Regulacja stanu zapalnego jako istotny element leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS)

Anita Bania

Specjalista medycyny sportowej

Definicja ChZS

Skojarzenie

- procesu niszczenia chrząstki stawowej,
- wtórnych zmian w nasadach kostnych oraz
- zapalenia błony maziowej,

prowadzące do uszkodzenia struktury i funkcji stawu oraz objawów bólowych.

Ból w chorobie zwyrodnieniowej

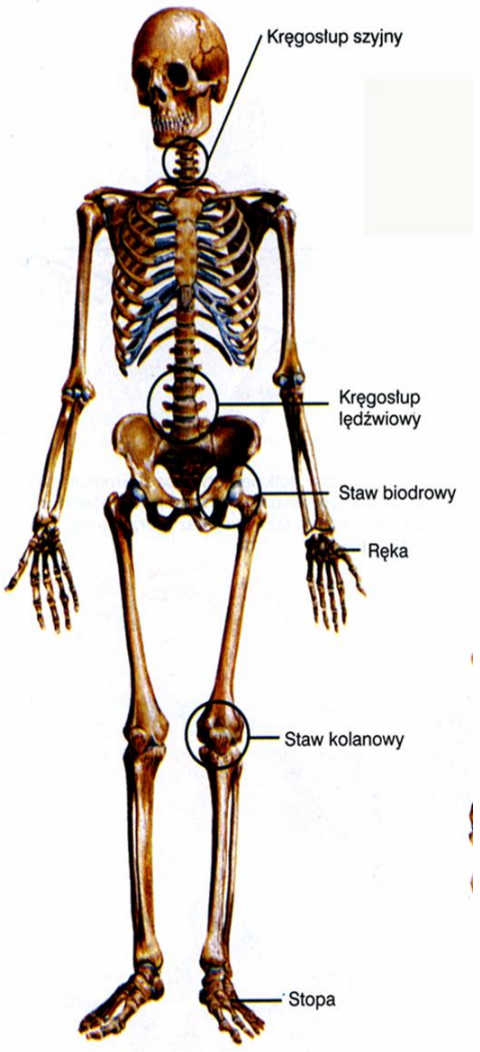
- jest zmienny pod względem lokalizacji i charakteru
- jest wyrazem zajęcia tkanek wewnątrzstawowych i/lub okołostawowych (więzadła, torebka stawowa, mięśnie)
- nie pochodzi z chrząstki, gdyż ta nie jest unerwiona

<u>W początkowym okresie ból</u>

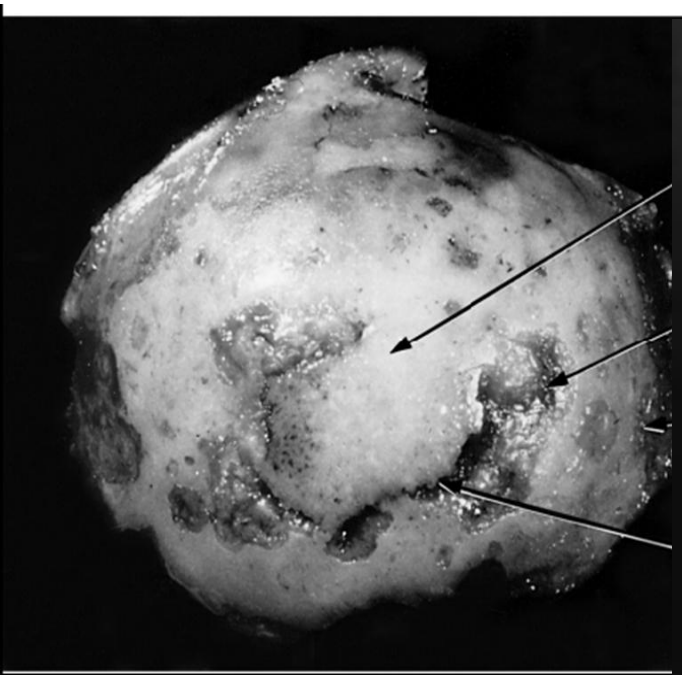
- pojawia się podczas ruchu
- zmniejsza się po odpoczynku
- ustępuje w spoczynku

Objawy kliniczne ChZS

- Ból
- Ograniczenie ruchomości stawu
- Trzeszczenie podczas ruchu - *crepitus*
- Wysięk stawowy
- Deformacja stawu i kończyny



ChZS - Progres choroby



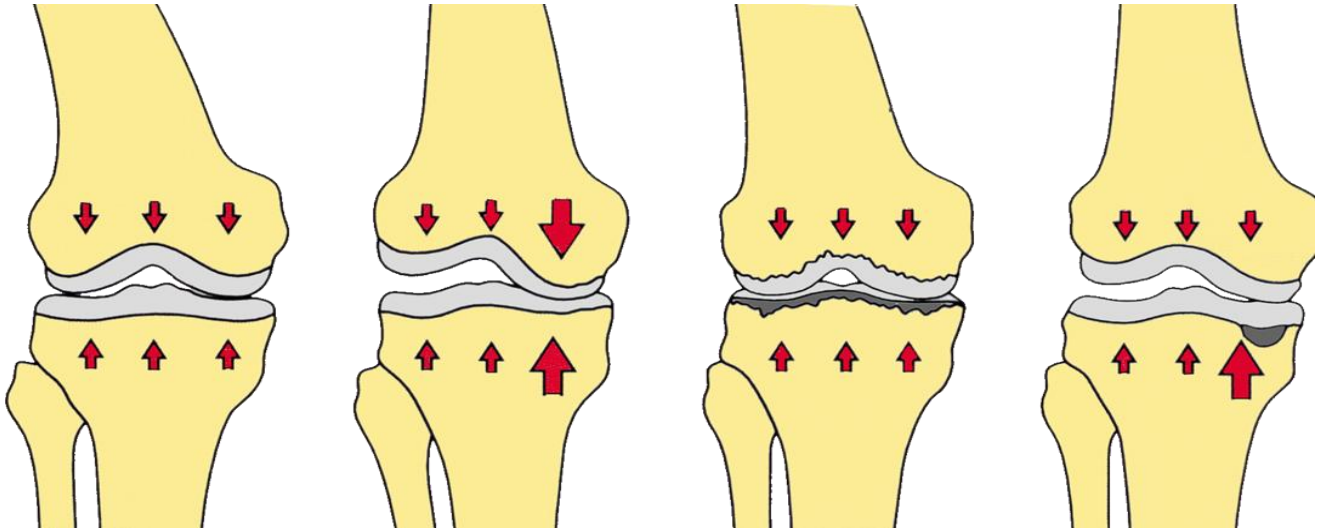
Miejscowy brak chrząstki stawowej

Przebudowa kości: sklerotyzacja warstwy podchrzęstnej

Przebudowa kości: tworzenie osteofitów

Epidemiologia ChZS

- Rzadko przed 40 r.ż.
- Po 75 r.ż. 85% populacji ma objawy kliniczne lub radiologiczne choroby
- Częstość występowania ChZS wzrasta z wiekiem



Obecne metody leczenia ChZS (bez i.a.)

