

## Použití chondroitin sulfátu při léčbě osteoartrózy

*V dubnu proběhla v Praze Klinická konference Revmatologického ústavu, jejímž stěžejním tématem byla osteoartróza (OA) a její terapie. OA je způsobená zatím dosud nezdůvodněnou nerovnováhou mezi úbytkem hyalinní chrupavky a její obnovou, kdy dochází zároveň k remodelaci subchondrální kosti. Na tyto procesy negativně reagují také okolní tkáně, pacienti trpí bolestmi a omezeným pohybem v kloubu. Tato choroba postihne téměř polovinu osob starších 65 let. Jednou z možných a účinných terapií je podávání chondroitin sulfátu. O přínosu a účinku této molekuly hovořil **prof. Xavier Chevalier** z Nemocnice Henri Mondor (Créteil; Francie).*

Chondroitin sulfát (CS) patří do skupiny glykosaminoglykanů, které se vážou na proteoglykany. „Ty jsou důležité nejen pro stavbu chrupavky – vychytávají zároveň i řadu růstových faktorů. CS je proto ohromně cenný při obnově jakéhokoliv poškození chrupavky“ vysvětluje úvodem X. Chevalier. Jako lék se ovšem CS vyskytuje v různých formách, které je třeba striktně rozlišovat. Při správné terapii se používá purifikovaný a nekontaminovaný, např. v USA je však CS volně dostupný, nemá potřebné farmakologické vlastnosti a postrádá tedy jakýkoliv léčebný efekt. Dalším důležitým aspektem při použití CS je jeho koncentrace. Pro dosažení požadovaného účinku je nutné najít dávku se správnou koncentrací CS. Pro představu X. Chevalier uvádí, že *in vitro* koncentrace 100–200 µg/ml přibližně odpovídá *in vivo* koncentraci 5–200 µg/ml CS. „Tato molekula projevila v *in vitro* studiích také chondroprotektivní účinek. To znamená, že pokud umístíme CS na chondrocyty, zvýší se produkce kolagenu 2 a proteoglykanů, a současně dochází k protizánětlivým reakcím. Nedávno bylo rovněž prokázáno, že se CS může podílet na poklesu kostní resorpce,“ dodává X. Chevalier.

### Pozitivní klinické dopady

Klinický dopad CS se posuzuje z hlediska bolesti a funkčnosti, a také z ohledem na progresi onemocnění. Zde se pak navíc hodnotí analgetický účinek a tzv. D-MARD efekt, tedy účinek „chorobu modifikujícího léku“ (disease-modifying antirheumatic drugs). Existuje ještě jedno důležité hledisko a tím je placebo efekt. V souvislosti s CS probíhá

mnoho debat o tomto psychoterapeutickém účinku, nicméně X. Chevalier zmiňuje bostonskou studii, jejíž výsledky potvrzují dosažení placebo efektu u chronických onemocnění při jakémkoliv typu podávání léku, tj. orální čilokální aplikace, a vzápětí pokládá otázku, proč dochází ke kontroverzím na téma placebo efektu. Odpovědí může být network-metaanalýza uveřejněná v *BMJ 2010;341:c4675*, která sledovala účinek 2 léků a placebo i přesto, že nebylo možné head-to-head srovnání. Autoři studie dospěli k závěru, že účinek CS, glukosaminu nebo kombinace obou účinných látek, je nízký a není tedy třeba CS předepisovat. Na tento závěr reagoval editor BMJ poznámkou, že nálezy autorů studie se zdají být nepřímo založené na jejich vlastních závěrech a nepřidávají tak na hodnotě zveřejněného článku.

K dispozici jsou však další nové poznatky o CS, které potvrzují jeho pozitivní přínos. Jako příklad X. Chevalier uvádí randomizovanou, placebem kontrolovanou studii (*Gabay C et al Arthritis & Rheumatism 2011; 63 (11): 3383-3391*), která sledovala účinek CS na bolestivou OA ruky při podání 800 mg CS a placebo po dobu 6 měsíců. V průběhu 4. měsíce docházelo k zásadnímu statistickému rozdílu ve prospěch CS.

