci tekutiny v kloubu a ovlivňuje elektrický náboj a vstřebávání (tj. dobu účinnosti HA v kloubu). Receptory CD44 jsou specifické receptory pro HA, které se vyskytují na synovialocytech i na dalších buňkách v těle. Po jejich aktivaci dochází k tvorbě endogenní HA a proteoglykanů s následnou úpravou poměrů v kloubu, snižuje se také apoptóza chondrocytů. Mimoto vede aktivace receptorů CD44 k protizánětlivému působení (inhibice chemotaxe a fagocytózy, inhibice syntézy a účinku prozánětlivých působků). Největší měrou aktivují receptory CD44 fragmenty HA s nízkou až střední MW (500 – 1 500 kDa). Při aplikaci vysokomolekulárních přípravků HA jsou tyto receptory aktivovány až po určitém intervalu, v tomto případě však jejich aktivace trvá déle, což je výhodné. K dalším účinkům přípravků HA patří neutralizace volných radikálů a mechanické zakrytí nociceptorů, jež vede k subjektivně pocívanému snížení bolesti.

Viskosuplementace, jako terapeutická restaurace vnitřního prostředí v patologických kloubech při osteoartróze, byla poprvé popsána dr. E. A. Balazsem. Později bylo zjištěno, že již od 2. decennia se reologické vlastnosti synoviální tekutiny (elasticita, viskozita) postupně zhoršují, čímž se snižuje její ochranný vliv na chrupavku, která je následně poškozována. Podkladem zhoršování vlastností synoviální tekutiny je pokles interakcí mezi molekulami HA – ta se rozštěpuje na menší molekuly, klesá její MW i koncentrace a zvyšuje se obsah tekutiny v kloubu (zvýšený počet molekul působí osmoticky).

Koncept viskosuplementace byl původně postaven na lubrikačních účincích HA, tj. na zlepšení kluznosti kloubních ploch. Později ovšem bylo prokázáno, že viskosuplementace může vést i k viskoindukci, tj. navození tvorby endogenní HA. Z tohoto hlediska by se mohlo zdát výhodnější použití přípravků s nižší MW, při jejichž podání začíná viskoindukce okamžitě. Nízkomolekulární přípravky HA však mají nižší mechanický účinek, proto je výhodnější použít vysokomolekulárních přípravků – tyto přípravky díky

tabulka 2 Ovlivnění sekundárních sledovaných ukazatelů – intenzity bolesti při chůzi (WOMAC dotazník A) a celkového hodnocení pacientem a lékařem v průběhu 26 týdnů léčby (Podle 1)

	Skóre ve 26. týdnu		Odhadovaný OR (placebo/hylan G-F 20)	
	Hylan G-F 20 (počet/podíl pacientů)	Placebo (počet/podíl pacientů)	Ve 26. týdnu	V průběhu 26 týdnů
Bolest při chůzi (WOMAC dotazník A)				
Žádná	17 (13,7 %)	13 (10,1 %)	0,56 (95% CI: 0,35–0,92) p = 0,022	0,64 (95% CI: 0,45–0,91) p = 0,013
Mírná	45 (36,3 %)	39 (30,2 %)		
Středně těžká	41 (33,1 %)	42 (32,6 %)		
Těžká	11 (8,9 %)	19 (14,7 %)		
Extrémní	1 (0,8 %)	4 (3,1 %)		
Celkové hodnocení pacientem				
Velmi dobré	9 (7,3 %)	2 (1,6 %)	0,51 (95% CI: 0,31–0,82) p = 0,005	0,69 (95% CI: 0,50–0,96) p = 0,029
Dobré	33 (26,6 %)	27 (20,9 %)		
Uspokojivé	50 (40,3 %)	54 (41,9 %)		
Špatné	21 (16,9 %)	31 (24,0 %)		
Velmi špatné	2 (1,6 %)	3 (2,3 %)		
Celkové hodnocení lékařem				
Velmi dobré	13 (10,5 %)	8 (6,2 %)	0,56 (95% CI: 0,34–0,93) p = 0,025	0,71 (95% CI: 0,50–0,99) p = 0,041
Dobré	37 (29,8 %)	31 (24,0 %)		
Uspokojivé	38 (30,6 %)	38 (29,5 %)		
Špatné	22 (17,7 %)	34 (26,4 %)		
Velmi špatné	5 (4,0 %)	6 (4,7 %)		

svému výraznému mechanickému působení, dostavujícím se v první fázi, poskytují pacientům téměř okamžitou úlevu, přičemž ve druhé fázi, kdy dojde k naštěpení molekul HA na odpovídající MW, se projevuje léčebný účinek zprostředkovaný receptory CD44.