LECZENIE	ZALETY	WADY
Doustne		
Acetaminophen (paracetamol)	▪ Łatwo dostępny i tani	▪ Słabo działa przeciwbólowo, nie działa p-zapalnie ▪ Ryzyko uszkodzenia wątroby ▪ Przedawkowanie możliwe z powodu dostępności OTC
Nie-selektywne NLPZ	▪ Średnio skuteczne	▪ Nie dla pacjentów z chorobami współistniejącymi ▪ Ryzyko gastrotoksyczności, kardiotoksyczności i nefrotoksyczności ▪ Nie zaleca się do nieprzerwanego długotrwałego leczenia
Selektywne NLPZ	▪ Skuteczność porównywalna do nie-selektywnych NLPZ ▪ Niższa GI toksyczność przy krótkotrwałym użytkowaniu	▪ Nie dla pacjentów z chorobami współistniejącymi ▪ Ryzyko gastrotoksyczności, kardiotoksyczności i nefrotoksyczności ▪ Nie zaleca się do nieprzerwanego długotrwałego leczenia
Opioidy	▪ Skuteczność szczególnie mocniejszych	▪ Toksyczności może spowodować odstąpienie od leczenia
Miejscowe		
Nie-selektywne NLPZ	▪ Podobna skuteczność do odpowiedników doustnych ▪ Znacznie mniejsze ryzyko DzNP ▪ Dla pacjentów z chorobami współistniejącymi	▪ Mogą powodować niepożądane reakcje skórne ▪ Brak dowodów skuteczności przy długotrwałym stosowaniu
Kapsaicyna	▪ Przeciwbólowa skuteczność	▪ Może powodować niepożądane reakcje skórne ▪ Uszkadza nerwy czuciowe ▪ Może zwiększać ryzyko owrzodzeń goleni w *diabetes mellitus*

Klasyczne, farmakologiczne podejście do leczenia zapalenia

- Zapalenie jest postrzegane jako choroba i wszystkie jego objawy powinny być redukowane.
- Niestety NLPZ blokują proces regulacyjny, który steruje własną aktywnością przeciwzapalną układu immunologicznego.
- Krótkoterminowe korzyści związane z działaniem NLPZ okazują się niewystarczające w stosunku do negatywnych aspektów ich działania w obszarze hamowania stanu zapalnego i zaburzania procesu gojenia.

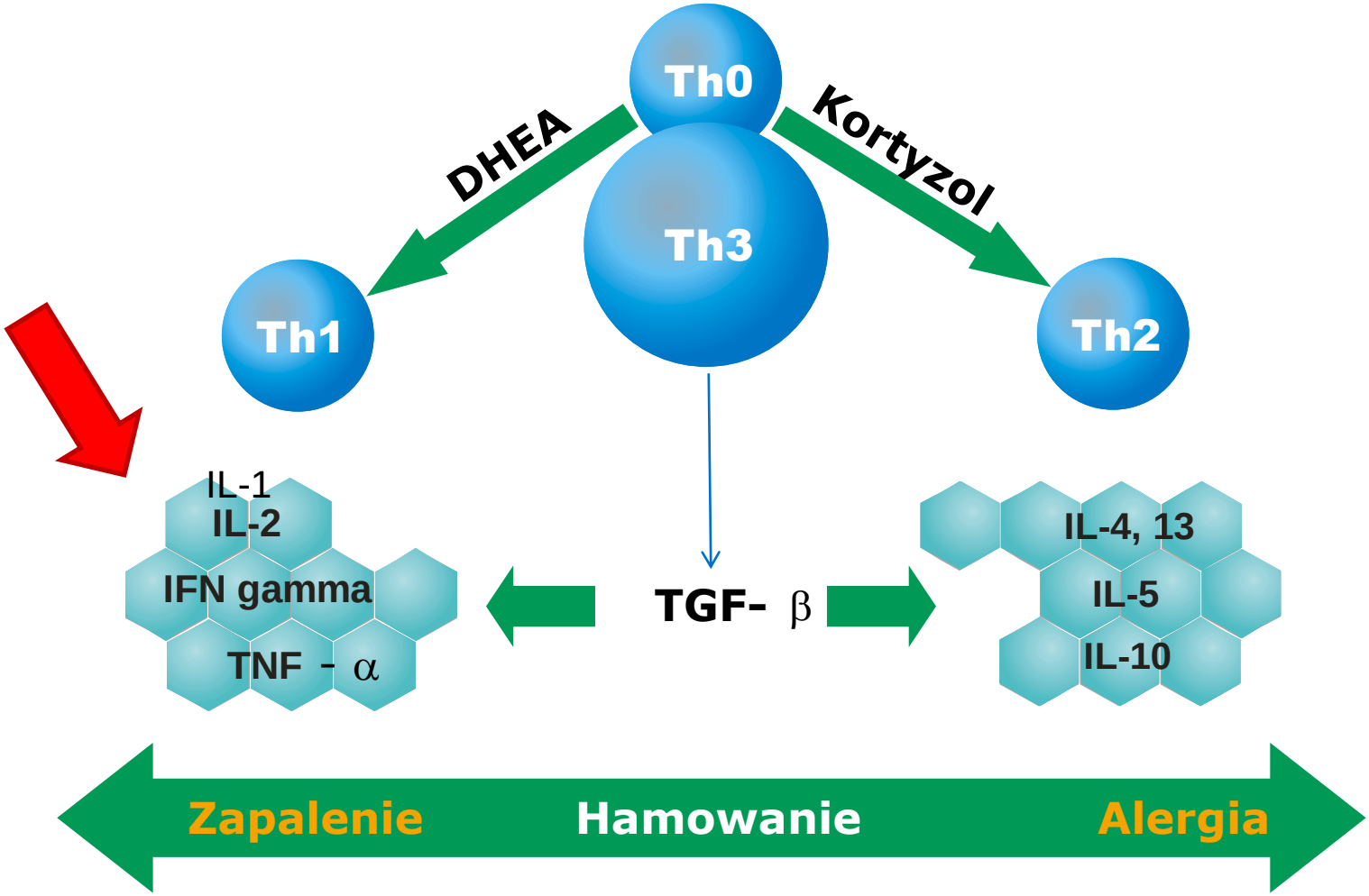
Czym jest zapalenie/stan zapalny?