Dostupné jsou také nové údaje z *Cochranovy databáze*, týkající se CS, a to na základě randomizovaných, kontrolovaných studií, které sledovaly celkem 4 962 pacientů léčených CS a 4 148 pacientů s placebem či jiným kontrolním lékem. Většina studií posuzovala účinek CS na OA kolene, několik z nich bylo zaměřeno na OA kyčle a ruky. Doba trvání studií se pohybovala od 1 roku do 3 let. „*Tyto údaje je ale třeba hodnotit opatrně, protože zahrnují použití CS různé kvality a produkce na různé typy OA, a jsou založené na celkových výsledcích studií. Obecně ale samozřejmě vidíme prospěšnost CS, přičemž jeho účinek je silnější u krátkodobých studií. To ale není překvapující. Pokud sledujeme výsledky dlouhodobého sledování, např. jedno- nebo dvouletého, primární účinek CS je chondroprotektivní, nikoliv analgetický*“ upozorňuje X. Chevalier. Závěry *Cochranovy databáze* hodnotí velmi pozitivně s tím, že CS samotný (nebo v kombinaci s glukosaminem) vykazuje lepší účinek než placebo, a to na zmírnění bolesti a zlepšení funkčnosti kloubů u pacientů s OA v krátkodobých studiích. To považuje za klinický významný výsledek podpořený i lepším bezpečnostním profilem CS ve srovnání s kontrolní látkou.

## **CS a nesteroidní léčba**

Studie, uveřejněná American College of Rheumatology (*ACR 2015 - Pelletier JP (950)*), srovnávala účinek podání CS v dávce 1200 mg (n = 97) s dávkou 200 mg celekoxibu (n = 97) po dobu 2 let. Na konci sledovaného období nebyl u obou léčiv shledán statistický rozdíl v hodnocení míry bolesti (podle VAS - Visual Analog Scale) a v hodnocení funkčnosti (podle indexu WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index). X. Chevalier je proto přesvědčen, že CS je naprosto bezpečný lék bez vedlejších účinků i při podání v délce 6 měsíců. Dlouhodobé předepisování SYSADOA je tak vhodnou terapií oproti nesteroidním antirevmatikům (NSA), u kterých k nemalému výskytu vedlejších účinků dochází.

Další studie, publikovaná v USA v letošním roce (*Hochberg M et al, Ann Rheum. Dis 2016: 7: 37-44*), je založena na sledování účinku nového typu SYSADOA – kombinace CS a glukosaminu (200 mg + 200 mg) ve srovnání celekoxibem (200 mg) a placebem. Autoři studie v závěru uvádějí, že kombinace CS a glukosaminu vykazuje dobrý bezpečnostní profil a u pacientů s bolestivou OA kolene je stejně účinná jako podávání celekoxibu. X. Chevalier navíc dodává: „*Není překvapením, že při krátkodobém podávání vycházejí výsledky studie ve prospěch celekoxibu. Při dlouhodobém podávání, v tomto případě 6 měsíců, již není v účinnosti obou látek pozorován žádný rozdíl. CS je ideální pro dlouhodobou léčbu pacientů, u kterých je třeba dosáhnout analgetického efektu, a kde je možné snížit spotřebu jiných léků, např. NSA*“.

GS je podle X. Chevaliera velmi zajímavá molekula také z hlediska její budoucnosti v oblasti obnovy chrupavky. V této souvislosti zmiňuje 3 studie (*Michel et al 2015, Sawitzke et al 2008, Kahan et al 2009*), všechny v délce trvání 2 roky a se stejným fenotypem pacientů (tj. bolestivá OA kolene). Ve smyslu sledování zúžení kloubní štěrbiny není výsledek nikterak dramatický, dosaženo bylo přibližně ročního zpomalení progresu. Mnohem zajímavější je ale výsledek týkající se rapidní progresu onemocnění. Přibližně u pětiny pacientů dochází k rapidní progresi, ale srovnávání jedinců v této skupině ukázalo, že ve skupině s CS je množství progresorů výrazně nižší. Při podání CS lze na rentgenových snímcích vysledovat lehké zpomalení zužování kloubní štěrbiny, ale tato látka vykazuje navíc i pozitivní vliv na zpomalení progresu OA kolene.

Účinek CS je viditelný rovněž při zobrazení magnetickou rezonancí (MR), díky níž můžeme sledovat chrupavku i její objem, a měřit velikost lézí kostní dřeně. Ze závěrů studie, porovnávající celkový objem chrupavky při podání CS a celekoxibu (*Olivier Bruyère, et al; Sem Arthritis Rheum 2014*) po dobu 1 roku a 2 let (v dávkách CS 1200 mg a celekoxibu 200 mg) vyplývá, že ve srovnání s celekoxibem lze při podání CS zachovat část objemu chrupavky. Nejen na rentgenových snímcích (ale i na MR) je jasné, že dlouhodobé podávání CS způsobuje „něco, co evidentně prospívá ochraně chrupavky“. *„V boji proti OA nedisponujeme příliš mohutným arzenálem, máme-li však v ordinaci pacienta s mechanickou bolestí, pak máme určitou výhodu v možnosti předepsání dlouhodobého SYSADOA, tedy CS s velmi dobrým bezpečnostním profilem – raději, než analgetika s řadou vedlejších účinků,“* konstatuje na závěr X. Chevalier.

**(red)**