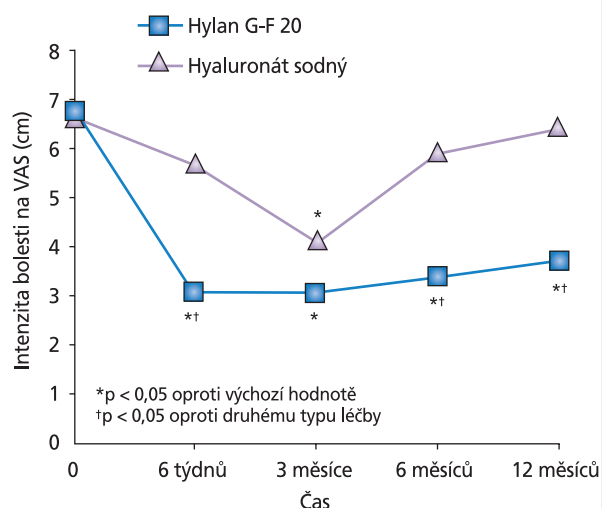
Jako první lék určený pro viskosuplementaci byl použit přípravek Synvisc (účinná látka hylan G-F 20). Jedná se o přípravek živočišného původu (je získáván z kohoutích hřebínků), který obsahuje křížové řetězové deriváty hyaluronanu o vysoké MW (6 000 kDa), čímž se velmi podobá tekutině ve zdravém kloubu (ve zdravém kloubu činí MW HA 6 000 kDa, zatímco při osteoartróze klesá přibližně na 1,9 kDa). Tento přípravek má dvě složky – 80 % tvoří složka tekutá (hydrofilní, viskózní) a 20 % složka gelová (elastická, ve vodě nerozpustná, působící jako shock-absorber).

S přípravky Synvisc a Synvisc One byla – na rozdíl od jiných výše uvedených přípravků HA – dosud provedena celá řada klinických studií, které objektivně hodnotily jejich účinnost a bezpečnost. Jako komparátory byly v těchto studiích využity placebo, nesteroidní antirevmatika, kortikosteroidy i jiné přípravky obsahující HA.

Jednou z nejvýznamnějších byla studie Chevalliera a spol.,¹ jejímž cílem bylo posouzení účinnosti a bezpečnosti jednorázově intraartikulárně aplikovaného hylanu G-F 20 (Synvisc One) v léčbě pacientů se symptomatickou primární gonartrózou. Do této 26týdenní multicentrické randomizované dvojité zaslepené studie bylo zařazeno 253 nemocných s bolestivou primární osteoartrózou kolena, kteří byli rozděleni do dvou skupin. První skupina pacientů byla léčena jednou 6ml injekcí hylanu G-F 20, ve druhé skupině bylo nemocným podáno placebo. Primárním sledovaným ukazatelem byla změna skóre bolesti (WOMAC dotazník A – Western Ontario and McMaster Universities) v průběhu 26 týdnů sledování; k sekundárním sledovaným ukazatelům patřily změna skóre bolesti při chůzi (WOMAC dotazník A1) a ovlivnění fyzické funkce (WOMAC dotazník C), celkové hodnocení pacientem (PGA) a lékařem (COGA) či procento responderů podle kritérií OMERACT-OARSI (Outcome Measures in Rheumatology, Osteoarthritis Research Society International). Na konci sledování bylo u pacientů léčených hylanem G-F 20 zjištěno signifikantní zmírnění bolesti ve srovnání s placebem (tabulka 1). Léčba hylanem G-F 20 byla účinnější také z hlediska ovlivnění bolesti při chůzi a z hlediska celkového hodnocení pacientem i lékařem (tabulka 2). V míře ovlivnění fyzické funkce a v procentu responderů podle kritérií OMERACT-OARSI nebyly mezi oběma skupinami zjištěny statisticky významné rozdíly. Hylan G-F 20 byl dobře snášen a nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky.

Dalším významným klinickým hodnocením byla studie Ramana a spol.,² jejímž cílem bylo porovnat účinnost hylanu G-F 20 a hyaluronátu sodného u nemocných s gonartrózou. Jednalo se o 12měsíční paralelně uspořádanou jednoduše zaslepenou studii, které se zúčastnilo 392 pacientů s osteoartrickou bolestí kolena. Ti byli léčeni injekcemi hylanu G-F 20 (přípravek Synvisc One) 1x za 3 týdny,

obrázek 1 Změna intenzity bolesti na VAS v průběhu 12měsíčního sledování (Podle 2)