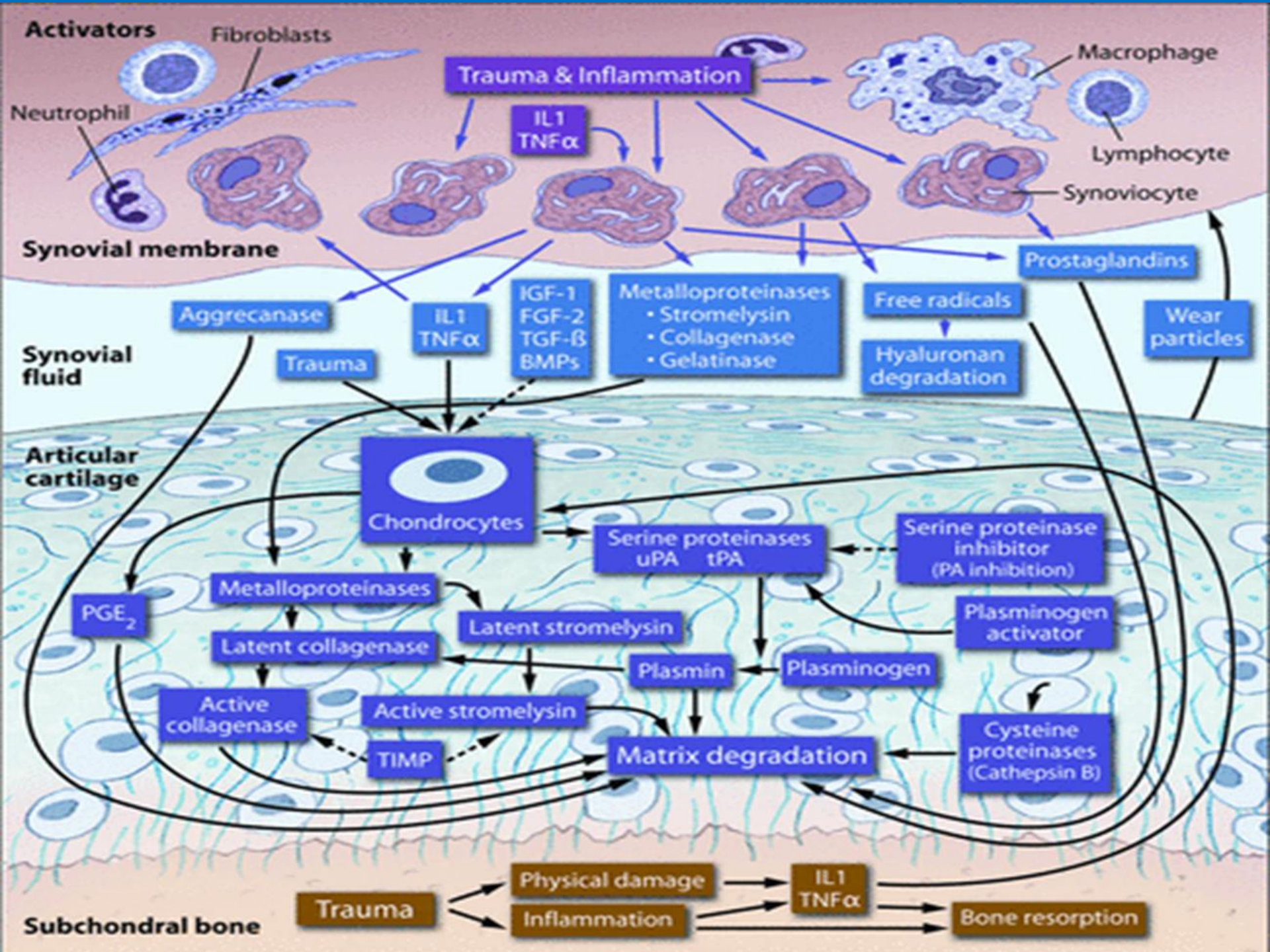
- Zapalenie jest przejawem biologicznie celowanych mechanizmów odpornościowych skierowanych przeciwko endogennym i egzogennym czynnikom.
- Układ immunologiczny jest autoregulacyjnym systemem obronnym naszego organizmu – stanowi pierwszą linię obrony.
- Rozwój stanu zapalnego stanowi drugą linię obrony.
- **W ChZS rozwija się stan zapalny przewlekły, który okresowo ulega zaostrzeniom.**

Stan zapalny

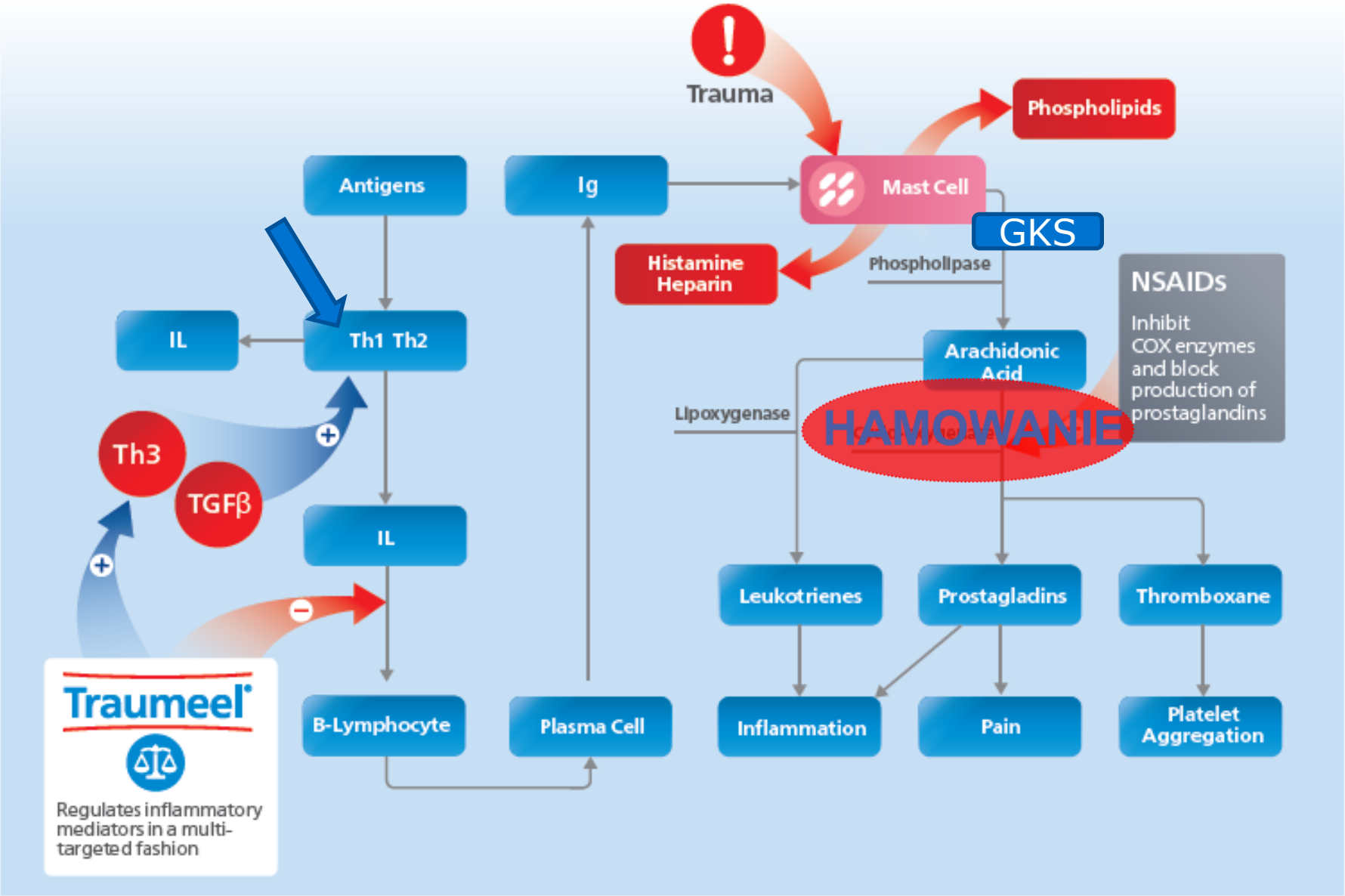
- Zapalenie jest sterowane poprzez różnorodne mediatory:
  - cytokiny tj.: interferony (np.: IFN-γ), interleukiny (np.: IL-1, IL-8) i chemokiny (TNF-α, TGF-β)
  - hormony (np.: DHEA, kortyzol)
- Istotnym jest podanie leku, który zadziała modulacyjnie na procesy regulacyjne organizmu, a nie tak jak NLPZ zablokuje je.