nebo injekcemi hyaluronátu sodného (přípravek Hyalgan) 1x za 5 týdnů; nemocní byli sledováni v intervalech 6 týdnů a 3, 6 a 12 měsíců. Primárním sledovaným ukazatelem byla změna bolesti kolena na vizuální analogové škále (VAS) po 6 měsících léčby. K dalším sledovaným ukazatelům patřily změny skóre dotazníků WOMAC (bolest, fyzická funkce) a Oxfordského skóre, spokojenost pacientů (vyjádřená opět na VAS) a kvalita života (měřená pomocí indexu EuroQoL-5D). V průběhu prvních tří měsíců léčby oběma látkami bylo patrné významné snížení bolesti na VAS. Po 6 měsících léčby (jakož i na konci sledování – po 12 měsících léčby) však byl u pacientů léčených hylanem G-F 20 pokles bolesti na VAS signifikantně větší než u nemocných léčených hyaluronátem sodným, u kterých se intenzita bolesti vracela k výchozí hodnotě (obrázek 1). Hylan G-F 20 tedy poskytoval po 6 i 12 měsících signifikantně vyšší úlevu od bolesti než hyaluronát sodný (v obou časových úsecích $p < 0,05$). Hylan G-F 20 byl účinnější než hyaluronát sodný také z hlediska ovlivnění bolesti (signifikantní rozdíl prokázán ve 3., 6. a 12. měsíci) i fyzické funkce (signifikantní rozdíl prokázán v 6. a 12. měsíci) podle dotazníku WOMAC (tabulka 3 a 4) a změn Oxfordského skóre (signifikantní rozdíl prokázán v 6. a 12. měsíci). Celková spokojenost s léčbou byla obecně vyšší u pacientů léčených hylanem G-F 20; u těchto nemocných došlo již po 6 týdnech terapie ke zlepšení kvality života, zatímco u pacientů léčených hyaluronátem sodným bylo zjištěno signifikantní zlepšení kvality života až ve 3. měsíci léčby. I v této studii byl hylan G-F 20 celkově dobře snášen – závažný nežádoucí účinek byl v souvislosti s jeho aplikací zaznamenán pouze u jednoho pacienta s osteoartrózou III. stupně (výrazná bolest, otok, zarudnutí a výpotek kolena, které však kompletně vymizely po 4 týdnech léčby nesteroidními antirevmatiky).

Přípravek Synvisc One se podává v jedné 6ml injekci. Jedná se o látku biologicky podobnou HA v synoviální tekutině ve zdravém kloubu, jež však má lepší mechanické vlastnosti. Slouží k náhradě a doplnění synoviální tekutiny

tabulka 3 Změna intenzity bolesti podle dotazníku WOMAC v průběhu 12měsíčního sledování (Podle 2)

Intenzita bolesti (WOMAC dotazník A)	Před aplikací injekce	Po 6 týdnech	Po 3 měsících	Po 6 měsících	Po 12 měsících
Hylan G-F 20	9,2	6,6 ($p = 0,04$)	3,8 ($p = 0,01$)	5,1 ($p = 0,02$)	5,8 ($p = 0,03$)
Hyaluronát sodný	8,8	8,4 ($p > 0,05$)	5,9 ($p = 0,04$)	8,3 ($p > 0,05$)	8,5 ($p > 0,05$)
Rozdíl mezi skupinami	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,02^*$	$p = 0,01^*$	$p = 0,007^*$

*rozdíly mezi skupinami po 3, 6 a 12 měsících léčby jsou statisticky významné

tabulka 4 Změna fyzické funkce podle dotazníku WOMAC v průběhu 12měsíčního sledování (Podle 2)

Fyzická funkce (WOMAC dotazník C)	Před aplikací injekce	Po 6 týdnech	Po 3 měsících	Po 6 měsících	Po 12 měsících
Hylan G-F 20	36,1	29,3 ($p > 0,05$)	17,7 ($p = 0,03$)	14,3 ($p = 0,02$)	15,0 ($p = 0,03$)
Hyaluronát sodný	34,7	28,6 ($p > 0,05$)	18,4 ($p = 0,04$)	27,9 ($p > 0,05$)	33,3 ($p > 0,05$)
Rozdíl mezi skupinami	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,02^*$	$p = 0,004^*$

*rozdíly mezi skupinami po 3, 6 a 12 měsících léčby jsou statisticky významné

především při gonartróze. Nejúčinnější je u pacientů, kteří postižený kloub aktivně a pravidelně používají. Mechanické působení se uplatňuje záhy po aplikaci, po několika dnech až týdnech dochází k viskoindukci. Tato léčba vede ke zmírnění bolesti a ke zlepšení hybnosti kloubu, ve studiích *in vitro* bylo též prokázáno, že hylan G-F 20 chrání chondrocyty před mechanickým a chemickým poškozením. Velmi důležité je správné nitrokloubní podání. Hylan G-F 20 nemá být injikován, pokud v dané končetině pacienta dojde k žilnímu nebo míznímu městnání, a nemá být aplikován ani do infikovaných nebo silně zanícených kloubů. Pokud je v kloubu přítomen objemný výpotek, je vhodné před aplikací hylanu G-F 20 provést jeho punkci. Kontraindikací podání hylanu G-F 20 je přecitlivělost na ptačí bílkoviny. Po aplikaci injekce se může objevit krátkodobá bolest nebo otok, tyto

projevy však mohou být způsobeny také nesprávnou, paraartikulární aplikací. Roztok hylanu G-F 20 je velmi viskózní, před aplikací je proto třeba dbát na výběr správné jehly. Jak již bylo uvedeno, účinek hylanu G-F 20 může přetrvávat po dobu jednoho roku i déle (dle našich zkušeností i 2–5 let). Příznivou zprávou je, že nově stanovená cena přípravku Synvisc One je srovnatelná s cenou ostatních roztoků HA a je přijatelná. K dalším výhodám patří jednorázová aplikace a dobrý bezpečnostní profil přípravku.

Literatura

- Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:113–9.
- Raman R, Dutta A, Day N, et al. Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee – a prospective randomized clinical trial. *Knee* 2008;15:318–24.