Immunologia procesu zapalnego

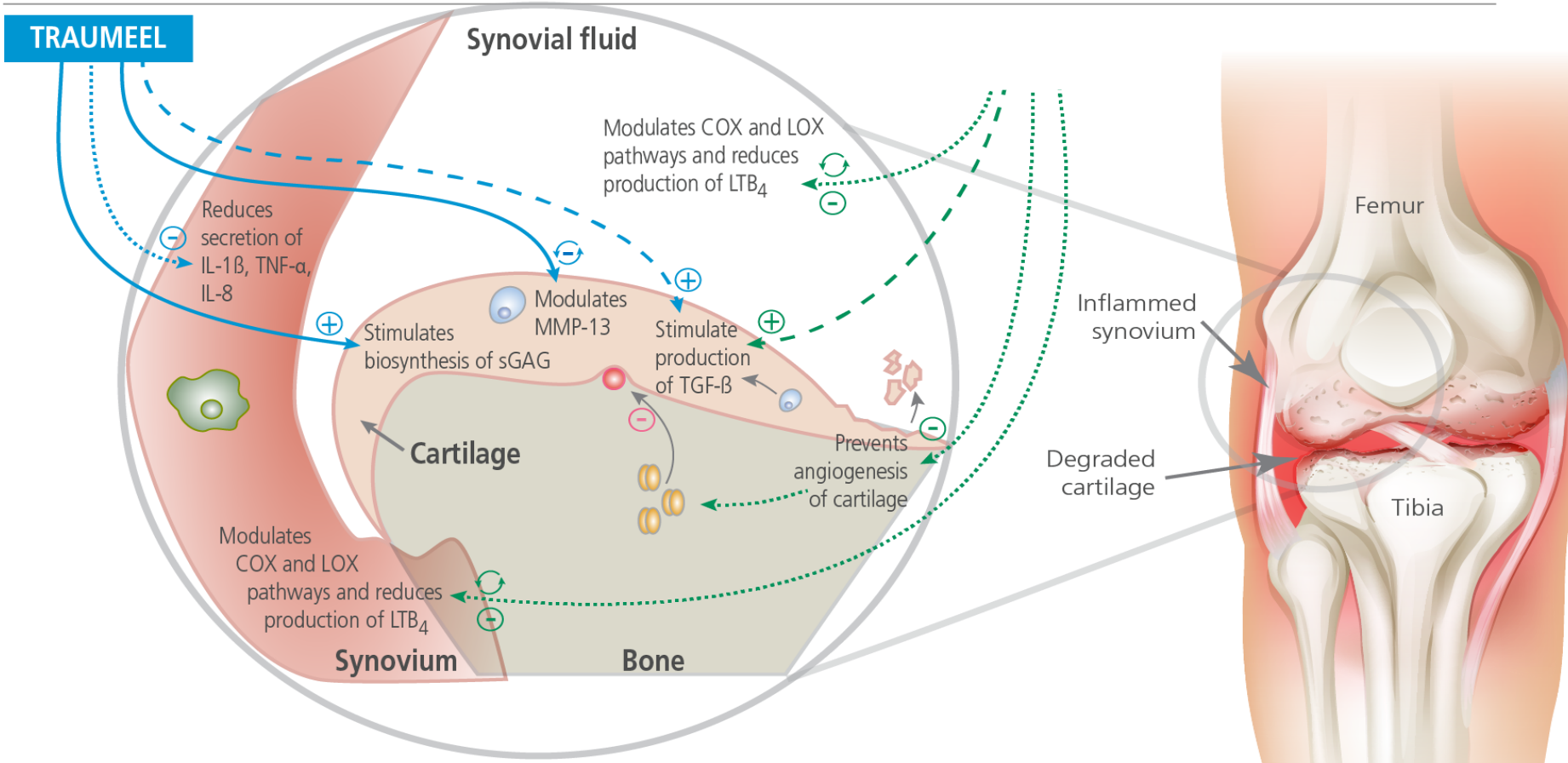



Activators
Fibroblasts
Neutrophil
Trauma & Inflammation
IL1
TNFα
Macrophage
Lymphocyte
Synoviocyte
Synovial membrane
Prostaglandins
Aggrecanase
IL1
TNFα
IGF-1
FGF-2
TGF-ß
BMPs
Metalloproteinases
• Stromelysin
• Collagenase
• Gelatinase
Free radicals
Hyaluronan degradation
Wear particles
Synovial fluid
Trauma
Articular cartilage
Chondrocytes
Serine proteinases
uPA tPA
Serine proteinase inhibitor
(PA inhibition)
Metalloproteinases
PGE2
Latent stromelysin
Plasminogen activator
Latent collagenase
Plasmin
Plasminogen
Active collagenase
Active stromelysin
TIMP
Matrix degradation
Cysteine proteinases
(Cathepsin B)
Subchondral bone
Trauma
Physical damage
Inflammation
IL1
TNFα
Bone resorption

Regulacja zapalenia *versus* hamowanie zapalenia (GKS, NLPZ)



Traumeel S działa na sieć biochemicznych markerów zapalenia w ChZS



Reduction/prevention
Stimulation
Modulation
Chondrocyte
Macrophage
VEGF
Blood vessel

Reduces inflammatory response and pain
Cartilage protection and repair
Reduces inflammatory response and pain and cartilage protection and repair

1. Porozov S, et al. *Clin Dev Immunol*. 2004;11:143–149. 2. Heine H, et al. *Biomed* Ther. 1998;224–226. 3. Jäggi R, et al. *Inflamm Res*. 2004;53:150–157. 4. Tunón H, et al. *J Ethnopharmacol*. 1995;48:61–76. 5. Basini G, et al. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1095:371–376. 6. Basini G, et al. *Biofactors*. 2007;29:11–18. 7. Seilheimer B, et al. *Eur J Integr Med*. 2009;1:252–253.

Traumeel S w procesie zapalnym

- Udowodniono, iż Traumeel S silnie hamuje IL-1β ▼, TNF-α ▼ i IL –8 ▼, NF-κβ ▼ [1]
- IL- 1β i TNF-α są cytokinami prozapalnymi, wykazują silne działanie antagonistyczne w stosunku do kortyzolu
- NF-κβ jest kompleksem jądrowych czynników transkrypcyjnych, który migruje do jądra komórkowego i oddziałuje na specyficzne [2] geny stymulując uwalnianie prozapalnych cytokin IL-1 oraz TNF-α
- Asteracea (*Arnica montana* – helenalina, zaliczana do laktonów seskwiterpenowych, z gr. flawonoidów) zawarte w Traumeelu S hamują migrację NF-κβ
- Traumeel S stymuluje wydzielania TGF-β ▲ ▲

1) Porozov S, Cahalon L Weiser M, Branski D, Lider O, Oberbaum M.,Inhibition of IL-1β and TNF alpha Secretion from Resting and Activated Human Immunocytes by Homeopathic Medication Traumeel S. Clinical & Developmental Immunology. 2004;11(2): 143-149.

2) G. St. Laurent, M.Tackett, T.McCaffrey, P. Kaprano; Deep Seequencing Transcriptome Analysis of Traumeel Therapeutic Action in Wound Healing; Annals of the Rheumatic Diseases 2013; vol 72: Supp 3; The Eular Journal, Spain, 12-15 June 2013.

Traumeel®

Wielotorowe działanie Traumeelu S w ChZS

1. Modulowanie zapalenia i 2. redukcja bólu

- ✓ Stymuluje produkcję TGF-β i hamuje syntezę większości prozapalnych mediatorów[1]
- ✓ Redukuje sekrecję wczesnych prozapalnych mediatorów: TNF-α, IL-1 i IL-8 redukując ostry stan zapalny[2]

3. Ochrona chrząstki stawowej

- ✓ Opóźnia proces degradacji chrząstki stawowej[8,9,10]
- ✓ Stymuluje produkcję przeciwzapalnego TGF-β, modulując degradację chrząstki stawowej, polepsza żywotność chondrocytów[1,9,11]
- ✓ Hamuje MMP-13 chroniąc chrząstkę stawową[9]
- ✓ Nasila eliminację obrzęku, rekonstrukcję tkanek i proces gojenia[12,13]

1. Heine H, et al. *Biomed Ther*. 1998;16:224–226. 2. Porozov S, et al. *Clin Dev Immunol*. 2004;11:143–149. 3. Jäggi R, et al. *Inflamm Res*. 2004;53:150–157. 4. Tunón H, et al. *J Ethnopharmacol*. 1995;48:61–76. 5. Leone S, et al. *Curr Top Med Chem*. 2007;7:265–275. 6. Basini G, et al. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1095:371–376. 7. Basini G, et al. *Biofactors*. 2007;29:11–18. 8. Heine H, et al. *Ärztezeitschrift Naturheilverfahren*. 2002;43:96–104. 9. Seilheimer B, et al. *Eur J Integr Med*. 2009;1:252–253. 10. Schmolz M. *Biol Medicine*. 2000;29:31–34. 11. Weh L, et al. *Biol Ther*. 1990;8:91–93. 12. Lussignoli S, et al. *Complement Ther Med*. 1999;7:225–230. 13. Conforti A, et al. *Biomed Ther*. 1997;15:28–31.

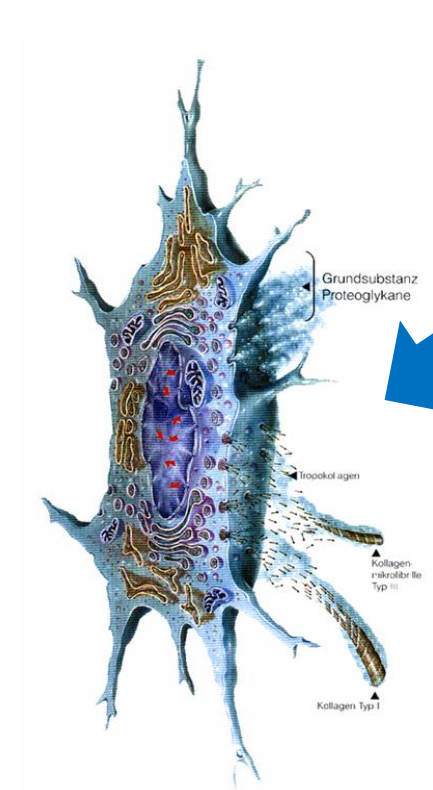
Stan zapalny i procesy naprawcze

IL-1
IL-6
TNF-α

Metaloproteinazy

Zapalenie i rozpad tkanek

Niszczenie tkanek



fibroblast

Traumeel S

TGF-β

Inhibitory metaloproteinaz

Naprawa uszkodzonego kolagenu; PG, GAG

↑Gojenie się tkanek

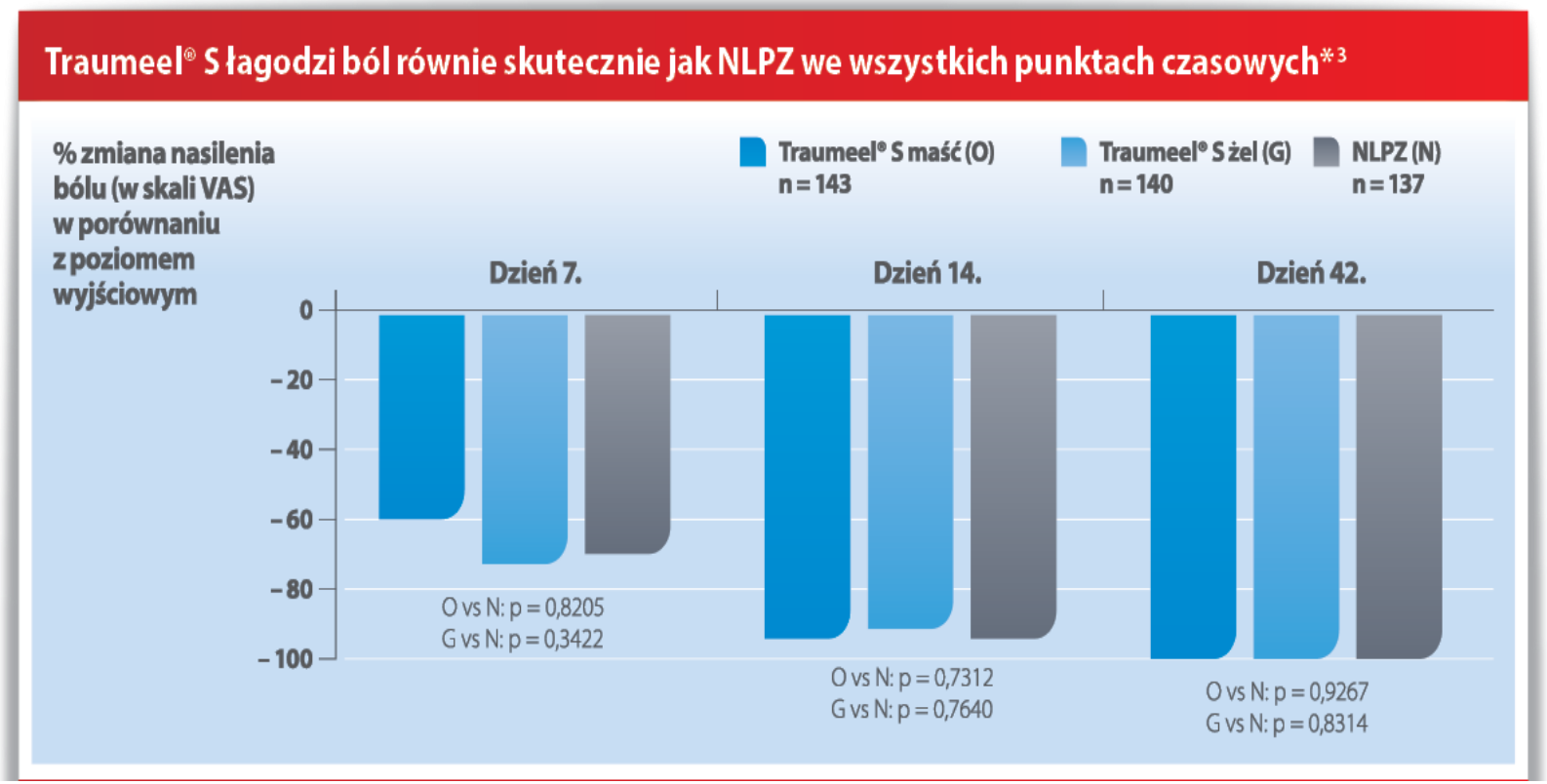
Traumeel S

Ewolucja procesu zapalnego

IL = interleukina; **TGF** (transforming growth factor) = transformujący czynnik wzrostu;
TNF (tumor necrosis factor) = czynnik martwicy nowotworów

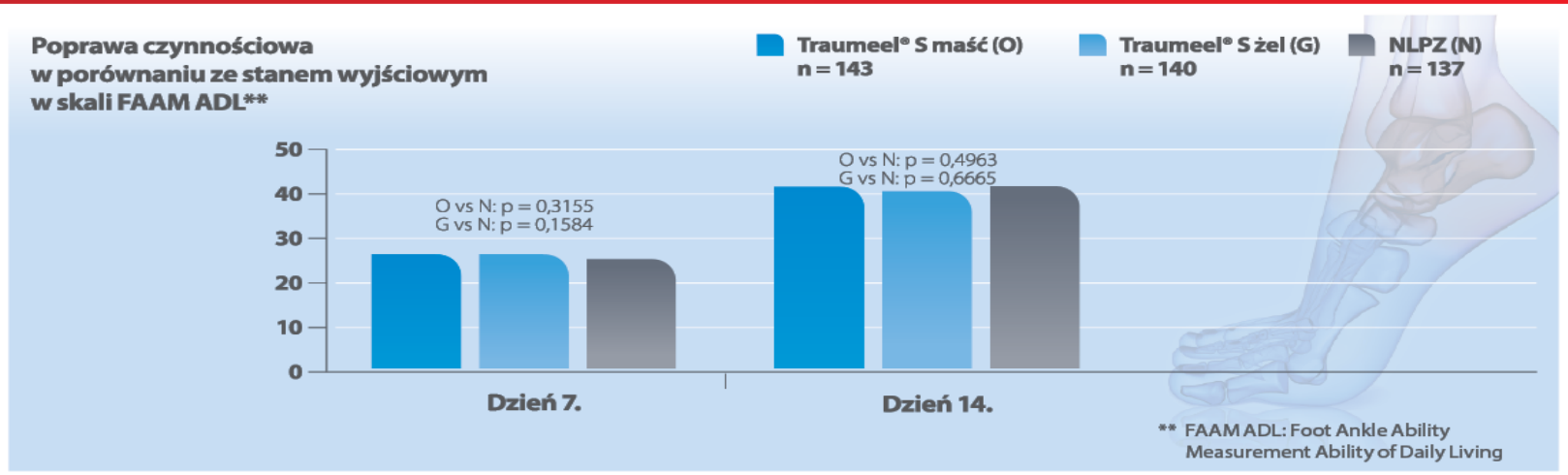
Traumeel®

Traumeel S® **zmniejsza ból** równie skutecznie jak NLPZ

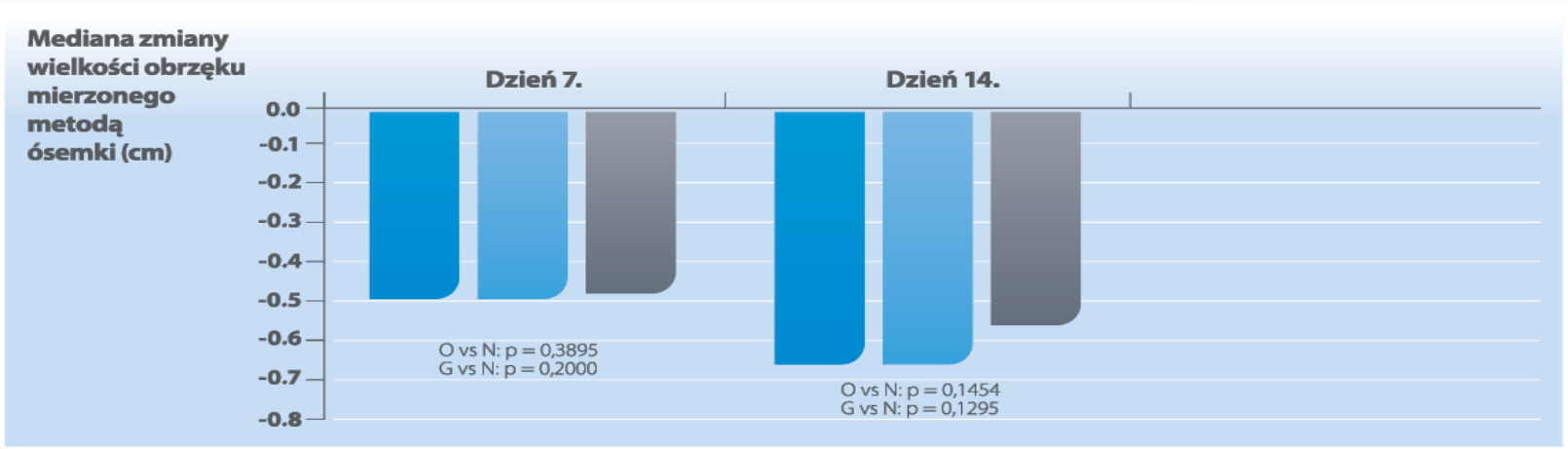


Traumeel S® **poprawia funkcję stawów** oraz **zmniejsza obrzęk** równie skutecznie jak NLPZ

Traumeel® S przywraca prawidłową sprawność stawu równie szybko, jak NLPZ



Traumeel® S zmniejsza obrzęki stawu równie skutecznie, jak NLPZ



Opracowano na podstawie: Gonzalez de Vega et al. 2013

Traumeel S – synergia 14 substancji aktywnych

Substancje aktywne	
Achillea millefolium	*Krwawnik pospolity*
Aconitum napellus	*Tojad mocny*
Arnica montana	*Arnika górska*
Atropa belladonna	*Pokrzyk wilcza jagoda*
Bellis perennis	*Stokrotka pospolita*
Calendula officinalis	*Nagietek lekarski*
Matricaria recutita	*Rumianek pospolity*
Echinacea angustifolia	*Jeżówka wąskolistna*
Echinacea purpurea	*Jeżówka purpurowa*
Hamamelis virginiana	*Oczar wirginijski*
Hepar sulfuris	*Trójsiarczek potasowy*
Hypericum perforatum	*Dziurawiec zwyczajny*
Mercurius solubilis Hahnemanni	*Azotan rtęci*
Symphytum officinale	*Żywokost lekarski*

Traumeel S ® vs NLPZ

	Traumeel S	NLPZ
Działanie przeciwzapalne	Tak	Tak
Regulacja procesu zapalnego	**Tak**	**Nie**
Działanie przeciwbólowe	Tak	Tak
Skuteczność potwierdzona naukowo	Tak	Tak
Gastrotoksyczność	**Nie**	**Tak**
Interakcje z innymi lekami	**Nie**	**Tak**
Działanie immunosupresyjne	**Nie**	**Tak**
Wydłużenie się czasu gojenia	**Nie**	**Tak**
Zatrzymywanie sodu i wody w organizmie	**Nie**	**Tak**

Traumeel S ® jest bezpieczny i łatwy w użyciu
u wielu różnych pacjentów

NLPZ	Traumeel® S
Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z grupy wysokiego ryzyka **NLPZ** wywołują zależne od dawki działania niepożądane, które ograniczają ich zastosowanie u osób w podeszłym wieku i u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka[8-12]	**Traumeel® S** jest dobrze tolerowany[13,14]
Pacjenci, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania leku **NLPZ** mają dobrze znane działania gastrotoksyczne, kardiotoksyczne, nefrotoksyczne i hepatotoksyczne[8-12]	**Traumeel® S** cechuje się wysokim profilem bezpieczeństwa[3,14]
Pacjenci ze schorzeniami układu mięśniowo-szkieletowego Coraz liczniejsze dowody wskazują na to, że **NLPZ** w sposób niepożądany wpływają na proces gojenia tkanki kostnej i tkanek miękkich, w tym mięśni, więzadeł i ścięgien[15-20]	**Traumeel® S** pobudza wiele procesów przyspieszających powrót do zdrowia, na które NLPZ nie mają wpływu[2,6,7]
Pacjenci stosujący inne leki **NLPZ** wchodzą w interakcje z wieloma lekami, co może ograniczać ich zastosowanie[8-12], szczególnie lekami kardiologicznymi, przeciwnadciśnieniowymi, diuretykami	**Traumeel® S** nie wchodzi w interakcje z innymi lekami[13,14]

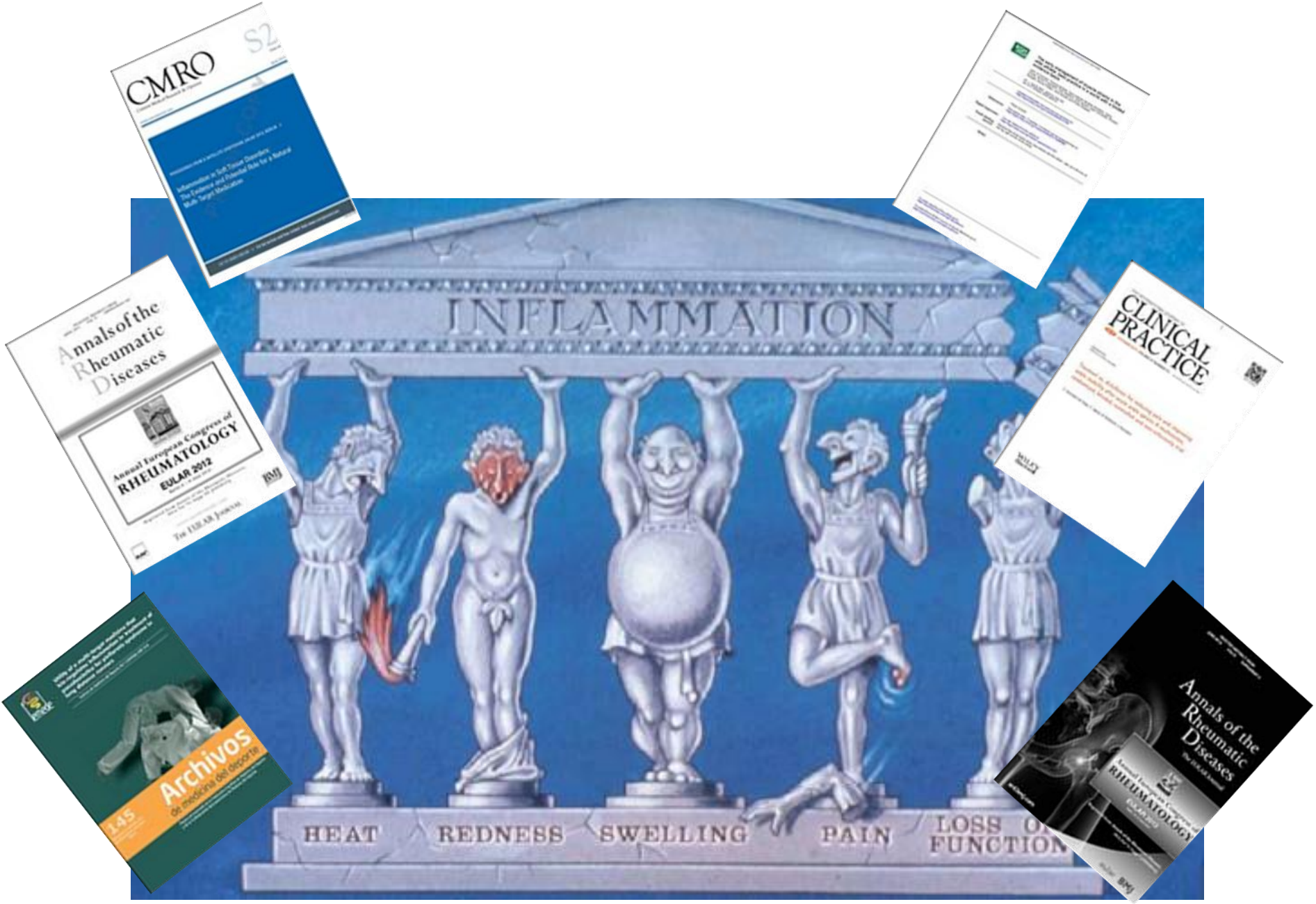
NAJWAŻNIEJSZE FAKTY

W przeciwieństwie do NLPZ **Traumeel® S** może być stosowany u wszystkich pacjentów, bez obawy o bezpieczeństwo lub interakcje z innymi lekami

ChZS współistnieje z innymi schorzeniami

Połączenie leków	Mechanizm interakcji
NLPZ – NLPZ	• „efekt pułapowy" NLPZ: brak silniejszego działania przeciwbólowego przy zwiększaniu dawki lub kojarzeniu różnych NLPZ przy zwiększonym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych
NLPZ – kwas acetylosalicylowy w dawkach kardioprotekcyjnych	• NLPZ zmniejszają powodowany przez aspirynę efekt antyagregacyjny (przeciwpłytkowy), a tym samym zmniejszają kardioprotekcyjne działanie aspiryny
NLPZ – leki przeciwpłytkowe (np. tiklopidyna, klopidogrel)	• nasilenie działania doustnych leków przeciwpłytkowych poprzez hamowanie syntezy protrombiny i tromboksanu przez NLPZ
NLPZ – diuretyki pętlowe	• interakcje związane bezpośrednio z mechanizmem działania diuretyków pętlowych, które przez stymulowanie wytwarzania prostaglandyn i rozszerzenie naczyń krwionośnych zwiększają przepływ nerkowy, diurezę oraz bezpośrednie zahamowanie transportu elektrolitów w części wstępującej pętli nefronu
NLPZ – inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany	• zahamowanie przez NLPZ syntezy prostaglandyn rozszerzających naczynia, które odbywa się głównie przy udziale COX-1
NLPZ – β-adrenolityki	• hamowanie uwalniania reniny oraz syntezy prostacykliny przez NLPZ zmniejsza skuteczność β-adrenolityków
NLPZ – doustne leki przeciwcukrzycowe (pochodne sulfonylomocznika)	• większość NLPZ w wysokim stopniu – 90% – wiąże się z białkami osocza krwi, wypierając tym samym z tych połączeń inne leki; skutkuje to wzrostem frakcji wolnej leków wypieranych przez NLPZ (np. pochodnych sulfonylomocznika) i nasileniem działania leków wyparłych z połączeń białkowych

Traumeel®


CMRO
S2
Annals of the Rheumatic Diseases
Annual European Congress of RHEUMATOLOGY
EULAR 2012
CLINICAL PRACTICE
Archivos de medicina del deporte
145
Annals of the Rheumatic Diseases
RHEUMATOLOGY
INFLAMMATION
HEAT
REDNESS
SWELLING
PAIN
LOSS OF FUNCTION

Dziękuję za uwagę